

Université de Montréal

**Nouvelles méthodologies de synthèse pour la création  
de liens carbone-azote par voie nucléophile et électrophile**

*Par*

Gary Mathieu

Département de chimie

Faculté des Arts et des Sciences

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

Avril 2023

© Gary Mathieu, 2023

Université de Montréal

Département de chimie, Faculté des Arts et des Sciences

---

*Cette thèse intitulée*

**Nouvelles méthodologies de synthèse pour la création  
de liens carbone-azote par voie nucléophile et électrophile**

*Présenté par*

**Gary Mathieu**

*A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes*

**André B. Charette**

Président-rapporteur

**Hélène Lebel**

Directeur de recherche

**Samy Cecioni**

Membre du jury

**Sophie Rousseaux**

Examineur externe

## Résumé

Ce manuscrit décrit des travaux de doctorat qui ont été réalisés sur le thème de la formation de liens carbone-azote. Ceux-ci s'inscrivent dans deux projets différents : le développement d'un procédé d'amination par substitution nucléophile en chimie en flux continu, et le développement d'un nouveau réactif pour le transfert d'une hydroxylamine électrophile, ainsi que son application dans une réaction de couplage croisé.

La substitution nucléophile est aujourd'hui encore l'une des transformations les plus directes pour former un lien carbone-azote. Cependant, la formation de produits secondaires polyalkylés est souvent observée, ce qui limite considérablement l'intérêt pratique de cette approche. Lors de travaux réalisés dans notre groupe de recherche sur la substitution nucléophile d'halogénures avec l'ammoniac en solution aqueuse, l'utilisation de la chimie en flux continu s'est avérée être une solution pour réduire la formation de ces sous-produits. En tirant bénéfice des précédents résultats, nous avons pu étendre ce procédé à l'utilisation de la méthylamine en solution aqueuse pour effectuer la substitution nucléophile de mésylates, pour obtenir des amines secondaires présentes dans les molécules biologiquement actives. L'emploi d'un sulfonate a permis d'augmenter la productivité du procédé et son caractère « vert », ainsi que de diminuer le temps de résidence de la réaction. La synthèse des mésylates a aussi été développée en flux continu, ce qui a permis de combiner les étapes de mésylation et d'amination dans un procédé en ligne. Finalement, ces procédés ont été appliqués à la synthèse d'un API : la Diphénylhydramine (Bénadryl).

Les dérivés d'hydroxylamines sont très utilisés en synthèse organique comme réactifs d'aminations électrophiles pour former des liens carbone-azote. Leur réactivité est alors basée sur le clivage du lien azote-oxygène en présence d'un catalyseur métallique, ce qui rend impossible le transfert d'un motif d'hydroxylamine dans son intégralité. L'émergence de la chimie des iodes (III) hypervalents a permis de concevoir et synthétiser un nouveau réactif électrophile capable de transférer ce motif d'hydroxylamine sans briser le lien N-O. Ce réactif, stable et facile à préparer, peut être utilisé dans une réaction de couplage croisée catalysée par un complexe de

cuivre pour préparer des *N*-arylhydroxylamines à partir d'acides boroniques. Cette transformation est compatible avec de nombreux groupements fonctionnels et peut aussi être utilisée pour effectuer la fonctionnalisation de molécules plus complexes. L'utilité des *N*-arylhydroxylamines en synthèse organique a été mise en avant au moyen d'une série de post-fonctionnalisations. Enfin, des études mécanistiques théorique et expérimentale ont permis de proposer un cycle catalytique pour cette transformation impliquant une étape d'addition oxydante de l'iode (III) hypervalent avec le cuivre.

**Mots-clés** : amines, flux continu, méthylation, hydroxylamine, iode (III) hypervalent, catalyseur de cuivre, couplage croisé, acide boronique, amination électrophile



## Abstract

This manuscript describes the thesis work performed in the area of carbon-nitrogen bond formation. This work is divided into two parts: the development of a continuous flow nucleophilic substitution amination process and the development of a new electrophilic hydroxylamine transfer reagent and its application in a cross-coupling reaction.

Nucleophilic substitution remains one of the most direct transformations to create a carbon-nitrogen bond. However, the practical interest of this approach is limited by the formation of polyalkylated by-products. In our previous work on the nucleophilic substitution of alkyl halides with ammonia, we found out that the use of continuous flow chemistry, which allows rapid reactions due to excellent heat transfer, reduced the formation of these by-products. Taking advantage of these results, we were able to extend this process to the use of aqueous methylamine solution to perform the substitution of alkyl mesylates to obtain secondary amines, which are very common in biologically active molecules. The productivity of the amination process and its “green” character were increased by the use of alkyl mesylates, as well as the residence time. The synthesis of mesylates has also been developed in continuous flow, allowing mésylation and amination to be combined in an in-line process. Finally, mesylation and amination processes were applied to the production of diphenylhydramine (Benadryl).

Hydroxylamine derivatives are well-established nitrogen precursors that undergo various transition metal-catalyzed transformations via the cleavage of the nitrogen-oxygen bond, which prevents the complete transfer of an electrophilic hydroxylamine moiety. However, the design and synthesis of an electrophilic reagent capable of transferring a hydroxylamine moiety without N-O cleavage has been made possible by the use of hypervalent iodine (III) chemistry. The new reagent is stable and easy to prepare, and undergoes a copper-catalyzed cross-coupling reaction with boronic acids to produce *N*-arylhydroxylamines. This reagent can be used for late stage functionalization and is compatible with many functional groups. A series of post-functionalizations have also demonstrated the usefulness of *N*-arylhydroxylamines in organic synthesis. Finally, a catalytic cycle for this transformation involving an oxidative addition of the

hydroxylamine hypervalent iodine reagent to the copper has been proposed through experimental and DFT studies.

**Keywords** : amines, continuous flow, mesylation, hydroxylamine, hypervalent iodine (III), copper catalyst, cross-coupling, boronic acid, electrophilic amination

# Table des matières

Résumé.....	3
Abstract .....	5
Table des matières.....	7
Liste des tableaux .....	13
Liste des figures .....	14
Liste des sigles et abréviations .....	21
Remerciements.....	27
<b>Chapitre 1 Synthèse de <i>N</i>-alkylamines en chimie en flux continu.....</b>	<b>30</b>
1.1 Généralités sur les amines .....	30
1.1.1 Les <i>N</i> -alkylamines dans les composés biologiquement actifs.....	31
1.1.2 Méthodes de synthèse des <i>N</i> -alkylamines.....	32
1.1.2.1 La substitution nucléophile.....	32
1.1.2.2 La synthèse de Gabriel .....	34
1.1.2.3 L'amination réductrice .....	36
1.1.2.4 Autres méthodes.....	38
1.2 Introduction à la chimie en flux continu .....	42
1.2.1 Description d'un montage classique.....	42
1.2.2 Notions de chimie en flux continu .....	43
1.2.3 Avantages et inconvénients de la chimie en flux continu.....	43
1.3 Présentation du projet de recherche.....	45
1.3.1 Mise en contexte .....	45
1.3.2 Objectifs de recherche .....	47
1.4 Substitution nucléophile d'halogénures avec l'hydroxylamine .....	48
1.4.1 Généralités sur l'hydroxylamine .....	48
1.4.2 Préparation des <i>N</i> -alkylhydroxylamines .....	48

1.4.3	Optimisation de la réaction de substitution nucléophile avec l'hydroxylamine ...	51
1.4.3.1	Effet de la température.....	52
1.4.3.2	Choix du solvant d'extraction .....	53
1.4.4	Étendue de la réaction d'amination avec l'hydroxylamine.....	54
1.4.5	Conclusions et perspectives.....	56
1.5	Substitution nucléophile de mésylates avec la méthylamine.....	56
1.5.1	Précédents dans la littérature.....	57
1.5.2	Substitution nucléophile d'halogénures avec la méthylamine .....	58
1.5.3	Propriétés et avantages des mésylates.....	59
1.5.4	Mésylate d'alcools en chimie en flux continu .....	60
1.5.4.1	Précédent dans la littérature .....	61
1.5.4.2	Optimisation de la réaction de mésylation d'alcool en flux continu.....	61
1.5.4.3	Étendue réactionnelle de la mésylation d'alcools en flux continu.....	66
1.5.4.4	Montée en échelle .....	67
1.5.5	Amination de mésylates avec la méthylamine .....	68
1.5.5.1	Optimisation de la réaction de substitution de mésylates avec la méthylamine 68	
1.5.5.2	Étendue de la réaction de substitution de mésylate .....	71
1.5.5.3	Ouverture d'époxyde avec la méthylamine .....	73
1.5.5.4	Montée en échelle de la réaction d'amination de mésylate.....	73
1.5.6	Procédé en ligne de la réaction de mésylation et d'amination.....	74
1.5.6.1	État stationnaire.....	74
1.5.6.2	Description du montage et résultats.....	76
1.5.7	Traitement en ligne de la réaction de substitution nucléophile .....	78
1.6	Application des méthodologies de mésylation et d'amination à la synthèse de la Diphénylhydramine .....	80
1.6.1	Précédents dans la littérature.....	80
1.6.2	Analyse rétrosynthétique de la Diphénylhydramine .....	80
1.6.3	Synthèse des précurseurs en <i>batch</i> .....	81

1.6.4	Étape de méthylation en flux continu.....	81
1.6.4.1	Optimisation de l'étape de méthylation.....	81
1.6.4.2	Montée en échelle.....	84
1.6.5	Étape d'amination avec la diméthylamine.....	85
1.6.5.1	Optimisation de l'étape d'amination.....	85
1.6.5.2	Montée en échelle.....	89
1.7	Conclusions.....	90
<b>Chapitre 2</b>	<b>Introduction sur les iodes hypervalents.....</b>	<b>91</b>
2.1	Mise en contexte et objectifs de recherche.....	91
2.2	Généralités sur l'iode.....	93
2.3	Généralités sur les iodes hypervalents.....	94
2.3.1	Classification et nomenclature.....	94
2.3.2	Le lien hypervalent et la géométrie.....	95
2.4	Principes généraux sur la réactivité des $\lambda^3$ -iodanes.....	96
2.4.1	Échange de ligands.....	97
2.4.2	Élimination réductrice.....	98
2.4.2.1	Élimination réductrice avec substitution.....	98
2.4.2.2	Élimination réductrice avec oxydation (ou $\beta$ élimination).....	99
2.4.2.3	Élimination réductrice avec réarrangement.....	100
2.4.3	Clivage homolytique.....	100
2.5	Les iodes hypervalents possédant un lien azote-iode.....	101
2.5.1	Réactif avec un lien azoture-iode.....	102
2.5.2	Réactif avec un lien imine-iode.....	107
2.5.3	Avec un lien carbazole-iode.....	108
2.5.4	Avec un lien amine-iode.....	109
2.6	Objectifs du projet de recherche.....	110
<b>Chapitre 3</b>	<b>Synthèse d'un nouveau réactif d'iode hypervalent pour le transfert d'une hydroxylamine électrophile.....</b>	<b>111</b>
3.1	Design du réactif.....	111

3.1.1	La partie iodée .....	111
3.1.2	La partie hydroxylamine.....	112
3.2	Préparation des précurseurs d'iodes (III) hypervalents .....	114
3.2.1	Précurseurs de type benziodoxolone.....	114
3.2.2	Précurseurs de type benziodoxole.....	115
3.3	Processus de l'échange de ligands.....	116
3.4	Échange de ligands avec des hydroxylamines cycliques protégées.....	117
3.4.1	Cycle à six chaînons.....	117
3.4.1.1	Préparation de l'hydroxylamine protégée .....	117
3.4.1.2	Couplages avec les précurseurs d'iodes (III) hypervalents.....	118
3.4.1.3	Test de réactivité.....	121
3.4.2	Cycle à cinq chaînons .....	122
3.4.2.1	Préparation des hydroxylamines protégées .....	122
3.4.2.2	Criblage avec les précurseurs d'iodes (III) hypervalents .....	124
3.4.2.3	Test de réactivité.....	126
3.4.2.4	Perspectives pour les cycles à cinq chaînons .....	127
3.5	Échange de ligands avec des hydroxylamines acycliques protégées .....	128
3.5.1	Criblage avec les précurseurs d'iodes (III) hypervalents .....	129
3.5.1.1	Hydroxylamines dissymétriques .....	129
3.5.1.2	Hydroxylamines symétriques.....	130
3.5.2	Tests de réactivité .....	131
3.5.3	Propriétés de l'iode (III) hypervalent HVI-bis-Boc.....	132
3.5.3.1	Le lien azote-iode .....	132
3.5.3.2	Analyse thermique du HVI-bis-Boc .....	133
3.6	Procédure à l'échelle du gramme pour la préparation du HVI-bis-Boc .....	134
3.6.1	Synthèse de la <i>N,O</i> -bis-Boc-hydroxylamine .....	134
3.6.2	Synthèse du squelette benziodoxole et du HVI-bis-Boc .....	135
3.7	Conclusions .....	136

<b>Chapitre 4 Synthèse de <i>N</i>-arylhydroxylamines par couplage croisé avec une hydroxylamine électrophile .....</b>	<b>138</b>
4.1 Introduction et mise en contexte .....	138
4.1.1 Couplages croisés en présence de cuivre avec des dérivés d'hydroxylamine ....	138
4.1.2 Mise en contexte .....	142
4.2 Calculs des énergies de dissociation du HVI-bis-Boc.....	143
4.3 Optimisation de la réaction de couplage croisé électrophile .....	146
4.3.1 Étude du solvant .....	146
4.3.2 Étude du catalyseur de cuivre.....	147
4.3.3 Étude du ligand .....	149
4.3.4 Étude de la base.....	151
4.3.5 Étude de la stœchiométrie des réactifs .....	153
4.3.6 Étude de la température.....	155
4.3.7 Étude de la quantité de catalyseur de cuivre et de ligand.....	156
4.3.8 Expériences contrôles supplémentaires .....	157
4.4 Étendue réactionnelle du couplage croisé.....	158
4.4.1 Acides boroniques substitués en position para .....	159
4.4.2 Acides boroniques substitués en <i>mé</i> ta .....	160
4.4.3 Acides boroniques sur des hétérocycles azotés.....	162
4.4.4 Fonctionnalisation de substrats polyfonctionnalisés.....	162
4.5 Post-fonctionnalisations avec les <i>N</i> -arylhydroxylamines.....	164
4.6 Réarrangement de type Cope et déprotection.....	164
4.6.1 Autres réarrangement sigmatropique-[3,3].....	165
4.6.2 Réaction de Mitsunobu et déprotection du carbamate .....	167
4.6.2.1 Réaction de Mitsunobu.....	167
4.6.2.2 Déprotection du carbamate.....	168
4.6.3 Formation et réactivité d'un radical persistant.....	168
4.6.4 Couplage avec un acide carboxylique .....	169
4.7 Étude mécanistique .....	169

4.7.1	Précédent dans la littérature .....	170
4.7.2	Proposition d'un premier cycle catalytique .....	171
4.7.2.1	Mécanisme.....	171
4.7.2.2	Expériences contrôles .....	173
4.7.3	Proposition d'un second cycle catalytique.....	175
4.7.4	Proposition d'un mécanisme sans base externe.....	177
4.7.4.1	Étude en RMN du bore.....	177
4.7.4.2	Étude du complexe HVI-boronate par DFT .....	178
4.7.4.3	Proposition d'un mécanisme sans base externe.....	180
4.7.5	Comparaison de la cinétique avec et sans base.....	182
4.8	Conclusions .....	183
<b>Chapitre 5</b>	<b>Conclusions générales et perspectives.....</b>	<b>185</b>
5.1	Conclusions sur le projet d'amination en flux continu.....	185
5.2	Perspectives du projet d'amination nucléophile .....	188
5.3	Conclusions sur le développement et l'utilisation du HVI-bis-Boc.....	188
5.4	Perspectives du projet d'amination électrophile.....	190
	<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>193</b>
	<b>Experimental Section .....</b>	<b>205</b>
	<b>Experimental Section of Chapter 1 .....</b>	<b>206</b>
	<b>Experimental Section of Chapter 3 .....</b>	<b>238</b>
	<b>Experimental Section of Chapter 4 .....</b>	<b>260</b>



## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> –	Effet de la température sur la substitution nucléophile avec $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ .....	53
<b>Tableau 2.</b> –	Choix du solvant d'extraction pour les <i>N</i> -alkylhydroxylamines .....	54
<b>Tableau 3.</b> –	Résultats de l'optimisation de la réaction de méthylation en flux continu .....	63
<b>Tableau 4.</b> –	Essais de bases pour la formation de liquides ioniques.....	65
<b>Tableau 5.</b> –	Variation de la température et du temps de résidence.....	69
<b>Tableau 6.</b> –	Variation du solvant et de la concentration.....	70
<b>Tableau 7.</b> –	Résultats de l'optimisation de la méthylation de <b>1.55</b> .....	83
<b>Tableau 8.</b> –	Résultats de la montée en échelle de la réaction de méthylation.....	84
<b>Tableau 9.</b> –	Variation de la température et du temps de résidence.....	86
<b>Tableau 10.</b> –	Tentative d'augmentation de la concentration du méthylate <b>1.56</b> .....	87
<b>Tableau 11.</b> –	Diminution du nombre d'équivalents de diméthylamine .....	88
<b>Tableau 12.</b> –	Essais d'échange de ligands avec les hydroxylamines dissymétriques .....	130
<b>Tableau 13.</b> –	Essais d'échange de ligands avec les hydroxylamines symétriques.....	130
<b>Tableau 14.</b> –	Étude du solvant de réaction .....	146
<b>Tableau 15.</b> –	Étude du catalyseur de cuivre.....	147
<b>Tableau 16.</b> –	Essais avec d'autres métaux de transition .....	148
<b>Tableau 17.</b> –	Choix de la base .....	152
<b>Tableau 18.</b> –	Variation de la stœchiométrie de $\text{K}_2\text{CO}_3$ .....	153
<b>Tableau 19.</b> –	Étude de la stœchiométrie du <b>HVI-bis-Boc</b> et de l'acide boronique.....	154
<b>Tableau 20.</b> –	Étude de la température dans la réaction de couplage .....	156
<b>Tableau 21.</b> –	Étude de la quantité de catalyseur-ligand dans le couplage croisé .....	157

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> –	Structures générales de l'ammoniac et des amines .....	30
<b>Figure 2.</b> –	Réaction des amines avec un acide.....	31
<b>Figure 3.</b> –	Représentation de quelques ingrédients pharmaceutiques actifs (API).....	31
<b>Figure 4.</b> –	Représentation générale de la réaction de substitution nucléophile .....	32
<b>Figure 5.</b> –	Réaction d'élimination compétitrice à la substitution nucléophile .....	33
<b>Figure 6.</b> –	Comparaison de la nucléophilie des <i>N</i> -alkylamines.....	33
<b>Figure 7.</b> –	Exemples de substitution de bromures avec un excès d'ammoniac .....	34
<b>Figure 8.</b> –	Représentation de la synthèse de Gabriel .....	35
<b>Figure 9.</b> –	Exemple d'utilisation de la synthèse de Gabriel .....	36
<b>Figure 10.</b> –	Représentation de la réaction d'amination réductrice .....	36
<b>Figure 11.</b> –	Amination réductrice utilisée dans la synthèse du Pramipexole .....	37
<b>Figure 12.</b> –	Amination réductrice utilisée dans la synthèse de la Varenicline.....	38
<b>Figure 13.</b> –	Autres méthodes pour la synthèse d'amines primaires .....	38
<b>Figure 14.</b> –	Réduction d'un groupement nitro en <i>N</i> -alkylamine par hydrogénolyse en <i>batch</i> et flux continu.....	39
<b>Figure 15.</b> –	Réarrangement de Curtius réalisé lors de la synthèse de la (-)-Huperzine A.....	40
<b>Figure 16.</b> –	Réduction d'un azoture par hydrogénolyse et d'un nitrile avec une source d'hydrure.....	41
<b>Figure 17.</b> –	Utilisation de la réaction de Staudinger dans la synthèse d'un antibactérien .....	41
<b>Figure 18.</b> –	Schéma d'un montage en flux continu .....	42
<b>Figure 19.</b> –	Équation du temps de résidence et de la productivité .....	43
<b>Figure 20.</b> –	Synthèse du précurseur du TMS-diazométhane.....	45
<b>Figure 21.</b> –	Synthèse et purification du TMSCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> en chimie en flux continu .....	46
<b>Figure 22.</b> –	Substitution nucléophile d'halogénures avec NH <sub>4</sub> OH en flux continu.....	47
<b>Figure 23.</b> –	Montage pour l'amination d'halogénure avec l'hydroxylamine.....	47
<b>Figure 24.</b> –	Montage pour l'amination de sulfonates avec la méthylamine .....	48
<b>Figure 25.</b> –	Stratégies pour la préparation des <i>N</i> -alkylhydroxylamines .....	49

<b>Figure 26.</b> –	Synthèse de la <i>N</i> -benzylhydroxylamine à partir de la <i>N,O</i> -bis-Bohydroxylamine	49
<b>Figure 27.</b> –	Formation d'une <i>N</i> -alkylhydroxylamine par amination réductrice lors de la synthèse totale de la Clivonine.....	50
<b>Figure 28.</b> –	Réduction d'un groupement nitro en <i>N</i> -alkylhydroxylamine .....	51
<b>Figure 29.</b> –	Montage pour l'optimisation de la réaction d'amination avec $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ .....	52
<b>Figure 30.</b> –	Étendue de la réaction d'amination avec $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ et les halogénures .....	55
<b>Figure 31.</b> –	Réaction de substitution nucléophile avec la méthylamine en flux continu .....	57
<b>Figure 32.</b> –	Substitution d'halogénures avec une solution aqueuse de méthylamine .....	58
<b>Figure 33.</b> –	Représentation de la structure d'un mésylate, tosylate et triflate.....	59
<b>Figure 34.</b> –	Exemples de substitution de mésylate et tosylate par un halogénure .....	60
<b>Figure 35.</b> –	Mésylation d'un alcool en chimie en flux continu .....	61
<b>Figure 36.</b> –	Montage pour l'optimisation de la réaction de mésylation en flux continu.....	62
<b>Figure 37.</b> –	Formation d'un liquide ionique lors de la synthèse de sulfilimines et sulfoximines en <i>batch</i> et flux continu .....	64
<b>Figure 38.</b> –	Étendue réactionnelle de la réaction de mésylation en flux continu .....	66
<b>Figure 39.</b> –	Montée en échelle de la réaction de mésylation en flux continu.....	67
<b>Figure 40.</b> –	Montage de l'optimisation de la réaction d'amination de mésylates .....	68
<b>Figure 41.</b> –	Étendue réactionnelle de la réaction d'amination de mésylate .....	72
<b>Figure 42.</b> –	Ouverture des époxydes avec la méthylamine en flux continu .....	73
<b>Figure 43.</b> –	Montée en échelle de la réaction de substitution avec le mésylate <b>1.19</b> .....	74
<b>Figure 44.</b> –	Graphique illustrant l'état stationnaire en flux continu.....	75
<b>Figure 45.</b> –	Procédé en ligne de la réaction de mésylation et d'amination à 0,30 M.....	76
<b>Figure 46.</b> –	Tentative d'utilisation de triéthylamine sur support solide.....	77
<b>Figure 47.</b> –	Procédé en ligne final pour la mésylation et amination à 0,10 M .....	77
<b>Figure 48.</b> –	Traitement en ligne de la réaction d'amination.....	78
<b>Figure 49.</b> –	Photographie de l'agitateur magnétique utilisé dans le traitement en ligne.....	79
<b>Figure 50.</b> –	Photographie du montage pour le traitement en ligne de la réaction d'amination .....	79
<b>Figure 51.</b> –	Synthèse de la Diphénylhydramine réalisée par le groupe du Pr Jamison .....	80

<b>Figure 52.</b> –	Rétrosynthèse de la Diphénylhydramine .....	80
<b>Figure 53.</b> –	Synthèse de l'alcool <b>1.55</b> .....	81
<b>Figure 54.</b> –	Montage utilisé pour l'optimisation de la méthylation de l'alcool <b>1.55</b> .....	82
<b>Figure 55.</b> –	Expérience réalisée à l'échelle du gramme.....	85
<b>Figure 56.</b> –	Synthèse de la Diphénylhydramine à l'échelle du gramme .....	89
<b>Figure 57.</b> –	Structures des réactifs d'amination électrophiles les plus courants.....	91
<b>Figure 58.</b> –	Formation de <i>N</i> -halohydroxylamines et évaluation de la réactivité.....	92
<b>Figure 59.</b> –	Représentation des quatre structures principales des iodes hypervalents .....	94
<b>Figure 60.</b> –	Représentation des orbitales moléculaires du système à 3c-4e pour un iode hypervalent .....	96
<b>Figure 61.</b> –	Mécanisme associatif et dissociatif de l'échange de ligand.....	97
<b>Figure 62.</b> –	Mécanisme de l'élimination réductrice avec substitution .....	98
<b>Figure 63.</b> –	Formation de $\alpha$ -acétoxy cétones en présence de PIDA.....	99
<b>Figure 64.</b> –	Couplage intramoléculaire entre deux ligands .....	99
<b>Figure 65.</b> –	Oxydation d'une amine secondaire en imine <i>via</i> une $\beta$ élimination.....	100
<b>Figure 66.</b> –	Réarrangement de Hofmann initié par un iode hypervalent.....	100
<b>Figure 67.</b> –	Formation de radicaux libres à partir d'un iode hypervalent .....	101
<b>Figure 68.</b> –	Représentation des trois principaux squelettes d'iodes hypervalents avec un lien N-I.....	102
<b>Figure 69.</b> –	Fonctionnalisation de lien C-H avec le réactif de Zhdankin à l'aide d'un peroxyde .....	103
<b>Figure 70.</b> –	Fonctionnalisation de lien C-H avec le réactif de Zhdankin avec un catalyseur de fer (II) .....	104
<b>Figure 71.</b> –	Fonctionnalisation de lien C-H benzylique avec le réactif de Zhdankin par voie photochimique .....	105
<b>Figure 72.</b> –	Réaction d'azidolactamisation avec le réactif de Zhdankin catalysée au cuivre .	106
<b>Figure 73.</b> –	Azidation de $\beta$ -cétoesters et d'éthers d'énol silylés avec le réactif de Zhdankin	106
<b>Figure 74.</b> –	Amination oxydative d'acétals d'énols silylés avec le réactif de Minakata.....	107
<b>Figure 75.</b> –	Couplage croisé électrophile avec le réactif de Minakata .....	108

<b>Figure 76.</b> –	Fonctionnalisation d'un lien C-H d'hétérocycles riches avec le réactif de Chen .	109
<b>Figure 77.</b> –	$\alpha$ -Amination d'énolates stabilisés avec le réactif de Marques .....	110
<b>Figure 78.</b> –	Représentation des squelettes d'iodes (III) hypervalents .....	111
<b>Figure 79.</b> –	Représentation des ligands utilisés sur les précurseurs d'iodes hypervalents....	112
<b>Figure 80.</b> –	Oxydation possible de l'hydroxylamine en nitroso .....	113
<b>Figure 81.</b> –	Réactions secondaires possibles avec un groupement benzyle.....	113
<b>Figure 82.</b> –	Stratégie utilisée pour la synthèse d'un nouvel iode hypervalent.....	114
<b>Figure 83.</b> –	Préparation des dérivés <b>HOBx</b> et <b>AcOBx</b> .....	114
<b>Figure 84.</b> –	Préparation de <b>ClBx</b> .....	114
<b>Figure 85.</b> –	Préparation de l'alcool <i>gem</i> -diméthyle <b>3.5</b> à partir de l'acide 2-iodobenzoïque	115
<b>Figure 86.</b> –	Préparation de <b>ClMeBx</b> .....	115
<b>Figure 87.</b> –	Préparation de <b>AcOMeBx</b> .....	115
<b>Figure 88.</b> –	Stratégies utilisées pour l'échange de ligand.....	116
<b>Figure 89.</b> –	Stratégie suggérée avec les hydroxylamines cycliques.....	117
<b>Figure 90.</b> –	Préparation de l'hydroxylamine protégée <b>3.9</b> .....	118
<b>Figure 91.</b> –	Formation <i>in-situ</i> du triflate de <b>HOBx</b> pour l'échange de ligand .....	118
<b>Figure 92.</b> –	Échange de ligand entre les précurseurs iodés et l'hydroxylamine <b>3.9</b> .....	119
<b>Figure 93.</b> –	Résultat de l'échange de ligand entre <b>AcOMeBx</b> et l'hydroxylamine <b>3.9</b> – structure DRX du composé <b>3.11</b> .....	120
<b>Figure 94.</b> –	Forme de résonance du radical de la saccharine après clivage homolytique d'un lien N-I.....	121
<b>Figure 95.</b> –	Test de réactivité de l'iode hypervalent <b>3.11</b> avec un éther d'énol silylé.....	121
<b>Figure 96.</b> –	Structure générale de l'hétérocycle à cinq chaînons avec une hydroxylamine ..	122
<b>Figure 97.</b> –	Préparation des hydroxylamines protégées <b>3.13</b> et <b>3.14</b> .....	123
<b>Figure 98.</b> –	Préparation de l'hydroxylamine protégée spiro <b>3.17</b> .....	123
<b>Figure 99.</b> –	Échange de ligand avec les précurseurs chlorés et les sels d'hydroxylamines <b>3.13</b> , <b>3.14</b> et <b>3.17</b> .....	124
<b>Figure 100.</b> –	Échange de ligand avec les précurseurs acétates et les hydroxylamines <b>3.13</b> , <b>3.14</b> et <b>3.17</b> .....	125

<b>Figure 101.</b> –	Structure DRX des iodes hypervalent <b>3.19</b> et <b>3.20</b> .....	125
<b>Figure 102.</b> –	Test de réactivité de l'iode hypervalent <b>3.19</b> avec un éther d'énol silylé.....	126
<b>Figure 103.</b> –	Préparation de l'hydroxylamine cyclique <b>3.26</b> (réalisé par la Dr Calvin Lai) ...	127
<b>Figure 104.</b> –	Structures des hydroxylamines protégées acycliques synthétisées .....	128
<b>Figure 105.</b> –	Synthèse de l'iode hypervalent <b>HVI-bis-Boc</b> et sa structure par DRX.....	131
<b>Figure 106.</b> –	Test de réactivité du <b>HVI-bis-Boc</b> avec un éther d'énol silylé.....	132
<b>Figure 107.</b> –	Test de réactivité du <b>HVI-bis-Boc</b> dans une réaction de couplage croisé .....	132
<b>Figure 108.</b> –	Longueurs des liens importants dans le <b>HVI-bis-Boc</b> .....	133
<b>Figure 109.</b> –	Analyse thermique par DSC-TGA du <b>HVI-bis-Boc</b> .....	134
<b>Figure 110.</b> –	Synthèse de la <i>N,O</i> -bis-Boc-hydroxylamine et son sel de sodium .....	135
<b>Figure 111.</b> –	Synthèse de l'alcool tertiaire <b>3.5</b> sur une échelle de 250 mmol .....	135
<b>Figure 112.</b> –	Synthèse de <b>CIMeBx</b> et <b>HVI-bis-Boc</b> sur une échelle de 250 mmol .....	136
<b>Figure 113.</b> –	Couplages croisés de Buchwald-Hartwig, Ullmann-Goldberg et Chan-Lam.....	139
<b>Figure 114.</b> –	Couplages croisés électrophiles réalisés par le groupe de Liebeskind.....	140
<b>Figure 115.</b> –	Synthèse de <i>N,N</i> -diarylamines par couplage de Chan-Lam .....	140
<b>Figure 116.</b> –	Utilisation de <i>N</i> -méthoxyamide dans une réaction de couplage croisée .....	141
<b>Figure 117.</b> –	Formation d'un nitrène de cuivre pour la synthèse de <i>N</i> -arylamines.....	142
<b>Figure 118.</b> –	Synthèse d'une <i>N</i> -arylhydroxylamine par couplage de Chan-Lam .....	142
<b>Figure 119.</b> –	Synthèse de <i>N</i> -arylhydroxylamines par couplage croisé avec une hydroxylamine nucléophile.....	143
<b>Figure 120.</b> –	Insertion du cuivre dans les liens N-I et/ou N-O du <b>HVI-bis-Boc</b> .....	144
<b>Figure 121.</b> –	Processus utilisé pour le calcul des BDE (N-O) et BDE (N-I) .....	145
<b>Figure 122.</b> –	Résultats des calculs théoriques des énergies de dissociations.....	145
<b>Figure 123.</b> –	Étude de ligands azotés pour la réaction de couplage croisé .....	149
<b>Figure 124.</b> –	Étude de ligands de type sulfoxyde pour la réaction de couplage croisé .....	150
<b>Figure 125.</b> –	Réactions contrôles supplémentaires.....	158
<b>Figure 126.</b> –	Synthèse de <i>N</i> -arylhydroxylamines substituées en position <i>para</i> .....	160
<b>Figure 127.</b> –	Synthèse de <i>N</i> -arylhydroxylamines substituées en position <i>mé</i> ta .....	161
<b>Figure 128.</b> –	Synthèse de <i>N</i> -arylhydroxylamines substituées avec des hétérocycles azotés	162

<b>Figure 129.</b> –	Application des conditions réactionnelles sur des molécules plus complexes .	163
<b>Figure 130.</b> –	Réarrangement de <i>N,O</i> -bis-Boc- <i>N</i> -arylhydroxylamine et déprotection sélective du carbonate .....	164
<b>Figure 131.</b> –	Formation de 1,2-aminophénol et 1,2-diaminobenzène protégée par réarrangement sigmatropique.....	166
<b>Figure 132.</b> –	Formation d'indole par réarrangement sigmatropique à partir de <b>4.31</b> .....	166
<b>Figure 133.</b> –	Réaction de Mitsunobu entre l'alcool benzylique et les <i>N</i> -Boc- <i>N</i> -arylhydroxylamines <b>4.31</b> , <b>4.32</b> et <b>4.33</b> .....	167
<b>Figure 134.</b> –	Déprotection du carbamate en milieu acide.....	168
<b>Figure 135.</b> –	Oxytrifluorométhylation du styrène avec l'acide hydroxamique <b>4.31</b> .....	168
<b>Figure 136.</b> –	Couplage entre l'Indométacine et <b>4.31</b> .....	169
<b>Figure 137.</b> –	Mécanisme proposé pour le couplage croisé avec le réactif de Minakata .....	170
<b>Figure 138.</b> –	Cycle catalytique du couplage croisé avec la transmétallation comme première étape .....	172
<b>Figure 139.</b> –	Expérience de contrôle de l'étape de transmétallation en présence d'un cuprate .....	173
<b>Figure 140.</b> –	Expérience pour la capture de radicaux libres avec le TEMPO .....	174
<b>Figure 141.</b> –	Expérience de contrôle pour la capture de radicaux de faible temps de vie ....	174
<b>Figure 142.</b> –	Cycle catalytique du couplage croisé avec l'addition oxydante en première étape .....	176
<b>Figure 143.</b> –	RMN <sup>11</sup> B du mélange <b>HVI-bis-Boc</b> et de l'acide 4-méthylphénylboronique dans le CDCl <sub>3</sub> .....	177
<b>Figure 144.</b> –	Proposition de deux structures pour le complexe <b>HVI-boronate 4.49</b> .....	178
<b>Figure 145.</b> –	Structures du complexe <b>HVI-boronate</b> déterminées par DFT .....	178
<b>Figure 146.</b> –	Résultats de l'analyse NBO par DFT .....	179
<b>Figure 147.</b> –	Formation du complexe <b>HVI-boronate</b> en solution .....	180
<b>Figure 148.</b> –	Résultats des calculs de BDE des complexes <b>HVI-boronate</b> .....	180
<b>Figure 149.</b> –	Proposition d'un cycle catalytique sans base externe avec les complexes <b>HVI-boronate</b> .....	181

**Figure 150.** – Proposition d'un autre intermédiaire pour l'étape de transmétallation sans base externe ..... 182

**Figure 151.** – Suivi cinétique de la réaction de couplage avec  $K_2CO_3$  et sans base externe ... 183



## Liste des sigles et abréviations

°C : degré Celsius

3c-4e : trois centre quatre électrons

Å : ångström ( $10^{-10}$  m)

Ac : acétyle

aq. : aqueux

Ar : aryle

API : ingrédient pharmaceutique actif

BDE : bond dissociation energy

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

bp : point d'ébullition

bpy : bipyridine

br : large (broad)

C : concentration

cat. : catalytique

Cbz : benzyloxycarbonyle

conc. : concentré

conc : concentration

$\delta$  : déplacement chimique

d : doublet

DCM : dichlorométhane

DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undéc-7-ène

DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité (*Density Functional Theory*)

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMF : diméthylformamide

équiv. : équivalent(s)

ESI : Electron Spray Ionization

Et : éthyle

FEP : Fluorinated Ethylene Propylene

g : gramme(s)

GP : groupement protecteur

GC-MS : Gas chromatography-Mass Spectrometry

h : heure(s)

HAT : hydrogen atom transfert

HOMO : highest occupied molecular orbital

HRMS : spectre de masse à haute résolution

Hz : hertz

HVI : iode hypervalent (hypervalent iodine)

*i* : iso

IR : spectroscopie infrarouge

*J* : constante de couplage

m : *meta*

M : concentration molaire ( $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )

Me : méthyle

mg : milligramme(s)

MHz : mégahertz

min : minute(s)

mL : millilitre(s)

mmol : millimole(s)

mol : mole(s)

mol % : pourcentage molaire

mp : point de fusion

Ms : méthanesulfonyle

NMP : *N*-Méthyl-2-pyrrolidone

*o* : *ortho*

*p* : *para*

PIDA : diacétate d'iodobenzène

PFA : PerFluoroAlkoxy

pH : potentiel hydrogène

Ph : phényle

ppm : parti par million

Pr : propyle

psi : pound per square inch

Py : pyridine

q : quadruplet

$R_f$  : rapport frontal

RMN : résonance magnétique nucléaire

Rdt : rendement

s : singulet

sat. : saturé

t : triplet

t : *tert*

T : température

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

*t*-Bu : *tert*-butyle

Tf : trifluorométhyl sulfonate

TFA : acide trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

TMS : triméthylsilyle

$t_R$  : temps de résidence

Troc : 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle

Ts : *p*-toluènesulfonyle

*Le talent, cela n'existe pas. Le talent, c'est d'avoir envie de faire quelque chose.*

*Jacques Brel*

*À mes parents Esther et Jean-Luc,  
et mon grand-père, Pierre.*

## Remerciements

Mes premiers remerciements sont adressés à la professeure Hélène Lebel, pour m'avoir donné la chance de réaliser mon doctorat dans son groupe de recherche et pour avoir été un réel mentor pendant ces cinq dernières années. Merci de m'avoir transmis ta rigueur scientifique et de m'avoir toujours poussé à persévérer dans mes recherches quand cela ne fonctionnait pas. J'ai vraiment apprécié la confiance que tu m'as accordée tant dans la gestion des projets que dans la gestion du laboratoire. Grâce à toi, j'ai pris un grand plaisir à réaliser ce doctorat. J'espère sincèrement que cette expérience scientifique et humaine a été aussi enrichissante pour toi qu'elle l'a été pour moi.

J'exprime ma gratitude aux professeurs André Charette et Samy Cecioni pour avoir fait partie de mon comité de thèse. Je vous remercie pour le suivi de l'avancement de mes travaux de recherche, pour vos conseils et discussions scientifiques.

Je remercie également la professeur Sophie Rousseaux de l'Université de Toronto pour avoir accepté de se joindre aux membres du jury en tant qu'examinatrice externe et d'avoir pris le temps d'évaluer ce manuscrit.

J'exprime aussi ma reconnaissance envers les organismes subventionnaires. À l'Université de Montréal et le département de chimie pour l'octroi des bourses d'études Charron-Lam, Marguerite-Jacques Lemay ainsi que le prix Stephen Hanessian. À la faculté des études supérieures et postdoctorales pour le financement de ma session de rédaction ainsi que la bourse de passage accéléré au programme de doctorat. Au programme FONCER et le CCVC pour les nombreuses bourses de voyage pour aller à divers congrès internationaux. Et finalement, à la direction des affaires internationales de l'Université de Montréal pour une bourse de voyage.

Mes prochains remerciements s'adressent à Jean-François Myre, Martin Lambert et Louis Beaumont de l'atelier mécanique du département de chimie pour leur disponibilité et leur aide quotidienne. Je remercie aussi Pedro Aguiar, Cédric Malveau et Sylvie Bilodeau du laboratoire de résonance magnétique nucléaire ainsi que Alexandra Furtos, Karine Gilbert et Marie-Christine

Tang du laboratoire de spectrométrie de masse. Je remercie Vanessa Kairouz pour du laboratoire de chimie en flux continu. Votre savoir-faire et votre aide ont été indispensables à la réussite de ce doctorat. Je vous témoigne toute ma sympathie.

Je souhaiterais ensuite remercier tous mes collègues de laboratoire passé et présent, avec lesquelles j'ai passé cinq années formidables. Merci à Clément Audubert de m'avoir accueilli dans le laboratoire et montré tout ce qu'il y avait à savoir en flux continu. Merci à Guillaume Reynard pour toutes les discussions scientifiques et le moment de partage. Je souhaite réussite et épanouissement à Corentin Charbonnier, la nouvelle recrue dans notre groupe. Je tiens aussi à remercier les stagiaires que j'ai pu encadrer durant mon doctorat : Cédric Bertin, Hugo Mayrand, Franck, Kenza Bennaceur. Je remercie particulièrement Heena Patel et Hadrien Gil-Gervaise pour leurs contributions dans mes projets de flux continu. J'espère que vous trouverez tous une voie dans laquelle vous vous épanouirez autant que j'ai pu l'être avec la chimie. Enfin, Calvin Lai et Emna Azek, je ne vous remercierai jamais assez pour votre amitié, pour vos valeurs et pour toute l'aide que vous m'avez donnée pendant la réalisation de mon dernier projet. Je vous remercie aussi d'avoir pris le temps de relire ce manuscrit. Sachez que travailler avec vous deux a été un privilège pendant ce doctorat.

Je voudrais maintenant remercier les membres des autres groupes de recherche. Je commencerai par les membres du groupe Charette avec qui les moments de partage ont tous été supers, qu'ils soient autant au laboratoire qu'en dehors. Je remercie aussi les membres des groupes Hanessian, Collins, Schmitzer et Cecioni pour toutes les interactions au cours de ces dernières années (ainsi que les prêts de produits chimique).

Je voudrais ensuite remercier mes amis chimistes de Montréal sans qui la thèse n'aurait pas été le fun : Margaux, Pierre, Yann, Guillaume, Clémentine, Léa, Julie, Edouard et Sofiane. Merci pour tous les moments fantastiques, pour le soutien morale, ne changer surtout pas. Une pensée aussi pour tous mes amis du hockey.

Kévin Saint-Jacques, je te remercie pour cette amitié incroyable que nous avons construite pendant ces quatre années de colocation. Je te suis reconnaissant pour ta patience, ta bienveillance et pour toutes nos discussions scientifiques de qualité. Tu es l'une des rares



personnes que je connaisse avec autant de valeurs, ne changes surtout pas cela. Sache que ce doctorat n'aurait pas été le même sans toi. Je te souhaite de continuer à t'épanouir personnellement et scientifiquement. Merci de m'avoir fait découvrir et partager ta passion pour le hockey sur glace, qui est maintenant devenu la mienne.

Mes pensées se tournent aussi vers mes amis de longue date : Alexandre, Aurélien, Juliette, James, Romain, Gauthier, Charles, Julien. Vous êtes ma deuxième famille et je ne pourrais jamais assez-vous remercier de votre soutien indéfectible depuis toutes ces années

Je voudrais aussi remercier ma famille. Merci à mes grands-parents, tantes, oncles et cousins de toujours avoir été présent dans ma vie et de m'avoir accompagné dans mes choix. Une pensée spéciale pour ma cousine Maude et son ami Didier, qui m'ont accueilli à mon arrivée à Montréal, et qui ont toujours été là pour moi. Vous êtes tout simplement deux personnes merveilleuses.

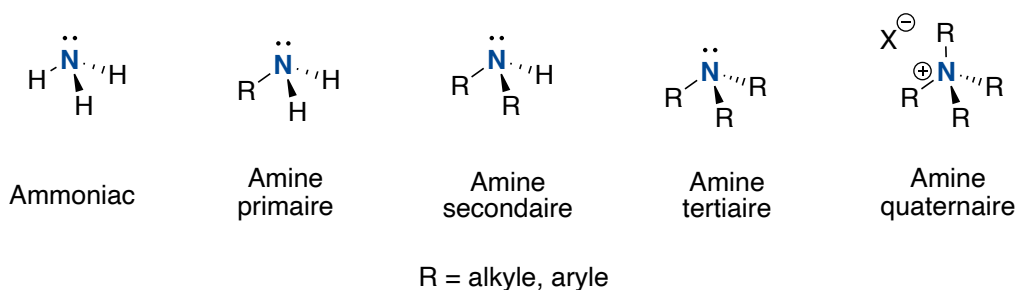
Finalement, mes derniers remerciements, et non des moindres d'adressent à mes parents, Esther et Jean-Luc. Je veux vous dire à quel point votre support a été et reste important pour moi. Merci pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez inculquées. Merci de votre présence et de votre écoute quand cela est nécessaire. Je n'ai en fait pas de mots assez forts pour vous témoigner à quel point je vous suis redevable. J'espère vous rendre fier, comme je le suis de vous deux.

# Chapitre 1

## Synthèse de *N*-alkylamines en chimie en flux continu

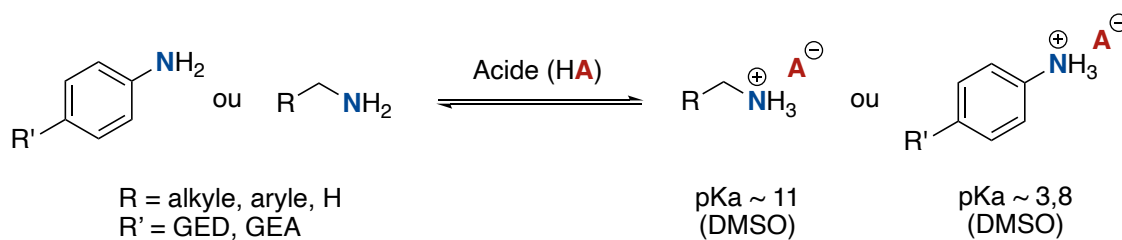
### 1.1 Généralités sur les amines

Les amines sont des composés chimiques dérivés de l'ammoniac, dont au moins un hydrogène est substitué par un groupement alkyle ou aryle. Les amines possèdent un atome d'azote hybridé  $sp^3$  en raison de la présence d'un doublet d'électrons non liant, en plus des trois substituants. Selon le nombre de groupements « R », on retrouve les amines primaires, secondaires, tertiaires ou quaternaires. Ces dernières ne possèdent plus un doublet d'électrons non liant et deviennent des sels d'ammoniums (**Figure 1**).<sup>1</sup>



**Figure 1.** – Structures générales de l'ammoniac et des amines

Les amines sont considérées à la fois comme des nucléophiles et des bases. L'acide conjugué des amines aliphatiques possède un pKa autour de 10 (dans le DMSO), tandis que celui l'acide conjugué des amines aromatiques se situe entre 2 et 4 (dans le DMSO), selon le ou les groupement(s) présent(s) sur le cycle aromatique (**Figure 2**). D'ailleurs, la réaction des amines avec un acide carboxylique permet de les isoler sous forme de sels d'ammoniums, lesquels sont polaires et très solubles dans les solvants protiques tels que l'eau ou les alcools.

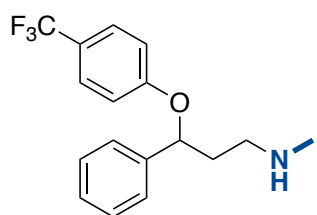


**Figure 2.** – Réaction des amines avec un acide

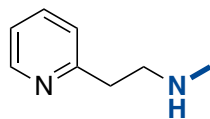
Les amines sont également très nucléophiles, ce qui, conjugué à leur basicité, complique souvent leurs synthèses. En effet, des réactions non désirées sont parfois observées lors de la formation de liens carbone-azote par différentes approches. Pour ces raisons, le développement de nouvelles méthodes pour les incorporer sur des squelettes carbonés fait toujours l'objet de travaux de recherche.

### 1.1.1 Les *N*-alkylamines dans les composés biologiquement actifs

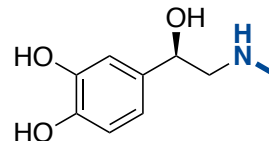
Les amines sont retrouvées dans de nombreux ingrédients pharmaceutiques actifs (API).



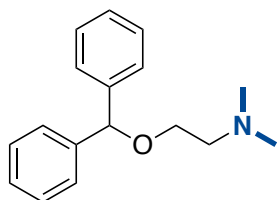
**Fluoxétine - Prozac**  
(Antidépresseur)



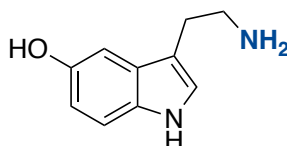
**Bétahistine**  
(Anti-vertige, Maladie de Ménière)



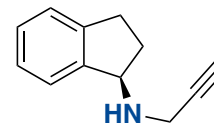
**L-Épinéphrine**  
(Adrénaline)



**Diphénylhydramine - Bénadryl**  
(Antihistaminique)



**Sérotonine**  
(Neurotransmetteur)



**Rasagiline**  
(Maladie de Parkinson)

**Figure 3.** – Représentation de quelques ingrédients pharmaceutiques actifs (API)

Elles sont très souvent présentes comme amines secondaires dans des molécules telles que la Fluoxétine ou Prozac,<sup>2</sup> la Bétahistine,<sup>3</sup> l'Épinéphrine,<sup>4</sup> ou encore la Rasagiline<sup>5</sup> (**Figure 3**), mais

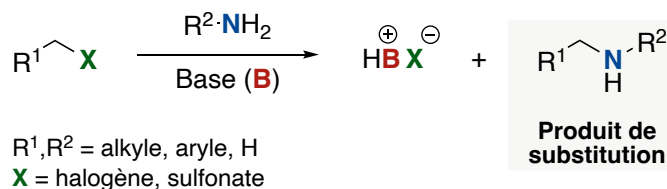
aussi sous leur forme tertiaire comme pour la Diphénylhydramine ou Bénétyl, un antihistaminique. Il peut aussi y avoir des amines primaires, comme dans le cas de la Sérotonine, mais cela est généralement moins fréquent. Les *N*-alkylamines sont souvent au cœur de l'activité biologique des composés pharmacologiques qui en contiennent. En effet, les *N*-alkylamines étant à la fois des donneurs et accepteurs de ponts hydrogènes, peuvent avoir des interactions essentielles avec les acides aminés présents dans les protéines du site actif. Certains travaux permettent de savoir avec quels acides aminés les *N*-alkylamines semblent se lier le plus souvent. Par exemple, la *N*-méthylamine présente dans la (*R*)-fluoxétine interagit avec la glutamine à travers une molécule d'eau et la (*S*)-fluoxétine semble former un sel avec l'asparagine.<sup>6</sup> Un lien entre une *N*-éthylméthylamine a aussi été observé avec la tyrosine.<sup>7</sup> Les *N*-alkylamines peuvent aussi former des sels avec les acides carboxyliques d'un composé pharmaceutique, ce qui peut influencer la solubilité et la vitesse de dissolution d'un médicament.<sup>8</sup>

### 1.1.2 Méthodes de synthèse des *N*-alkylamines

Ainsi, les *N*-alkylamines sont des motifs que l'on retrouve de façon récurrente dans les API. De ce fait, plusieurs méthodes ont été développées pour former ces liens carbone-azote, la plus simple étant la substitution nucléophile.

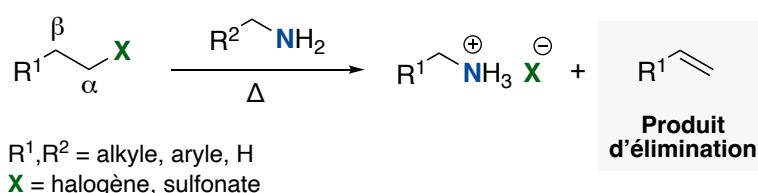
#### 1.1.2.1 La substitution nucléophile

La substitution nucléophile est l'une des méthodes les plus directes pour synthétiser une *N*-alkylamine. Elle est définie par le déplacement d'un groupement partant, typiquement un halogénure ou sulfonate d'alkyle, par un dérivé azoté en présence d'une base (**Figure 4**). Elle permet d'obtenir des amines primaires, secondaires, tertiaires et quaternaires selon le nucléophile utilisé.



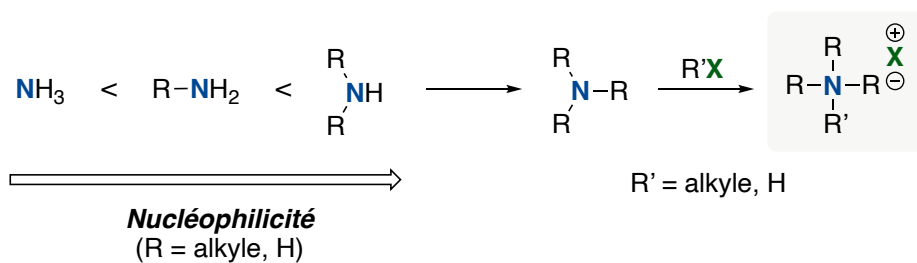
**Figure 4.** – Représentation générale de la réaction de substitution nucléophile

Même si a priori cette réaction paraît très simple, deux limitations sont très souvent rencontrées, notamment en lien avec la basicité des amines. La première est la réaction compétitrice de la substitution nucléophile, soit l'élimination. En effet, pour accélérer la substitution nucléophile, le milieu réactionnel est souvent chauffé, ce qui a pour conséquence d'accroître les chances de réaliser cette réaction secondaire. Cette dernière se produit via la déprotonation du proton en position  $\beta$  du groupement partant par l'amine, pour former l'alcène correspondant (**Figure 5**). Cette élimination est d'autant plus rapide lorsque le proton se trouve sur une position benzylique.



**Figure 5.** – Réaction d'élimination compétitrice à la substitution nucléophile

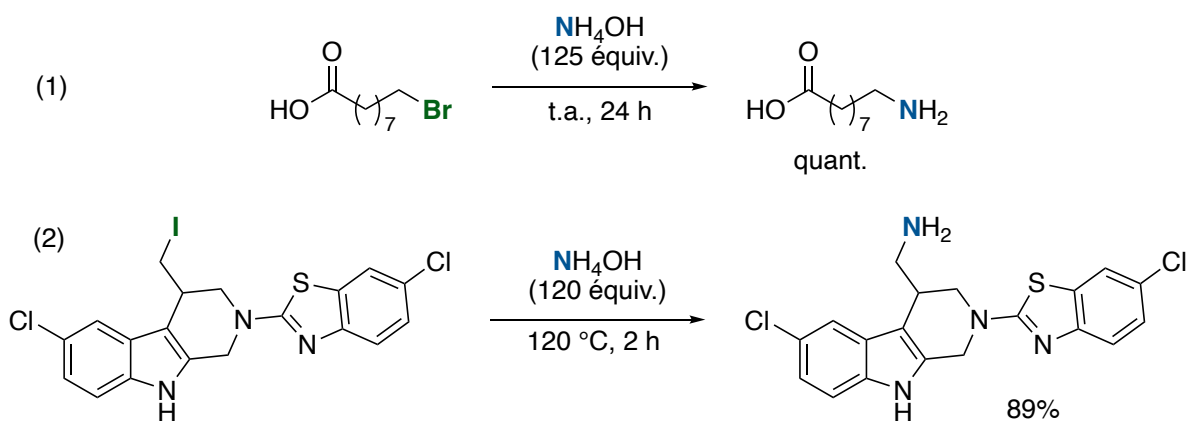
Le second problème est le phénomène de polyalkylation. En effet, plus une amine est substituée par des groupements alkyle, plus sa richesse électronique augmente, et de ce fait, sa nucléophilie (**Figure 6**).<sup>9</sup>



**Figure 6.** – Comparaison de la nucléophilie des *N*-alkylamines

Ainsi, lorsqu'une amine primaire réagit avec un électrophile, elle forme une amine secondaire qui elle-même est plus nucléophile que le produit de départ et par conséquent réagira avant ce dernier avec l'électrophile pour donner une amine tertiaire, et ainsi de suite jusqu'au sel d'ammonium. La première solution envisageable pour éviter la formation de ses sous-produits polyalkylés est d'utiliser un très large excès de l'amine. Généralement, cette stratégie n'est utilisée qu'avec des substrats très peu fonctionnalisés en début de synthèse. Par exemple, la

substitution d'un bromure dérivé de l'acide nonanoïque avec 125 équivalents d'ammoniac aqueuse a permis d'obtenir l'amine primaire correspondante quantitativement, laquelle sera ensuite utilisée dans la synthèse d'une sonde chimique (**Figure 7 – 1**).<sup>10</sup> Un excès d'ammoniac aqueuse est aussi utilisé lors de la substitution d'un halogénure présent sur une molécule de taille plus conséquente. En effet, la substitution d'un iodure d'alkyle a permis d'obtenir l'amine primaire correspondante avec 120 équivalents d'ammoniac aqueuse sur une molécule possédant un indole et un benzothiazole (**Figure 7 – 2**).<sup>11</sup> Il est important de noter qu'à cause du chauffage à 120 °C, cette réaction nécessite l'utilisation d'une verrerie spéciale scellée pour ne pas observer l'évaporation de l'ammoniac.



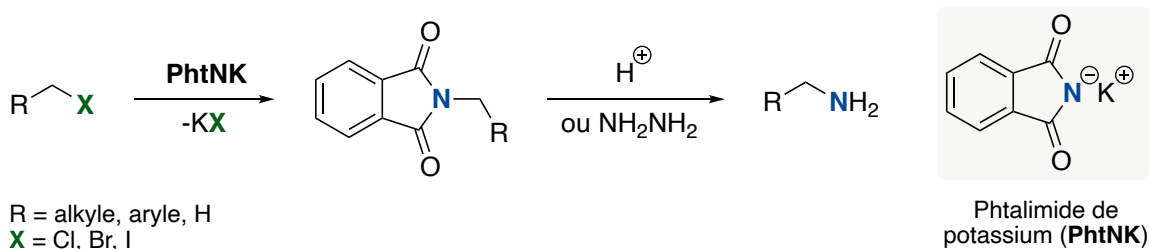
**Figure 7.** – Exemples de substitution de bromures avec un excès d'ammoniac aqueuse

L'utilisation d'un tel excès d'ammoniac aqueuse n'est possible que dans le cas de molécules avec peu de fonctionnalités chimiques ou non réactive vis-à-vis de ce nucléophile. Cela rend cette méthode peu utilisée en synthèse totale, surtout lors des dernières étapes de synthèse. De ce fait, d'autres stratégies ont été développées au fil des années de façon à pouvoir insérer un atome d'azote à différentes étapes d'une synthèse.

### 1.1.2.2 La synthèse de Gabriel

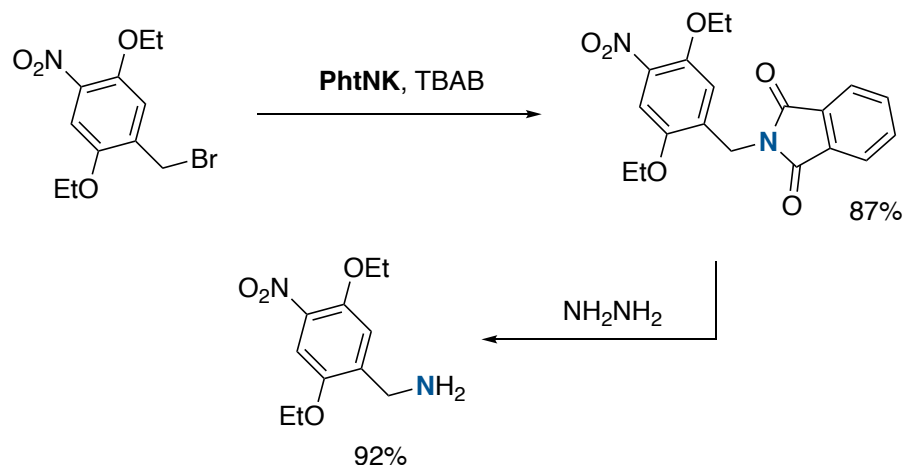
La synthèse de Gabriel, nommée d'après le chimiste allemand Siegmund Gabriel, a été rapportée pour la première fois en 1887. Il s'agit de la première méthode alternative pour la synthèse d'amines primaires.<sup>12</sup> Cette réaction consiste à réaliser une substitution nucléophile sur un halogénure d'alkyle avec le phtalimide ou le sel de potassium du phtalimide pour former une

amine « masquée » (**Figure 8**). Il est possible de récupérer l'amine primaire désirée en réalisant l'hydrolyse du dérivé de phtalimide alkylé ou encore en le faisant réagir avec l'hydrazine.



**Figure 8.** – Représentation de la synthèse de Gabriel

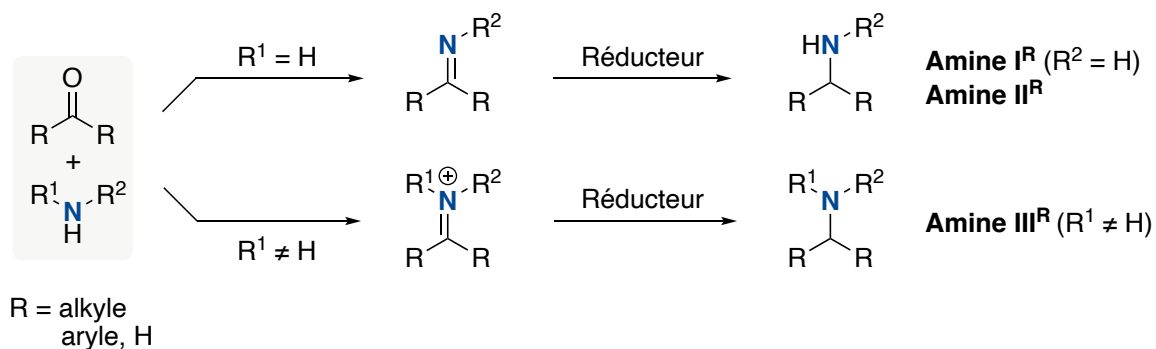
Quelques années plus tard, la réactivité du phtalimide a été étendue à d'autres électrophiles tels que les époxydes, les sulfonates et d'autres conditions de déprotection ont été utilisées, notamment en présence de bases alcalines (ex : NaOH) ou d'amines (ex : MeNH<sub>2</sub>).<sup>13</sup> Cette stratégie est importante puisqu'il ne peut pas y avoir la formation de l'amine secondaire ou tertiaire issue de la polyalkylation. Cette méthode est compatible avec plusieurs groupements fonctionnels. Elle permet l'obtention des amines primaires avec d'excellents rendements, mais par contre, nécessite deux étapes de synthèse, en plus de générer des déchets de poids moléculaire élevé. La synthèse de Gabriel peut être illustrée avec les travaux de Du *et al.* qui ont utilisé cette stratégie pour installer une amine primaire nécessaire à la synthèse d'un inhibiteur lié à la régulation de l'insuline (**Figure 9**).<sup>14</sup> La première étape consiste à la substitution du bromure benzylique avec un équivalent de phtalimide de potassium pour obtenir l'amine protégée correspondante avec un rendement de 87%. L'ajout d'hydrazine permet la déprotection subséquente du phtalimide pour récupérer l'amine avec un rendement de 92%. Cette réaction permet aussi d'illustrer la faible économie d'atomes de cette stratégie puisque le poids moléculaire du phtalimide est somme toute très proche de celui du produit final.



**Figure 9.** – Exemple de l'utilisation de la synthèse de Gabriel

### 1.1.2.3 L'amination réductrice

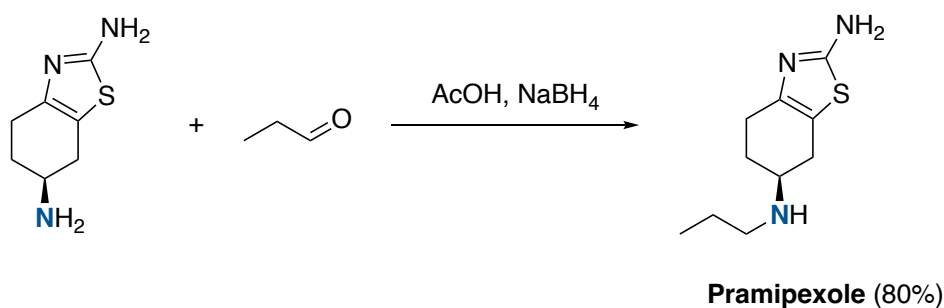
La réaction d'amination réductrice est l'une des méthodes les plus utilisées en synthèse organique et dans l'industrie pharmaceutique pour préparer des amines aliphatiques.<sup>15</sup> Elle consiste à convertir un dérivé carbonyle (aldéhyde ou cétone) en imine ou iminium *via* la condensation de l'ammoniac ou d'une amine primaire ou secondaire (**Figure 10**). Le lien *sp*<sup>2</sup> carbone-azote formé est ensuite réduit avec un agent réducteur doux (ex : NaBH<sub>4</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN) pour former une amine primaire, secondaire ou tertiaire. Cette stratégie permet d'obtenir plusieurs *N*-alkylamines tout en produisant très peu de déchets (H<sub>2</sub>O et dérivé du bore issu de la réduction). Elle peut être réalisée en deux étapes indépendantes ou alors dans le même ballon sans isoler l'intermédiaire imine ou iminium.<sup>16</sup>



**Figure 10.** – Représentation de la réaction d'amination réductrice

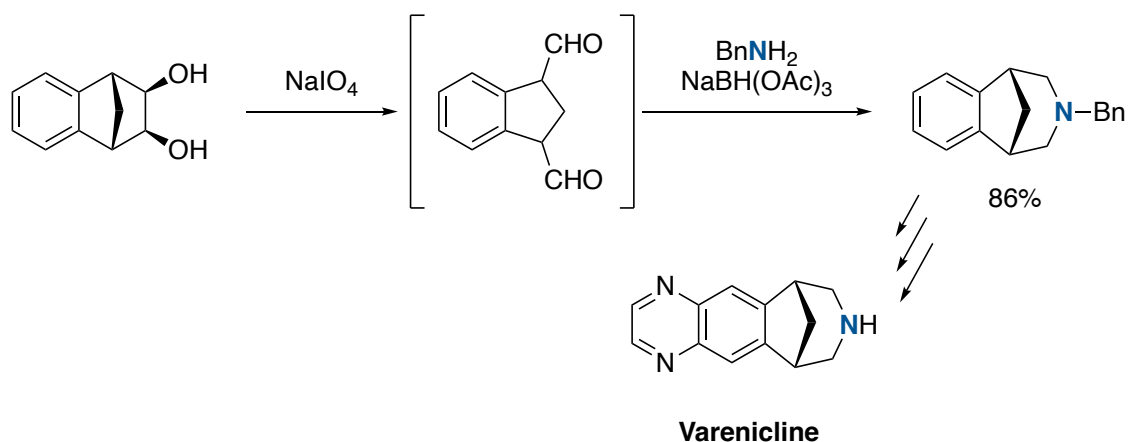


Aucun sous-produit issu de la polyalkylation n'est possible puisqu'il n'y a pas de substitution nucléophile. Cependant, il peut y avoir des problèmes de sélectivité, si plusieurs dérivés carbonyles sont présents sur la même molécule. Malgré cela, c'est une réaction qui permet le couplage de deux molécules lors de synthèses totales convergentes. L'amination réductrice est d'ailleurs utilisée dans la dernière étape de la synthèse du Pramipexole, un principe actif utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson et du syndrome de jambes sans repos (**Figure 11**).<sup>17</sup> L'imine obtenue suite à la condensation de l'amine primaire avec le *n*-propanal est réduite *in situ* pour donner le Pramipexole avec un rendement de 80%.



**Figure 11.** – Amination réductrice utilisée dans la synthèse du Pramipexole

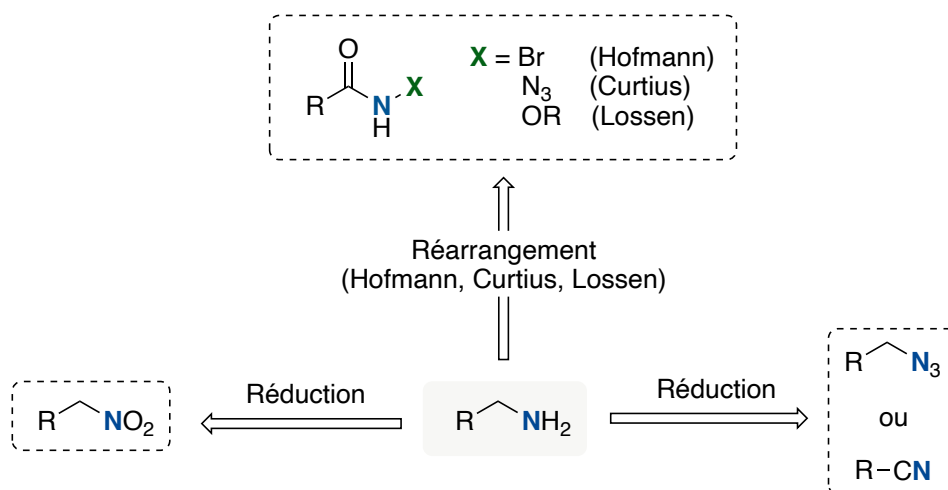
On peut aussi utiliser la réaction d'amination réductrice pour former des *N*-alkylamines de façon intramoléculaire. Cette stratégie a été utilisée lors de la synthèse de la Varenicline, aussi appelée Champix, qui est un agoniste partiel des récepteurs nicotiques (**Figure 12**).<sup>18</sup> Dans un premier temps, l'oxydation du diol permet de former deux aldéhydes *in situ*, avec lesquelles la benzylamine effectue deux réactions d'amination réductrices successives pour former une *N*-alkylamine cyclique. La Varenicline est ensuite obtenue suite à la déprotection de l'amine ainsi que la formation de la pyrazine.



**Figure 12.** – Amination réductrice utilisée dans la synthèse de la Varenicline

#### 1.1.2.4 Autres méthodes

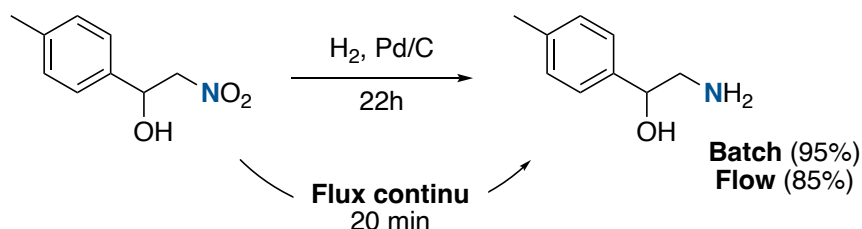
Il existe plusieurs autres méthodes pour synthétiser des amines, notamment des amines primaires. (**Figure 13**).



**Figure 13.** – Autres méthodes pour la synthèse d'amines primaires

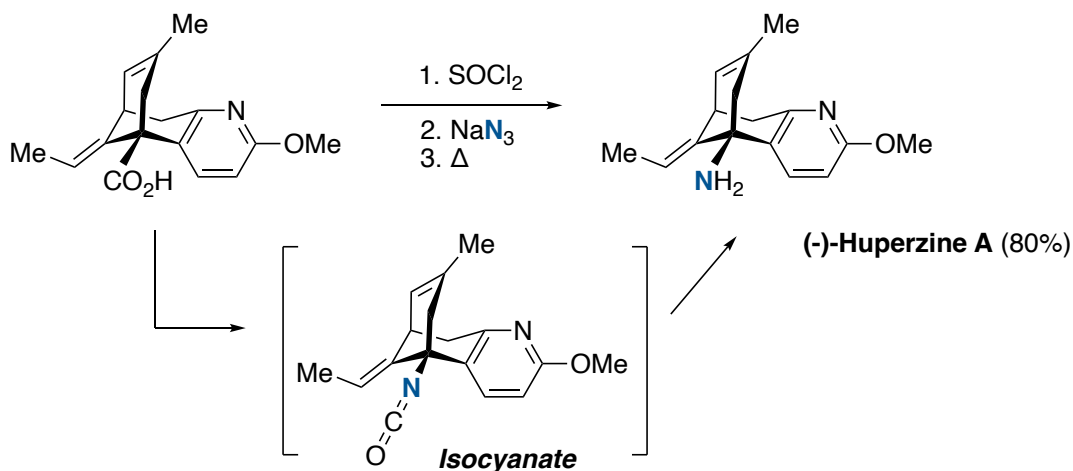
La réduction d'un groupement nitro en amine est une méthode très simple et qui donne généralement de bons résultats.<sup>19</sup> Comme le montre l'exemple de la **Figure 14**, cette transformation peut se faire en chimie de *batch* comme en chimie en flux continu. La réduction du groupement nitro par hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon, permet d'obtenir un 1,2-aminoalcool en une étape avec de bons rendements en *batch*<sup>20</sup> et en flux continu.<sup>21</sup> La

limitation de cette méthode demeure l'absence de compatibilité fonctionnelle avec n'importe quel autre groupement qui peut être réduit par hydrogénation (alcènes, alcynes, azotures, nitriles, imines, etc.).



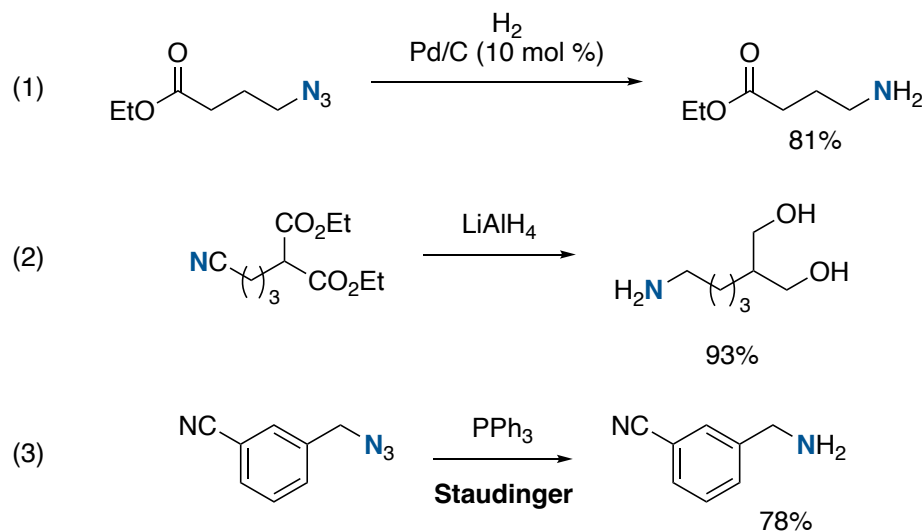
**Figure 14.** – Réduction d'un groupement nitro en *N*-alkylamine par hydrogénolyse en *batch* et flux continu

Les amines libres peuvent aussi être synthétisées en utilisant les réarrangements d'Hofmann,<sup>22</sup> Curtius<sup>23</sup> et Lossen.<sup>24</sup> Ces réactions consistent à transformer un amide, un azoture d'acyle ou un acide hydroxamique en une amine primaire par l'intermédiaire d'un isocyanate. Cet intermédiaire se forme suite à la migration d'un groupement carboné (R) sur l'atome d'azote, avec l'expulsion du groupement partant initialement présent sur ce dernier. Chacun de ces réarrangements possède un groupement partant qui lui est propre : un bromure (Hofmann), le diazote (Curtius) ou un carboxylate (Lossen). Cette stratégie de synthèse d'amines primaires peut être illustrée par la dernière étape de la synthèse totale de la (-)-Huperzine A décrite par Kozikowski *et al.* en 1989 (**Figure 15**).<sup>25</sup> La présence de l'acide carboxylique permet d'installer directement l'amine primaire par un réarrangement de Curtius.



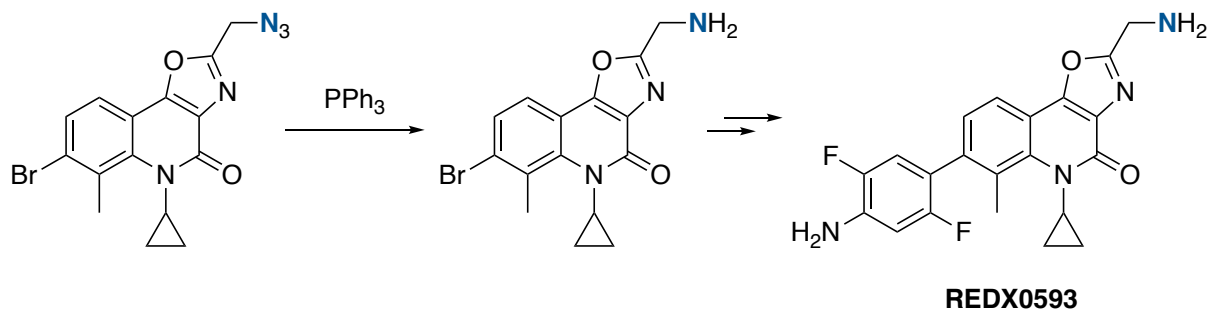
**Figure 15.** – Réarrangement de Curtius réalisé dans la synthèse de la (-)-Huperzine A

La troisième stratégie pour obtenir une amine libre repose sur la réduction d'un azoture ou d'un nitrile, qui peuvent être réduits par hydrogénation ou avec certains hydrures (ex :  $\text{LiAlH}_4$ ). Le choix de la méthode de réduction repose sur la présence ou non d'autres fonctionnalités chimiques sur la molécule. Par exemple, si l'on souhaite réduire un azoture en présence d'un ester, il est judicieux d'utiliser la méthode par hydrogénéolyse (**Figure 16 – 1**).<sup>26</sup> Autrement, toutes les fonctions chimiques seraient réduites comme cela a pu être observé lors de la réduction d'un nitrile en présence d'esters avec le  $\text{LiAlH}_4$  (**Figure 16 – 2**).<sup>27</sup> Finalement, la réaction de Staudinger permet de réduire sélectivement un azoture, même en présence d'un nitrile (**Figure 16- 3**).<sup>28</sup>



**Figure 16.** – Réduction d'un azoture par hydrogénolyse et d'un nitrile avec une source d'hydrure

La réaction de Staudinger est également utilisée dans les synthèses multi-étapes comme, par exemple, pour réduire un azoture primaire en amine dans le cadre de la synthèse d'une molécule récemment découverte, possédant une activité antibactérienne (**Figure 17**).<sup>29</sup>



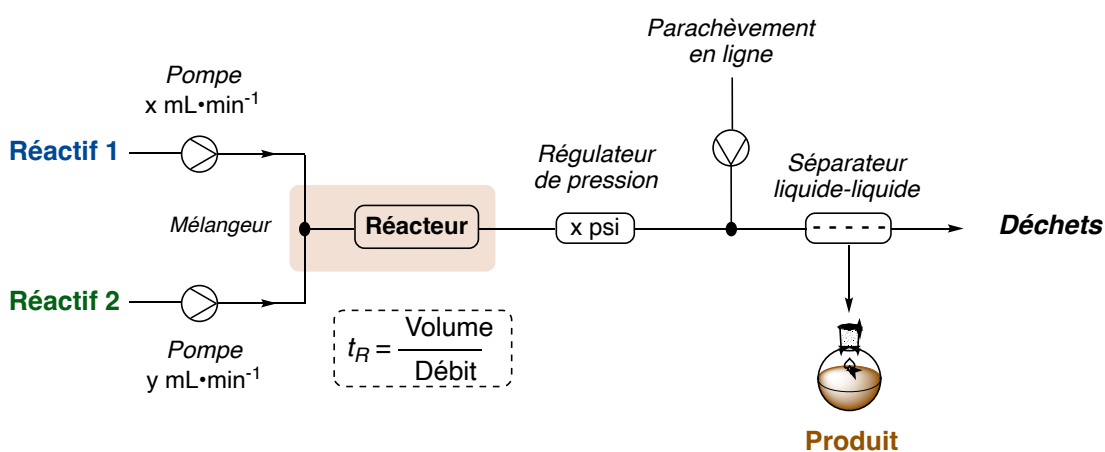
**Figure 17.** – Utilisation de la réaction de Staudinger dans la synthèse d'un antibactérien

Les trois stratégies présentées ci-dessus sont très efficaces, mais les précurseurs doivent être synthétisés *via* une réaction de substitution nucléophile (azoture, nitrile) ou par addition d'un dérivé azoté sur un acide carboxylique activé (réarrangements). Il serait donc plus efficace de directement obtenir l'amine par substitution nucléophile avec l'ammoniac.

## 1.2 Introduction à la chimie en flux continu

### 1.2.1 Description d'un montage classique

La chimie en flux continu, ou aussi appelée chimie en débit continu, est une technologie qui consiste à utiliser des tubes de petits diamètres pour effectuer des transformations chimiques.<sup>30</sup> Pour utiliser ce type de système, un équipement spécifique est nécessaire. Chacune des pièces est indépendante par rapport aux autres, et elles peuvent être assemblées en série, permettant une grande flexibilité des montages (**Figure 18**).



**Figure 18.** – Schéma d'un montage en flux continu

Dans un montage standard de flux continu, les réactifs 1 et 2 sont acheminés dans le système à l'aide de pompes. La stœchiométrie de la réaction est alors contrôlée à la fois par le débit et la concentration des solutions de réactifs utilisées. Les deux flux vont ensuite se rencontrer au niveau d'un mélangeur, généralement en forme de T ou de Y. Il existe également d'autres types de mélangeurs bien plus complexes permettant d'intensifier le mélange entre les réactifs dans le cas de solutions plus visqueuses. Le mélange est finalement poussé dans un réacteur pouvant être chauffé, refroidi ou encore irradié par une source lumineuse. Ce réacteur peut être constitué de tubes en polymères (PFA – perfluoroalcoxy alcane ou FEP – perfluoroéthylène propylène) ou en acier inoxydable. À la suite du réacteur se trouve un régulateur de pression ou BPR (*Back Pressure Regulator*) ; son rôle est de maintenir la pression du système à une valeur donnée de façon à maintenir en solution un solvant ou un réactif lorsqu'il est chauffé au-delà de son point

d'ébullition. Il est également possible d'ajouter certains équipements supplémentaires, tels qu'un séparateur liquide-liquide afin de pouvoir réaliser une extraction en ligne, ainsi que des modules d'analyses en temps réel, tel qu'un spectromètre infrarouge,<sup>31</sup> ou RMN,<sup>32</sup> permettant de vérifier la formation d'intermédiaires réactionnels spécifiques et d'optimiser plus rapidement et efficacement les procédés.

### 1.2.2 Notions de chimie en flux continu

Le transfert de réactions entre la chimie de *batch* et la chimie en flux continu fait appel à quelques concepts supplémentaires. La présence d'un réacteur à la place d'un ballon amène la notion de temps de résidence ( $t_R$ ), lequel réfère au temps que le mélange des réactifs va mettre pour entrer et sortir du réacteur (**Figure 19-A**). C'est l'équivalent du temps de réaction en *batch*. Au temps de résidence s'ajoute le temps de procédé ( $t_{procédé}$ ) qui correspond cette fois au temps nécessaire pour que toutes les solutions soient passées à travers le réacteur et collectées par la suite.

$$(A) \quad t_R = \frac{\text{Volume}}{\text{Débit}} \text{ (mL.min}^{-1}\text{)}$$

$$(B) \quad \text{Productivité} = [\text{conc}] * \text{débit} * \text{rendement}$$

**Figure 19.** – Équation du temps de résidence et de la productivité

Il est aussi possible de calculer ce que l'on appelle la productivité (**Figure 19-B**). Cela correspond à ce que le procédé est capable de produire dans un temps donné. Elle va dépendre de la concentration du réactif limitant, du débit imposé par les pompes et du rendement de la transformation. C'est une notion très importante, particulièrement lorsque l'on s'intéresse à la synthèse des API en chimie en flux continu, puisque le but est de produire en continu la plus grande quantité d'un principe actif dans un laps de temps donné.<sup>33</sup>

### 1.2.3 Avantages et inconvénients de la chimie en flux continu

L'utilisation de cette technologie présente plusieurs avantages comparés à la chimie en *batch*. Il est beaucoup plus facile de chauffer ou de refroidir un mélange réactionnel grâce aux

tubes de très petits diamètres (0,5 à 1 mm) qui permettent d'accroître le ratio surface sur volume et ainsi le transfert de masse et de chaleur. Cela permet un meilleur contrôle de la température qui sera bien plus homogène que dans un ballon où la température centrale sera toujours plus faible que celle sur les parois, particulièrement s'il s'agit d'une réaction à grande échelle. De plus, lorsqu'une réaction est réalisée à température et pression élevées, l'absence d'espace de tête ou « head space » permet d'éliminer la phase gazeuse lorsque le système est chauffé au-delà du point d'ébullition du solvant ou d'un réactif.<sup>34</sup> C'est le régulateur de pression qui permet de maintenir toutes les espèces en solution avec une concentration constante et de pouvoir utiliser des espèces volatiles et même des gaz.

La chimie en flux continu est aussi utilisée pour mettre en place des procédés plus sécuritaires. Le fait d'être dans un système fermé permet de manipuler ou de générer *in situ* des espèces très réactives et/ou toxiques. Par exemple, le diazométhane,<sup>35</sup> le phosgène<sup>36</sup> ou le cyanure d'hydrogène<sup>37</sup> n'ont plus à être stockés, mais peuvent être générés dans le système par le mélange de plusieurs réactifs. Ils sont produits en petite quantité pour être directement utilisés, évitant ainsi l'accumulation de substances à risque. Qui plus est, si un accident devait arriver, alors les conséquences seraient amoindries puisque seule une partie du montage en subirait les conséquences et non un contenant entier. Cette technologie permet aussi d'employer des réactifs explosifs tels que les azotures à des températures extrêmes de façon sécuritaire.<sup>38</sup>

Finalement, l'un des atouts majeurs de la chimie en flux continu est la facilité avec laquelle les montées en échelle sont effectuées. Il est possible d'ajouter un ou plusieurs réacteurs et/ou de pomper les réactifs sur une plus grande durée, c'est-à-dire en augmentant le temps de procédé. Aujourd'hui, elle devient un outil majeur dans la synthèse des API, notamment pour automatiser leurs procédés. Il a été estimé que la moitié des synthèses réalisées en *batch* dans l'industrie pharmaceutique pourraient bénéficier d'un transfert vers la chimie en flux continu.<sup>39</sup>

Toutefois, le transfert de la chimie de *batch* à la chimie en flux continu n'est pas toujours évident et représente un vrai défi pour les chimistes organiciens. En effet, de nombreuses transformations en synthèse organique sont basées sur la précipitation de sels qui permettent de déplacer l'équilibre des réactions vers la formation du/des produit(s) désirés. Cette stratégie n'est

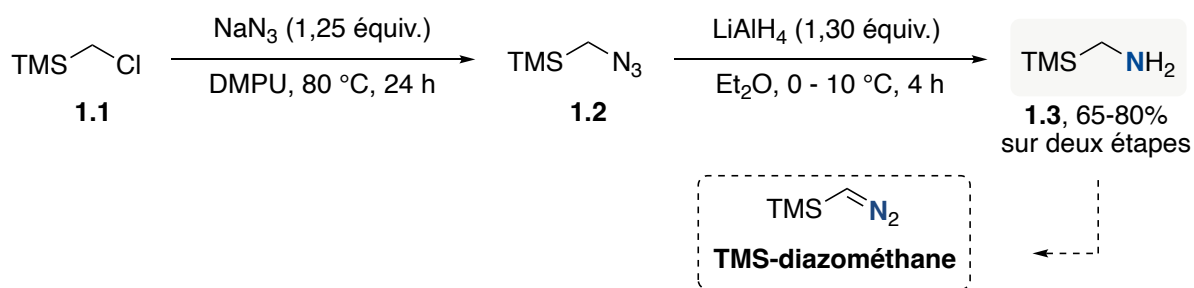


bien évidemment pas envisageable en chimie en flux continu puisque cela mènerait à l'obstruction des tubes. Les contraintes liées à l'utilisation de solutions homogènes et la gestion de la formation de solide en chimie en flux continu constituent les inconvénients majeurs de la réalisation de transformations avec cette technologie et nécessitent de trouver des alternatives pour solubiliser convenablement les réactifs et produits formés ou pour ne former aucun solide.

### 1.3 Présentation du projet de recherche

#### 1.3.1 Mise en contexte

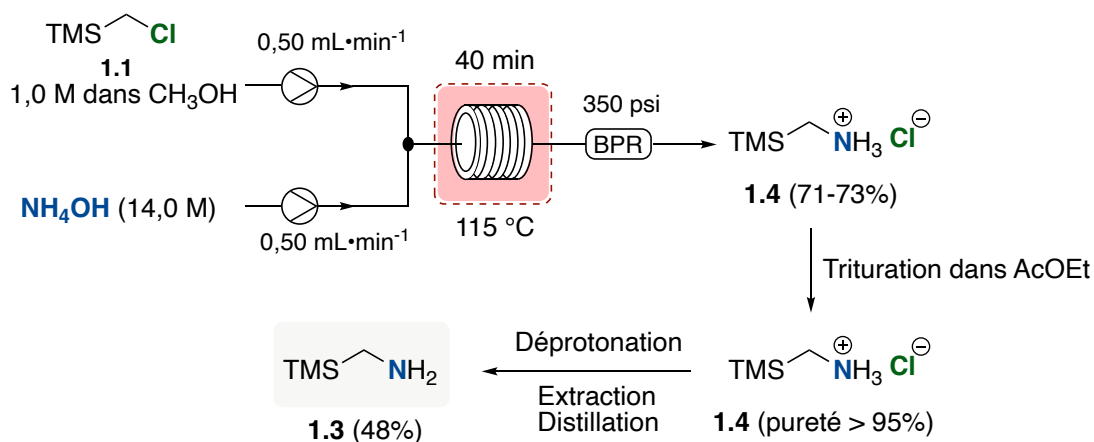
En 2017, notre groupe de recherche a rapporté une nouvelle synthèse du TMS-diazométhane (TMSCHN<sub>2</sub>) par diazotisation de l'amine **1.3** en chimie en flux continu (**Figure 20**).<sup>40</sup> La synthèse de cette amine à partir du chlorure **1.1** a déjà été rapportée dans la littérature.<sup>41</sup>



**Figure 20.** – Synthèse du précurseur du TMS-diazométhane

Malgré un bon rendement sur deux étapes, plusieurs problèmes liés à la sécurité sont à prendre en compte dans cette synthèse. En effet, l'azoture **1.2** doit être distillé, ce qui peut entraîner des problèmes en raison du caractère potentiellement explosif de ce composé, en particulier à grande échelle. L'étape de réduction produit un fort dégagement de gaz (azote et éventuellement hydrogène, lors du parachèvement), ce qui peut aussi conduire à des difficultés, qui encore une fois s'accroissent lors de la montée en échelle.

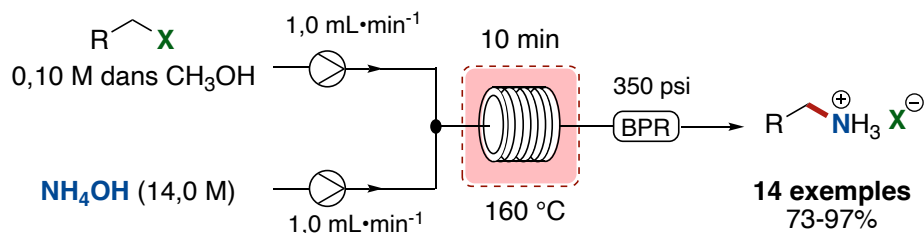
Durant son doctorat, Clément Audubert a établi une nouvelle voie de synthèse de l'amine **1.3** par le déplacement direct du chlorure avec l'ammoniac aqueuse en chimie en flux continu (**Figure 21**).



**Figure 21.** – Synthèse et purification du TMSCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> en chimie en flux continu

L'amine **1.3** a été produite avec un rendement final de 48% et une production journalière de 80 g. La réaction est effectuée avec une solution aqueuse d'ammoniac commerciale avec un temps de résidence de 40 min à 115 °C. Cette transformation est rendue possible grâce au régulateur de pression de 350 psi permettant de garder le méthanol et l'eau sous forme liquide, et de faire en sorte que l'ammoniac reste en solution. L'amine est d'abord isolée sous forme d'ammonium (**1.4**), puis triturée dans l'acétate d'éthyle pour éliminer les sous-produits issus de la polyalkylation et du réarrangement de Brook (migration du TMS sur l'azote). Finalement, le sel est déprotoné et l'amine est purifiée par distillation.

Dans le cas présent, la concentration élevée du chlorure (1,0 M) a conduit à la formation de 10-15% de sous-produits polyalkylés. Toutefois, lorsqu'on utilise une solution à 0,1 M de l'électrophile, seulement 3% d'amine secondaire ont été observés. Alexanne Bouchard, alors étudiante à la maîtrise, a donc réalisé l'étude de cette méthode d'amination en flux continu avec d'autres électrophiles. Après une série d'optimisations supplémentaires, le temps de résidence de ce procédé a été réduit à 10 min avec une température de réaction de 160 °C. D'excellents rendements de 73 à 97% ont été obtenus pour 14 sels d'ammoniums issus de divers halogénures aliphatiques et benzyliques (**Figure 22**).<sup>42</sup>

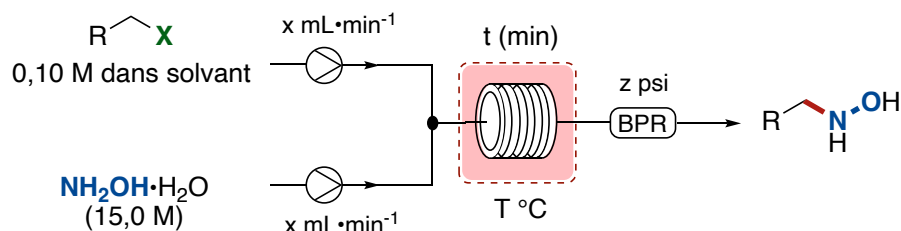


**Figure 22.** – Substitution nucléophile d’halogénures avec  $\text{NH}_4\text{OH}$  en flux continu

Ce procédé a aussi l’avantage de ne pas utiliser de purification sur gel de silice, puisqu’une simple trituration dans un mélange acétate d’éthyle/Hexanes (3:7) permet d’isoler l’ensemble des sels d’ammoniums et si désiré, l’amine libre après un traitement basique.

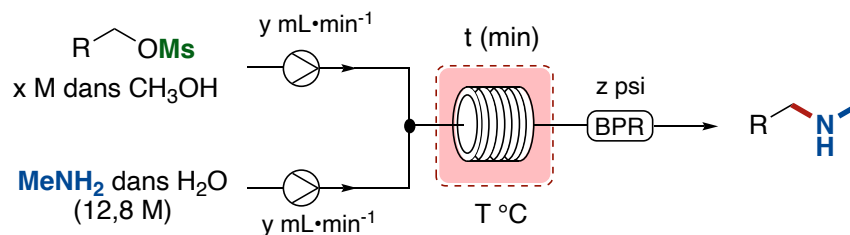
### 1.3.2 Objectifs de recherche

Dans un premier temps, il serait intéressant d’étendre ce procédé à une amine moins commune, telle que l’hydroxylamine. La synthèse des *N*-alkylhydroxylamines est parfois très compliquée à cause du lien azote-oxygène, connu pour se rompre facilement. La synthèse de ce type de composé, par substitution nucléophile, pourrait bénéficier d’une méthode simple et efficace en flux continu (**Figure 23**).



**Figure 23.** – Montage pour l’amination d’halogénure avec l’hydroxylamine

Dans un second temps, les halogénures pourraient être remplacés par d’autres groupements partant, tels que les mésylates (**Figure 24**). Ces derniers sont considérés de meilleurs nucléofuges et sont plus respectueux de l’environnement que les dérivés halogénés. De plus, ils pourraient être utilisés avec la méthylamine, aussi vendue en solution aqueuse, pour développer une méthodologie qui donnerait accès à des *N*-méthylamines que l’on retrouve dans de nombreux API (**Figure 3**).



**Figure 24.** – Montage pour l’amination de sulfonates avec la méthylamine

Ce projet a été réalisé dans un esprit de chimie de procédé, c’est-à-dire dans le but de développer des réactions simples à mettre en place, robustes, efficaces, peu coûteuses et faciles à purifier.

## 1.4 Substitution nucléophile d’halogénures avec l’hydroxylamine

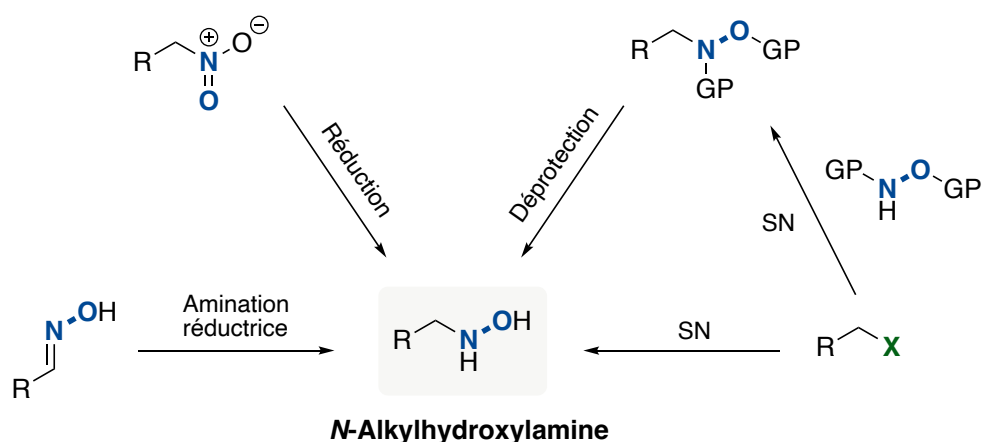
### 1.4.1 Généralités sur l’hydroxylamine

L’hydroxylamine est considérée comme un composé inorganique bivalent capable de réagir *via* sa partie azotée ou oxygénée. Elle est connue pour réaliser le réarrangement de Beckmann pour former le Caprolactame, précurseur du Nylon-6. Elle est aussi utilisée dans la synthèse de l’Acétaminophène (Paracétamol).<sup>43</sup> C’est aussi un excellent précurseur de nitro et nitroso lorsqu’elle est *N*-alkylé/arylé, ce qui permet de réaliser des réactions de cycloadditions.

C’est aussi une amine très employée dans le cadre des réactions de substitution nucléophile et les produits de *N*-alkylation ou de *O*-alkylation peuvent être obtenus. L’effet alpha<sup>44</sup> contribue à augmenter la nucléophilie d’un atome si celui-ci est directement lié à un hétéroatome possédant une paire d’électrons libres, ce qui est le cas de l’hydroxylamine dont la nucléophilie est légèrement supérieure à celle de l’ammoniac.<sup>45</sup>

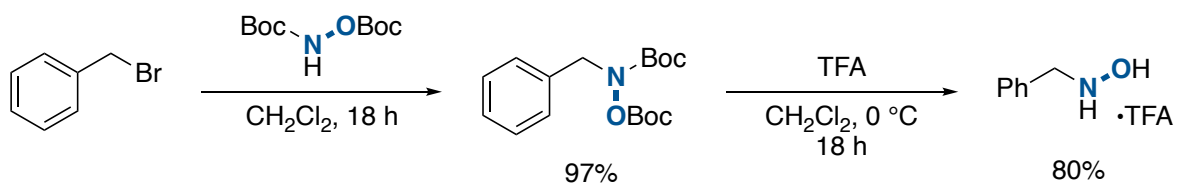
### 1.4.2 Préparation des *N*-alkylhydroxylamines

Il existe plusieurs manières d’obtenir les *N*-alkylhydroxylamines, la plus courante et la plus simple est à nouveau, la substitution nucléophile (**Figure 25**).



**Figure 25.** – Stratégies pour la préparation des *N*-alkylhydroxylamines

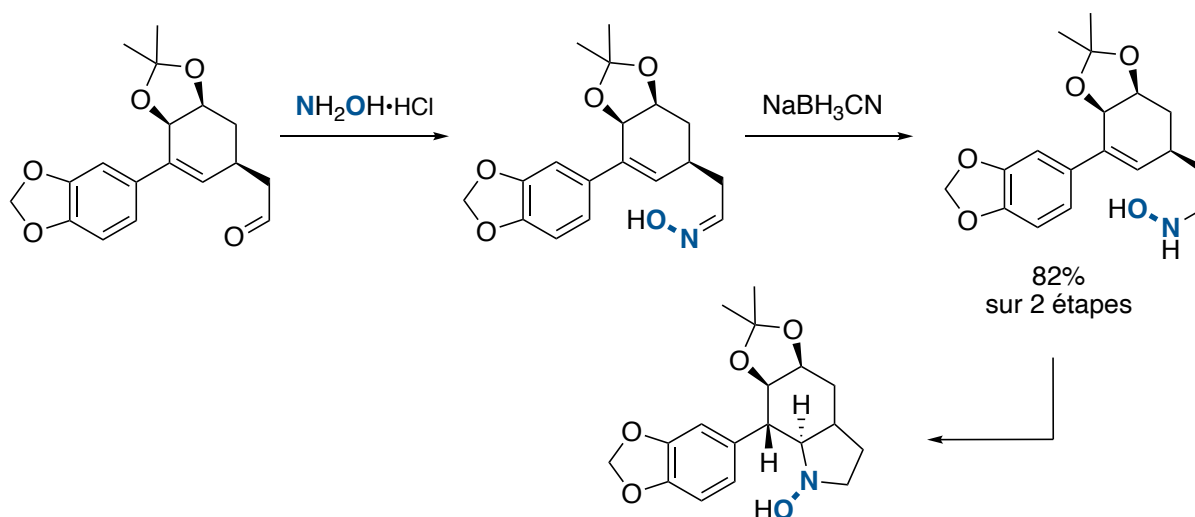
Comme dans le cas de l'ammoniac, la substitution nucléophile avec l'hydroxylamine peut mener à des sous-produits issus de la polyalkylation de l'atome d'azote, mais en plus, il est possible de se retrouver avec des mélanges de produits issus de la *N*-alkylation et la *O*-alkylation. La protection des deux atomes de l'hydroxylamine est une stratégie possible pour réaliser une substitution chimiosélective. Par exemple, la substitution nucléophile du bromure de benzyle a été réalisée avec la *N,O*-bis-Bochydroxylamine pour obtenir le produit d'amination avec un rendement de 97% (**Figure 26**).<sup>46</sup> L'hydroxylamine est ensuite déprotégée en présence d'acide trifluoroacétique pour donner le sel d'hydroxylamine libre avec un rendement de 80%. C'est une stratégie qui donne de bons résultats, cependant elle n'est pas très efficace en terme du nombre d'étapes de synthèse, que cela soit pour les deux étapes nécessaires à la synthèse de l'hydroxylamine que pour l'étape de protection préalablement effectuée.



**Figure 26.** – Synthèse de la *N*-benzylhydroxylamine à partir de la *N,O*-bis-Bochydroxylamine

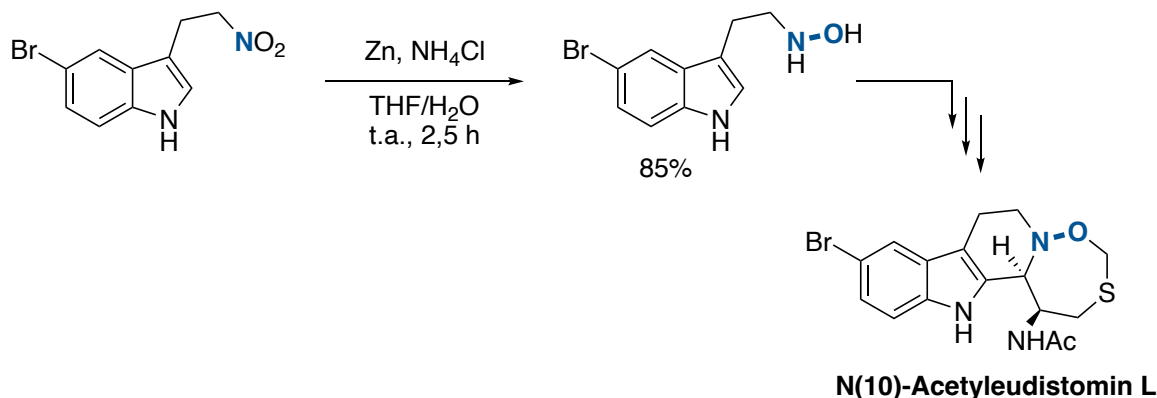
Les *N*-alkylhydroxylamines peuvent aussi être synthétisées par amination réductrice. La condensation de l'hydroxylamine sur un dérivé carbonyle permet de former l'oxime correspondante, qui peut ensuite être réduite à l'aide d'un réducteur doux (ex :  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ) pour

éviter le clivage du lien azote-oxygène.<sup>47</sup> Cette stratégie a été utilisée par Oppolzer *et al.* dans la synthèse totale de la Clivonine (**Figure 27**).<sup>48</sup> La *N*-alkylhydroxylamine est obtenue avec un rendement de 82% sur deux étapes suite à la réduction de l'oxime avec NaBH<sub>3</sub>CN. L'hydroxylamine *N*-alkylé permet ensuite d'effectuer une rétro élimination de Cope qui permet la formation du cycle à cinq *N*-oxide.



**Figure 27.** – Formation d'une *N*-alkylhydroxylamine par amination réductrice lors de la synthèse totale de la Clivonine

La dernière stratégie qui peut être envisagée pour obtenir une *N*-alkylhydroxylamine est la réduction d'un groupement nitro. C'est une méthode difficile à mettre en place puisqu'il ne faut pas surréduire le nitro jusqu'à l'amine. Strautmanis *et al.* ont utilisé cette stratégie lors de la synthèse de la *N*(10)-Acetyeudistomin L qui est un indole alcaloïde issu du milieu marin (**Figure 28**).<sup>49</sup> Pour obtenir la *N*-alkylhydroxylamine nécessaire à la formation du cycle à sept, les auteurs ont choisi d'effectuer la réduction d'un groupement nitro en présence de zinc et de chlorure d'ammonium. Il existe une méthode alternative utilisant un catalyseur de palladium et un silane permettant de sélectivement réduire un nitro en *N*-alkylhydroxylamine sans obtenir l'aniline.<sup>50</sup>

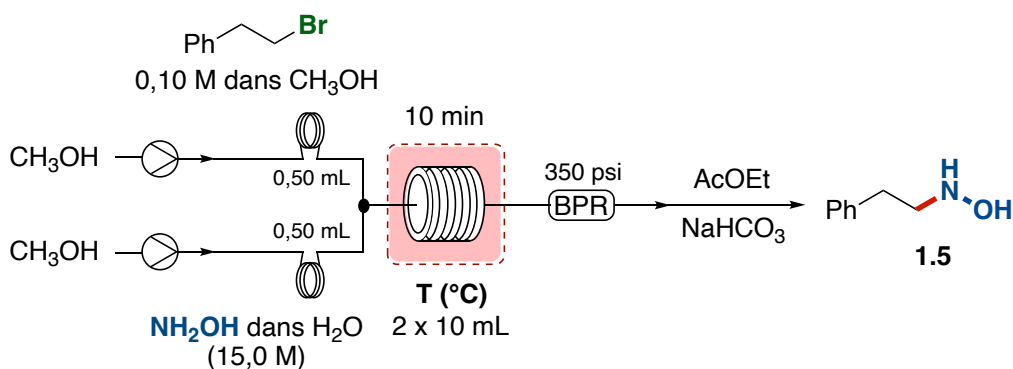


**Figure 28.** – Réduction d'un groupement nitro en *N*-alkylhydroxylamine

L'application de la méthode d'amination en flux continu pourrait être bénéfique pour la synthèse des *N*-alkylhydroxylamines, puisqu'elle permettrait d'éviter la plupart des problèmes cités ci-dessus. De plus, lorsqu'elle est chauffée à des températures supérieures à 100 °C, l'hydroxylamine a tendance à se décomposer et exploser. Ainsi, en réalisant la synthèse en flux continu avec des temps de résidence courts, un procédé plus sécuritaire serait obtenu.

### 1.4.3 Optimisation de la réaction de substitution nucléophile avec l'hydroxylamine

Le meilleur solvant pour les réactions d'aminations avec l'ammoniac est le méthanol. Ce solvant permet de solubiliser non seulement les halogénures, mais aussi le sel d'ammonium formé durant la réaction afin d'éviter des problèmes de précipitation dans les tubes. Pour ces raisons, ce solvant a été conservé pour les expériences avec l'hydroxylamine. L'ensemble des réactions d'optimisation ont été réalisées avec le (2-bromoethyl)benzène en solution à 0,10 M dans le méthanol et une solution aqueuse d'hydroxylamine à 15,0 M. Une Vapourtec R-series a été utilisée avec deux boucles d'injections de 0,50 mL, d'un mélangeur en T et de deux réacteurs de 10 mL en acier inoxydable (**Figure 29**). Ces conditions ne permettent pas d'avoir un état stationnaire (voir section 1.5.6.1), cependant dans le cas de cette réaction, ce n'est pas nécessaire, considérant le très large excès d'hydroxylamine utilisé par rapport au bromure. Peu importe qu'on soit en début, au milieu ou en fin des solutions de réactifs dans le réacteur, le bromure sera toujours en présence d'un large excès d'hydroxylamine.



**Figure 29.** – Montage pour l’optimisation de la réaction d’amination avec NH2OH•H2O

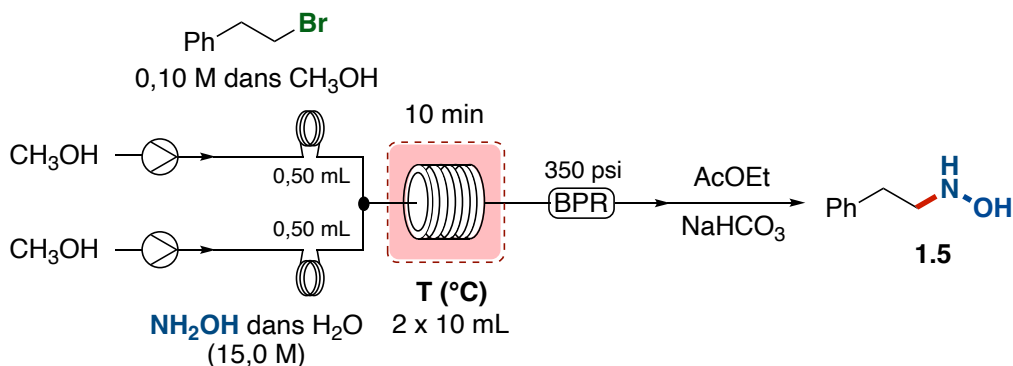
Le contenu de chaque ballon de collecte a été traité avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis extrait une fois avec l’acétate d’éthyle, avant de réaliser l’analyse par RMN  $^1\text{H}$  pour déterminer le rendement du composé **1.5**. Contrairement aux réactions avec l’ammoniac, il n’a pas été possible d’évaporer le contenu du ballon pour retirer l’excès d’amine puisque l’hydroxylamine est un solide blanc ; cela n’était pas possible de la séparer du sel d’ammonium à analyser.

#### 1.4.3.1 Effet de la température

À 100 °C, une conversion complète du bromure a été observée et un rendement de 55% a été obtenu pour la *N*-alkylhydroxylamine **1.5** (Tableau 1 – entrée 3). Entre 60 et 100 °C, une conversion incomplète du bromure a été observée (entrée 1 et 2) tandis qu’au-delà de 100 °C, une dégradation du produit final a été observée en RMN menant à une baisse des rendements (entrées 4 et 5). L’augmentation du temps de résidence à 15 min (entrée 6) ou la diminution à 5 min (entrée 7) ne donne pas de meilleurs rendements.



**Tableau 1.** – Effet de la température sur la substitution nucléophile avec  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$



Entrée	T (°C)	$t_R$ (min)	Rdt RMN (%) <sup>a</sup>
1	60	10	18
2	80	10	33
<b>3</b>	<b>100</b>	<b>10</b>	<b>55</b>
4	120	10	46
5	140	10	37
6 <sup>b</sup>	100	15	45
7 <sup>c</sup>	100	5	38

<sup>a</sup> Tétrachloroéthane comme standard interne en RMN.

<sup>b</sup> Débit total de  $1,3 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ .

<sup>c</sup> Débit total de  $4,0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ .

Il est aussi important de noter que durant cette optimisation, aucun sous-produit poly-*N*-alkylé ou *O*-alkylé n'a été observé.

#### 1.4.3.2 Choix du solvant d'extraction

Malgré une conversion totale du réactif limitant, un rendement de seulement 55% a été déterminé par RMN pour le produit **1.5**. Pour contrôler si cela provient d'une réaction secondaire, plusieurs extractions successives ont été réalisées avec différents solvants afin de vérifier si le produit final n'était pas aussi soluble dans l'eau (**Tableau 2**).

**Tableau 2.** – Choix du solvant d'extraction pour les *N*-alkylhydroxylamines

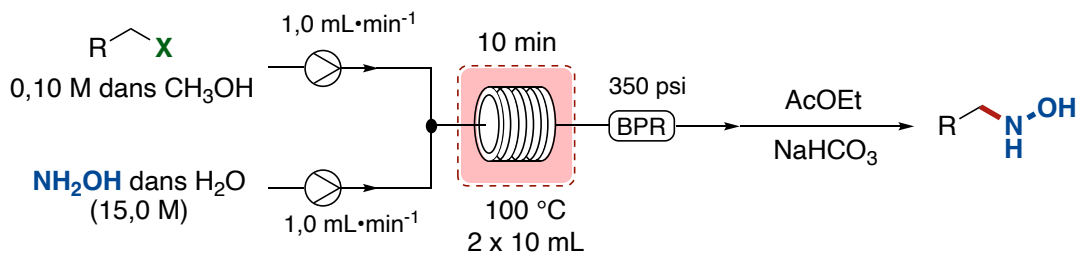
Entrée	Solvant	Rdt RMN (%) <sup>a</sup>
1	DCM	85
<b>2</b>	<b>AcOEt</b>	<b>&gt; 95</b>
3	CHCl <sub>3</sub> / <i>i</i> -PrOH	73
4	Et <sub>2</sub> O	80

<sup>a</sup> Tétrachloroéthane comme standard interne en RMN.

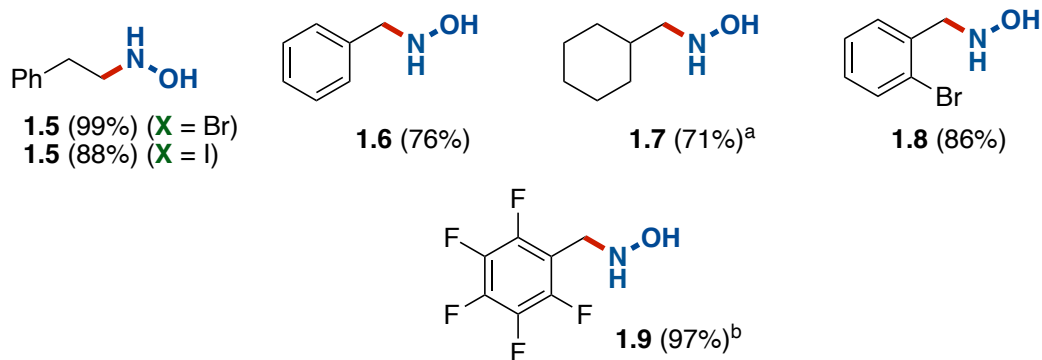
Les résultats obtenus montrent que le problème ne provenait pas de la réaction de substitution nucléophile, mais bien de la solubilité du produit final. En effet, lorsque la phase aqueuse est extraite trois fois, de meilleurs rendements sont obtenus et ce, peu importe le solvant. Le meilleur solvant reste l'acétate d'éthyle et la *N*-alkylhydroxylamine **1.5** a été obtenue avec un rendement quasi quantitatif (entrée 2). Les autres solvants, dichlorométhane (entrée 1), un mélange chloroforme/isopropanol (entrée 3) ou l'éther diéthylique (entrée 4) donnent des rendements inférieurs.

#### 1.4.4 Étendue de la réaction d'amination avec l'hydroxylamine

L'étendue réactionnelle de la réaction d'amination avec l'hydroxylamine a été réalisée sur une échelle de 1 mmol, dans les conditions précédemment décrites avec un ratio électrophile/nucléophile de 1:150, en utilisant le même débit pour pomper les deux solutions (**Figure 30**). Dans un premier temps, une série de bromures/iodure a été utilisée. Le composé **1.5** a été isolé avec un excellent rendement à partir du bromure (99%) ou de l'iodure (88%). Les *N*-alkylhydroxylamines sont aussi obtenus à partir de bromures benzyliques avec de bons rendements (**1.6**, **1.8** et **1.9**). Le composé **1.7**, issu d'un bromure saturé, a été isolé avec un rendement légèrement inférieur aux autres (71%).

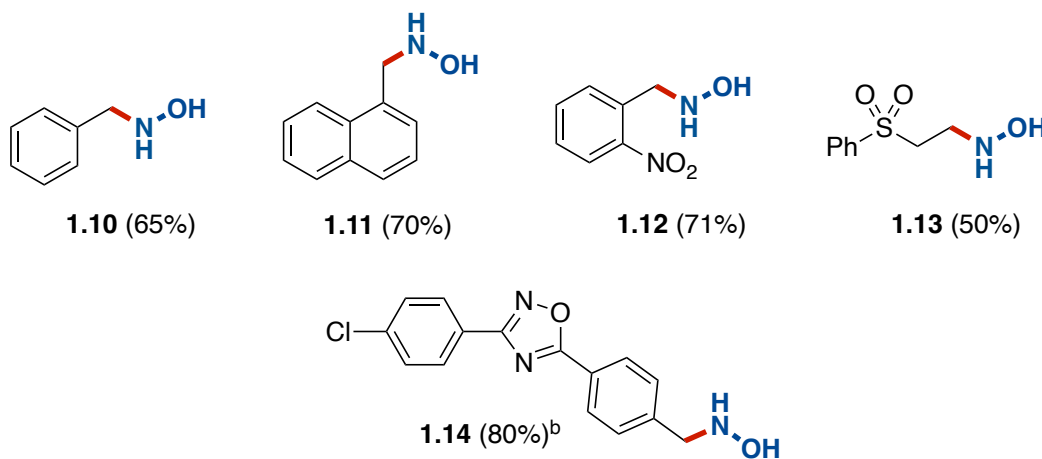


#### Bromures



<sup>a</sup> 0,10 M dans MeOH/THF (1: 5). <sup>b</sup> 0,10 M dans NMP.

#### Chlorures



<sup>a</sup> 0,10 M dans MeOH/THF (1: 5).

**Figure 30.** – Étendue de la réaction d'amination avec  $NH_2OH \cdot H_2O$  et les halogénures

Les chlorures ont par la suite été testés. Sans surprise, ils ont une réactivité plus faible que les bromures ou iodures. Toutefois, les *N*-alkylhydroxylamines dérivés de chlorures benzyliques ont été obtenus avec de bons rendements, allant de 65 à 80% (**1.10**, **1.11**, **1.12** et **1.14**). La réaction est aussi compatible avec des groupements fonctionnels tels qu'un nitro (**1.12**) ou un

hétérocycle (**1.14**). Le composé **1.13**, dérivé d'un chlorure aliphatique moins réactif, donne un moins bon rendement (50%) ; dans ce cas, la conversion n'était pas complète.

#### 1.4.5 Conclusions et perspectives

Le procédé en chimie en flux continu décrit dans ce chapitre, est simple, rapide et sécuritaire et permet la synthèse des *N*-alkylhydroxylamines. Des rendements modérés à excellents ont été obtenus pour une variété de bromures et de chlorures. L'excès d'amine en solution aqueuse associé à la chimie en flux continu a permis de ne pas observer de sous-produits issus de la polyalkylation.

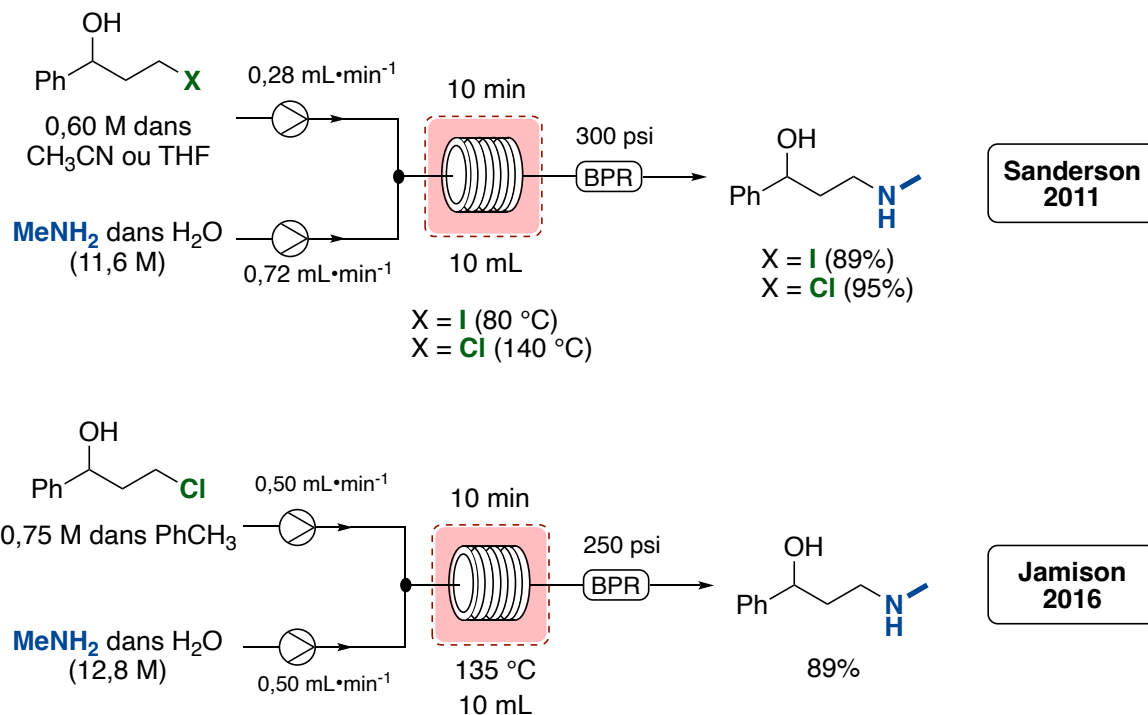
Malgré l'efficacité de cette méthode, l'excès d'amine pourrait devenir un problème si cela devait être utilisé sur une échelle plus importante puisque cela générerait une grande quantité de déchets. Une solution à ce problème serait d'augmenter la concentration en électrophile de façon à augmenter la productivité du procédé tout en réduisant l'excès de nucléophile. De plus, il serait intéressant de remplacer les halogénures par d'autres groupements partants plus respectueux de l'environnement, tels que les sulfonates. D'autres amines vendues commercialement pourraient être utilisées dans ce procédé de façon à pouvoir installer plusieurs motifs azotés.

### 1.5 Substitution nucléophile de mésylates avec la méthylamine

Comme présenté dans l'introduction, il existe de nombreux composés biologiquement actifs qui contiennent un motif *N*-méthylamine (**Figure 3**). L'incorporation de ce motif est bien connue en chimie traditionnelle via le déplacement d'halogénures<sup>51</sup> et de sulfonates<sup>52</sup>, mais requière des temps de réaction allant de 12 à 24 h avec l'utilisation de solution onéreuse de méthylamine dans le THF ou le méthanol. Compte tenu du faible point d'ébullition de la méthylamine ( $T_{\text{éb}}$  48 °C), il n'est pas possible de chauffer le milieu réactionnel. Il est toujours possible de réaliser ces aminations dans des tubes scellés, ce qui comporte cependant un certain risque et nécessite une verrerie particulière. Pour ces raisons, la chimie en flux continu représente une alternative plus sécuritaire, qui devrait permettre de réaliser ce type de réaction de manière efficace.

### 1.5.1 Précédents dans la littérature

Les groupes de recherche du Pr. Sanderson et du Pr. Jamison ont développé en 2011 et 2016 des procédés en chimie en flux continu pour la synthèse de la Fluoxétine en déplaçant un chlorure ou iodure d'alkyle pour obtenir l'amine secondaire correspondante (**Figure 31**).<sup>53,54</sup>



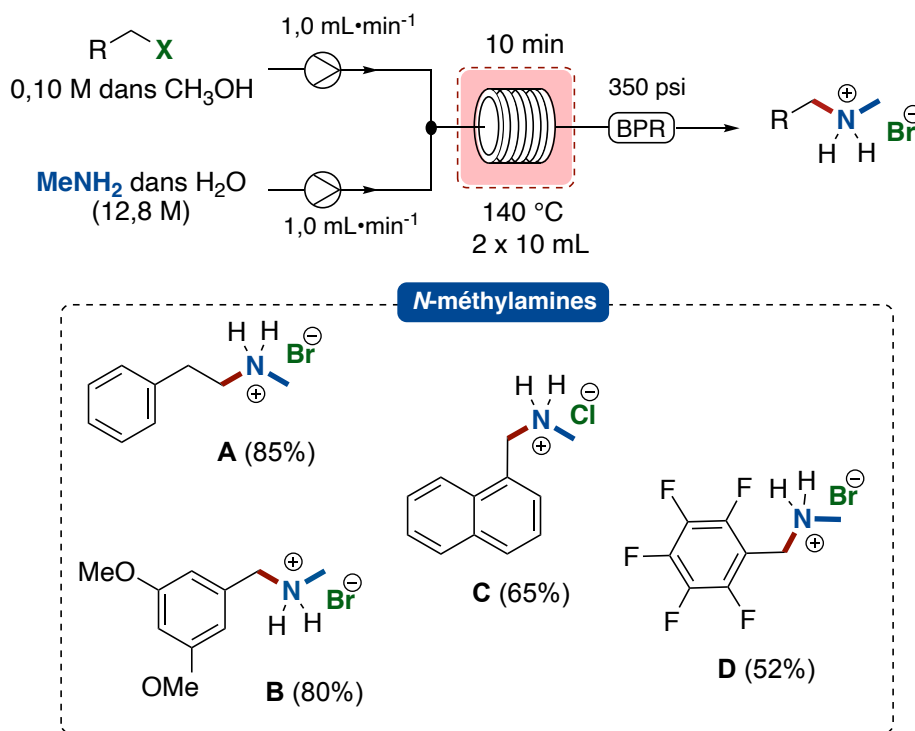
**Figure 31.** – Réaction de substitution nucléophile avec la méthylamine en flux continu

Les procédures décrites ci-dessus ont été spécialement optimisées pour ce substrat ; la concentration en halogénure a pu être augmentée et par conséquent le nombre d'équivalents d'amine réduit. Aucun problème lié à la volatilité de l'amine dans un espace de tête n'a été observé puisqu'un régulateur de pression a été installé pour pallier à ce problème rencontré en batch. Les rendements obtenus sont excellents avec un temps de résidence très court.

Dans le cas de la synthèse rapporté par le Pr Jamison, la Fluoxétine a été synthétisée via un procédé en ligne regroupant trois étapes de synthèse pour arriver à l'API. Un traitement en ligne est effectué après chaque étape, permettant l'automatisation du procédé.

### 1.5.2 Substitution nucléophile d'halogénures avec la méthylamine

Le procédé d'amination développé dans notre groupe de recherche avec l'ammoniac et l'hydroxylamine en solution aqueuse a par la suite été utilisé avec une solution aqueuse de méthylamine. Le sel de *N*-méthylammonium **A** a été obtenu avec un rendement de 85%, avec un temps de résidence de 10 minutes et une température de 140 °C (**Figure 32**).

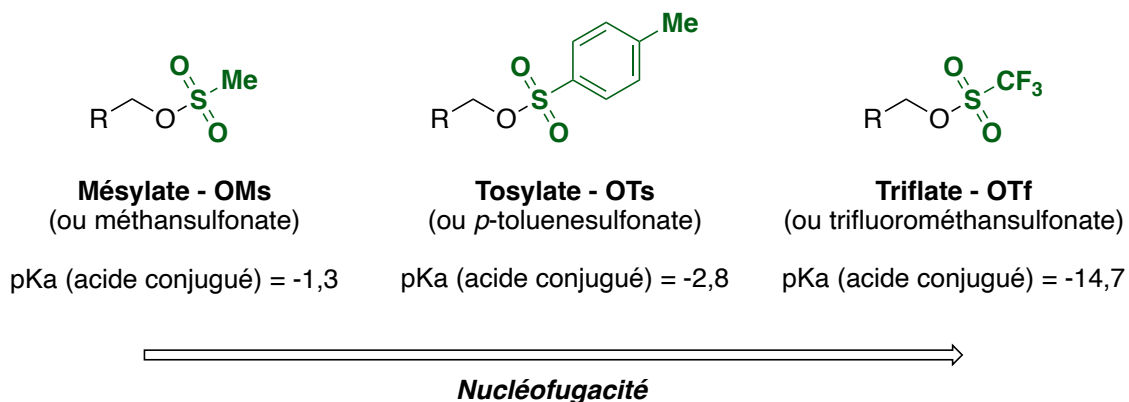


**Figure 32.** – Substitution d'halogénures avec une solution aqueuse de méthylamine

D'autres halogénures ont ensuite été engagés dans ces conditions pour donner les *N*-méthylammonium **B**, **C** et **D** avec des rendements allant de 52 à 80%. Notre procédé d'amination en flux continu semble pouvoir être adapté à la substitution nucléophile d'halogénures avec la méthylamine. Toutefois, la formation de *N*-méthylamines pourrait bénéficier de l'utilisation d'autres groupements partants étant donné que les halogénures sont déjà rapportés dans la littérature pour ce type de procédés. La chimie en flux continu étant considérée comme une technologie « verte », elle pourrait bénéficier d'une extension de notre méthode d'amination aux mésylates comme groupements partants.

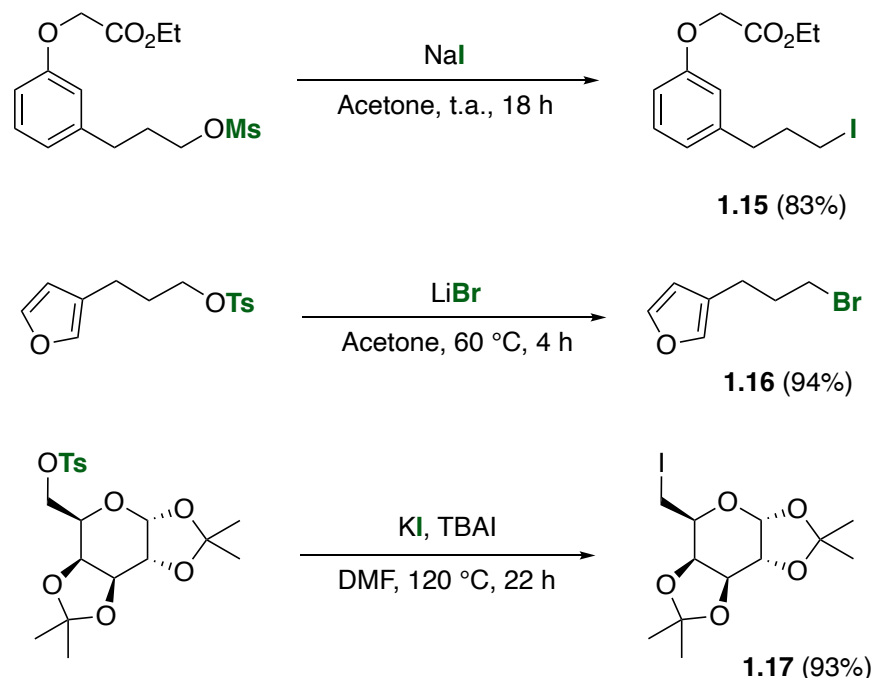
### 1.5.3 Propriétés et avantages des mésylates

Parmi tous les sulfonates, les mésylates sont certainement les plus utilisés avec les tosylates en synthèse organique (**Figure 33**). Les mésylates sont faciles à synthétiser à partir d'alcools et du chlorure de mésyle (MsCl) ou de l'anhydride méthanesulfonique (Ms<sub>2</sub>O), des réactifs peu chers et faciles d'utilisation. Ce sont des groupements partants de choix, puisque le résidu généré lors d'une substitution nucléophile est moins lourd que celui obtenu dans le cas de l'utilisation d'un tosylate. Les triflates, quant à eux, sont généralement moins utilisés dans les réactions de substitution nucléophile, bien que ce soient les plus réactifs. Les triflates sont non seulement plus sensibles à l'humidité et à l'air, mais ils doivent être préparés à partir de l'anhydride trifluorométhanesulfonique fraîchement synthétisé et/ou purifié.



**Figure 33.** – Représentation de la structure d'un mésylate, tosylate et triflate

De façon générale, les sulfonates d'alkyles sont considérés comme de meilleurs groupements partants que les halogénures. En effet, la nucléofugacité d'un groupement partant dépend du pKa de l'acide conjugué de celui-ci et de la nucléophilie de l'anion formé après son départ. L'acide méthanesulfonique (MsOH) et l'acide para-toluènesulfonique (TsOH) possèdent, respectivement des pKa de -1,3 et -2,8 qui sont supérieurs à celui d'un anion bromure (-9). Cependant, les nombreuses formes de résonance de l'anion sulfonate font en sorte que la charge négative est très stabilisée et par conséquent l'anion sulfonate n'est pas un bon nucléophile. Il en ressort que les sulfonates sont de meilleurs nucléofuges que les halogénures ; d'ailleurs, il est possible de substituer un sulfonate par un halogénure de façon irréversible (**Figure 34**).<sup>55</sup>



**Figure 34.** – Exemples de substitution de mésylate et tosylate par un halogénure

Les sulfonates, et particulièrement les mésylates sont considérés comme des espèces plus « vertes » que les halogénures. En effet, BASF a déterminé que l'acide méthanesulfonique (MsOH), déchet issu du mésylate après protonation, était considéré comme un composé biodégradable, voire comme un solvant vert.<sup>56</sup> De plus, la synthèse des mésylates est considérée plus respectueuse de l'environnement que celle des halogénures, en raison des réactifs normalement utilisés pour synthétiser les halogénures, comme le tribromure de phosphore (PBr<sub>3</sub>) ou le tétrabromure de carbone (CBr<sub>4</sub>) ou leurs homologues chlorés. Finalement, les tosylates n'ont pas été considérés dans ce projet, comme ils présentent une moins bonne économie d'atomes par rapport aux mésylates.

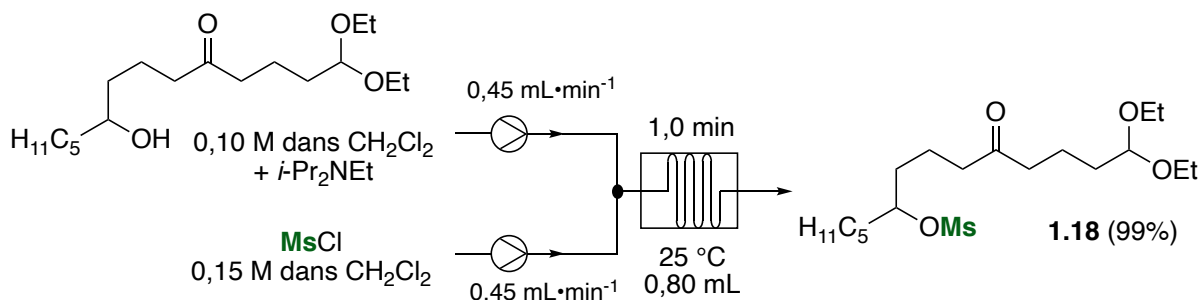
#### 1.5.4 Mésylate d'alcools en chimie en flux continu

La synthèse des mésylates est extrêmement simple et bien décrite en chimie de batch.<sup>57</sup> Cependant, leur synthèse est quasiment inexistante en chimie en flux continu. Étant donné que le projet s'articule autour de la substitution de mésylates par des amines en flux continu, il a semblé dans l'ordre des choses de développer une méthode générale pour leur synthèse en flux.



### 1.5.4.1 Précédent dans la littérature

Il existe un exemple de méthylation d'un alcool en flux continu, rapporté par le Pr Holmes en 2010, dans le cadre d'une synthèse totale (**Figure 35**).<sup>58</sup>



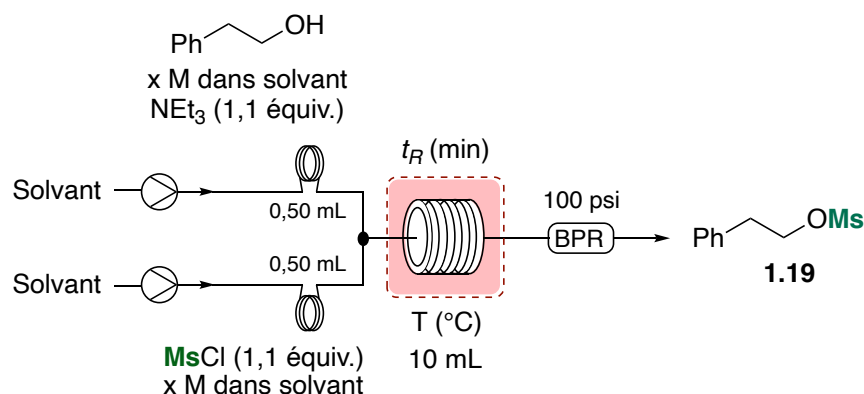
**Figure 35.** – Méthylation d'un alcool en chimie en flux continu

Dans cette réaction, une solution de l'alcool à 0,10 M dans le dichlorométhane est pompée dans un mélangeur et rejoint un flux de MsCl à 0,15 M. Le mélange passera 1 min dans un réacteur de 0,80 mL pour donner le mésylate **1.18** quantitativement. Bien que très simple, la réaction de méthylation représente un véritable défi à mettre en place en flux continu à cause de la formation du sel d'ammonium comme sous-produit. Ce dernier est capable d'obstruer les tubes, s'il n'est pas assez solubilisé ou formé en trop grande quantité. À une concentration de 0,10 M en alcool, les auteurs ne semblent pas avoir eu ce genre de problème.

### 1.5.4.2 Optimisation de la réaction de méthylation d'alcool en flux continu

L'optimisation de la réaction de méthylation d'alcools a été réalisée avec un appareillage Vapourtec R-series muni de deux boucles d'injections de 0,50 mL et d'un à deux réacteurs de 10 mL en PFA (**Figure 36**). Ici aussi les conditions pour atteindre l'état stationnaire (voir section 1.5.6.1) ne sont pas respectées, mais le principal enjeu de la réaction n'était pas qu'elle ne se fasse pas, mais de voir si la formation des sels serait problématique. Le 2-phényléthanol a été choisi comme substrat modèle et le chlorure de mésyle (MsCl) comme agent de méthylation. L'anhydride méthanesulfonique (Ms<sub>2</sub>O) a aussi été envisagé, mais son prix étant deux à trois fois supérieur au MsCl, il n'a pas été retenu comme candidat. Il demeure une solution alternative si nécessaire. La triéthylamine a été sélectionnée comme base, pour son faible coût et son efficacité

reconnue. Les rendements RMN ont été réalisés avec le mésylate **1.19** pour l'ensemble des entrées d'optimisation.

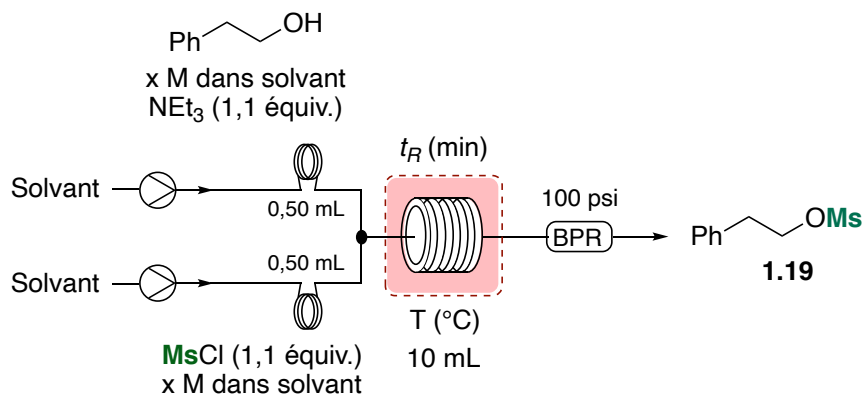


**Figure 36.** – Montage pour l'optimisation de la réaction de mésylation en flux continu

Dans un premier temps, des conditions standards de mésylation d'alcools ont été mises en place pour vérifier si le sel d'ammonium serait d'ores et déjà un problème (**Tableau 3**). À 25 °C et une concentration de 0,10 M, le sel est apparu dans le réacteur et la réaction a été arrêtée (entrée 1). La température du réacteur a ensuite été augmentée à 40 °C afin de solubiliser le sel de triéthylamine, ce qui a permis d'augmenter les rendements à 95% et 83% respectivement dans le dichlorométhane (entrée 2) et l'acétonitrile (entrée 3) à 0,10 M. Aucune apparition de sels n'a été détectée à 40 °C, même lorsque la réaction est effectuée dans l'éther diéthylique (entrée 4).

Afin d'améliorer l'efficacité du procédé, la concentration en alcool a été augmentée à 0,30 M. Malheureusement, les expériences dans le dichlorométhane (entrée 5) et l'éther diéthylique (entrée 6) ont produit une très grande quantité de sels menant à l'obstruction du réacteur. Cependant, l'acétonitrile s'est avéré un meilleur solvant puisqu'un rendement de 90% a été obtenu, malgré une pression oscillante et une légère formation de sel (entrée 7). En ajoutant un second réacteur, de façon à doubler le débit, l'accumulation de solide à certaines intersections dans le montage a pu être évitée ; grâce à cela, le même rendement du mésylate **1.19** a été obtenu sans apparition de sels, ni pression instable (entrée 8).

**Tableau 3.** – Résultats de l'optimisation de la réaction de méthylation en flux continu



Entrée	Solvant	[ROH] (M)	Débit (mL.min <sup>-1</sup> )	<i>t<sub>R</sub></i> (min)	T (°C)	Rdt RMN (%) <sup>a</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,10	1,0	10	25	. <sup>b</sup>
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,10	1,0	10	40	95
3	CH <sub>3</sub> CN	0,10	1,0	10	40	83
4	Et <sub>2</sub> O	0,10	1,0	10	40	73
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,30	1,0	10	40	0 <sup>b</sup>
6	Et <sub>2</sub> O	0,30	1,0	10	40	0 <sup>b</sup>
7	CH <sub>3</sub> CN	0,30	1,0	10	40	90 <sup>c</sup>
<b>8</b>	<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	<b>0,30</b>	<b>2,0</b>	<b>10</b>	<b>40</b>	<b>90<sup>d</sup></b>
9	CH <sub>3</sub> CN	0,50	2,0	10	40	0 <sup>b,d</sup>
10	CH <sub>3</sub> CN	0,30	2,0	5	40	40
11	CH <sub>3</sub> CN	0,30	1,0	10	25	80 <sup>d</sup>

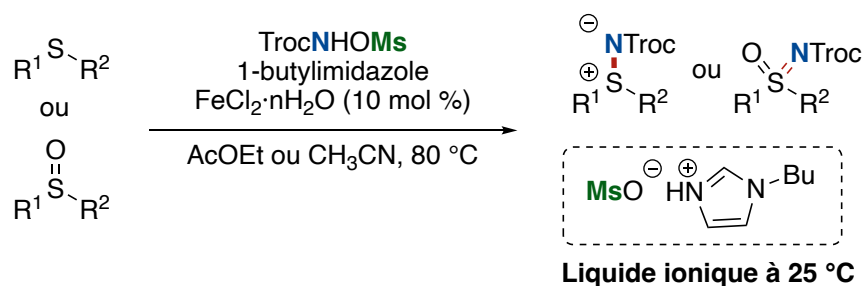
<sup>a</sup> Tétrachloroéthane comme standard interne en RMN. <sup>b</sup> Précipitation dans le réacteur.

<sup>c</sup> Pression instable, formation de sel. <sup>d</sup> 2 x 10 mL réacteurs.

Pour vérifier que le débit jouait bien un rôle important dans la non-accumulation de sel, la même expérience a été réalisée, mais à 25 °C. Une légère baisse de rendement a été observée, mais aucune formation de solide dans le réacteur n'a été notée, validant ainsi cette stratégie (entrée 11). Si une concentration plus élevée, 0,50 M, est utilisée ou si le temps de résidence est diminué à 5 min, des rendements plus faibles sont observés (entrées 9 et 10). Finalement, le nombre d'équivalents de la base et du chlorure de mésyle n'a pas été augmenté pour ne pas

risquer d'accroître la formation de sels. À la place, une stratégie basée sur l'utilisation de base capable de former des liquides ioniques a été envisagée.

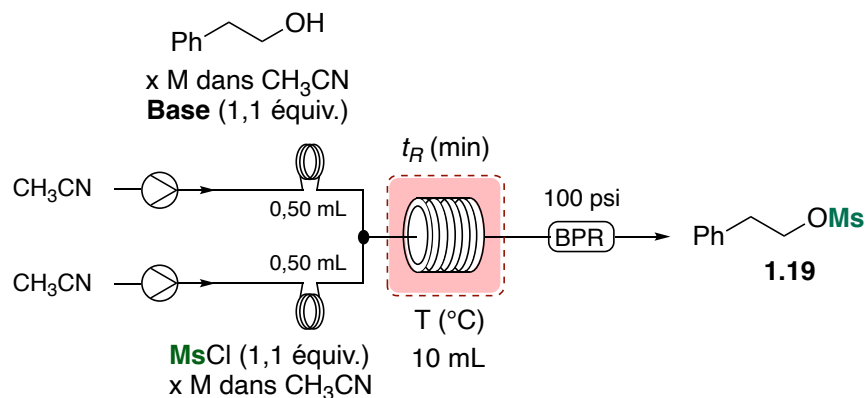
En 2018, le groupe du Pr Newman a étudié le comportement de différentes bases azotées dans des réactions de substitution, capables de former des liquides ioniques à une certaine température.<sup>59</sup> Cette découverte permet de réaliser des réactions en chimie en flux continu sans rencontrer tous les problèmes liés à la formation de sous-produits solides. Cette solution a d'ores et déjà été utilisée par Calvine Lai, alors candidate au doctorat dans notre groupe de recherche lors de la synthèse de sulfilimines et sulfoximines et a permis d'effectuer un transfert du *batch* au flux continu (**Figure 37**).<sup>60</sup>



**Figure 37.** – Formation d'un liquide ionique lors de la synthèse de sulfilimines et sulfoximines en *batch* et flux continu

Dans cette optique, plusieurs bases connues pour former des liquides ioniques ont été sélectionnées pour remplacer la triéthylamine dans la réaction de mésylation (**Tableau 4**). Les réactions ont toutes été réalisées à 40 °C de façon à être certain que les sels de mésylate formés restent liquides. Dans un premier temps, le 1-butylimidazole (A) a été utilisé dans les mêmes conditions que celles précédemment établies, et a permis d'obtenir le mésylate **1.9** avec un rendement de 50% (entrée 1). Lorsque la réaction est réalisée sans solvant, le produit a été obtenu avec 58% de rendement (entrée 2), et 62% (entrée 3) lorsque le débit est doublé par la présence de deux réacteurs. La formation de sels a été observée avec la tributylamine (B) et le DBU (C), mais la réaction a tout de même fonctionné sans solvant avec des rendements moyens (entrées 4 et 5). Cela n'est pas étonnant compte tenu du fait que ces bases ne forment un liquide qu'à 60 °C et 66 °C respectivement.<sup>59</sup>

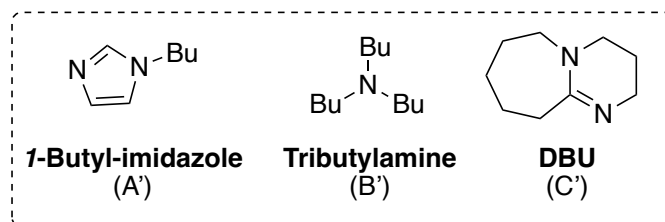
**Tableau 4.** – Essais de bases pour la formation de liquides ioniques



Entrée	Base	[ROH] (M)	Débit (mL.min <sup>-1</sup> )	<i>t<sub>R</sub></i> (min)	T (°C)	Rdt RMN (%) <sup>a</sup>
1	A	0,30	1,0	10	40	50 <sup>b</sup>
2	A	sec	1,0	10	40	58 <sup>c</sup>
<b>3</b>	<b>A</b>	<b>sec</b>	<b>2,0</b>	<b>5</b>	<b>40</b>	<b>62<sup>c</sup></b>
4	B	sec	1,0	10	40	45 <sup>c,d</sup>
5	C	sec	1,0	10	40	55 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Tétrachloroéthane comme standard interne en RMN. <sup>b</sup> 2 x 10 mL réacteurs.

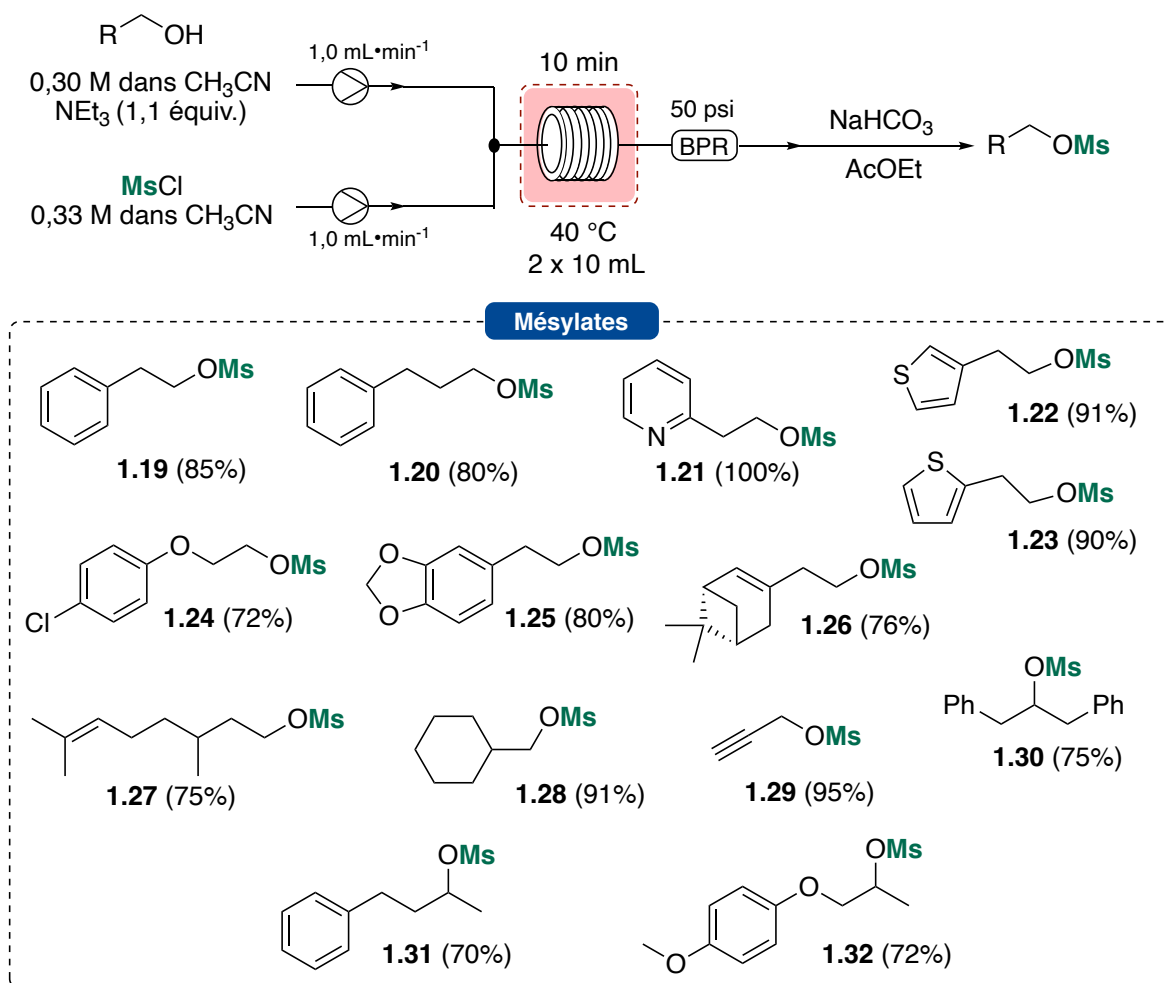
<sup>c</sup> Bouche d'injection de 0,1 mL. <sup>d</sup> Pression instable, formation de sel.



Les bases permettant de former des liquides ioniques ne semblent pas les plus adéquates pour la réaction de méthylation d'alcools, même si le produit désiré a pu être obtenu dans des rendements modérés. Une optimisation plus importante aurait été nécessaire pour développer la réaction avec ce type de base, qui demeure tout de même plus dispendieuse que la triéthylamine. De ce fait, les conditions développées dans l'acétonitrile et la triéthylamine seront utilisées par la suite pour réaliser l'étendue de la réaction.

### 1.5.4.3 Étendue réactionnelle de la métylation d'alcools en flux continu

L'étendue réactionnelle de la réaction de métylation d'alcools a été réalisée sur une échelle de 3 mmol en utilisant une variété d'alcools primaires et secondaires (**Figure 38**). L'ensemble des réactions ont été réalisées sans rencontrer de problème lié à la précipitation du sel de triéthylamine. Une série d'alcools primaires possédant un chromophore ont été engagés dans la réaction de métylation. Le métylate **1.19** a été isolé avec un rendement de 85%, comparable à celui obtenu lors de l'optimisation. Des produits possédant des hétérocycles tels que la pyridine (**1.21**) ou un thiophène (**1.22** et **1.23**) ont été synthétisés avec d'excellents rendements, tandis que les substrats avec une fonction éther de phénol (**1.24** et **1.25**) ont moins bien réagi, mais ont tout de même donné le produit désiré avec un bon rendement.

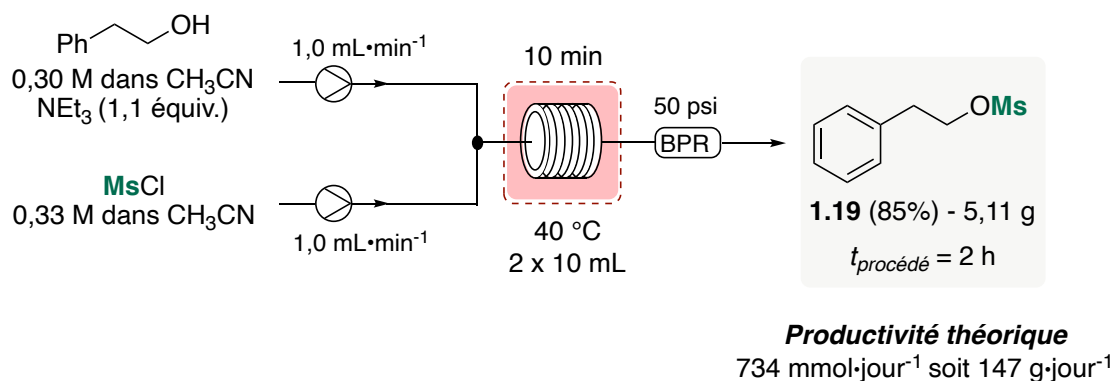


**Figure 38.** – Étendue réactionnelle de la réaction de métylation en flux continu

D'autres alcools aliphatiques saturés dérivés du pinène (**1.26**) et du citronellol (**1.27**) ont donné le mésylate correspondant avec un bon rendement, tout comme les dérivés du méthylcyclohexanol (**1.28**) et de l'alcool propargylique (**1.29**). Enfin, les conditions réactionnelles développées fonctionnent aussi avec les alcools secondaires pour donner les mésylates **1.30**, **1.31**, **1.32** et **1.33**. Bien que la réaction de mésylation soit applicable à plusieurs alcools, il est important de noter que chaque substrat est différent et qu'il aurait pu être optimisé individuellement. C'est ce qui est généralement fait lors de la synthèse d'un ingrédient pharmaceutique actif, lorsque chaque étape de synthèse doit donner le meilleur rendement possible.

#### 1.5.4.4 Montée en échelle

Pour réaliser la montée en échelle de cette réaction, il a suffi de préparer un plus grand volume de solution d'alcool/base et de chlorure de mésyle et de les pomper plus longtemps. Elle a été effectuée sur une échelle de 30 mmol pour donner le mésylate **1.19** avec le même rendement (85%) que sur une échelle 10 fois plus petite (**Figure 39**).



**Figure 39.** – Montée en échelle de la réaction de mésylation en flux continu

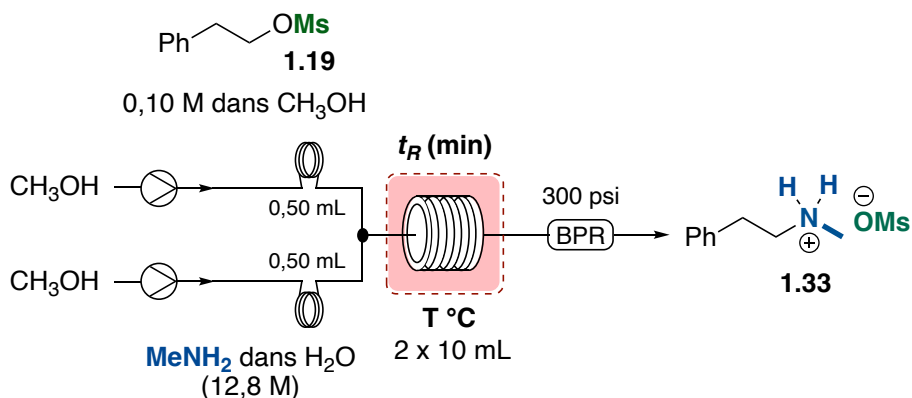
Pour obtenir les 5,11 g du mésylate **1.19**, il a fallu un temps de procédé de 2 h. Aucune précipitation n'a été observée, même à cette échelle. La productivité théorique de ce procédé s'élève à 734 mmol par jour, soit 147 g du mésylate **1.19**.

## 1.5.5 Amination de mésylates avec la méthylamine

Maintenant que la réaction de mésylation d'alcools a été développée en flux continu, ces mésylates peuvent être utilisés comme nucléofuge. Dans un premier temps, la réaction d'amination sera optimisée puis sera appliquée à une variété de substrats. La montée en échelle de ce procédé sera aussi réalisée.

### 1.5.5.1 Optimisation de la réaction de substitution de mésylates avec la méthylamine

L'optimisation de cette réaction d'amination a, elle aussi, été réalisée sur un appareillage de type Vapourtec R-series muni de deux boucles d'injection de 0,50 mL, de deux réacteurs de 10 mL en acier inoxydable et d'un régulateur de pression de 300 psi (**Figure 40**). Ici aussi le large excès d'amine justifie que l'optimisation ne se fasse pas dans des conditions donnant l'état stationnaire (voir section 1.5.6.1).



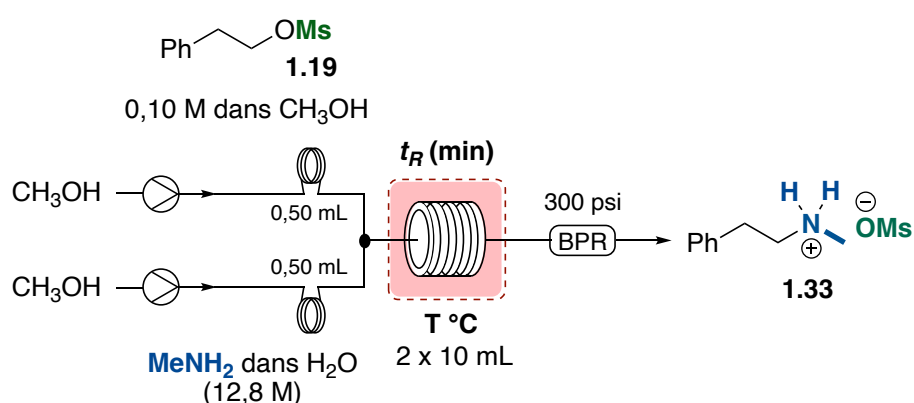
**Figure 40.** – Montage de l'optimisation de la réaction d'amination de mésylates

Le mésylate **1.19** a été choisi comme substrat modèle et a été injecté en solution à une concentration de 0,10 M dans le méthanol. Dans l'autre boucle d'injection, la méthylamine a été introduite en solution dans l'eau à 12,8 M. Après chaque expérience, le contenu du ballon de collecte a été évaporé de façon à enlever le méthanol, l'eau et l'excès de méthylamine et ainsi récupérer le sel de mésylate **1.33**, qui sera l'espèce analysée en RMN. Pour commencer, la substitution nucléophile a été testée à différentes températures avec un temps de résidence fixe de 10 minutes (**Tableau 5**). Le sel de mésylate **1.33** a été obtenu avec un rendement de 74% à 120 °C et 87% à 140 °C, avec une conversion complète du mésylate **1.19** (entrées 1 et 2). Le temps de



résidence a ensuite été réduit à 4 minutes, pour obtenir le sel de mésylate **1.33** avec un rendement de 90% à 140 °C (entrée 5). En dessous de cette température, une conversion incomplète du mésylate **1.19** a été observée, menant à des rendements plus faibles (entrées 3 et 4). Comme les mésylates sont de meilleurs groupements partants que les halogénures, il devrait être possible de diminuer le temps de résidence, parce que la réaction doit être plus rapide. De plus, il est très important de noter qu'aucune trace de sous-produits issus de la polyalkylation ou de l'élimination n'a été notée.

**Tableau 5.** – Variation de la température et du temps de résidence



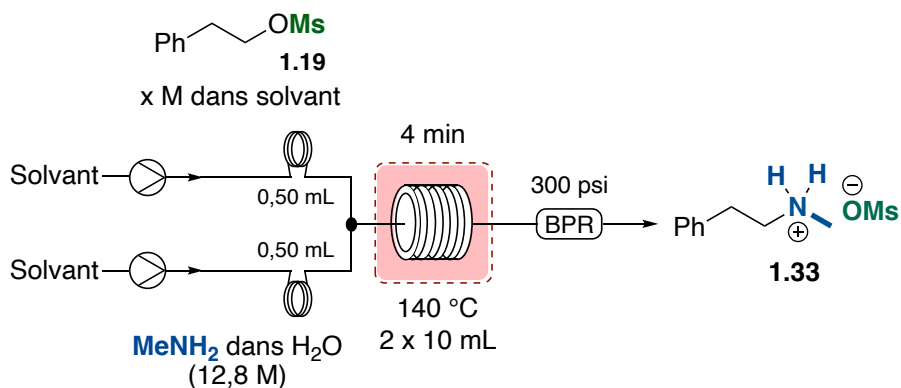
Entrée	T (° C)	Débit (mL.min <sup>-1</sup> )	$t_R$ (min)	Rdt RMN (%) <sup>a</sup>
1	120	2,0	10	74
2	140	2,0	10	87
3	100	5,0	4	71
4	120	5,0	4	69
<b>5</b>	<b>140</b>	<b>5,0</b>	<b>4</b>	<b>90</b>

<sup>a</sup> Tétrachloroéthane comme standard interne en RMN.

Par la suite, d'autres solvants et concentrations ont été étudiés (**Tableau 6**). Les solvants tels que le THF, CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> et CH<sub>3</sub>CN, connus pour être de bons candidats pour réaliser des réactions de substitution nucléophile n'ont pas permis d'améliorer le rendement du sel **1.33**, même si des rendements similaires ont été obtenus avec le nitrométhane et l'acétonitrile (entrées 1, 2 et 3). Toutefois, le méthanol restera le solvant de choix, en raison de son faible coût et son caractère plus « vert ».<sup>61</sup> La concentration du mésylate a ensuite été augmentée d'un facteur 2,5, ce qui

améliore le rendement du sel **1.33** à 94% dans le méthanol (entrée 4) et 95% dans l'acétonitrile (entrée 6). Cependant, l'augmentation de la concentration du mésylate jusqu'à 0,50 M s'avère nuisible à la formation du produit désiré due à une plus faible conversion du mésylate **1.19** (entrées 5 et 7).

**Tableau 6.** – Variation du solvant et de la concentration



Entrée	[OMs] (M)	Solvant	Rdt RMN (%) <sup>a</sup>
1	0,10	THF	77
2	0,10	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	88
3	0,10	CH <sub>3</sub> CN	86
<b>4</b>	<b>0,25</b>	<b>CH<sub>3</sub>OH</b>	<b>94</b>
5	0,50	CH <sub>3</sub> OH	45
<b>6</b>	<b>0,25</b>	<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	<b>95</b>
7	0,50	CH <sub>3</sub> CN	60 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Tétrachloroéthane comme standard interne en RMN.

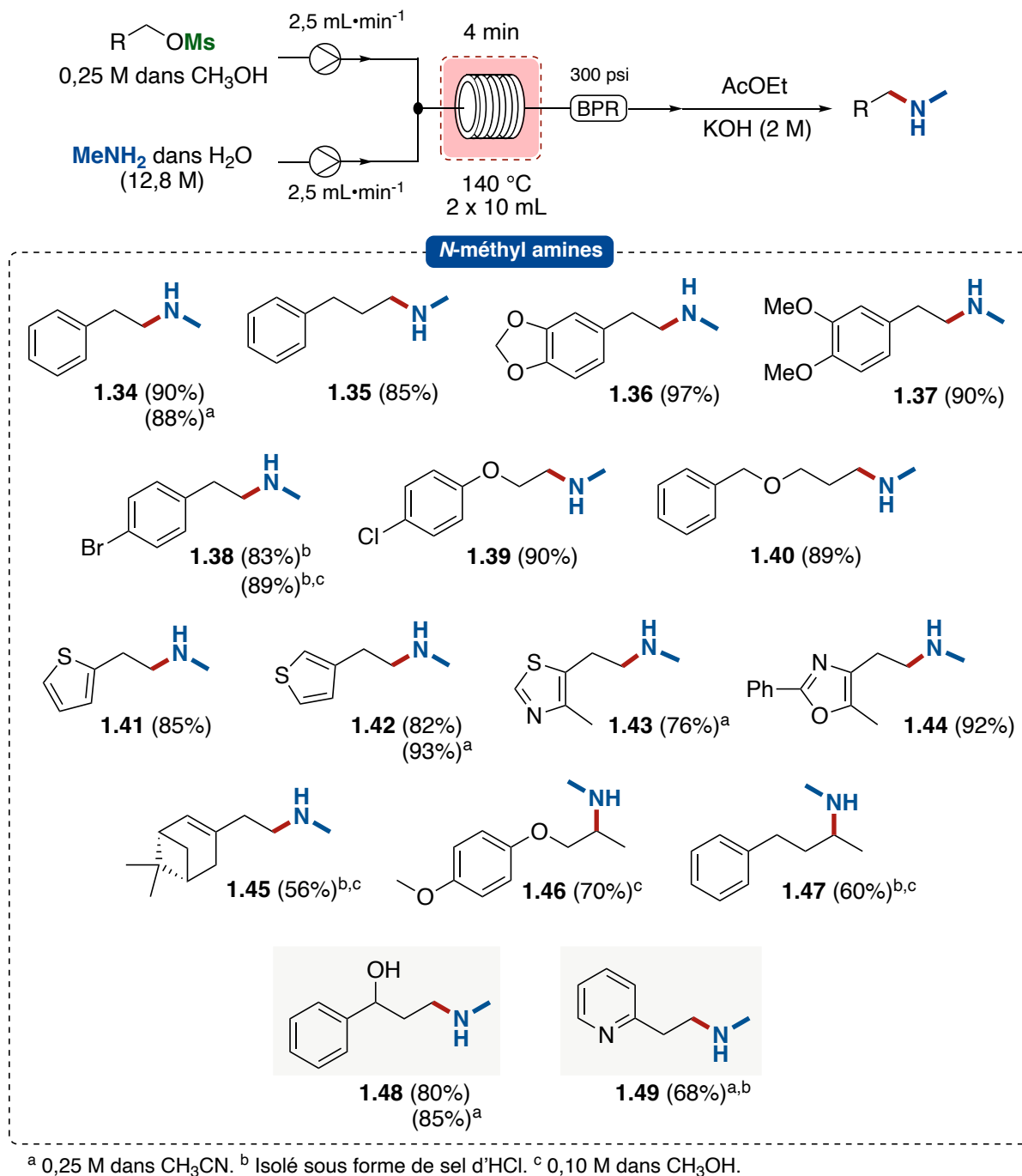
<sup>b</sup> Rendement isolé.

Une explication supplémentaire peut être proposée pour expliquer la baisse de rendement avec une concentration du mésylate de 0,50 M. En effet, il est possible que la méthylamine réagisse avec le mésylate via une réaction d'élimination pour générer le styrène comme produit secondaire, lequel serait évaporé avec l'eau et le méthanol. Une analyse par GC-MS du mélange avant évaporation a d'ailleurs montré des traces de ce produit d'élimination à cette concentration.

### 1.5.5.2 Étendue de la réaction de substitution de mésylates

Les conditions réactionnelles développées précédemment ont été appliquées à une variété d'alcools mésylés primaires et secondaires. L'ensemble des expériences ont été réalisées sur une échelle de 1,25 mmol avec un ratio électrophile/nucléophile de 1:51. Un traitement basique à l'aide d'une solution 2,0 M d'hydroxyde de potassium a été effectué sur chaque substrat après la collecte, de façon à récupérer l'amine libre. De manière générale, aucune purification n'a été nécessaire pour la quasi-totalité des *N*-méthylamines obtenues. Toutefois, il est possible d'isoler les amines sous forme de sels d'ammonium, si nécessaire, en utilisant une solution de HCl 4,0 M dans le dioxane si nécessaire.

Les amines secondaires ont été obtenues avec des rendements moyens à excellents (**Figure 41**). L'amine **1.34** a été synthétisée sans problème avec un rendement de 90%, similaire au rendement RMN obtenu lors de l'optimisation. Il en est de même pour le composé **1.35**, obtenu avec un rendement de 85%. Les mésylates possédant une fonction éther ou éther de phénol ont très bien réagi pour donner les amines secondaires **1.36**, **1.37**, **1.39** et **1.40** avec des rendements allant de 89% à 97%. Les conditions réactionnelles sont aussi compatibles avec un bromure aromatique. L'amine **1.38** a été isolée avec un excellent rendement, sans sous-produit issu d'une substitution nucléophile aromatique. Les hétérocycles de type thiophène (**1.41** et **1.42**) et oxazole (**1.44**) ont aussi bien réagi dans ces conditions pour donner les *N*-méthylamines correspondantes avec de bons rendements. Pour obtenir le composé **1.43** possédant un hétérocycle de type thiazole avec un bon rendement, le solvant a dû être changé pour l'acétonitrile pour des questions de solubilités. Le dérivé du Nopol est moins réactif que les autres mésylates, et il a été nécessaire de diminuer la concentration jusqu'à 0,10 M pour générer le produit **1.45** avec un rendement de 56%. La conversion de ce mésylate n'étant pas complète, il a fallu isoler l'amine sous sa forme protonée pour la séparer de son précurseur. La substitution nucléophile des mésylates secondaires **1.41** et **1.42** (pour donner les produits **1.46** et **1.47**) a été plus problématique. Des sous-produits issus de l'élimination du groupement partant ont été notés par analyse RMN <sup>1</sup>H, ce qui n'est pas surprenant puisque ces substrats sont plus sensibles à cette réaction compétitrice.



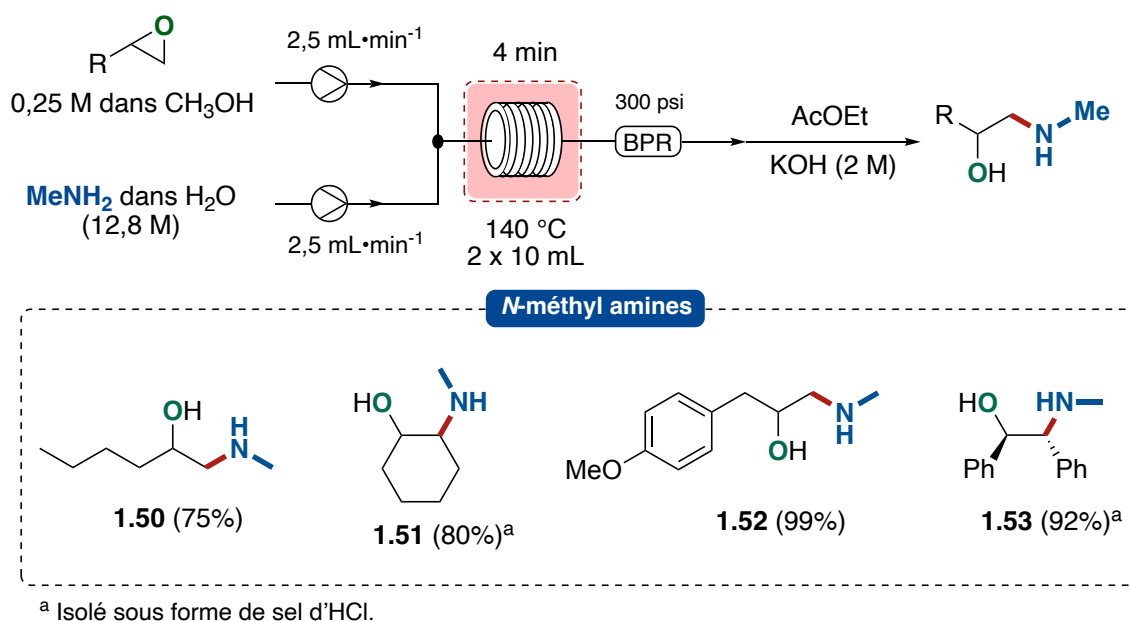
**Figure 41.** – Étendue réactionnelle de la réaction d'amination de mésylate

Pour résoudre ce problème, les solutions de mésylates ont été diluées à 0,10 M et grâce à cela, les amines secondaires **1.46** et **1.47** correspondantes ont été obtenues avec de bons rendements. Finalement, deux amines secondaires d'intérêt ont été isolées. Il s'agit du précurseur de la Fluoxétine (Prozac) (**1.48**) qui a été obtenu avec un très bon rendement de 85%,

et de la Bétahistine (**1.49**), obtenue avec un rendement plus modeste à cause de la faible stabilité du mésylate.

### 1.5.5.3 Ouverture d'époxyde avec la méthylamine

La réaction d'amination a par la suite été utilisée avec un autre type d'électrophile, l'époxyde. Ce sont des composés qui, une fois ouverts par un dérivé azoté, produisent des 1,2-aminoalcools en une seule étape. Les mêmes conditions, utilisées lors de la substitution des mésylates ont été appliquées pour l'ouverture de ces électrophiles (**Figure 42**). Les aminoalcools ont tous été obtenus avec de bons à excellents rendements, allant de 75 à 99%. Les conditions réactionnelles sont compatibles avec des époxydes aliphatiques saturés (**1.50** et **1.51**), et aussi avec des molécules possédant un cycle aromatique (**1.52** et **1.53**).

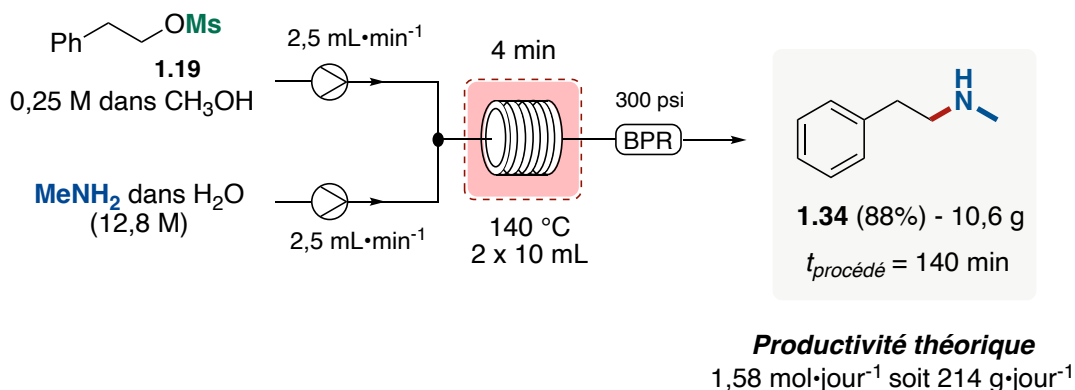


**Figure 42.** – Ouverture des époxydes avec la méthylamine en flux continu

### 1.5.5.4 Montée en échelle de la réaction d'amination de mésylate

De la même façon que pour la réaction de mésylation, la montée en échelle de la substitution nucléophile de mésylates a été réalisée. L'expérience a été réalisée sur une échelle de 90 mmol pour obtenir le composé **1.34** avec un rendement de 88% (**Figure 43**). Le même rendement pour

le composé **1.34** a été obtenu sur une échelle de 1,25 mmol et 90 mmol, ce qui démontre l'excellente reproductibilité que propose la chimie en flux continu lors d'une montée en échelle.



**Figure 43.** – Montée en échelle de la réaction de substitution avec le mésylate **1.19**

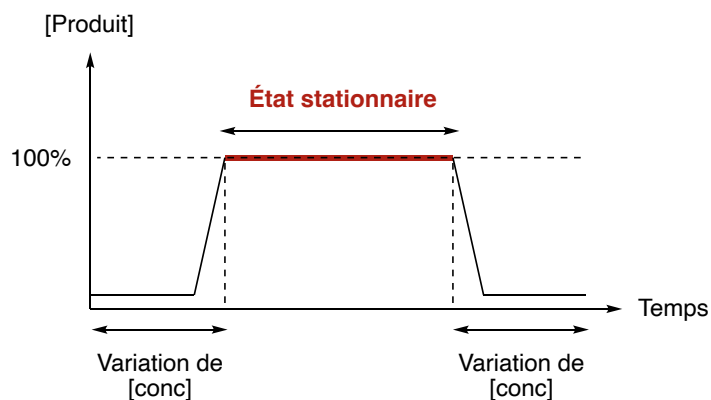
Pour obtenir les 10,6 g de l'amine secondaire **1.34**, il a fallu un temps de procédé de 140 minutes. Ce résultat illustre très bien l'influence du temps de résidence sur la productivité, puisque pour presque le même temps de procédé, la productivité est deux fois supérieure à celle de la réaction de méthylation (à concentration quasi égale). La productivité théorique de la réaction d'amination s'élève à 1,58 mol par jour, soit 214 g de l'amine **1.34**.

### 1.5.6 Procédé en ligne de la réaction de méthylation et d'amination

L'un des grands avantages de la chimie en flux continu est de pouvoir télescoper plusieurs étapes de synthèses les unes à la suite des autres et ainsi permettre l'automatisation de procédés, ce qui ne serait pas possible avec la chimie classique.<sup>62</sup> Dans cette optique, l'enchaînement de la réaction de méthylation, suivie de la réaction d'amination du mésylate a été envisagé pour obtenir l'amine **1.34**. Pour réaliser ce type de montage, il est important de comprendre le concept de l'état stationnaire.

#### 1.5.6.1 État stationnaire

L'état stationnaire en chimie en flux continu est considéré comme le temps pendant lequel la concentration en produit sera maximale (**Figure 44**). Il ne peut être atteint que lorsque le volume de solution injecté est égal ou supérieur au volume total des réacteurs, autrement la courbe aura l'apparence d'une gaussienne et non d'un « rectangle ».



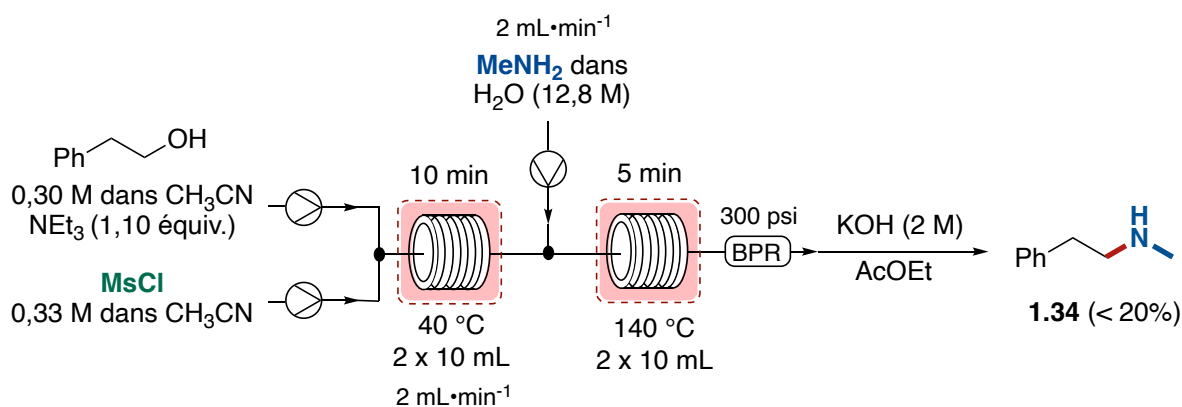
**Figure 44.** – Graphique illustrant l'état stationnaire en flux continu

Généralement, en tête et en fin de courbe, la concentration en produit ne sera pas la même qu'à l'état stationnaire, puisque la diffusion conduit au mélange de la solution injectée et le solvant déjà présent dans le réacteur. Ce phénomène est d'autant plus observé lorsque les transformations sont réalisées à bas débit. À l'inverse, lorsque les réactions sont effectuées à un débit élevé, un meilleur mélange des réactifs aura lieu dans le système, diminuant ainsi la diffusion et favorisant l'accès à l'état stationnaire. Cependant, l'utilisation d'un débit élevé peut mener à un autre phénomène, appelé « tailing ». Les forces de frottements du mélange vont créer un débit deux fois supérieur au centre du tube par rapport à celui proche des parois. Pour vérifier si cela se produit, il est possible d'injecter les réactifs avec des colorants alimentaires, qui permet d'observer si ce phénomène a lieu.

La notion d'état stationnaire est très importante lorsque deux étapes se succèdent, puisque le second réactif doit être injecté au moment où la concentration en produit de la première étape est constante et maximale dans le temps pour obtenir la stœchiométrie désirée. Dans le cas des réactions de substitution nucléophile développées dans notre groupe de recherche, que cela soit lors de l'optimisation ou à l'état stationnaire, l'excès d'amine et le débit élevé de la réaction, diminuent la variation du profil de concentration. Ainsi, même si le phénomène de « tailing » ou de diffusion se produit, la variation de stœchiométrie de ne sera pas préjudiciable pour la substitution nucléophile.

### 1.5.6.2 Description du montage et résultats

Le montage a été réalisé avec deux machines de type Vapourtec assemblées en séries et contrôlées par le même ordinateur. Un seul régulateur de pression a été installé après la seconde étape. Le nombre de réacteurs et de pompes est identique à chaque étape préalablement décrite dans ce manuscrit (**Figure 45**).



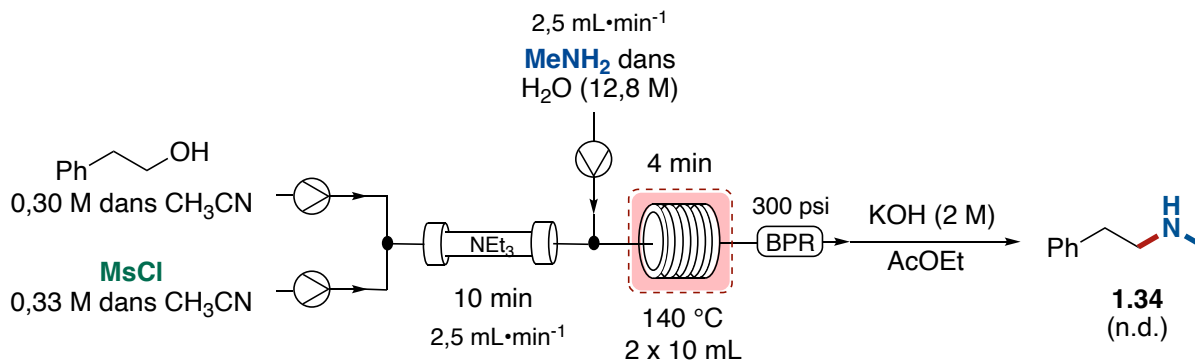
**Figure 45.** – Procédé en ligne de la réaction de mésylation et d'amination à 0,30 M

Pour réaliser ce procédé, le solvant de l'étape d'amination a été changé pour l'acétonitrile, qui est compatible avec cette réaction, permettant ainsi d'avoir le même solvant pour les deux étapes. De plus, le débit de l'étape d'amination a été ajusté à 2 mL·min<sup>-1</sup> de façon à garder la bonne stœchiométrie entre les deux étapes. Un premier test a été réalisé avec des colorants ajoutés dans les solutions de l'alcool, du chlorure de mésyle et de la méthylamine. À cause de la viscosité des réactifs, un écart de temps entre la rencontre des solutions dans le premier et le second mélangeur a été observé. Grâce à cette observation, une correction a pu être apportée avec le logiciel de la Vapourtec pour que les réactifs se rencontrent au moment approprié.

La première tentative a été réalisée avec une solution du (2-phényl)éthanol à 0,30 M dans l'acétonitrile. Malgré les corrections effectuées, l'amine secondaire **1.34** a été obtenue avec un rendement inférieur à 20%, sans conversion complète de l'alcool et de façon non reproductible. Il est possible que le problème vienne de l'absence de traitement basique, nécessaire pour enlever le sel de triéthylammonium entre les deux étapes. En effet, la présence d'une prototropie entre ce sel et la méthylamine pourrait nuire à la réaction d'amination.

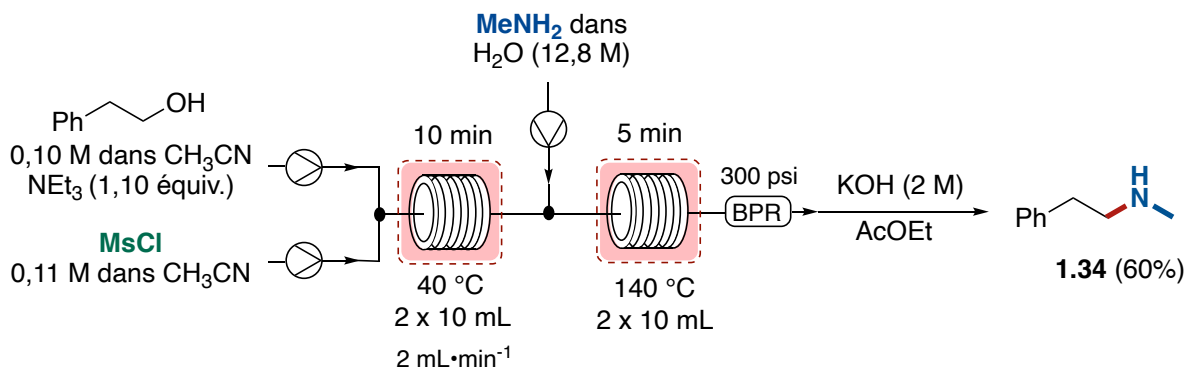


Pour ne plus avoir ce sel lors de l'étape d'amination, la triéthylamine n'a plus été injectée avec l'alcool, mais elle a été introduite dans une colonne sous forme d'une résine supportée (**Figure 46**).



**Figure 46.** – Tentative d'utilisation de triéthylamine sur support solide

Cette stratégie n'a malheureusement pas donné les résultats escomptés. L'accumulation du sel de triéthylamine dans la colonne a mené à une forte augmentation de la pression du système, ne permettant plus de se rendre jusqu'à la deuxième étape.

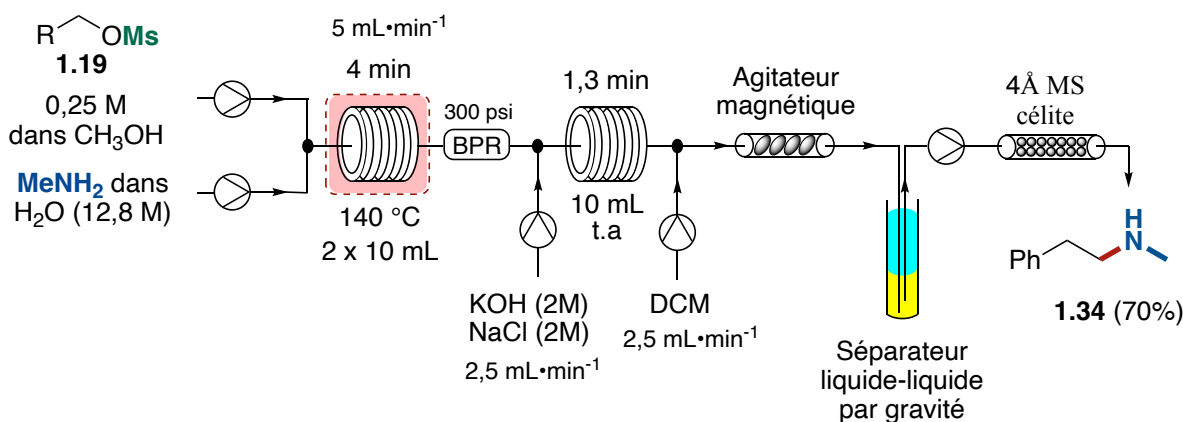


**Figure 47.** – Procédé en ligne final pour la méthylation et amination à 0,10 M

La solution pour obtenir l'amine secondaire **1.34**, a été de diluer la solution de l'alcool. Cela a permis d'augmenter le nombre d'équivalents d'amine, forçant la réaction de substitution nucléophile à se faire malgré la formation du sel de triéthylamine (**Figure 47**). L'amine **1.34** a finalement été obtenue avec un rendement de 60% sur les deux étapes en ligne.

### 1.5.7 Traitement en ligne de la réaction de substitution nucléophile

Toujours dans une optique d'automatisation de procédé, le traitement et l'extraction de l'amine **1.34** ont aussi été réalisés en ligne. Le montage nécessite l'utilisation de deux machines Vapurtec connectées en série et contrôlées par le même ordinateur (**Figure 48**). La réaction de substitution nucléophile du mésylate **1.19** a été réalisée dans les deux premiers réacteurs. Une solution de KOH (2 M)/NaCl (2 M) est pompée et combinée à l'aide d'un mixeur en T au flux contenant le sel de mésylate pour être acheminé dans un réacteur de 10 mL pendant 1,3 min.



**Figure 48.** – Traitement en ligne de la réaction d'amination

Le solvant d'extraction, le dichlorométhane, est ensuite ajouté en sortie du réacteur afin de permettre au mélange pseudo-biphasique de traverser un agitateur magnétique fabriqué maison (*homemade*) à l'aide d'une colonne, de barreaux aimantés et d'une plaque agitatrice. Le mélange biphasique est ensuite décanté dans un séparateur liquide-liquide par gravité réalisé avec un cylindre gradué, prérempli de dichlorométhane pour aider à la séparation. Finalement, la phase organique est pompée à travers une colonne remplie de tamis moléculaire  $4 \text{ \AA}$  et de célite pour obtenir l'amine **1.34** avec un rendement de  $70\%$ . L'agitateur magnétique fabriqué a été photographié pour illustrer le résultat final (**Figure 49**). Il a été fabriqué à partir d'une colonne Omnifit remplie de barreau aimantés dont la rotation est faite grâce à une plaque agitatrice permettant de créer une turbine qui est à l'origine du mélange.



**Figure 49.** – Photographie de l'agitateur magnétique utilisé dans le traitement en ligne

Le montage a aussi été photographié dans sa globalité (**Figure 50**).

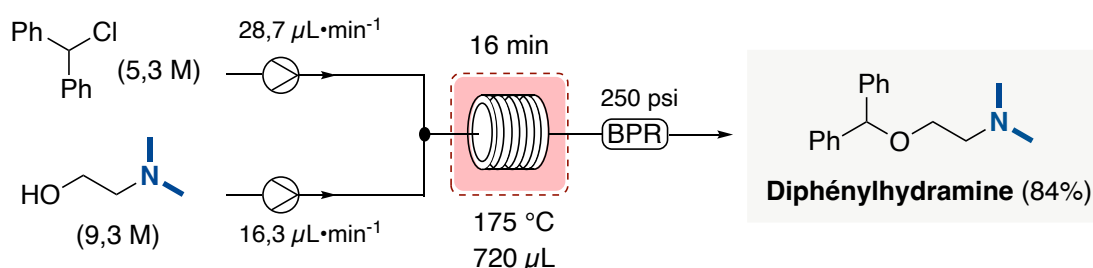


**Figure 50.** – Photographie du montage pour le traitement en ligne de la réaction d'amination

## 1.6 Application des méthodologies de méthylation et d'amination à la synthèse de la Diphénylhydramine

### 1.6.1 Précédents dans la littérature

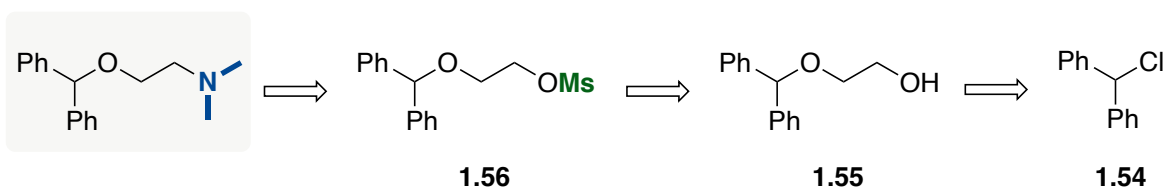
Dans la dernière partie de ce chapitre, un intérêt particulier sera porté à la synthèse de la Diphénylhydramine ou plus communément appelé Bénétyl (**Figure 3**). Cet API a d'ores et déjà été synthétisé en chimie en flux continu par le groupe de recherche du Pr Jamison en 2011, en utilisant le chlorodiphénylméthane et la diméthyléthanolamine sans solvant (**Figure 51**).<sup>63</sup> La Diphénylhydramine a été obtenue avec un rendement de 84% et une productivité calculée de 2,4 g•h<sup>-1</sup> soit 57,6 g•jour<sup>-1</sup>. La synthèse du Bénétyl a par la suite été complètement automatisée par le même groupe de recherche, ce qui permet de produire 4500 doses de principe actif par jour.



**Figure 51.** – Synthèse de la Diphénylhydramine réalisée par le groupe du Pr Jamison

### 1.6.2 Analyse rétrosynthétique de la Diphénylhydramine

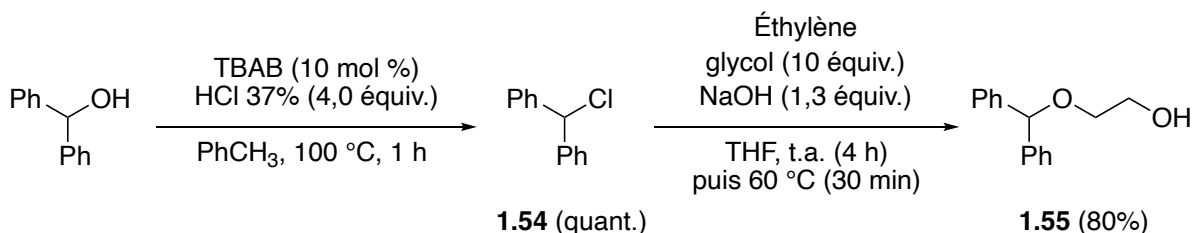
Pour que nos méthodologies de méthylation et d'amination puissent être utilisées pour la synthèse de la Diphénylhydramine, il est nécessaire de préparer l'alcool **1.55**. La stratégie proposée est de faire réagir une molécule d'éthylène glycol avec le chlorure **1.54** (**Figure 52**).



**Figure 52.** – Rétrosynthèse de la Diphénylhydramine

### 1.6.3 Synthèse des précurseurs en *batch*

Le chlorodiphénylméthane **1.54** est un composé nettement plus onéreux que le diphénylméthanol. De ce fait, il a été synthétisé à partir de ce dernier, par une réaction de  $S_N1$  en milieu acide pour donner le composé **1.54** de façon quantitative et sans purification (**Figure 53**). Par la suite, le chlorure est engagé dans l'étape suivante avec 10 équivalents d'éthylène glycol pour générer l'alcool **1.55** avec un très bon rendement.



**Figure 53.** – Synthèse de l'alcool **1.55**

L'addition de l'éthylène glycol est ici l'étape la plus délicate. Si l'ajout n'est pas fait au goutte-à-goutte pendant un minimum de 4 heures, alors le produit dialkylé sera le produit majoritaire de cette réaction. Des résultats préliminaires ont été obtenus en flux continu, mais nécessitent plus d'optimisation pour concurrencer la méthode en *batch*.

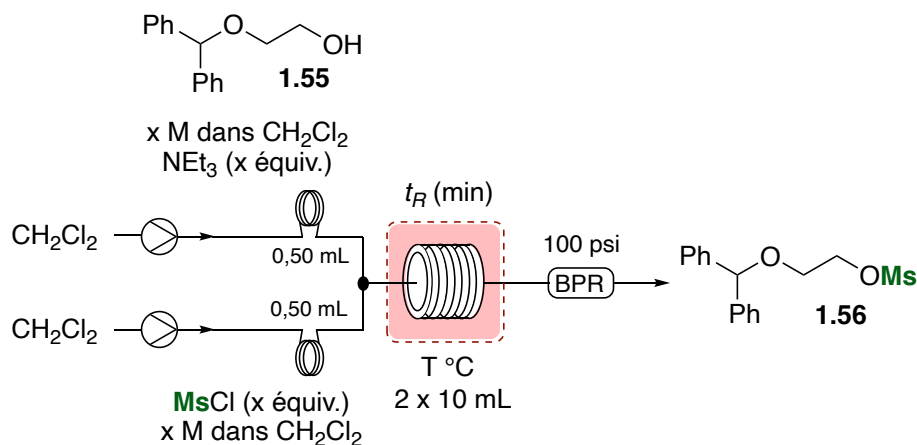
### 1.6.4 Étape de méthylation en flux continu

Puisque la réaction de méthylation est appliquée à la synthèse d'un API, il est important d'obtenir le meilleur rendement et la meilleure productivité. De ce fait, une optimisation a spécialement été réalisée pour la synthèse du mésylate **1.56**.

#### 1.6.4.1 Optimisation de l'étape de méthylation

Pour faire cette optimisation, le même montage que celui utilisé pour le développement de la méthode général de la méthylation en flux continu a été employé et comme précédemment, ces conditions ne respectent pas l'état stationnaire, parce qu'encore une fois, l'important est d'éviter la précipitation des sels (**Figure 54**). Dans un premier temps, plusieurs tests de solubilité de l'alcool **1.55** ont été réalisés pour vérifier si l'acétonitrile restait le solvant de choix. Il s'est avéré que cet alcool était plus soluble dans le dichlorométhane, jusqu'à une concentration de 1,0 M;

des essais à des concentrations supérieures à celles préalablement étudiées ont pu être réalisés. Habituellement, lorsque la concentration de l'alcool dépasse 0,30 M dans le dichlorométhane, la précipitation du sel de triéthylamine est observée. Cependant, lors d'un test à 0,50 M avec l'alcool **1.55**, aucune précipitation n'a été observée dans les réacteurs.

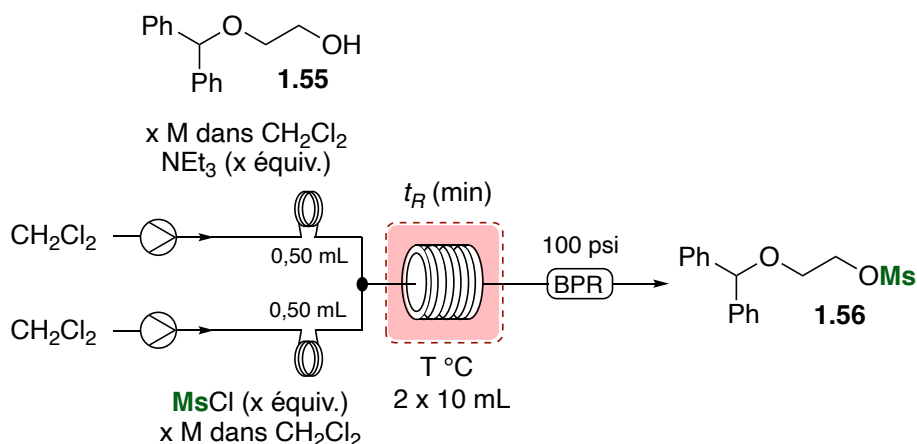


**Figure 54.** – Montage utilisé pour l'optimisation de la mésylation de l'alcool **1.55**

La présence du motif éthylène glycol présent sur les composés, semble être la raison pour laquelle il est possible d'augmenter la concentration. En effet, ce motif est connu pour sa capacité à solubiliser les molécules organiques ainsi que les sels. L'optimisation de la réaction de mésylation de l'alcool **1.55** a donc commencé avec une solution de l'alcool de 0,50 M (**Tableau 7**). Lors de cette optimisation, l'analyse des ratios a été réalisée par RMN <sup>1</sup>H, de façon à trouver les conditions permettant d'obtenir une conversion complète de l'alcool **1.55**. Dans les conditions standards de mésylation, mais à une concentration de 0,50 M, un ratio de 26/74 entre l'alcool et le mésylate correspondant a été observé, sans précipitation du sel (entrée 1). La diminution du temps de résidence à 5 minutes a donné le même ratio, mais avec une productivité théorique deux fois plus élevée (entrée 2). Lorsque le nombre d'équivalents de chlorure de mésyle et de triéthylamine a été augmenté, et le temps de résidence réduit à 2,5 minutes, une conversion totale de l'alcool **1.55** a été observée (entrée 3). Le même résultat a été obtenu en augmentant la concentration de l'alcool à 0,75 M (entrée 4). Ensuite, la quantité de chlorure de mésyle et de base a pu être légèrement diminuée jusqu'à 1,4 équivalent (entrée 5) ; cependant, en deçà de cette valeur, une conversion incomplète est de nouveau observée (entrée 6). L'augmentation de

la concentration de **1.55** à 1,0 M, a permis d'obtenir une conversion complète pour le mésylate **1.56** (entrée 8).

**Tableau 7.** – Résultats de l'optimisation de la mésylation de **1.55**



Entrée	[ROH] (M)	équiv. NEt <sub>3</sub> /MsCl	Débit (mL.min <sup>-1</sup> )	t <sub>R</sub> (min)	T (°C)	Ratio ROH/ROMs <sup>a</sup>
1	0,50	1,1/1,1	2,0	10	40	26/74
2	0,50	1,1/1,1	4,0	5	40	28/72
<b>3</b>	<b>0,50</b>	<b>1,5/1,5</b>	<b>8,0</b>	<b>2,5</b>	<b>40</b>	<b>0/100</b>
4	0,75	1,5/1,5	8,0	2,5	40	0/100
5	0,75	1,4/1,4	8,0	2,5	40	0/100
6	0,75	1,3/1,3	8,0	2,5	40	26/74
<b>7</b>	<b>0,75</b>	<b>1,4/1,4</b>	<b>8,0</b>	<b>2,5</b>	<b>25</b>	<b>0/100</b>
<b>8</b>	<b>1,0</b>	<b>1,4/1,4</b>	<b>8,0</b>	<b>2,5</b>	<b>40</b>	<b>0/100</b>
9	1,0	1,3/1,3	8,0	2,5	40	7/93
10	2,0	1,4/1,4	8,0	2,5	40	_b
11	2,0	1,4/1,4	8,0	2,5	25	_b
12	1,0	1,4/1,4	8,0	2,5	25	65/35 <sup>c</sup>

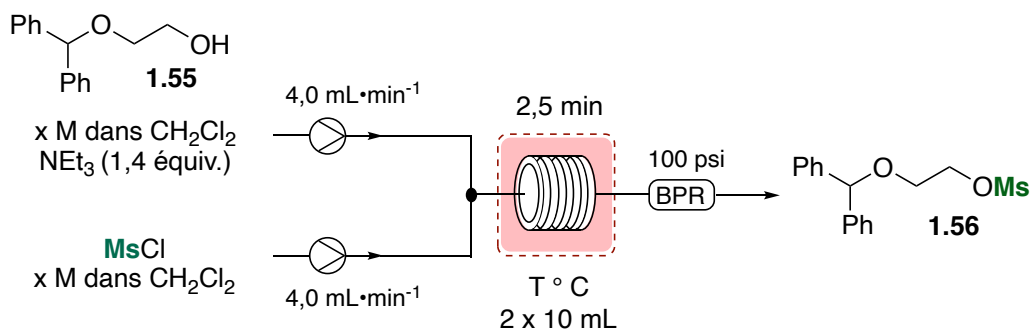
<sup>a</sup> Ratios déterminés en RMN. <sup>b</sup> Précipitation dans les réacteurs. <sup>c</sup> CH<sub>3</sub>CN comme solvant.

Toutefois, si la concentration est doublée à 2,0 M, alors une précipitation importante d'un sel a lieu dans les réacteurs, même à 40 °C et avec un faible volume d'injection (entrées 10 et 11). Finalement, une dernière expérience de contrôle a été réalisée dans l'acétonitrile, menant à un plus faible ratio alcool/mésylate de 65/35 (entrée 12).

### 1.6.4.2 Montée en échelle

Étant donné que les réactions de mésylation n'ont pour le moment qu'été réalisées sur de petites échelles (0,25 à 0,50 mmol), il est nécessaire de vérifier la compatibilité des conditions sur des échelles plus importantes qui permettent cette fois d'atteindre l'état stationnaire. Les essais ont été réalisés sur une échelle de 7,0 mmol avec des solutions d'alcool **1.55** de 1,0 M, 0,75 M et 0,50 M (**Tableau 8**).

**Tableau 8.** – Résultats de la montée en échelle de la réaction de mésylation



Entrée	[ROH] (M)	T (°C)	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	1,0	40	- <sup>b</sup>
2	0,75	40	- <sup>b</sup>
3	0,50	40	>99
4	0,50	25	>99

<sup>a</sup> Rendement isolé sur 7 mmol.

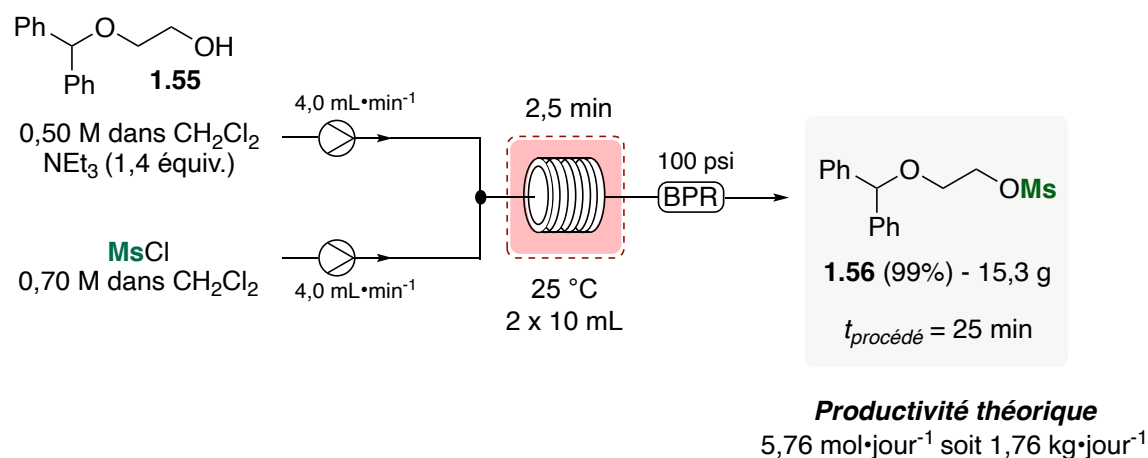
<sup>b</sup> Précipitation dans les réacteurs.

Lors des expériences avec une solution d'alcool à 1,0 M ou 0,75 M, une accumulation du sel de triéthylamine a été observée au niveau du mélangeur en T et du régulateur de pression (entrées 1 et 2). La formation de solide a mené à l'arrêt du système à cause d'une pression interne supérieure à 40 bar. Probablement que dans les conditions du tableau 7, les portions de réactifs au début et à la fin de la courbe était plus diluées et que maintenant que les conditions permettent d'avoir un état stationnaire rapidement, la proportion de sel d'ammonium formé à un moment donné est plus importante. Toutefois, la réaction de mésylation a pu être effectuée



sans problème à une concentration de 0,50 M, avec un rendement quantitatif du mésylate **1.65** à 40 °C et 25 °C (entrées 3 et 4).

La procédure finale a été effectuée sur une échelle de 50 mmol. Le produit a été isolé de façon quantitative, pour donner 15,3 g du mésylate **1.56** avec un temps de procédé de 25 minutes (**Figure 55**). La productivité théorique pour ce mésylate s'élève à 1,76 kg par jour. Si des impuretés subsistent, il est possible de recrystalliser le produit final dans l'isopropanol.



**Figure 55.** – Expérience réalisée à l'échelle du gramme

## 1.6.5 Étape d'amination avec la diméthylamine

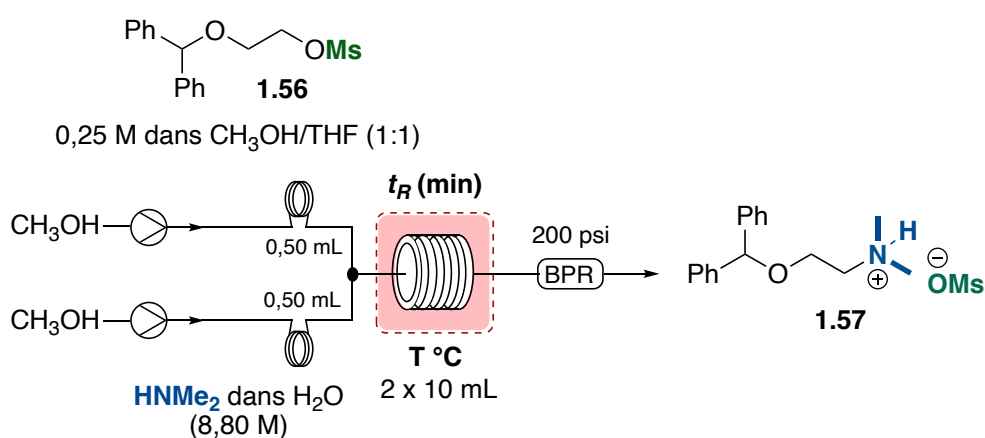
Pour réaliser l'optimisation de la réaction d'amination avec le mésylate **1.56**, une solution aqueuse commerciale de diméthylamine (8,80 M) a été utilisée. Les paramètres tels que la température, le temps de résidence et la concentration ont été étudiés pour obtenir la meilleure productivité pour la Diphénylhydramine.

### 1.6.5.1 Optimisation de l'étape d'amination

Dans un premier temps, les conditions de solubilités du mésylate **1.56** ont dû être déterminées. C'est un mélange de méthanol/THF (1:1) qui a permis de solubiliser le mésylate jusqu'à une concentration maximale de 1,0 M. L'optimisation a été effectuée avec un montage classique constitué d'une machine Vapourtec, de deux boucles d'injections de 0,50 mL et de deux réacteurs de 10 mL en PFA (**Tableau 9**). Encore une fois, l'utilisation d'un excès d'amine justifie

qu'il ne soit pas nécessaire d'avoir des conditions donnant l'état stationnaire. Dans un premier temps, les conditions développées lors de l'amination des mésylates avec une solution aqueuse de méthylamine ont été appliquées au mésylate **1.56** en solution à 0,25 M. Le sel de mésylate **1.57** a été obtenu avec un rendement de 85% dans les conditions standards, avec une conversion complète du mésylate (entrée 1). Lorsque la température est abaissée à 120 °C, le sel **1.57** a été formé quantitativement avec un temps de résidence de 10 ou 4 minutes (entrée 2 et 3). La réduction du temps de résidence à 2 minutes a aussi permis de générer le produit avec un rendement quantitatif (entrée 4). Pour finir, le produit **1.57** a aussi pu être obtenu avec un rendement de 99% à 100 °C et un temps de résidence de 10 min (entrée 5). Cependant, à cette température, il n'est pas recommandé de diminuer le temps de résidence puisqu'une baisse de conversion a été observée, pour générer le composé **1.57** avec un rendement de 90%.

**Tableau 9.** – Variation de la température et du temps de résidence

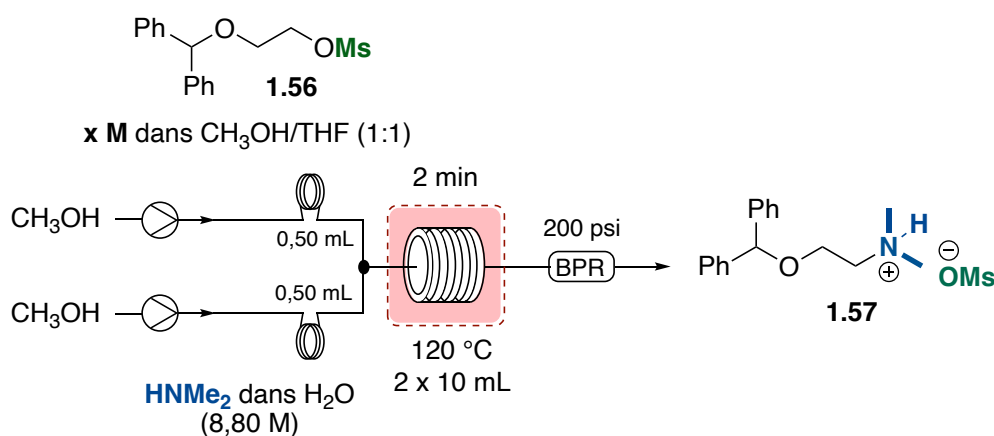


Entrée	T (° C)	Débit (mL.min <sup>-1</sup> )	$t_R$ (min)	Rdt RMN (%) <sup>a</sup>
1	140	5,0	4,0	85
2	120	2,0	10	99
3	120	5,0	4,0	99
<b>4</b>	<b>120</b>	<b>10</b>	<b>2,0</b>	<b>99</b>
5	100	2,0	10	99
6	100	5,0	4,0	90

<sup>a</sup> Tétrachloroéthane comme standard interne en RMN.

Puisque l'objectif principal est d'obtenir la meilleure productivité possible, l'augmentation de la concentration du mésylate **1.56** a rapidement été examinée (**Tableau 10**). Cependant, une diminution significative du rendement de **1.57** a été remarquée lorsque la concentration est multipliée par deux (entrées 1 et 2). Des résultats similaires ont été observés lors des expériences avec la méthylamine, toutefois, dans le cas de l'amination du mésylate **1.56**, la conversion est complète. Malgré des analyses supplémentaires, aucune explication n'a pu être formulée pour justifier cette diminution du rendement. Il s'avère simplement, que plus la concentration du mésylate augmente, plus il semble se dégrader en présence de l'amine.

**Tableau 10.** – Tentative d'augmentation de la concentration du mésylate **1.56**



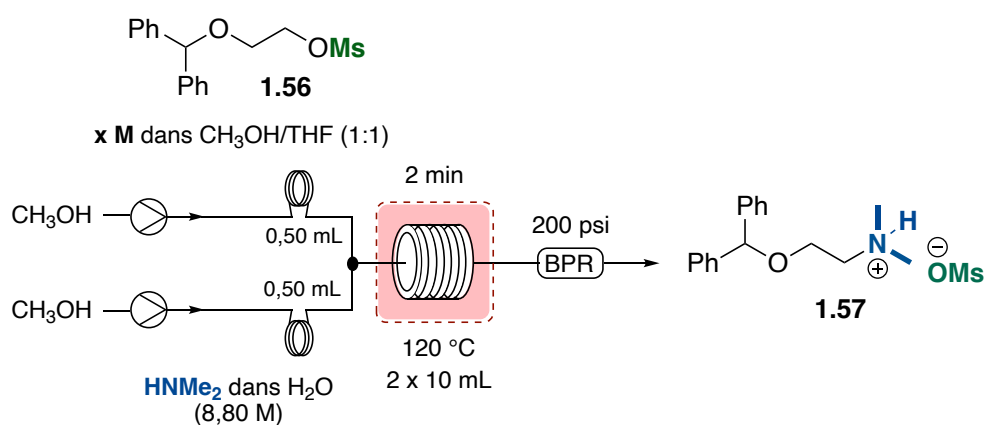
Entrée	[OMs] (M)	Débit OMs (mL.min <sup>-1</sup> )	Débit Amine (mL.min <sup>-1</sup> )	Rdt RMN (%) <sup>a</sup>
1	0,40	5,0	5,0	64
2	0,50	5,0	5,0	58

<sup>a</sup> Tétrachloroéthane comme standard interne en RMN.

Plutôt que de jouer sur la concentration de la solution du mésylate, il est également possible de modifier le débit du flux de diméthylamine, afin de diminuer le nombre d'équivalents de diméthylamine (**Tableau 11**). Les expériences réalisées à 0,40 M et 0,50 M ont à nouveau été effectuées, mais avec un flux de diméthylamine deux fois plus lent que celui de la solution du mésylate. Une légère amélioration a été notée avec une concentration de 0,40 M (entrée 1). Toutefois, le rendement s'est apprécié de près de 20%, lorsque cette stratégie a été utilisée avec une concentration du mésylate de 0,50 M, pour un ratio de 1:8,8 entre le mésylate et l'amine

(entrée 2). Le même ratio mésylate/amine (1:8,8) a ensuite été utilisé avec une solution de 1,0 M du mésylate, et un rendement similaire de 82% a été obtenu pour le sel **1.57**, ce qui correspond à une productivité deux fois plus élevée (entrée 3). Le nombre d'équivalents de diméthylamine a ensuite été diminué, en réduisant encore le débit du flux du nucléophile, mais un rendement plus faible a été constaté (entrée 4). Lorsque le ratio est fixé à 1:6,6 (mésylate/amine), alors le rendement s'améliore, mais sans être meilleur que celui obtenu avec un ratio de 1:8,8 (entrée 5). Finalement, lorsque l'excès de diméthylamine est multiplié par deux, le rendement diminue à nouveau à 50% (entrée 6).

**Tableau 11.** – Diminution du nombre d'équivalents de diméthylamine



Entrée	[OMs] (M)	Débit OMs (mL.min <sup>-1</sup> )	Débit Amine (mL.min <sup>-1</sup> )	Ratio OMs/Amine	Rdt RMN (%) <sup>a</sup>
1	0,40	6,6	3,3	1,0/11	70
2	0,50	6,6	3,3	1,0/8,8	80
<b>3</b>	<b>1,0</b>	<b>5,0</b>	<b>5,0</b>	<b>1,0/8,8</b>	<b>82</b>
4	1,0	6,6	3,3	1,0/4,4	55
5	1,0	6,0	4,0	1,0/6,6	66
6	1,0	3,3	6,6	1,0/18	50

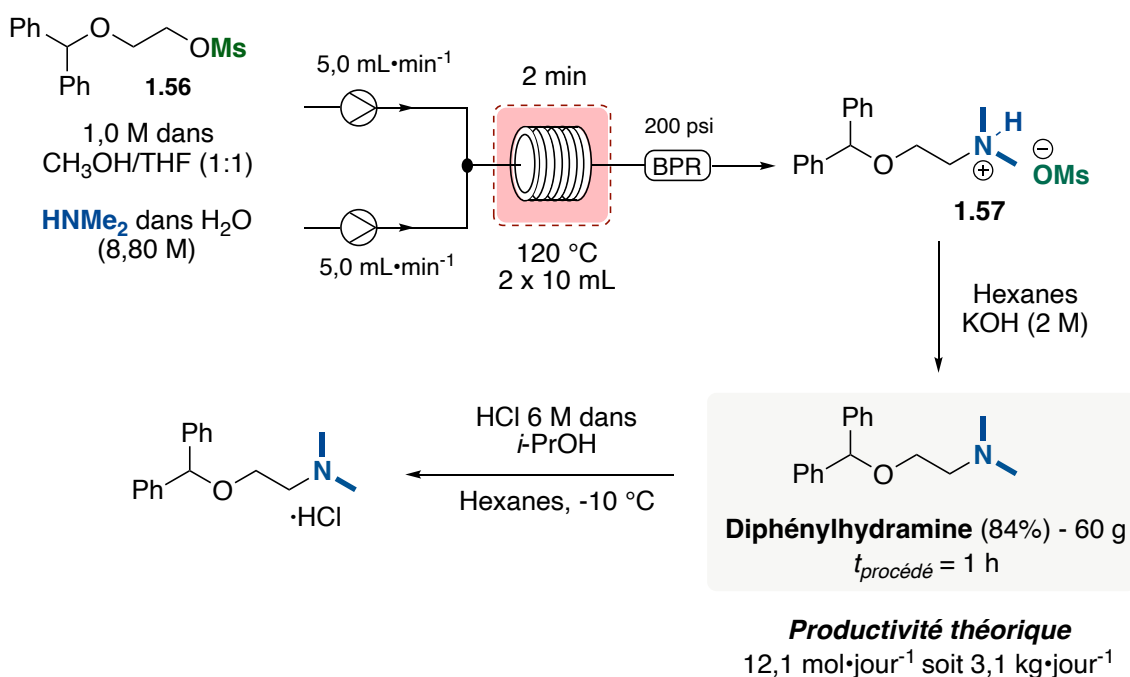
<sup>a</sup> Tétrachloroéthane comme standard interne en RMN.

Il est possible d'affirmer que l'excès d'amine joue un rôle primordial pour obtenir le produit désiré avec un bon rendement. Ces résultats ne sont, toutefois, qu'applicables à ce substrat et ne représente pas des conditions générales applicables à plusieurs mésylates. Il faudrait également

répéter ces expériences avec un réacteur plus petit, afin d'être dans des conditions permettant d'atteindre l'état stationnaire.

### 1.6.5.2 Montée en échelle

La montée en échelle a été effectuée avec une solution à 1,0 M du mésylate **1.56** et une solution à 8,8 M de diméthylamine, mélangée pendant 2 minutes à 120 °C (**Figure 56**). L'intégralité du ballon de collecte est ensuite traitée avec une solution d'hydroxyde de potassium (2 M), et la Diphénylhydramine est ensuite extraite avec de l'hexanes pour être isolée avec un rendement de 84%. De façon surprenante, l'hexanes s'est avéré être un solvant de choix puisque cela a permis de n'extraire que le produit désiré, sans les impuretés qui autrement sont récupérées lorsque l'acétate d'éthyle est utilisé.



**Figure 56.** – Synthèse de la Diphénylhydramine à l'échelle du gramme

La Diphénylhydramine peut être gardée en solution dans l'hexanes pour former le sel d'HCl correspondant avec une solution d'acide chlorhydrique à 6 M dans l'isopropanol. Finalement, la procédure à l'échelle du gramme a été réalisée sur une échelle de 280 mmol, ce qui a permis d'obtenir 60 g du composé d'intérêt avec un temps de procédé d'une heure. Cela représente une productivité théorique de 3,1 kg par jour de Diphénylhydramine.

## 1.7 Conclusions

Les travaux de ce chapitre ont permis de développer une réaction de substitution nucléophile d'halogénures et de mésylates d'alkyles avec des amines, en chimie en flux continu. La réaction est réalisée avec des amines vendues en solution aqueuse (ammoniac, méthylamine, hydroxylamine et diméthylamine) et a permis d'obtenir plusieurs produits *N*-alkylés avec de bons rendements et des temps de résidence très courts, allant de 2 min à 10 min. La purification des produits finaux ne nécessite pas l'utilisation de la chromatographie sur gel de silice (à l'exception des *N*-alkylhydroxylamines), mais uniquement des triturations, traitement basique ou extractions. Cela en fait des procédés compatibles à grande échelle.

Cette méthode a été appliquée à la synthèse du précurseur de la Fluoxétine et de deux API : la Bétahistine et la Diphénylhydramine à partir des mésylates correspondants. Une optimisation particulière a été réalisée pour obtenir la Diphénylhydramine menant à une productivité théorique de  $3,1 \text{ kg}\cdot\text{jour}^{-1}$  avec un très bon rendement et une simple extraction comme purification. Une réaction de mésylation en flux continu a aussi été développée et appliquée à une dizaine d'alcools, dont les mésylates correspondants ont été obtenus avec de bons rendements en seulement 10 min. Cette réaction a spécifiquement été optimisée pour la synthèse du mésylate précurseur de la Diphénylhydramine pour donner le mésylate avec un rendement quantitatif et une productivité théorique de  $1,76 \text{ kg}\cdot\text{jour}^{-1}$ .

Finalement, la formation d'un sel de mésylate, considéré comme un liquide ionique à température ambiante, a permis d'augmenter la concentration de l'électrophile sans se soucier de la formation de solide dans le système. L'utilisation de ces nucléofuges a aussi permis de renforcer le caractère « vert » de cette méthodologie puisqu'ils rejettent un sous-produit biodégradable.

## Chapitre 2

### Introduction sur les iodes hypervalents

#### 2.1 Mise en contexte et objectifs de recherche

Les réactions d'aminations nucléophiles sont les transformations les plus simples pour former des liens carbones-azotes. Cependant, des problèmes de compatibilité fonctionnelle entre les amines nucléophiles et d'autres groupements fonctionnels électrophiles sont possibles avec ces réactions, notamment dans le cas de substrats polyfonctionnalisés. C'est pourquoi de nouveaux réactifs qui permettent de réaliser des aminations *électrophiles* ont été développés, ce qui permet d'avoir des procédés qui possèdent une compatibilité fonctionnelle orthogonale à celle des substitutions nucléophiles. Parmi ces réactifs d'aminations électrophiles, on retrouve : les *N*-sulfonyloxycarbamates,<sup>64</sup> les oxaziridines,<sup>65</sup> les dioxazolones,<sup>66</sup> les *N*-chloramines,<sup>67</sup> les iminoiodinanes et les azotures (Figure 57).<sup>68</sup> Ces composés permettent de générer des radicaux azotés<sup>69</sup>, ou des nitrènes métalliques<sup>70</sup>, par activation photochimique ou en présence de métaux de transitions *via* le clivage des liens N-O, N-X ou N-N.

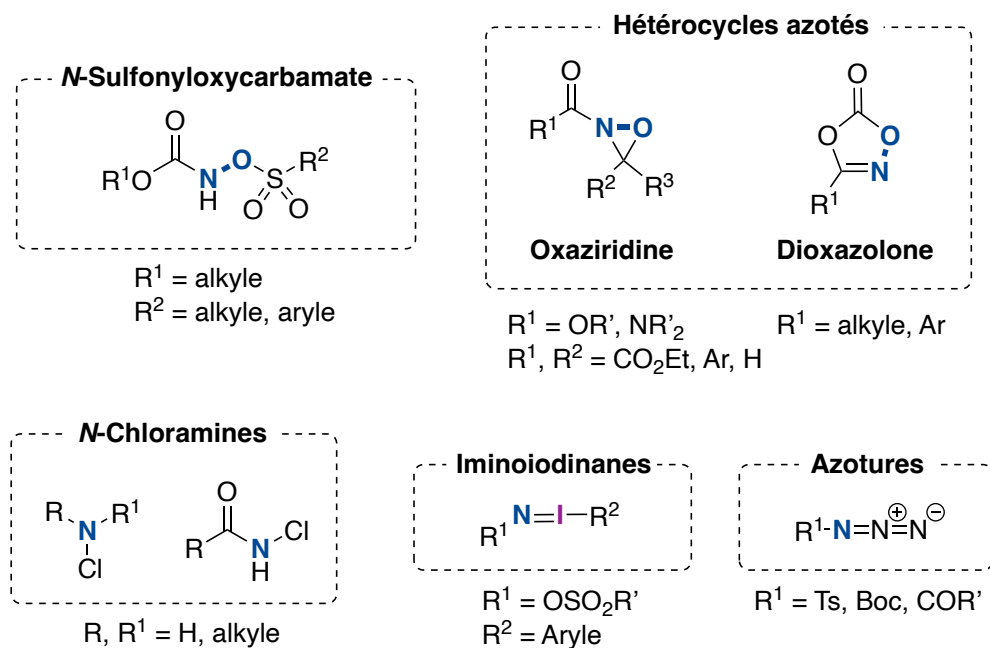
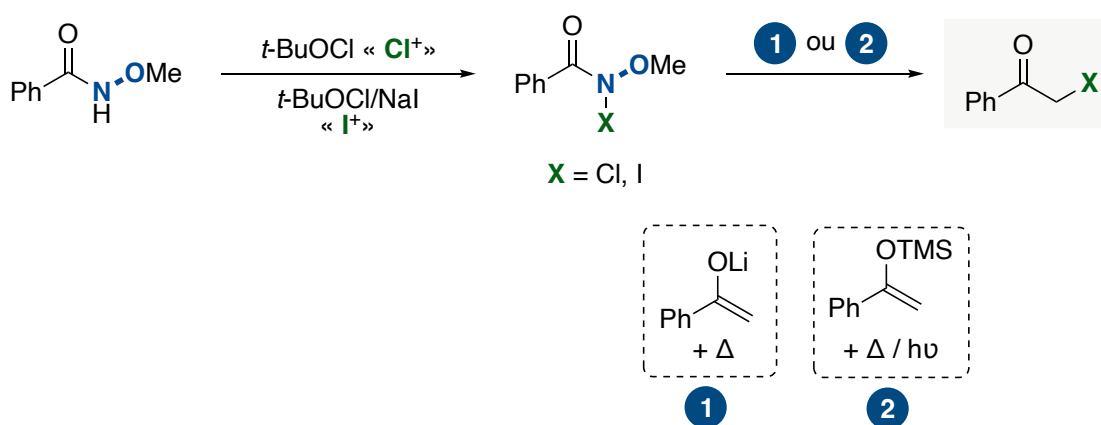


Figure 57. – Structures des réactifs d'amination électrophiles les plus courants

Puisque la réactivité des *N*-sulfonyloxycarbamates, des oxaziridines et des dioxazolones repose sur le clivage du lien N-O issu de l'hydroxylamine, ils ne sont pas en mesure de transférer un motif hydroxylamine électrophile. Pourtant, une stratégie umpolung avec une hydroxylamine électrophile serait avantageuse, et ce pour les mêmes raisons de compatibilités fonctionnelles, que celles des amines nucléophiles. Toutefois, la création d'un tel réactif représente un véritable défi synthétique, puisqu'il est nécessaire de former un lien encore plus faible que celui du lien N-O.

Dans le but de créer ce réactif, une première stratégie a été envisagée avec une *N*-halohydroxylamine. Cette approche est similaire à celle d'une *N*-haloamine, dans laquelle le lien polarisé azote-halogène peut être clivé dans des conditions thermiques et photochimiques. Tout d'abord, un dérivé d'hydroxylamine *O*-méthylé a été synthétisé. L'utilisation d'un groupement donneur sur l'oxygène n'est pas laissée au hasard, puisque cela permet de renforcer le lien N-O, de façon à réduire les chances qu'il réagisse avant le lien N-X. La chloration et l'iodation de l'atome d'azote ont été réalisées avec le *tert*-butylhypochlorite (*t*-BuOCl) ou le *tert*-butylhypoiodite (*t*-BuOI) pour générer les *N*-chlorohydroxylamine et *N*-iodohydroxylamine correspondants (**Figure 58**). Il peut être intéressant de noter que l'étape d'halogénéation de l'atome d'azote n'a pas fonctionné avec des réactifs tels que le *N*-chlorosuccinimide (NCS) ou le *N*-iodosuccinimide (NIS).



**Figure 58.** – Formation de *N*-halohydroxylamines et évaluation de la réactivité



Pour tester la réactivité de la *N*-halohydroxylamine *O*-méthylé, deux réactions ont été réalisées, la première avec un énolate de lithium, et la seconde avec un éther d'énol silylé (**Figure 58**). Dans le cas de l'énolate de lithium, on peut s'attendre à une réactivité « classique », c'est-à-dire que l'énolate nucléophile attaque l'atome d'azote, déplaçant ainsi l'halogénure présent sur ce dernier. Malheureusement, ce sont les produits d'halogénéation qui ont été observés, ce qui signifie que dans ces conditions, les *N*-halohydroxylamines réagissent de la même façon que le NCS et le NIS, en source électrophile d'halogène. Dans le cas de l'éther d'énol silylé, on peut s'attendre à un transfert électronique avec la *N*-halohydroxylamine, pour former le radical azoté et un anion chlorure, suivi de la recombinaison du radical carboné et azoté. Une fois de plus, ce sont les produits d'halogénéation qui ont été observés, ce qui signifie que c'est le radical halogéné qui a été formé.

D'autres expériences auraient pu être considérées, mais suite à ces résultats, une autre stratégie faisant appel à la chimie des iodes hypervalents a été envisagée. En effet, ces composés sont réputés pour être d'excellents réactifs électrophiles et capables de générer l'umpolung d'un hétéroatome ; ils apparaissent comme une alternative très prometteuse.

## 2.2 Généralités sur l'iode

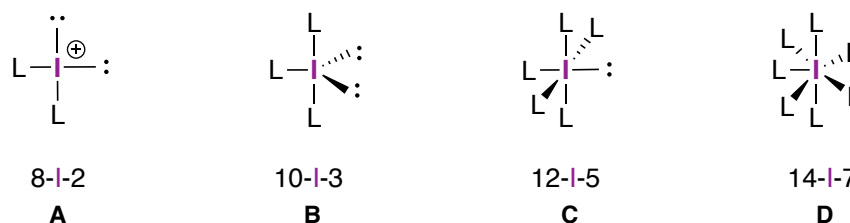
L'iode est un élément chimique découvert en 1811 par le chimiste français Bernard Courtois à partir des cendres d'algues marines, utilisées pour fabriquer le salpêtre lors des guerres napoléoniennes.<sup>71</sup> Cet atome possède de nombreuses caractéristiques. C'est le plus lourd des éléments non radioactifs et non métalliques du tableau périodique, et c'est aussi le plus large et le moins électronégatif des halogènes, mais le plus polarisable. Il fait également partie du bloc p avec une configuration électronique  $[\text{Kr}]4d^{10}s^25p^5$ . Son état d'oxydation fondamental est -1, c'est-à-dire sous forme d'ion iodure. Cependant, il existe aussi à l'état d'oxydation 0, soit sa forme moléculaire, mais aussi à l'état d'oxydation +1 lorsqu'il possède une liaison covalente avec un aromatique (ex : iodobenzène). En raison de sa nature très électropositive, sa grande polarisabilité et son volume important, il est capable de former des composés polycoordinés, lorsqu'il est lié à un ou plusieurs hétéroatomes tels que l'oxygène, le soufre, l'azote ou un autre halogène.

## 2.3 Généralités sur les iodes hypervalents

La découverte du premier iode hypervalent a eu lieu en 1886, lorsque le chimiste allemand Conrad Willgerodt a accidentellement produit le (dichloroiodo)benzène ( $\text{PhICl}_2$ ) alors qu'il tentait de réaliser la chloration de l'iodobenzène.<sup>72</sup> Ce n'est cependant que depuis une vingtaine d'années, que la chimie des iodes hypervalents a connu un réel essor en synthèse organique. En effet, leurs propriétés et applications peuvent être similaires à celles des métaux lourds oxydants, tels que le plomb (IV), le mercure (II) ou encore le thallium (III), avec l'avantage d'être moins toxiques, plus accessibles, stables et aisément manipulables.<sup>73</sup> En plus d'être de très bons oxydants, ils constituent une classe de composés capables de former des réactifs umpolung, c'est-à-dire qu'ils permettent d'inverser la polarité d'un hétéroatome.

### 2.3.1 Classification et nomenclature

L'atome d'iode présent dans les iodes hypervalents possède plus de huit électrons de valence, et peut avoir un degré d'oxydation de +3, +5 et +7. Ces composés polycordinés sont classés selon quatre structures principales, qui peuvent être décrites selon la nomenclature de Martin-Arduengo (**N-X-L**).<sup>74</sup> Cette nomenclature a été imaginée pour les composés hypervalents, où le **N** correspond au nombre d'électrons de valence associés à un atome central **X** et possédant un nombre de ligand **L**.<sup>75,76</sup>



**Figure 59.** – Représentation des quatre structures principales des iodes hypervalents

Les quatre structures représentées dans la **Figure 59** peuvent être séparées en trois familles d'iodes hypervalents :

- Les iodes trivalents ou  $\lambda^3$ -iodanes, sont des composés organiques dans lesquels l'iode possède un degré d'oxydation de +3, dix électrons de valence ainsi que trois ligands (**B**). En principe, le sel d'iodonium (**A**) n'est pas considéré comme une espèce hypervalente, à cause de l'octet

complet de l'iode. Cependant, il a finalement été inclus dans cette catégorie en raison de la très grande proximité du contre-ion, amenant deux électrons supplémentaires. La plupart des iodes hypervalents qui sont utilisés en synthèse organique sont des  $\lambda^3$ -iodanes.

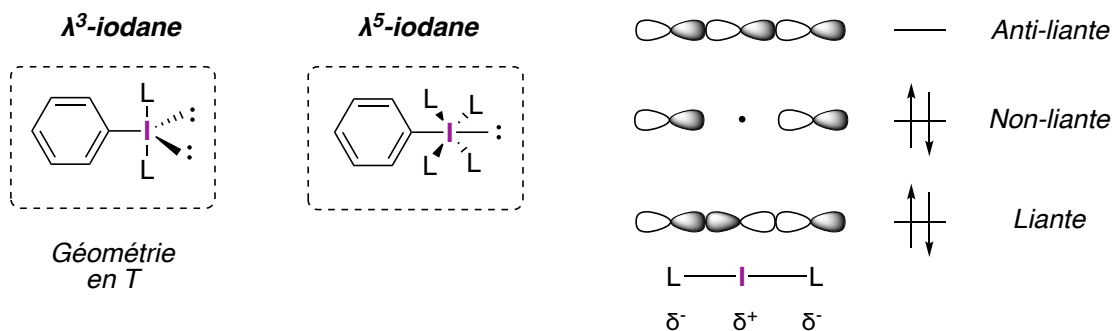
- Les iodes pentavalents ou  $\lambda^5$ -iodanes, sont aussi des composés organiques dans lesquels l'iode possède un degré d'oxydation de +5, douze électrons de valence ainsi que cinq ligands (**C**). Ils sont principalement utilisés comme oxydant en synthèse organique (ex : IBX, DMP).
- Les iodes heptavalents ou  $\lambda^7$ -iodanes, sont des composés inorganiques dans lesquels l'iode possède un degré d'oxydation de +7, quatorze électrons de valence ainsi que sept ligands (**D**). Il n'existe que quelques composés dans cette famille, comme par exemple, l'heptafluorure d'iode ( $\text{IF}_7$ ), l'acide périodique ( $\text{HIO}_4$ ) ou encore le périodate de sodium ( $\text{NaIO}_4$ ).

La nomenclature lambda ( $\lambda^n$ ) utilisée pour décrire les trois familles d'iode hypervalent ci-dessus, a été introduite et recommandée en 1983 par l'IUPAC. Elle permet de savoir le nombre de liaisons (n) autour d'un atome hypervalent.<sup>77</sup> Ainsi, si n = 3 alors l'iode sera trivalent, si n = 5 il sera pentavalent, etc.

### 2.3.2 Le lien hypervalent et la géométrie

La définition d'une espèce hypervalente a été introduite en 1969 par J. I. Musher.<sup>78</sup> Il a expliqué qu'une molécule est considérée comme hypervalente, lorsque l'atome central est capable d'étendre sa couche de valence à plus de huit électrons, ne respectant donc plus la règle de l'octet. Les composés hypervalents possèdent généralement un atome présent dans les groupes 15-18, de troisième rangée ou plus, du tableau périodique. Les iodes hypervalents ont des liaisons spécifiques, qui résultent de la formation d'un système électronique à 3 centres, 4 électrons (3c-4e) ; on les appelle les liens hypervalents. Le concept du système à 3c-4e a été proposé en 1951 par R. E. Rundle et G. C. Pimentel. Il est basé sur les orbitales moléculaires, et stipule qu'une paire d'électrons liante, provenant de l'atome central, est délocalisée entre deux ligands, chacun participant à la formation d'une nouvelle liaison avec un électron du ligand, pour donner une structure L-I-L.<sup>79,80</sup> Ainsi, dans le cas d'un  $\lambda^3$ -iodane de type  $\text{ArIL}_2$ , l'orbitale 5p pleine de l'iode, et les orbitales 2p à moitié remplies des deux ligands *trans* l'un de l'autre, mènent à la

formation d'orbitales moléculaires liante, non-liante et anti-liante, selon un modèle linéaire (Figure 60).



**Figure 60.** – Représentation des orbitales moléculaires du système à 3c-4e pour un iode hypervalent

L'orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie (HOMO) est maintenant l'orbitale non liante. La présence d'un nœud au niveau de l'orbitale non liante crée une charge partielle positive sur l'iode, ainsi qu'une charge partielle négative sur chaque ligand. Cela donne une distribution des charges de -0,5 sur chaque ligand et de +1 sur l'atome central. C'est donc la forte polarisation du système 3c-4e, associé à la charge partielle positive sur l'atome d'iode, qui rend les  $\lambda^3$ -iodanes des espèces électrophiles.<sup>81</sup> Les iodes hypervalents vont adopter des géométries particulières, en raison des contraintes imposées par le système 3c-4e. Les  $\lambda^3$ -iodanes adoptent une géométrie pseudo-bipyramidale à base triangulaire, aussi appelée « géométrie T (T-shape) » dans laquelle les deux ligands sont en position apicale. Les  $\lambda^5$ -iodanes possèdent, quant à eux, une géométrie de bipyramide à base carrée, en raison de la présence de quatre ligands, avec l'aryle et la paire d'électrons en position apicale (Figure 60).<sup>75</sup>

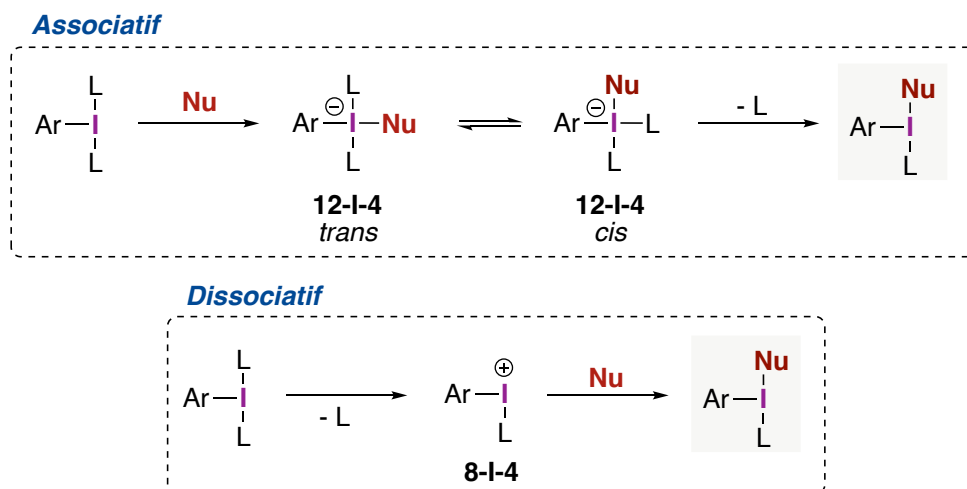
## 2.4 Principes généraux sur la réactivité des $\lambda^3$ -iodanes

Les principes de réactivité qui sont évoqués dans ce chapitre ne s'appliquent qu'aux iodes (III) hypervalents. En effet, les iodes (V) hypervalents possèdent une réactivité similaire aux autres oxydants organiques, et ne possèdent donc pas une réactivité aussi particulière que celle des  $\lambda^3$ -iodanes. Ces derniers ont une réactivité qui dépend grandement des deux ligands en position apicale. L'un est nécessaire pour effectuer ce qui est appelé un échange de ligands, tandis que le

second est impliqué dans un processus d'élimination réductrice, correspondant au passage d'iode du degré d'oxydation +3 à celui +1.

### 2.4.1 Échange de ligands

L'échange de ligands est le processus réactionnel le plus commun dans la chimie des iodes (III) hypervalents. C'est un mécanisme qui ne modifie pas le degré d'oxydation de l'iode, et qui permet d'incorporer un nucléophile sur un  $\lambda^3$ -iodane, et ainsi inverser la polarité de l'atome qui est lié à l'iode. Le mécanisme de cet échange de ligands n'a pas été complètement élucidé. Toutefois, deux mécanismes ont été proposés au fil des années : un mécanisme associatif et un mécanisme dissociatif (**Figure 61**).



**Figure 61.** – Mécanisme associatif et dissociatif pour l'échange de ligand sur un  $\lambda^3$ -iodane

Dans un mécanisme associatif, le nucléophile s'additionne directement sur l'iode électrophile, pour former un iodate tétracoordiné *trans* (12-I-4). L'isomérisation de l'iodate *trans* en iodate *cis* (12-I-4) permet d'éliminer le ligand L, et ainsi former le nouveau système à 3c-4e avec le nucléophile. C'est un processus d'addition-élimination réversible, dont il est possible de faire l'analogie avec une réaction de substitution nucléophile d'ordre 2.<sup>82</sup> De plus, dans le cas de  $\lambda^3$ -iodane acyclique, un deuxième échange de ligands peut être réalisé, si deux équivalents du nucléophile sont utilisés.

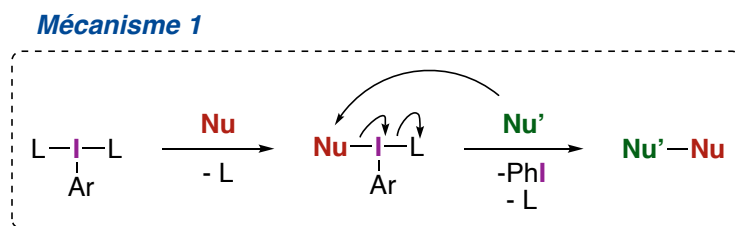
Le mécanisme dissociatif repose sur le départ d'un ligand L, pour former un iodonium (8-I-2) considéré instable et de très haute énergie.<sup>81</sup> Le nucléophile peut ensuite venir s'ajouter sur l'iode électrophile, pour former le  $\lambda^3$ -iodane. À l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve expérimentale qui puisse valider l'existence de ce mécanisme. Toutefois, il est probable que si cet iodonium se forme, une molécule de solvant vienne le stabiliser afin que le nucléophile puisse s'ajouter avant qu'il ne se dégrade.<sup>82</sup>

## 2.4.2 Élimination réductrice

L'élimination réductrice est la principale force motrice dans la chimie des iodes (III) hypervalents. La réduction d'un iode (III) à un iode (I) qui possède un octet complet, est thermodynamiquement très favorable et se produit spontanément. Le produit de cette élimination réductrice est généralement l'iodobenzène ou un dérivé de ce dernier. L'étude de la solvolysé d'un  $\lambda^3$ -iodane de type  $R_2LX$  a permis de conclure que le dérivé d'iode (I) qui est éliminé est considéré comme un « hypernucléofuge » ; en effet, sa capacité en tant que bon groupement partant est  $10^6$  fois supérieure à celle d'un triflate, selon des calculs.<sup>83</sup>

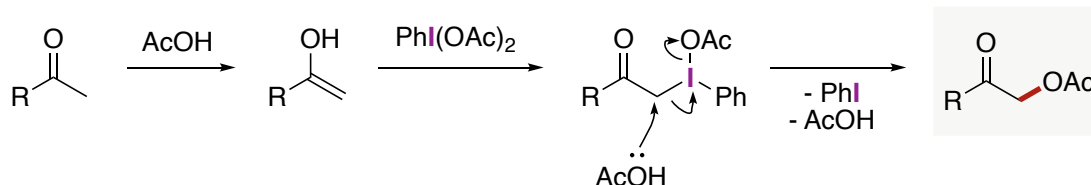
### 2.4.2.1 Élimination réductrice avec substitution

L'élimination réductrice avec substitution est un processus qui permet de former un lien covalent entre deux nucléophiles, et souvent utilisé pour former un lien carbone-hétéroatome. Le mécanisme de cette transformation repose sur un échange de ligands entre un premier nucléophile (**Nu**) et un iode (III) hypervalent, suivi de l'attaque d'un second nucléophile (**Nu'**) menant au départ d'un dérivé d'iode (I) par élimination réductrice (**Figure 62**).



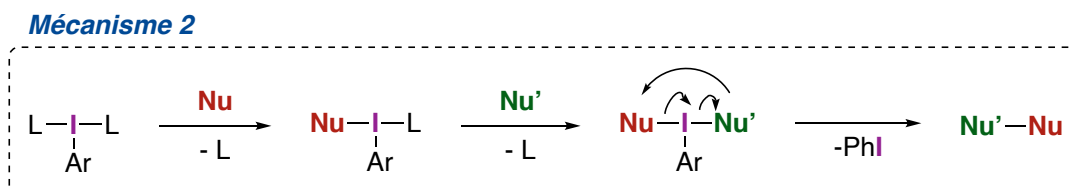
**Figure 62.** – Mécanisme de l'élimination réductrice avec substitution

Ce processus peut être illustré par les travaux de Ochiai *et al.*, qui ont publié en 2005, une méthodologie pour la formation d' $\alpha$ -acétoxycétones grâce à la chimie des  $\lambda^3$ -iodanes (**Figure 63**).<sup>84</sup>



**Figure 63.** – Formation de  $\alpha$ -acétoxycétones en présence de PIDA

Dans la réaction ci-dessus, l'énol effectue un échange de ligands avec l'un des acétates présents sur  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (PIDA), permettant ainsi d'inverser la polarité du carbone en position  $\alpha$  du carbonyle pour le rendre électrophile. Par la suite, l'acide acétique vient substituer le nouveau  $\lambda^3$ -iodane, pour former le produit  $\alpha$ -acétylé *via* l'élimination de l'acide acétique et de l'iodobenzène. Le mécanisme de cette transformation pourrait aussi impliquer un couplage intramoléculaire des deux ligands (**Nu** et **Nu'**), de la même façon que se produirait une élimination réductrice avec un métal de transition (**Figure 64**).<sup>81</sup>

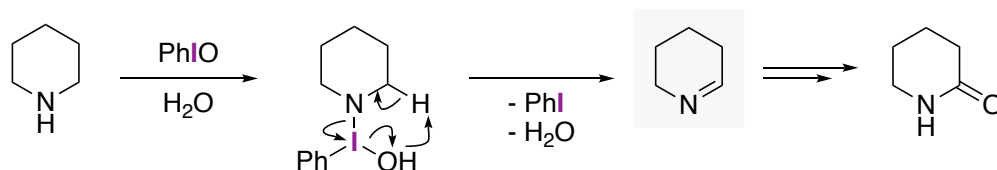


**Figure 64.** – Couplage intramoléculaire entre deux ligands

#### 2.4.2.2 Élimination réductrice avec oxydation (ou $\beta$ élimination)

L'oxydation de fonctions chimiques telles que les amines, est possible *via* un mécanisme de  $\beta$  élimination. Ce concept peut être illustré par les travaux de Duncan *et al.*, dont l'objectif était d'obtenir des lactames, *via* un intermédiaire imine, qui est hydrolysé (**Figure 65**).<sup>85</sup> L'addition d'une amine, ici la pipéridine, sur l'iodosylbenzène, donne un intermédiaire, à partir duquel, l'élimination rapide du proton en position  $\beta$  de l'atome d'iode selon un mécanisme concerté,

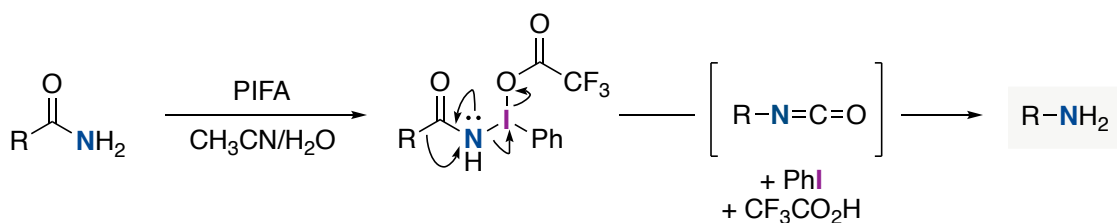
conduit à la formation de l'imine. La force motrice de cette réaction est, encore une fois, la formation de l'iodobenzène.



**Figure 65.** – Oxydation d'une amine secondaire en imine *via* une  $\beta$  élimination

### 2.4.2.3 Élimination réductrice avec réarrangement

De nombreux types de réarrangements peuvent être promus par les iodes (III) hypervalents. Par exemple, Boutin *et al.* ont développé en 1984, une version modifiée du réarrangement d'Hofmann, en remplaçant le dibrome par le PIFA (**Figure 66**).<sup>86</sup>



**Figure 66.** – Réarrangement de Hofmann initié par un iode hypervalent

Dans cette réaction, la première étape est l'échange de ligands entre l'amide et l'un des groupements trifluoroacétate du PIFA. Puis, la formation d'iodobenzène par élimination réductrice permet la migration du groupement R sur l'atome d'azote pour former l'isocyanate, qui sera par la suite hydrolysé pour former l'amine libre correspondante. De nombreux autres réarrangements peuvent être promus par les iodes hypervalents, tels que le réarrangement de Beckmann, de Favorskii ou encore de Claisen, pour ne citer qu'eux.<sup>87</sup>

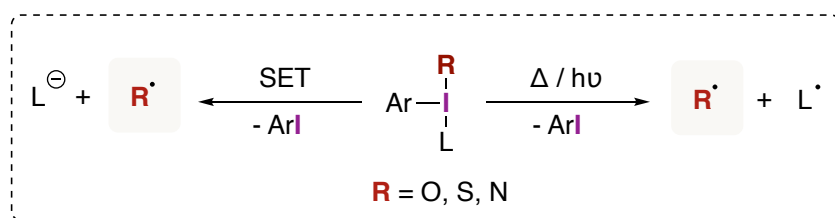
### 2.4.3 Clivage homolytique

Les iodes (III) hypervalents qui possèdent un lien iode-hétéroatome (oxygène, soufre ou azote) sont d'excellentes précurseurs de radicaux libres. En effet, le clivage homolytique des liens hypervalents est un processus récurrent dans la chimie des  $\lambda^3$ -iodanes, en raison de leurs faibles



énergies de dissociations. De nombreuses énergies de dissociations de liens hypervalents ont été déterminées par le groupe de recherche de Xue en 2019, à l'aide de calculs théoriques.<sup>88</sup> À titre d'exemple, les BDE des liens iode-azoture et iode-acétate ont été calculés à 35,5 kcal•mol<sup>-1</sup> et 55,7 kcal•mol<sup>-1</sup> respectivement. Ces valeurs sont du même ordre de grandeur que celles des énergies de dissociation des liens Cl-Cl (57,9 kcal•mol<sup>-1</sup>) ou Br-Br (46,3 kcal•mol<sup>-1</sup>), déjà connus pour leur utilisation en chimie radicalaire.<sup>89</sup>

Le clivage homolytique d'un lien hypervalent est possible soit par voie photochimique ou thermique, soit par transfert mono électronique (**Figure 67**). Dans le premier cas, deux radicaux sont formés, l'un est sur l'hétéroatome **R** et le second sur le ligand L. Dans le cas d'un transfert mono électronique, étant donné la présence d'un agent réducteur dans le milieu réactionnel, c'est une charge négative qui sera formée sur le ligand L, plutôt qu'un radical. Dans tous les cas, la force motrice de la réaction reste la formation d'un iode (I).



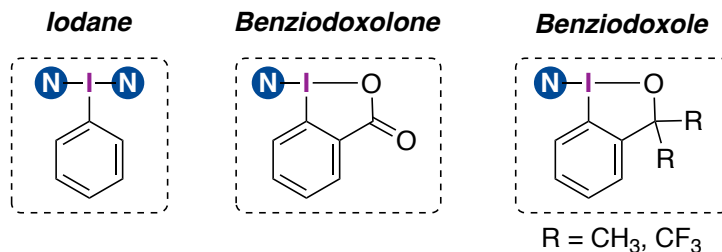
**Figure 67.** – Formation de radicaux libres à partir d'un iode hypervalent

La chimie radicalaire des iodes (III) hypervalents est devenue très riche au fil des années. De nombreuses revues permettent d'illustrer la réactivité de ces composés, en présence de métaux de transitions, en photochimie ou avec des agents réducteurs organiques permettant des transferts mono électroniques.<sup>90,91,92</sup>

## 2.5 Les iodes hypervalents possédant un lien azote-iode

Les iodes (III) hypervalents sont des réactifs très modulables, puisque des structures azotées complexes et diversifiées peuvent être associées à l'atome d'iode. Il existe deux types de squelettes d'iode (III) hypervalent qui sont utilisés pour la synthèse de réactifs électrophiles. Les premiers, les iodanes acycliques sont généralement formés *in situ* en raison de leur faible stabilité, et peuvent posséder jusqu'à deux ligands azotés. Les seconds, les benziodoxolones et

benziodoxoles sont des structures cycliques, qui ne peuvent avoir qu'un seul ligand azoté ; ils sont cependant beaucoup plus stables que les iodanes acycliques, et peuvent donc être isolés (**Figure 68**).



**Figure 68.** – Représentation des trois principaux squelettes d'iodes hypervalents avec un lien N-I

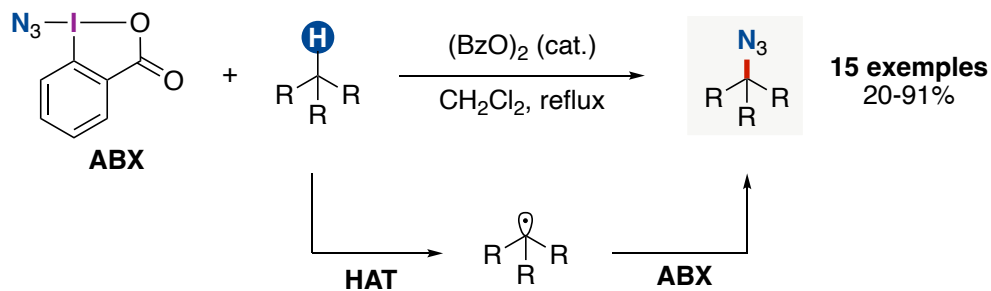
### 2.5.1 Réactif avec un lien azoture-iode

Le premier réactif électrophile synthétisé, qui possède un lien azote-iode, est l'azido-iodane acyclique  $\text{PhI}(\text{N}_3)_2$ . C'est un composé très instable, de ce fait, il ne peut être que préparé *in situ*, en mélangeant une source d'azoture comme le  $\text{TMSN}_3$  et un iodane, tel que  $\text{PhIO}$  ou  $\text{PIFA}$ . L'utilisation de ce réactif est limitée à des expériences ne dépassant pas une température de  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , autrement, il se décompose très rapidement.<sup>93,94</sup>

En 1994, Viktor Zhdankin a décidé de remplacer l'iodane acyclique par un squelette benziodoxolone, ce qui lui a permis d'isoler le premier azido-benziodoxolone, aussi appelé ABX (**Figure 69**).<sup>95</sup> Contrairement au réactif  $\text{PhI}(\text{N}_3)_2$ , l'iode hypervalent ABX, est stable jusqu'à une température de  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , et ne commence à se décomposer qu'au-delà de  $120\text{ }^\circ\text{C}$ . Deux autres versions encore plus stables de ce réactif ont été développées par le groupe de Jérôme Waser en 2018.<sup>96</sup> Les modifications ont été faites soit sur le noyau aromatique, soit en remplaçant le second ligand oxygéné du système 3c-4e, par un ligand azoté. Ces changements n'ont pas affecté la réactivité par rapport à la première version.<sup>96</sup>

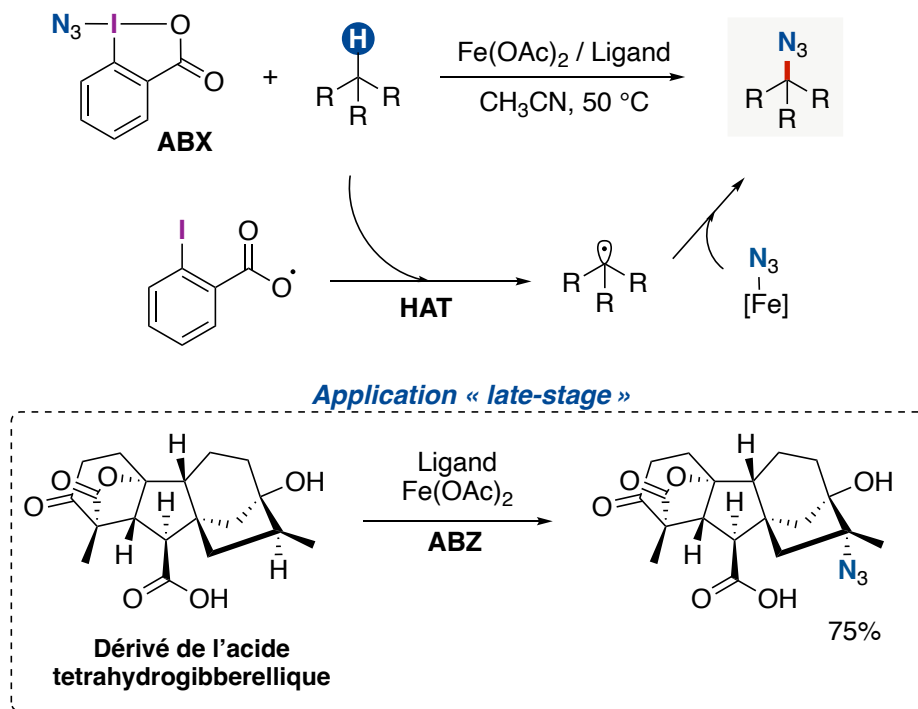
En synthèse organique, l'ABX est de loin l'iode (III) hypervalent, avec un squelette benziodoxolone, le plus utilisé. De plus, il est aussi l'un des rares réactifs qui permet le transfert d'un azoture électrophile. Le réactif de Zhdankin peut être utilisé dans de nombreuses

transformations, telles que la fonctionnalisation de lien C-H. En 1996, Zhdankin *et al.* ont décrit la première application de ce réactif avec la fonctionnalisation de liens C-H tertiaires, ou en alpha d'une alkylamine, pour obtenir des azotures d'alkyles (**Figure 69**).<sup>97</sup> La formation d'un radical benzoyle issu de la rupture homolytique du peroxyde correspondant, permet d'initier la réaction avec l'abstraction d'un hydrogène par HAT. Le radical carboné issu de ce transfert d'hydrogène peut ensuite réagir avec **ABX** pour former l'azoture d'alkyle correspondant. Cette dernière étape génère aussi le radical carboxylate du squelette benziodoxolone qui est nécessaire pour réaliser la propagation de la réaction radicalaire. Ces conditions réactionnelles ont été appliquées à 15 substrats qui ont permis d'obtenir les azotures d'alkyles correspondants avec des rendements faible à excellents.



**Figure 69.** – Fonctionnalisation de lien C-H avec le réactif de Zhdankin à l'aide d'un peroxyde

En 2015, Hartwig *et al.* ont développé une nouvelle méthode, plus douce, pour la fonctionnalisation de liens C-H avec le réactif de Zhdankin en remplaçant le peroxyde par un catalyseur de fer (II) (**Figure 70**).<sup>98</sup> L'utilisation de ce catalyseur de fer (II) associé à un ligand de type pybox a permis d'étendre la fonctionnalisation de liens C-H tertiaires simples à des molécules aliphatiques plus complexes avec de bonnes sélectivités. Par exemple, l'utilisation d'un catalyseur métallique a permis d'incorporer un azoture de façon chimiosélective sur un dérivé de l'acide tétrahydrogibberellique de façon « late-stage » avec un rendement de 75%. Les auteurs précisent que cette chimiosélectivité et ces bons rendements sont dus à l'utilisation du complexe de fer (II), puisque les mêmes expériences ne donnent aucune sélectivité avec un peroxyde.

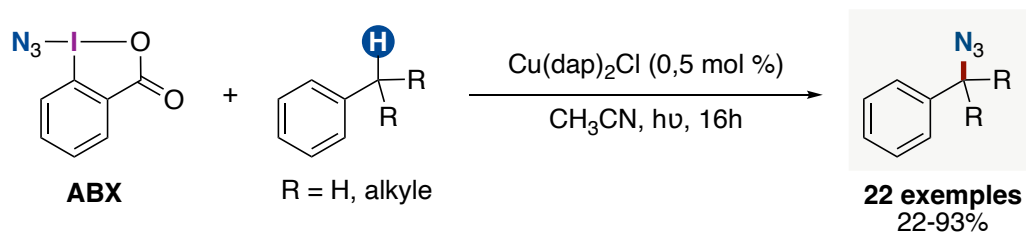


**Figure 70.** – Fonctionnalisation de lien C-H avec le réactif de Zhdankin avec un catalyseur de fer (II)

En 2021, une étude complète du mécanisme a finalement été réalisée par le même groupe de recherche.<sup>99</sup> Les résultats de cette étude mécanistique expliquent que le complexe de fer (II) permet la formation d'une espèce  $[\text{Fe}^{\text{III}}]\text{-N}_3$  qui est à l'origine du transfert de l'azoture avec le radical carboné. Ce dernier est généré par HAT grâce au radical carboxylate du benziodoxolone ou *via* un radical azoture qui peut aussi être présent dans le milieu réactionnel.

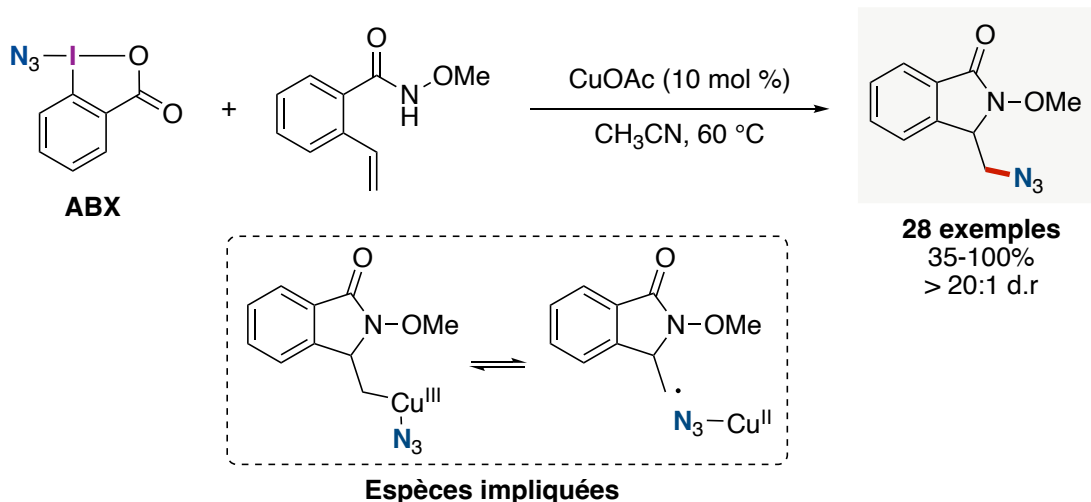
La fonctionnalisation de liens C-H avec le réactif de Zhdankin a aussi été effectuée en présence d'un catalyseur cuivre en photochimie. En effet, Greaney *et al.* ont utilisé le catalyseur de cuivre de Sauvage,  $\text{Cu}(\text{dap})_2\text{Cl}$ , en présence de lumière visible pour réaliser la fonctionnalisation de liens C-H benzyliques (**Figure 71**).<sup>100</sup> Dans cette réaction, l'espèce cuivre (I) photo excitée permet de réaliser un transfert électronique avec l'iode (III) hypervalent (**ABX**) pour générer le radical azoture, ainsi que le carboxylate du squelette benziodoxolone. Le radical azoté peut ensuite abstraire un hydrogène benzylique *via* un processus de HAT pour former l'azoture d'hydrogène  $\text{HN}_3$ , ainsi que le radical carboné correspondant. La réaction entre ce radical carboné et **ABX** permet de former l'azoture d'alkyle en plus de former le radical carboxylate permettant

de propager la réaction radicalaire. Ces conditions réactionnelles ont permis de créer des liens carbone-azotures primaires, secondaires et tertiaires avec des rendements moyens à excellents.



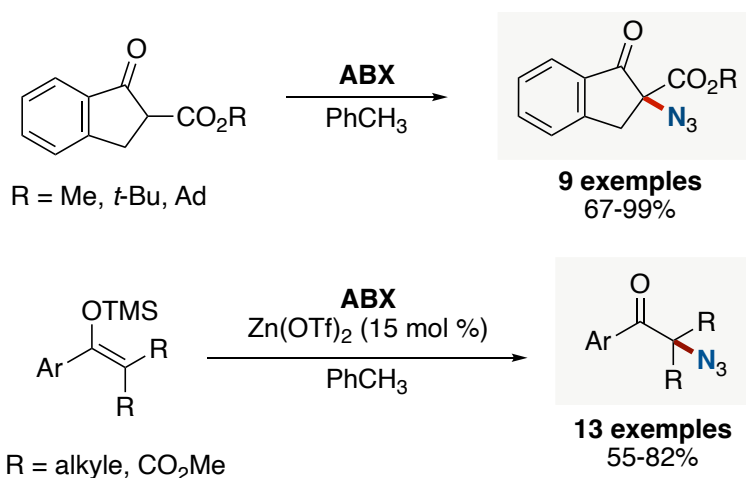
**Figure 71.** – Fonctionnalisation de lien C-H benzylique avec le réactif de Zhdankin par voie photochimique

Plus tard, le groupe de recherche de Wang a trouvé une autre application au réactif de Zhdankin pour synthétiser des précurseurs de 1,2-diamine *via* une réaction d'azidolactamisation (**Figure 72**).<sup>101</sup> Dans cette transformation, le cuivre est à la fois responsable du clivage de l'iode (III) hypervalent et de l'activation de la double liaison. Le réactif **ABX** est ici capable de réaliser une addition oxydante sur l'espèce cuivre (I) pour obtenir une espèce cuivre (III). La coordination de l'alcène avec l'espèce cuivre (III) induit la cyclisation de l'acide hydroxamique *O*-méthylé pour former une nouvelle espèce cuivre (III) (**espèces impliquées**), qui suite à une élimination réductrice fournira le produit d'azidolactamisation. Les études mécanistiques mettent en avant l'implication d'espèces radicalaires qui suggèrent que le mécanisme peut aussi se dérouler selon une succession de transferts électroniques. Finalement, ces conditions réactionnelles ont été appliquées à plus d'une vingtaine de substrats dont les azidolactames correspondantes ont été obtenus avec des rendements généralement très bons, avec des cycles à cinq et six membres dépendamment de l'alcène utilisé. Jérôme Waser a par la suite développé une méthode similaire pour la synthèse d'azidolactones par voie photochimique qui procède par un mécanisme radicalaire ou anionique.<sup>102</sup>



**Figure 72.** – Réaction d’azidolactamisation avec le réactif de Zhdankin catalysée au cuivre

Pour finir, le réactif de Zhdankin peut aussi être utilisé dans des réactions d’addition/éliminations en présence de nucléophiles carbonés tels que les  $\beta$ -cétoesters et d’éthers d’énol silylés (**Figure 73**).<sup>103</sup> Dans cette réaction, l’équilibre céto-énolique présent avec un  $\beta$ -cétoesters permet d’observer l’addition direct de l’énol sur l’azoture électrophile afin de former le produit d’azidation correspondant. Les éthers d’énol silylés en présence d’un acide de Lewis peuvent aussi fournir les produits d’azidation. L’ajout de triflate de zinc (II) a permis d’obtenir des rendements globalement bons avec les éthers d’énol silylés *via* la formation d’un énolate de zinc ou *via* l’activation du réactif **ABX**.

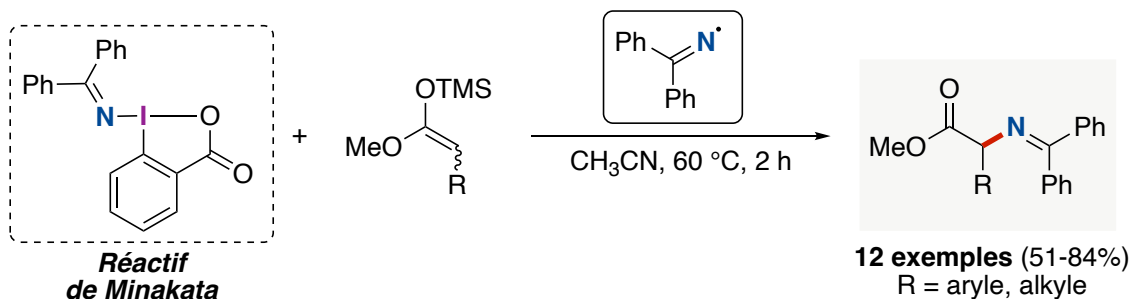


**Figure 73.** – Azidation de  $\beta$ -cétoesters et d’éthers d’énol silylés avec le réactif de Zhdankin

Les exemples présentés ci-dessus permettent d'illustrer la réactivité d'un  $\lambda^3$ -iodane, puisque ces transformations font appel, soit à un radical azoture, soit à une espèce «  $N_3^+$  ».

## 2.5.2 Réactif avec un lien imine-iode

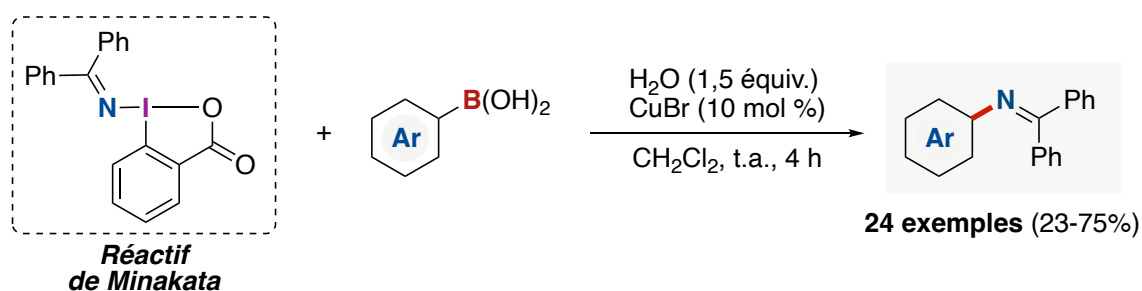
Le groupe de recherche de Satoshi Minakata a développé un nouveau réactif d'amination électrophile, en introduisant une fonction imine sur un squelette benziodoxolone (**Figure 74**).<sup>104</sup> La réactivité de cet iode hypervalent est semblable à celle des oximes *O*-substituées.<sup>105</sup> Le clivage homolytique du lien iode-imine permet de générer un radical aminyl, qui est ensuite capable de réagir avec des acétals d'énols silylés, pour former des  $\alpha$ -aminoacides *via* processus d'amination oxydative.



**Figure 74.** – Amination oxydative d'acétals d'énols silylés avec le réactif de Minakata

Un mécanisme pour cette réaction a été proposé, mécanisme qui s'appuie sur les résultats obtenus d'une série de réactions de contrôle. Le radical aminyl est formé suite à un transfert électronique entre l'iode hypervalent et l'acétal d'énol silylé. Le carboxylate est libéré suite à ce transfert d'électron, et permet le clivage du groupement silylé, pour former l'ester correspondant. Le produit désiré est ensuite obtenu après la recombinaison des radicaux azotés et carbonés. L'un des atouts des iodes (III) hypervalents cycliques, est le fait qu'à la fois la partie azotée et celle iodée peuvent jouer un rôle dans une réaction, ce qui n'est pas le cas des iodanes acycliques ou des réactifs d'aminations classiques. Par exemple, dans la réaction de la **Figure 74**, s'il n'y avait pas la formation du carboxylate pour enlever le groupement TMS, alors l'ajout d'une base aurait été nécessaire. Cette réactivité a aussi été observée dans le cas d'un benziodoxole portant un motif saccharine.<sup>106</sup>

En 2021, le groupe de Yuan, a découvert une deuxième application avec le réactif de Minakata, dans une réaction de couplage croisé catalysée par le bromure de cuivre en présence d'acides boroniques (**Figure 75**).<sup>107</sup> Ce couplage croisé est le premier du genre à être réalisé avec un squelette benziodoxolone qui possède un lien azote-iode. Toutefois, la réactivité n'est pas nouvelle puisqu'il est déjà possible d'obtenir ces produits de couplage avec les oximes *O*-substituées.<sup>105</sup> Cette réaction permet tout de même de mettre en valeur les propriétés oxydantes des iodes hypervalents, puisque ce dernier est responsable de l'oxydation du cuivre (I) en cuivre (II) puis cuivre (III).

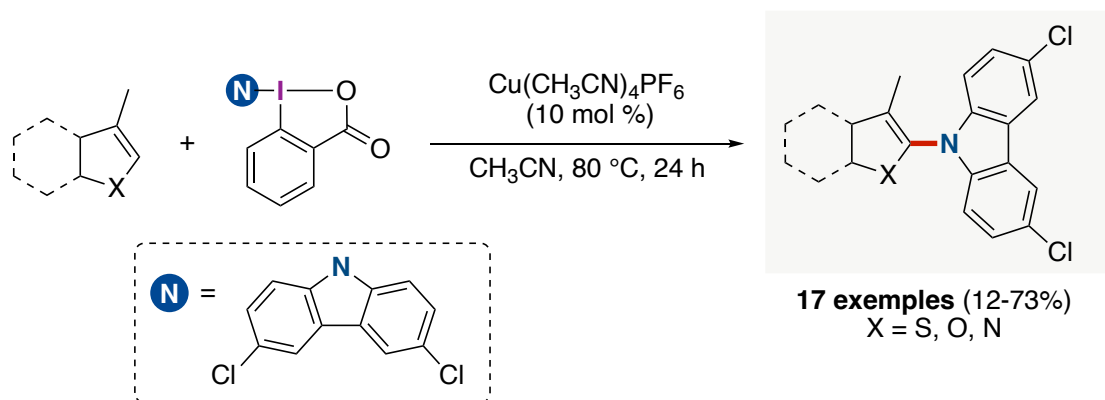


**Figure 75.** – Couplage croisé électrophile avec le réactif de Minakata

### 2.5.3 Avec un lien carbazole-iode

Les travaux de Chen *et al.* permettent, eux aussi, d'illustrer la capacité des iodes (III) hypervalents à former l'umpolung d'un hétéroatome. En effet, les auteurs ont synthétisé le premier  $\lambda^3$ -iodane qui possède un lien iode-carbazole (**Figure 76**).<sup>108</sup> Ce réactif a été utilisé dans une réaction de fonctionnalisation de liens C-H d'hétérocycles riches en électrons, catalysée par un complexe de cuivre, pour former un lien C(*sp*<sup>2</sup>)-carbazole. Le transfert d'un électron entre le complexe de cuivre et l'iode hypervalent permet la formation du radical azoté du carbazole, qui ensuite s'additionne sur la position C2 de l'hétérocycle pour créer le lien carbone-azote. Enfin, un second transfert d'un électron permet la réaromatization de l'hétérocycle pour fournir le produit désiré et régénérer le catalyseur.



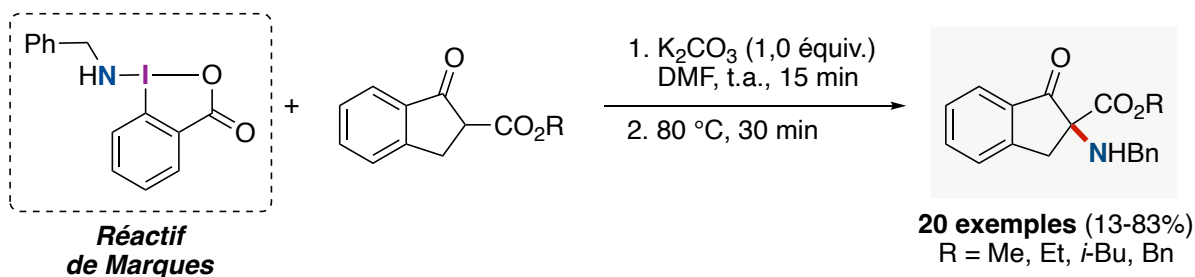


**Figure 76.** – Fonctionnalisation d'un lien C-H d'hétérocycles riches avec le réactif de Chen

Cette réaction a permis la fonctionnalisation de 17 hétérocycles riches en électrons avec des rendements allant de 12 à 73%. Quand les rendements sont plus faibles, les auteurs observent la présence du dimère de carbazole, signifiant que dans ces cas, la combinaison de deux radicaux carbazole est plus rapide que l'addition du radical carbazole sur l'hétérocycle.

#### 2.5.4 Avec un lien amine-iode

Le réactif le plus récent est celui décrit par le groupe de recherche de Maria Manuel Marques, qui a réussi à obtenir un iode (III) hypervalent avec une amine benzylique liée à un squelette benziodoxolone (**Figure 77**).<sup>109</sup> La formation de ce réactif est inédite, dans le sens où, il est très facile d'observer une  $\beta$ -élimination sur les dérivés benzyliques liés à la présence de l'hypernucléofuge. Contrairement aux autres iodes hypervalents précédemment décrit, celui-ci ne génère pas un radical azoté en présence d'énolates stabilisés dérivés de l'indanone. Sa réactivité repose sur une addition classique d'un nucléophile sur un électrophile. Le mécanisme proposé pour cette réaction, est appuyé par une étude théorique réalisée par DFT, proposant un état de transition de type  $\text{S}_{\text{N}}2$ , avec le benziodoxolone comme nucléofuge.



**Figure 77.** –  $\alpha$ -Amination d'énolates stabilisés avec le réactif de Marques

La synthèse de plusieurs analogues de ce réactif a aussi été décrite dans ces travaux, dont l'un possédant une amine chirale. Malheureusement, la réaction avec le dérivé d'indanone n'a pas donné un excès diastéréoisomérique supérieur à 1:0,7.

## 2.6 Objectifs du projet de recherche

Les objectifs de ce deuxième projet de thèse sont de préparer un nouvel iode (III) hypervalent capable de transférer une hydroxylamine électrophile, et d'étudier sa réactivité dans le cadre de la formation de liens carbone-azote. Ce projet est divisé en deux parties. La première porte sur tout le processus pour l'obtention de ce réactif, suivi des tests préliminaires concernant sa réactivité (chapitre 3). La seconde partie portera, quant à elle, sur le développement d'une réaction de couplage croisé catalysée au cuivre avec ce nouveau réactif (chapitre 4).

## Chapitre 3

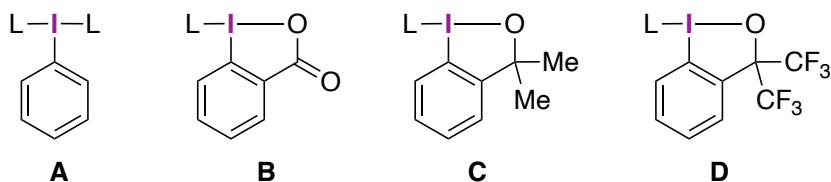
# Synthèse d'un nouveau réactif d'iode hypervalent pour le transfert d'une hydroxylamine électrophile

### 3.1 Design du réactif

Les iodes (III) hypervalents sont des molécules qui peuvent être scindées en deux parties distinctes : le squelette iodé et le ligand. Le squelette iodé peut avoir une structure de type iodane, benziodoxolone ou benziodoxole, tandis que le ligand est soit un hétéroatome, soit un dérivé carboné. Ces deux parties sont synthétisées séparément et sont ensuite être assemblées lors d'un échange de ligands. Le but de ce chapitre est de synthétiser un nouveau réactif d'iode hypervalent qui contiendra un ligand hydroxylamine qui pourra être transféré via une réaction électrophile.

#### 3.1.1 La partie iodée

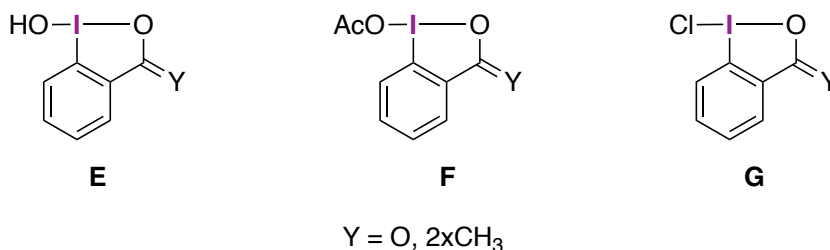
Il existe quatre structures principales utilisées en synthèse organique pour former un iode hypervalent (**Figure 78**).



**Figure 78.** – Représentation des squelettes d'iodes (III) hypervalents

Les structures acycliques (**A**) sont utilisées comme oxydants en synthèse organique et permettent de former des espèces *in situ* qui ne sont pas très stables et ne peuvent être isolées. Les structures cycliques sont, quant à elles, plus stables, et permettent d'isoler les réactifs électrophiles. Elles peuvent avoir un groupement carboxylate (**B**), alcool *gem*-diméthyle (**C**) ou alcool *gem*-trifluorométhyle (**D**) situés en position *ortho* de l'iode, et qui permettent la formation du cycle. L'effet Thorpe-Ingold favorise la cyclisation et par conséquent la formation du système

à 3 centres, 4 électrons. Les propriétés électroniques des iodes hypervalents cycliques varient également en fonction du squelette du cycle, ce qui modifie la réactivité de ces réactifs. Les structures **B** et **C** sont les plus utilisées pour la synthèse de nouveaux réactifs. Elles sont faciles d'accès et moins onéreuses que la structure **D** qui possède des groupements  $\text{CF}_3$ . Différents ligands nécessaires pour les réactions d'échange de ligands peuvent être présents sur ces structures, tels que le ligand hydroxyle (**E**), acétate (**F**) ou chlorure (**G**) (**Figure 79**).

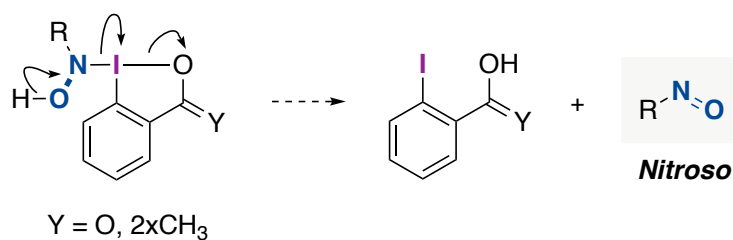


**Figure 79.** – Représentation des ligands utilisés sur les précurseurs d'iodes hypervalents

Dans le cadre de ce projet, une attention particulière sera portée aux ligands acétates et chlorures puisque ce sont ceux qui sont les plus faciles à préparer. Le ligand hydroxyle ne sera utilisé que sur un squelette benziodoxolone, puisque l'analogue avec le squelette benziodoxole nécessite beaucoup plus d'étapes de synthèse.

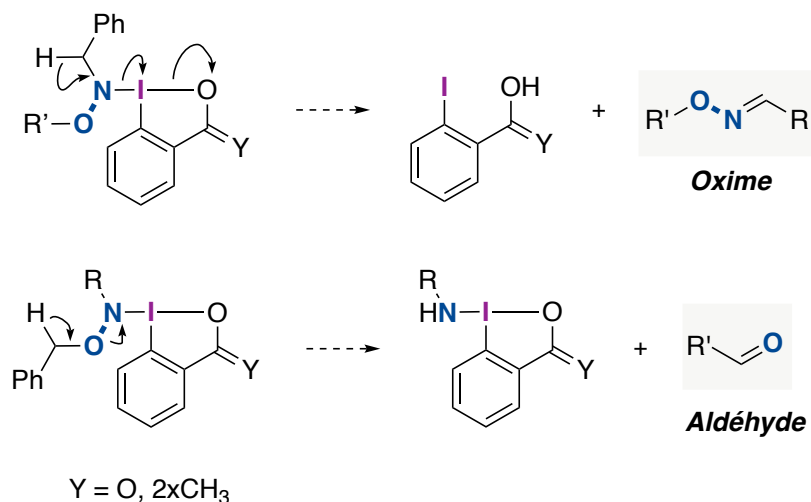
### 3.1.2 La partie hydroxylamine

Il faut tenir compte de plusieurs éléments, afin de synthétiser un squelette benziodoxolone ou benziodoxole contenant un motif hydroxylamine. Tout d'abord, il faut protéger l'atome d'oxygène pour ne pas voir la formation d'un lien iode-oxygène plutôt que celle d'un lien iode-azote, à cause de la réactivité bivalente de l'hydroxylamine. La protection de l'oxygène est aussi très importante pour ne pas observer la formation d'un nitroso *via* un processus de  $\beta$  élimination (**Figure 80**).



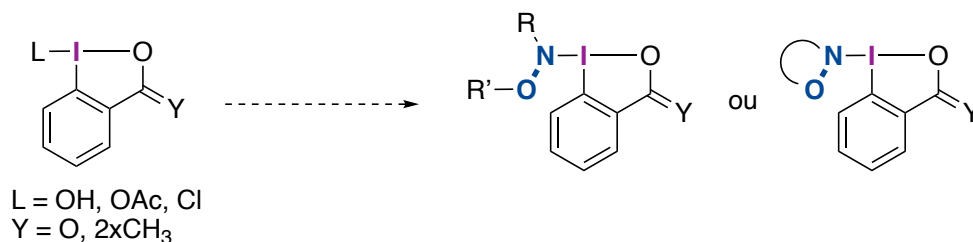
**Figure 80.** – Oxydation possible de l’hydroxylamine en nitroso

Il faut également bien choisir le groupement protecteur, qu’il soit sur l’azote ou sur l’oxygène. En effet, l’utilisation de certains groupes protecteurs pourrait engendrer un processus d’élimination réductrice. C’est le cas du groupement benzyle qui peut causer une  $\beta$  élimination s’il est sur l’azote, ou une  $\gamma$  élimination s’il est sur l’oxygène, ce qui conduirait à la formation d’une oxime ou d’un aldéhyde (**Figure 81**). Ces réactions secondaires ne sont toutefois pas possibles avec des groupements protecteurs contenant un groupement carbonyle à cette position.



**Figure 81.** – Réactions secondaires possibles avec un groupement benzyle

Ainsi, pour atteindre le but visé, diverses hydroxylamines protégées cycliques et acycliques seront synthétisées et testées dans une réaction d’échange de ligands avec divers précurseurs iodés possédant des squelettes benziodoxolones et benziodoxoles (**Figure 82**).



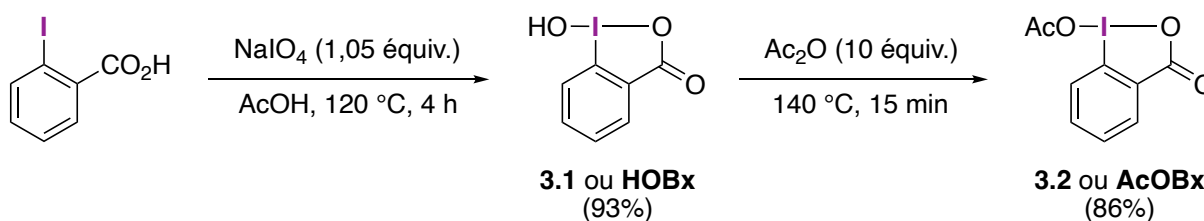
**Figure 82.** – Stratégie utilisée pour la synthèse d'un nouvel iode hypervalent

### 3.2 Préparation des précurseurs d'iodes (III) hypervalents

Dans un premier temps, différents précurseurs d'iodes (III) hypervalents ont été préparés selon des procédures rapportées dans la littérature.

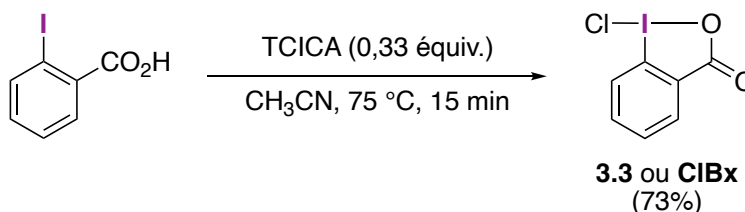
#### 3.2.1 Précurseurs de type benziodoxolone

Tout d'abord, le précurseur avec un ligand hydroxyle (**3.1** ou **HOBx**) a été obtenu avec un rendement de 93% suite à l'oxydation de l'acide 2-iodobenzoïque avec le périodate de sodium ( $NaIO_4$ ). Le composé **3.1** a ensuite été acétylé en présence d'anhydride acétique, pour donner le composé **3.2** ou **AcOBx** avec un rendement de 86% (**Figure 83**).<sup>110</sup>



**Figure 83.** – Préparation des dérivés **HOBx** et **AcOBx**

L'oxydation de l'acide 2-iodobenzoïque avec l'acide trichloroisocyanurique (TCICA) donne l'analogue chloré **3.3** ou **CIBx** avec un rendement de 73% (**Figure 84**).<sup>110</sup>



**Figure 84.** – Préparation de **CIBx**

### 3.2.2 Précurseurs de type benziodoxole

Pour préparer le composé iodé précurseur des benziodoxoles **3.5**, il faut d'abord réaliser l'estérification de l'acide-2-iodobenzoïque, puis additionner 2,5 équivalents d'iodure de méthylmagnésium ( $\text{CH}_3\text{MgI}$ ) pour générer l'alcool désiré **3.5** avec un rendement de 70%, en tenant compte de la pureté de 80-90% déterminé par RMN et GC-MS (Figure 85).<sup>111</sup>

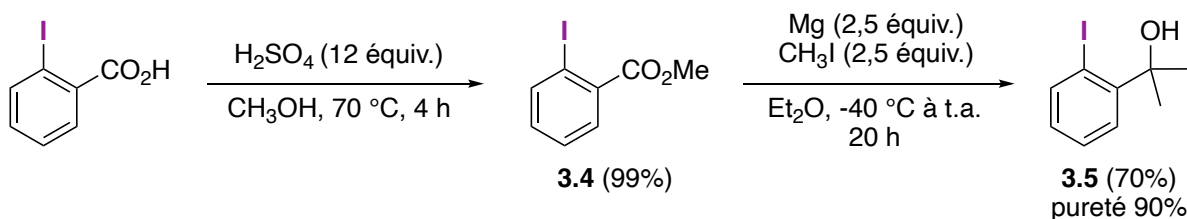


Figure 85. – Préparation de l'alcool *gem*-diméthyle **3.5** à partir de l'acide 2-iodobenzoïque

L'oxydation du composé **3.5** pour donner le précurseur **CIMeBx** ou **3.6** peut être réalisée avec deux oxydants différents (Figure 86). L'utilisation de TCICA donne le composé **3.6** avec un rendement moyen de 54%, tandis qu'un rendement de 80% a été obtenu avec l'hypochlorite de *tert*-butyle.<sup>111-112</sup>

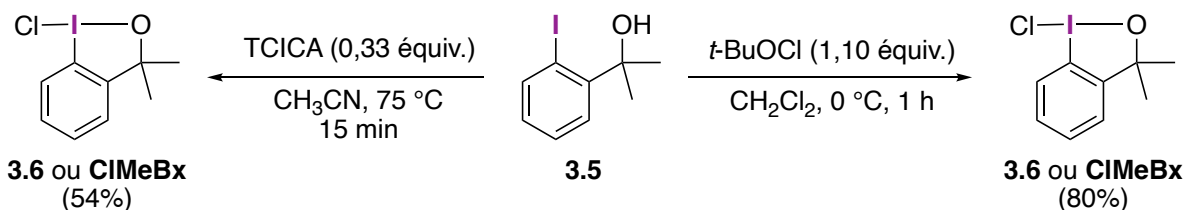


Figure 86. – Préparation de **CIMeBx**

Le dernier précurseur, **AcOMeBx** ou **3.7**, a été généré à partir de **CIMeBx** avec un rendement de 90%, grâce à un échange du ligand avec l'acétate d'argent (Figure 87).

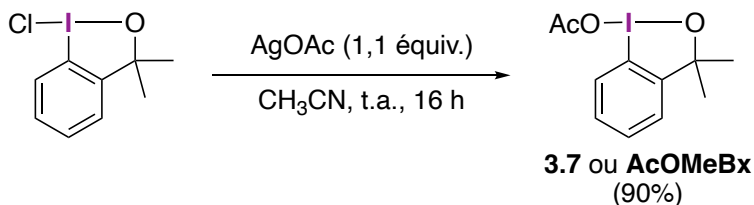
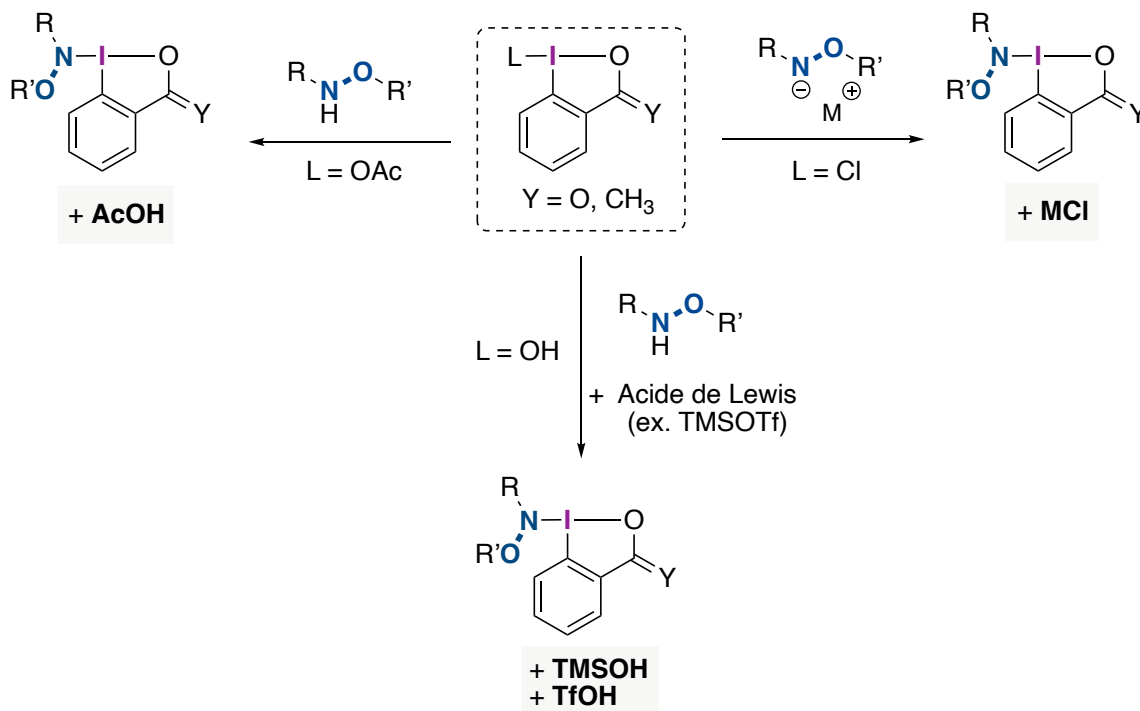


Figure 87. – Préparation de **AcOMeBx**

### 3.3 Processus de l'échange de ligands

Le processus d'échange de ligands sur les iodes (III) hypervalents dépend de plusieurs paramètres (**Figure 88**). Dans certains cas, la formation d'un sous-produit très stable devient la force motrice de la réaction. Par exemple, si un précurseur avec un ligand chlorure est utilisé avec un sel d'amine (N-M), alors la formation du sel MCl (ex : NaCl) est en mesure de favoriser la réaction vers la formation de l'iode hypervalent avec le lien azote-iode.



**Figure 88.** – Stratégies utilisées pour l'échange de ligand

De la même manière, si un précurseur avec un ligand acétate est utilisé avec une amine libre, alors la formation d'acide acétique pourrait déplacer l'équilibre vers la formation du produit désiré. Le cas du précurseur **HOBx** est un peu différent, puisqu'il faut ajouter un acide de Lewis (ex. TMSOTf) pour transformer la fonction hydroxyle en bon nucléofuge pour que l'échange de ligands ait lieu.

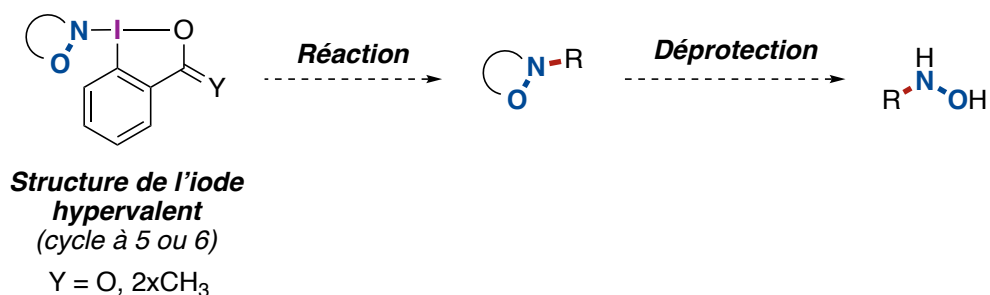
L'autre paramètre qui peut influencer la formation d'un iode (III) hypervalent est l'isomérisation de l'iodate *trans* en iodate *cis*, qui est nécessaire pour former le système à 3c-4e



avec le nucléophile azoté (voir chapitre 2). Comme il est difficile de prédire quel sera le dérivé d'hydroxylamine qui induira cette isomérisation, plusieurs dérivés seront synthétisés et testés.

### 3.4 Échange de ligands avec des hydroxylamines cycliques protégées

La synthèse de Gabriel a été une source d'inspiration dans l'élaboration de la stratégie avec les dérivés cycliques d'hydroxylamines.<sup>12-13</sup> L'insertion d'une hydroxylamine dans un cycle à cinq ou six chaînons permettrait de protéger les atomes d'azote et oxygène avec un dérivé carbonylé, ce qui éviterait les réactions secondaires énoncées précédemment (**Figure 89**). S'il est possible d'isoler et de faire réagir un tel iode hypervalent, la déprotection de l'hydroxylamine pourrait être réalisée de la même façon que celle d'un phtalimide alkylé.

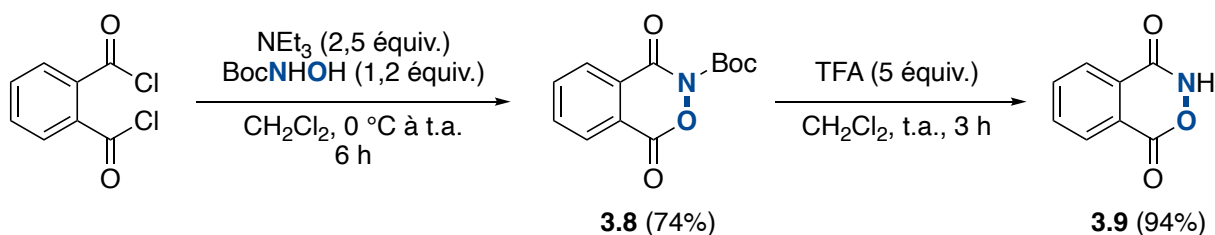


**Figure 89.** – Stratégie suggérée avec les hydroxylamines cycliques

#### 3.4.1 Cycle à six chaînons

##### 3.4.1.1 Préparation de l'hydroxylamine protégée

La synthèse de l'hydroxylamine cyclique **3.9** qui sera utilisée pour les essais de couplages, a été réalisée en deux étapes. Le produit **3.8** a d'abord été obtenu avec un rendement de 75% suite à la cyclisation entre le chlorure de phtaloyle et la *N*-Boc-hydroxylamine.<sup>113</sup> Ici, la protection de l'hydroxylamine est nécessaire pour que la cyclisation donne le cycle à six, autrement c'est le *N*-hydroxyphtalimide qui est obtenu. Enfin, la déprotection du carbamate est réalisée en présence d'acide trifluoroacétique, pour générer le composé **3.9** avec un rendement de 94% (**Figure 90**).



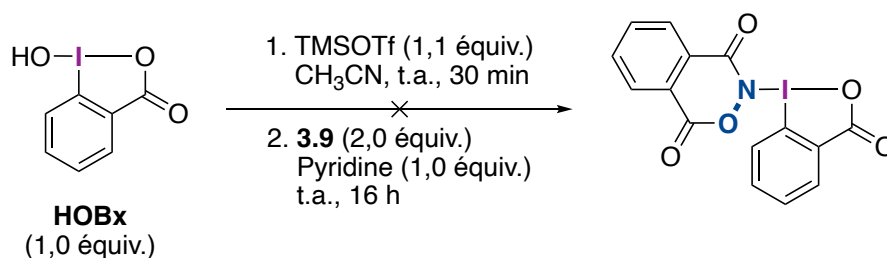
**Figure 90.** – Préparation de l’hydroxylamine protégée **3.9**

Les sels de sodium et de lithium du composé **3.9** ont aussi été préparés à l’aide de *n*-butyllithium (*n*-BuLi) ou de l’hydrure de sodium (NaH).

### 3.4.1.2 Couplages avec les précurseurs d’iodes (III) hypervalents

#### - Essais de couplage avec HOBx

Pour effectuer l’échange de ligand avec **HOBx**, la fonction hydroxyle est modifiée *in situ* avec l’ajout de TMSOTf qui permet la formation du triflate correspondant (**Figure 91**). L’hydroxylamine **3.9** est ensuite ajoutée avec une base pour procéder à l’échange du triflate. Cet essai n’a pas mené à la formation du produit désiré, mais plutôt au produit issu du clivage de l’hydroxylamine, et la formation de l’acide 2-iodobenzoïque. Ces conditions sont utilisées pour obtenir des iodes (III) hypervalents avec des fonctions chimiques robustes comme les azotures, les amides ou les alcynes, mais elles ne semblent pas convenir pour un dérivé d’hydroxylamine.

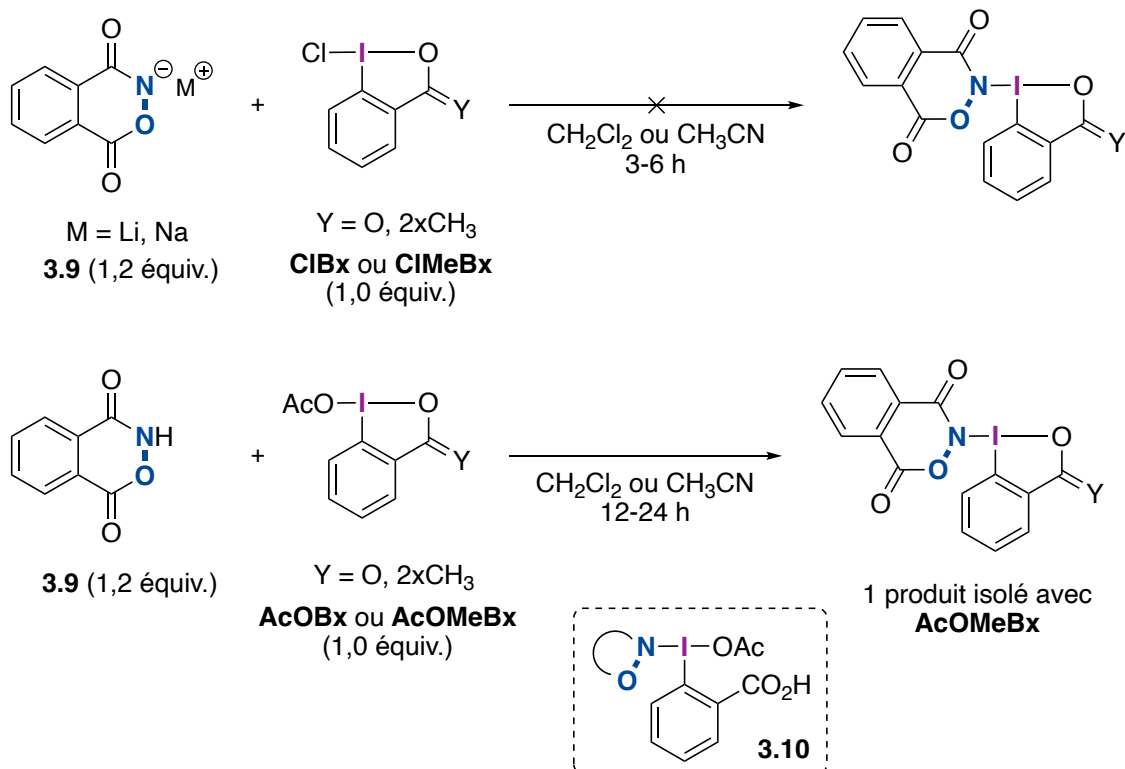


**Figure 91.** – Formation *in-situ* du triflate de **HOBx** pour l’échange de ligand

#### - Essais de couplage avec ClBx, ClMeBx et AcOBx, AcOMeBx

La suite des essais d’échange de ligands a été effectuée en combinant les précurseurs **ClBx/ClMeBx** avec les sels de lithium et sodium de l’hydroxylamine **3.9**. Dans le cas des précurseurs **AcOBx/AcOMeBx**, la réaction a été réalisée avec l’hydroxylamine **3.9**. Les

expériences ont été réalisées avec un léger excès d'hydroxylamine, à température ambiante et pendant une durée de 3 à 24 heures dans le dichlorométhane ou l'acétonitrile (**Figure 92**). À la fin des expériences, le contenu du vial de réaction est filtré, puis le solide (si formé) et le contenu du filtrat sont analysés par RMN  $^1\text{H}$ .

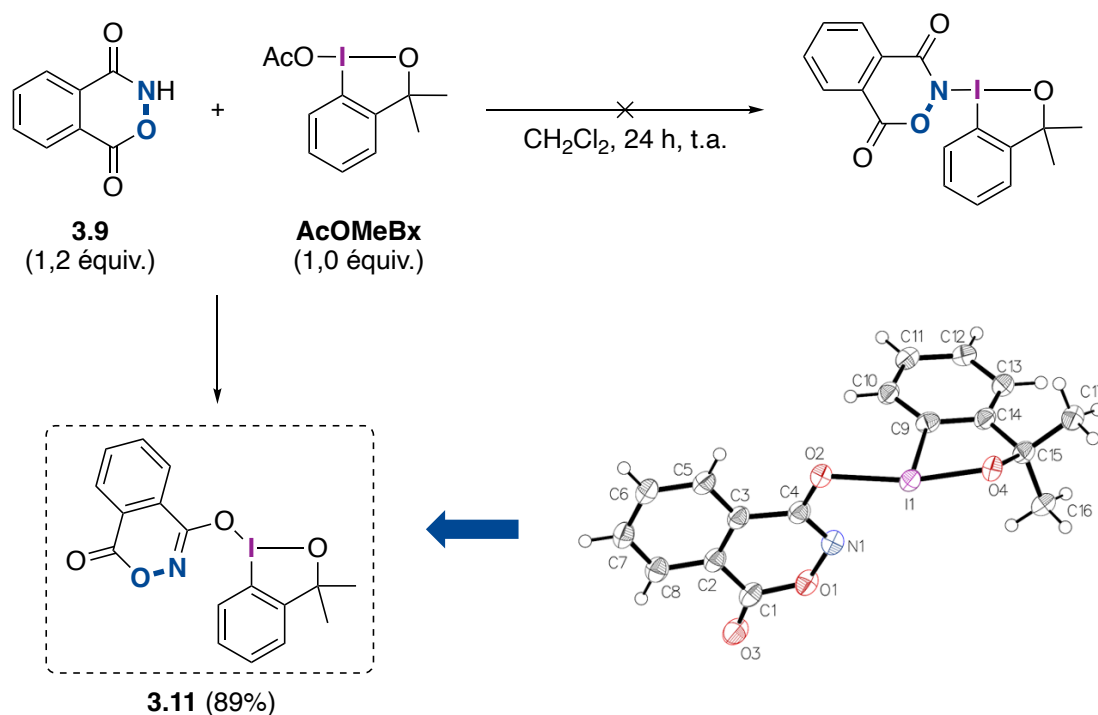


**Figure 92.** – Échange de ligand entre les précurseurs iodés et l'hydroxylamine **3.9**

Les résultats des essais avec les ligands chlorés, n'ont pas été concluants. Aucun solide n'a été récupéré, et les réactifs n'ont pas été consommés d'après l'analyse des différents filtrats. Des résultats similaires ont été observés lorsque les essais sont effectués dans l'éther diéthylique, solvant qui est censé aider à faire précipiter les sels LiCl et NaCl, pour favoriser l'échange de ligands. Ces derniers résultats sont peut-être dus à la très faible solubilité des réactifs dans ce solvant.

Le précurseur **AcOBx** n'a pas non plus mené à l'obtention d'un iode hypervalent. Par contre, l'analyse des filtrats a révélé la présence d'un sous-produit (**3.10**), dont les signaux en RMN  $^1\text{H}$  concorderaient avec la forme ouverte de **AcOBx** résultant de l'addition de l'hydroxylamine sur

l'iode. Le composé **3.10** n'a cependant pas pu être isolé, malgré plusieurs tentatives par extraction ou purification par chromatographie sur gel de silice. Par contre, un produit solide a pu être isolé avec un rendement de 89% lorsque l'hydroxylamine **3.9** et le précurseur **AcOMeBx** ont été mélangés dans le dichlorométhane pendant 24 heures (**Figure 93**).

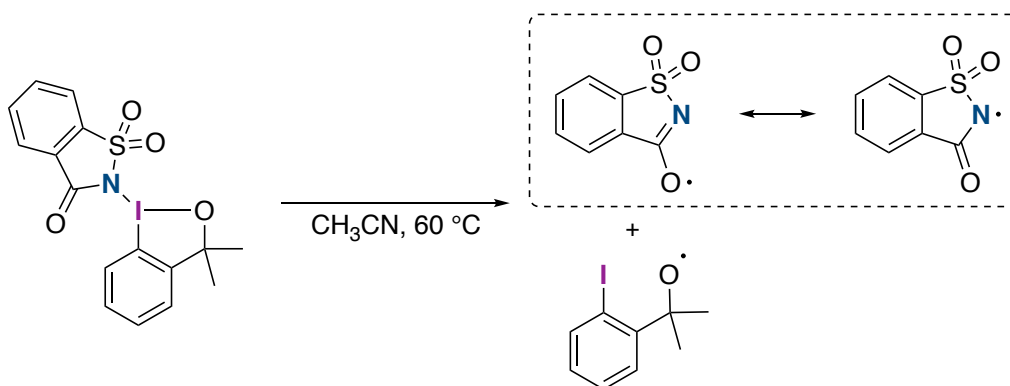


**Figure 93.** – Résultat de l'échange de ligand entre **AcOMeBx** et l'hydroxylamine **3.9**  
 – structure DRX du composé **3.11**

Les signaux de l'analyse RMN du composé obtenu sont en accord avec ceux théoriquement attendus pour le composé d'iode hypervalent désiré. Cependant, la structure finale n'a pu être validée qu'après avoir obtenu un cristal qui a permis d'effectuer une analyse par diffraction des rayons X. La structure de l'iode hypervalent n'est finalement pas celle attendue puisque c'est bien le composé **3.11**, avec un lien oxygène-iode, qui a été synthétisé pendant l'échange de ligands (**Figure 93**). Il est possible d'expliquer la formation de l'iode hypervalent **3.11** par la présence d'une tautomérie lactime-lactame présente sur l'hydroxylamine **3.9**, dont l'équilibre semble très fortement déplacé vers la forme lactime en solution. Cet équilibre est probablement accentué par l'effet alpha de l'hydroxylamine.

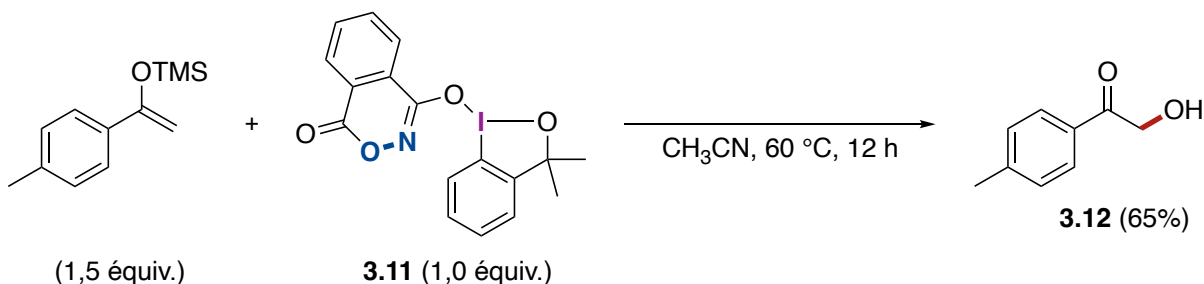
### 3.4.1.3 Test de réactivité

La tautomérie qui opère sur l'hydroxylamine **3.9** suggère que même si l'iode hypervalent **3.11** n'a pas de lien N-I, il reste possible que le radical azoté soit tout de même formé après la rupture homolytique du lien I-O. Viktor Zhdankin a illustré cette tautomérie lorsqu'il a utilisé un iode hypervalent lié à une molécule de saccharine pour fonctionnaliser des éthers d'énols silylés.<sup>106</sup> Suite au clivage homolytique du lien N-I, les radicaux azotés et oxygénés se sont tous les deux formés et ont chacun donné un produits d'addition radicalaire (**Figure 94**).



**Figure 94.** – Forme de résonance du radical de la saccharine après clivage homolytique d'un lien N-I

Pour l'hypothèse de la présence du radical azoté, le composé **3.11** a été soumis aux conditions réactionnelles décrites par Viktor Zhdankin (**Figure 95**).



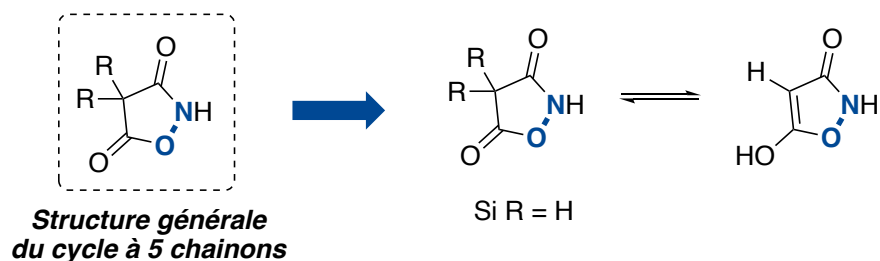
**Figure 95.** – Test de réactivité de l'iode hypervalent **3.11** avec un éther d'énol silylé

Après 12 heures de réaction, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie sur gel de silice, pour donner un produit majoritaire avec un rendement de 65%. L'analyse RMN de ce produit montre un déplacement chimique pour le  $\text{CH}_2$  en alpha du carbonyle à 4,88 ppm. Ce signal

a pu être attribué au produit **3.12**, déjà décrit dans la littérature. Ce produit provient de la réaction de l'éther d'énol silylé avec le radical oxygéné, suivi d'un clivage de la partie cyclique, possiblement durant l'extraction ou la purification. Aucun autre produit, même minoritaire, n'a été isolé ni observé dans le brut réactionnel, ce qui signifie que le radical azoté ne s'est pas formé suite à la rupture homolytique du lien I-O. Cela a mis fin aux essais avec l'iode hypervalent **3.11**. Pour la suite des travaux, l'utilisation d'une hydroxylamine comprise dans un cycle à cinq chaînons a été envisagée, afin de tenter de résoudre ce problème de tautomérie.

### 3.4.2 Cycle à cinq chaînons

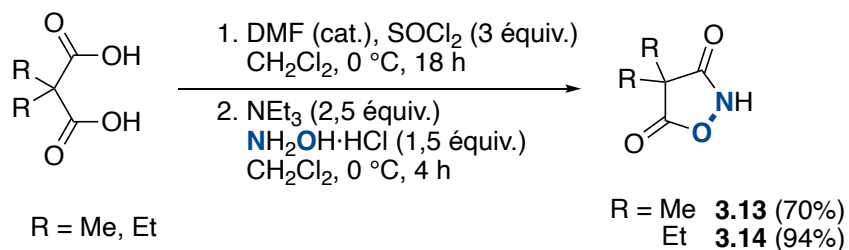
La structure de l'hétérocycle à cinq chaînons proposé est illustrée à la **Figure 96**. Afin d'éviter la formation d'un énol, les deux protons énolisables entre les carbonyles seront remplacés par des groupements alkyles.



**Figure 96.** – Structure générale de l'hétérocycle à cinq chaînons avec une hydroxylamine

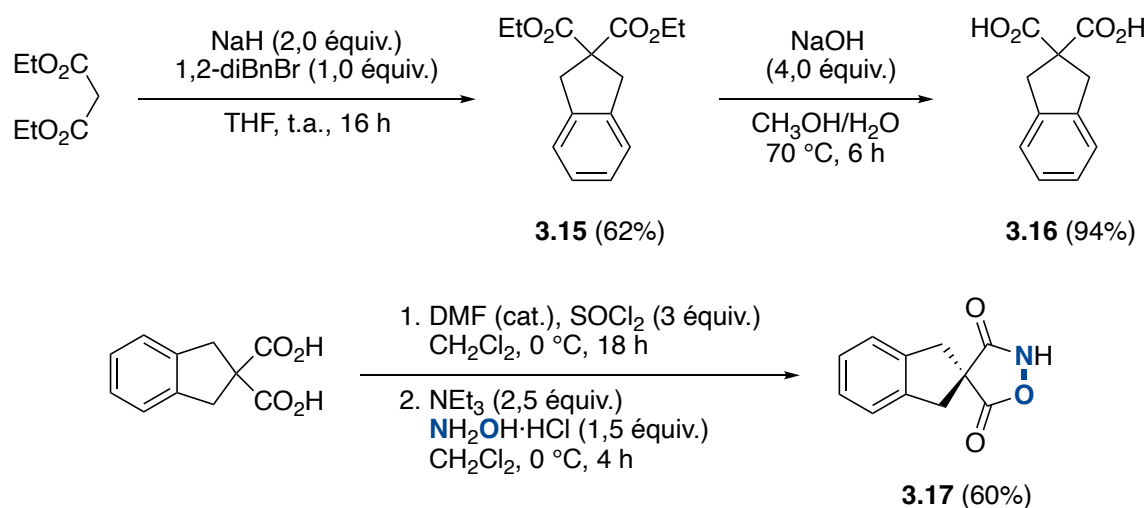
#### 3.4.2.1 Préparation des hydroxylamines protégées

Les hydroxylamines comprises dans un cycle à cinq chaînons ont été synthétisées en deux étapes à partir du diacide, qui est soit commercialement disponible, soit obtenu par saponification du diester correspondant. Les composés **3.13** et **3.14** ont été synthétisés avec des rendements de 70% et 94%, à la suite d'une réaction de cyclisation entre l'hydroxylamine et le dichlorure d'acyle formé *in situ* (**Figure 97**). Le grand avantage de la synthèse de ces hétérocycles est le fait qu'il n'est pas nécessaire de protéger l'hydroxylamine pour effectuer la cyclisation, puisque la formation du cycle à quatre n'est pas favorisée.



**Figure 97.** – Pr\u00e9paration des hydroxylamines prot\u00e9g\u00e9es **3.13** et **3.14**

Une troisi\u00e8me structure, avec un cycle aromatique, a aussi \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9e (**Figure 98**). Pour ce faire, la double alkylation du malonate d'\u00e9thyle avec le 1,2-bis(bromom\u00e9thyl)benz\u00e8ne a permis d'obtenir le diester **3.15** avec un rendement de 62% ; celui-ci a ensuite \u00e9t\u00e9 saponifi\u00e9 pour donner le diacide **3.16** de fa\u00e7on quasi quantitative. Finalement, la cyclisation entre l'hydroxylamine et le diacide a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e de la m\u00eame fa\u00e7on que pr\u00e9c\u00e9demment, pour donner l'h\u00e9t\u00e9rocycle spiro **3.17** avec un rendement de 60%.



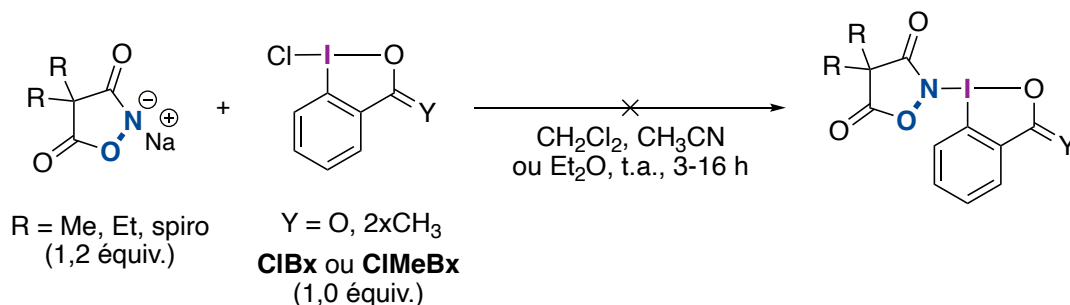
**Figure 98.** – Pr\u00e9paration de l'hydroxylamine prot\u00e9g\u00e9e spiro **3.17**

Les sels de sodium des hydroxylamines **3.13**, **3.14** et **3.17** ont ensuite \u00e9t\u00e9 pr\u00e9par\u00e9s de fa\u00e7on \u00e0 r\u00e9aliser les essais d'\u00e9change de ligands avec les pr\u00e9curseurs d'iode hypervalent chlor\u00e9s.

### 3.4.2.2 Criblage avec les précurseurs d'iodes (III) hypervalents

#### - Essais de couplage avec CIBx et CIMEBx

Les essais de couplages avec précurseurs chlorés ont été effectués à température ambiante, dans le dichlorométhane, l'acétonitrile et l'éther diéthylique, avec un léger excès des sels de sodium des hydroxylamines cycliques **3.13**, **3.14** et **3.17** (**Figure 99**). Les mêmes résultats qu'avec le cycle à six ont été obtenus, c'est-à-dire que les réactifs n'ont pas réagi et qu'ils ont été récupérés dans le filtrat.

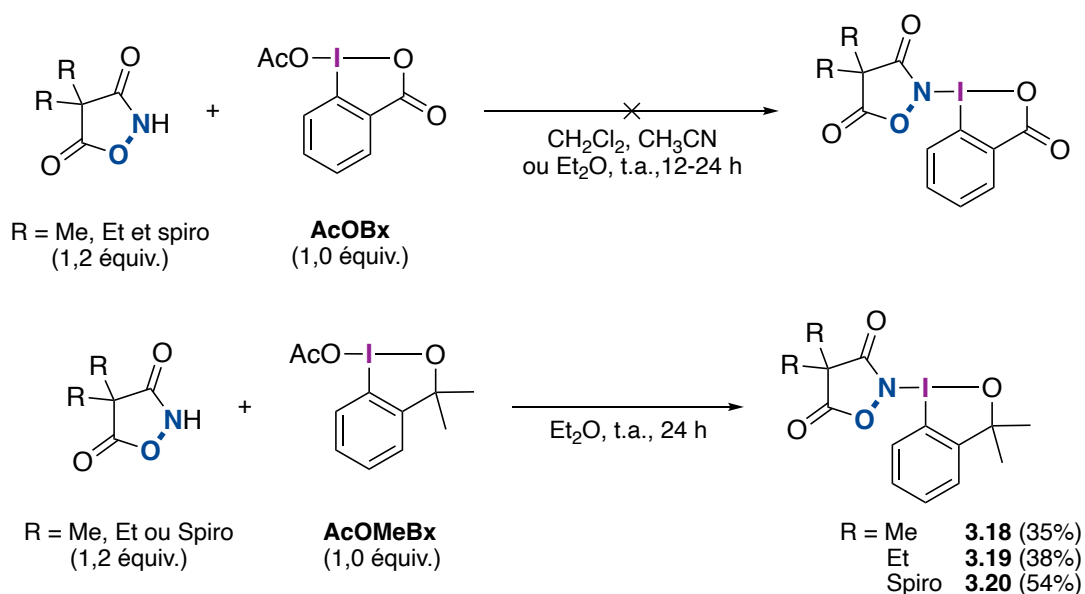


**Figure 99.** – Échange de ligand avec les précurseurs chlorés et les sels d'hydroxylamines **3.13**, **3.14** et **3.17**

#### - Essais de couplage avec AcOBx et AcOMeBx

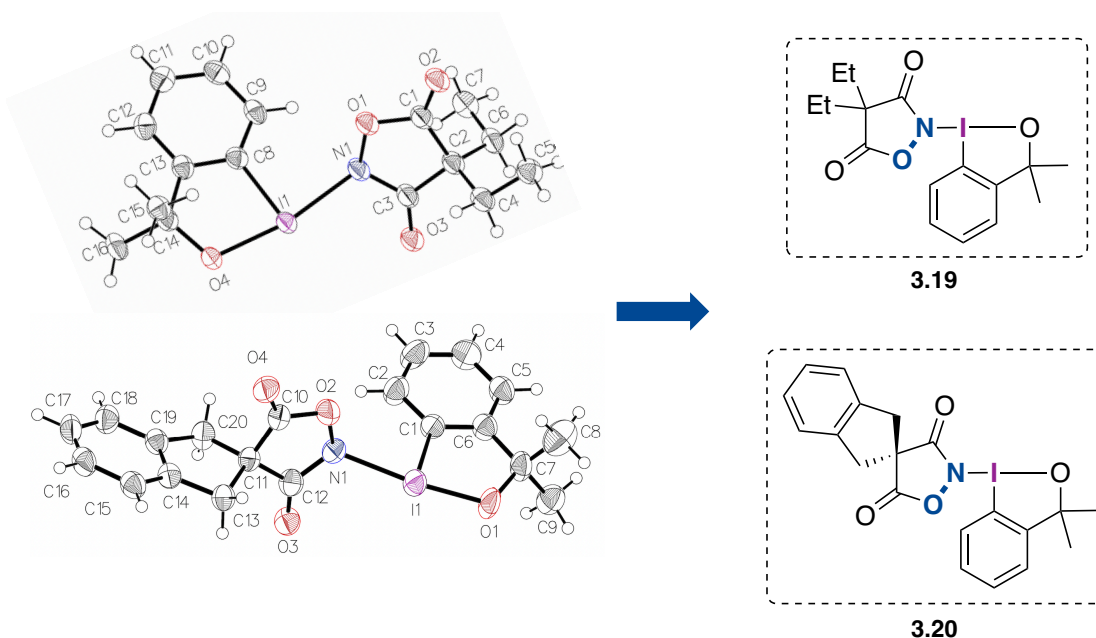
Les réactions d'échange de ligands entre **AcOBx**, **AcOMeBx** et les hydroxylamines **3.13**, **3.14** et **3.17** ont été réalisées dans les mêmes conditions qu'avec les précurseurs chlorés, mais avec des temps de réaction de 12 à 24 heures (**Figure 100**). Les expériences avec **AcOBx** n'ont pas abouti à l'obtention d'un iode hypervalent, et la forme ouverte a de nouveau été observée lors des analyses par RMN. En revanche, les iodes hypervalents **3.18**, **3.19** et **3.20** ont pu être isolés avec des rendements de 35%, 38% et 54%, lorsque la réaction est effectuée dans l'éther diéthylique avec **AcOMeBx**.





**Figure 100.** – Échange de ligand avec les précurseurs acétates et les hydroxylamines **3.13**, **3.14** et **3.17**

La structure des iodes hypervalents **3.19** et **3.20** a pu être validée par diffraction de rayons X, qui a cette fois, révélé la présence du lien azote-iodine (**Figure 101**).

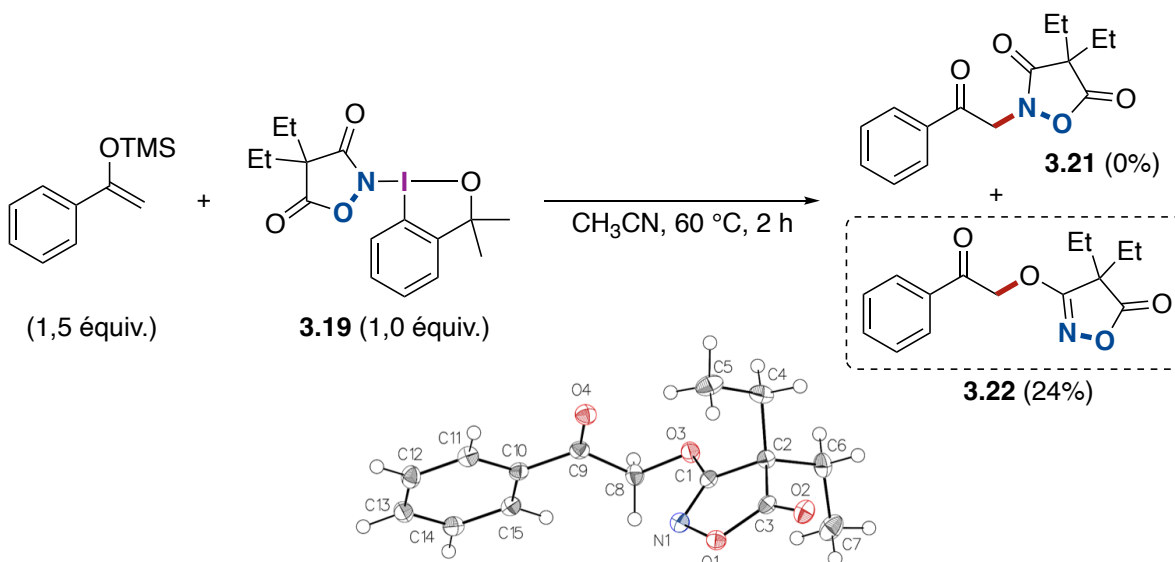


**Figure 101.** – Structure DRX des iodes hypervalent **3.19** et **3.20**

Le cycle à cinq chaînons semble être une solution adéquate pour ne pas avoir la présence du tautomère lactime menant au mauvais composé. Cependant, il faut maintenant valider la réactivité de ces nouveaux composés.

### 3.4.2.3 Test de réactivité

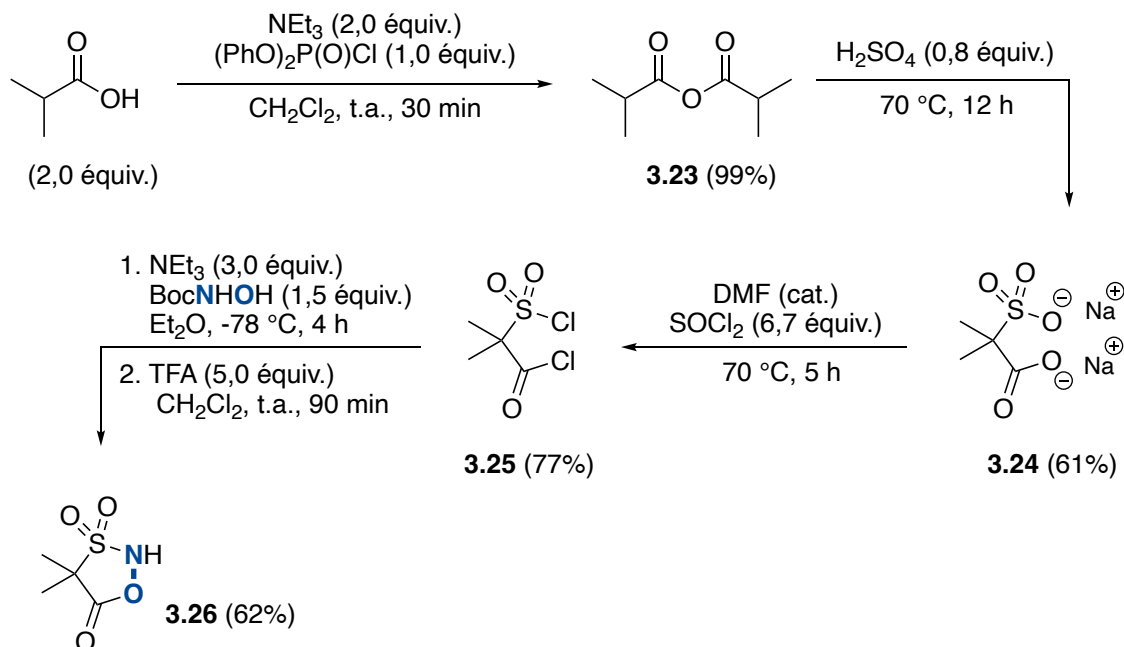
Le test de réactivité a été réalisé avec l'iode hypervalent **3.19**, dans les mêmes conditions réactionnelles que lors du précédent test avec l'éther d'énol silylé dérivé de l'acétophénone (**Figure 102**). Suite à la purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice, trois produits ont été isolés. L'alcool tertiaire **3.5** du noyau iodé et l'hydroxylamine cyclique **3.14** ont rapidement été identifiés et permettent de déduire qu'il y a bien eu le clivage homolytique de l'iode hypervalent **3.19**. Le troisième composé s'est avéré être un produit issu de la réaction avec l'éther d'énol silylé, qui peut être soit le composé **3.21** ou **3.22**. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  montre un déplacement chimique de 5,50 ppm pour le  $\text{CH}_2$  en alpha du carbonyle, ce qui correspond à un lien carbone-oxygène et donc au produit **3.22**. Ce résultat a été validé par l'analyse d'un cristal par diffraction des rayons X qui donne une structure, dans laquelle le lien C-O est clairement visible. Malgré la présence d'un lien N-I, il semble que cela soit le radical le moins encombré qui soit le plus propice à réagir. Pour le moment, il n'y a pas eu d'autres essais réalisés avec ces réactifs.



**Figure 102.** – Test de réactivité de l'iode hypervalent **3.19** avec un éther d'énol silylé

### 3.4.2.4 Perspectives pour les cycles à cinq chaînons

Il existe une autre alternative pour les systèmes cycliques qui consiste à remplacer l'un des carbonyles par un groupement sulfonyle ; avec ce dernier, il n'y a pas de tautomérie possible, ce qui favoriserait la réactivité sur l'atome d'azote. Une voie de synthèse a été développée pour préparer l'hydroxylamine **3.26** qui contient un tel groupe sulfonyle (**Figure 103**). L'anhydride isobutyrique **3.23** est obtenu avec un rendement quantitatif à partir de l'acide isobutyrique, et sera ensuite fonctionnalisé en ajoutant le groupement sulfonyle grâce à l'ajout d'acide sulfurique, pour donner le sel **3.24** avec un rendement de 61%. Le traitement du composé **3.24** avec le chlorure de thionyle permet de former le chlorure d'acyle/chlorure de sulfonyle **3.25** avec un rendement de 77%. Ce dernier peut ensuite réagir avec la *N*-Boc-hydroxylamine pour donner le produit de cyclisation, qui est ensuite déprotégé en condition acide pour générer l'hétérocycle **3.26** avec un rendement de 62%.



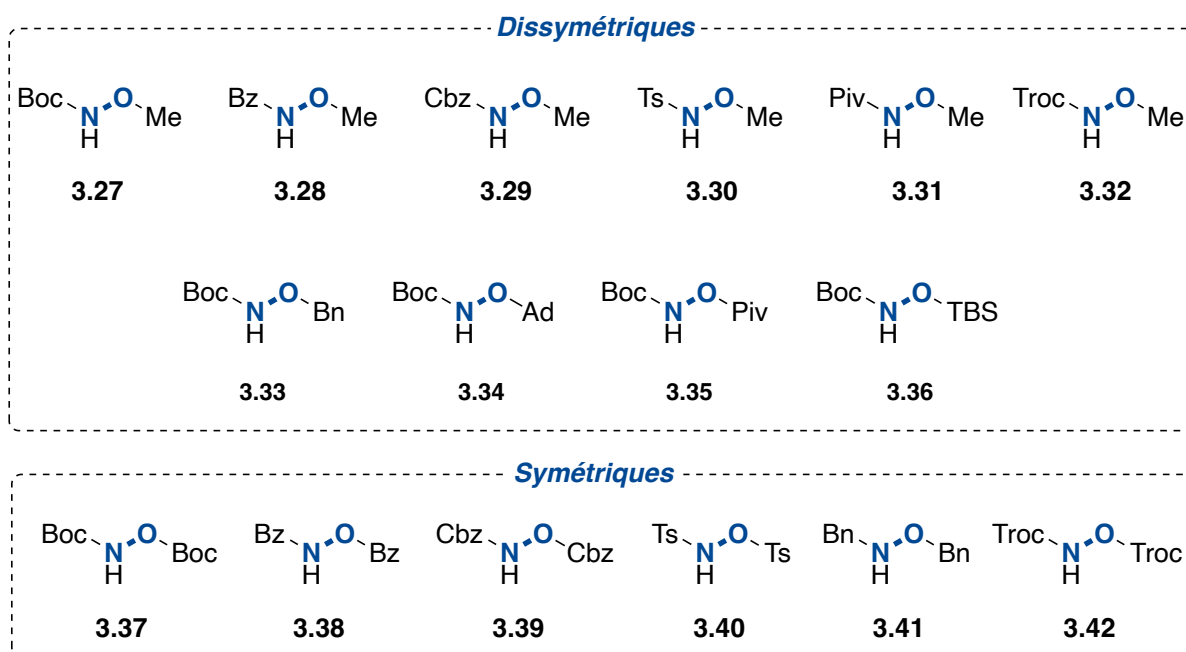
**Figure 103.** – Préparation de l'hydroxylamine cyclique **3.26** (réalisé par la Dr Calvine Lai)

Cette stratégie n'est, pour le moment, rendue qu'à la synthèse de l'hydroxylamine **3.26**, c'est-à-dire qu'il est encore nécessaire de former le sel de sodium, et de tester ces composés dans les réactions d'échanges de ligands. De plus, la structure définitive du composé **3.26** reste à déterminer ; il est en effet possible que ce soit l'autre régioisomère qui a été obtenu durant la

cyclisation, dans lequel il y a formation d'un lien amide plutôt que d'un lien sulfonamide. Cela ne pourra être confirmé qu'avec une analyse par diffraction de rayons X d'un cristal.

### 3.5 Échange de ligands avec des hydroxylamines acycliques protégées

Les hydroxylamines acycliques représentent une très bonne alternative aux dérivés cycliques. Elles sont faciles d'accès, et ne nécessitent généralement qu'une ou deux étapes de synthèse, à l'exception des dérivés dissymétriques. Malgré leurs synthèses plus longues, les dérivés dissymétriques ont l'avantage de pouvoir être déprotégés de façon chimiosélective. Une librairie d'hydroxylamines acycliques dissymétriques et symétriques a été synthétisée dans le but de les tester dans les réactions d'échange de ligands avec les précurseurs d'iode hypervalent (**Figure 104**).



**Figure 104.** – Structures des hydroxylamines protégées acycliques synthétisées

Une série d'hydroxylamines *O*-méthylées (**3.27** à **3.32**), connues pour leur stabilité, ont été préparées en introduisant divers groupes protecteurs d'encombrement stérique variable sur l'atome d'azote. D'autres composés avec un groupement *N*-Boc et divers groupements protecteurs sur l'oxygène, tels qu'un benzyle (**3.33**), un adamantyle (**3.34**), un pivaloyle (**3.35**) et un TBS (**3.36**) ont aussi été préparés. Pour finir, quelques hydroxylamines symétriques ont été

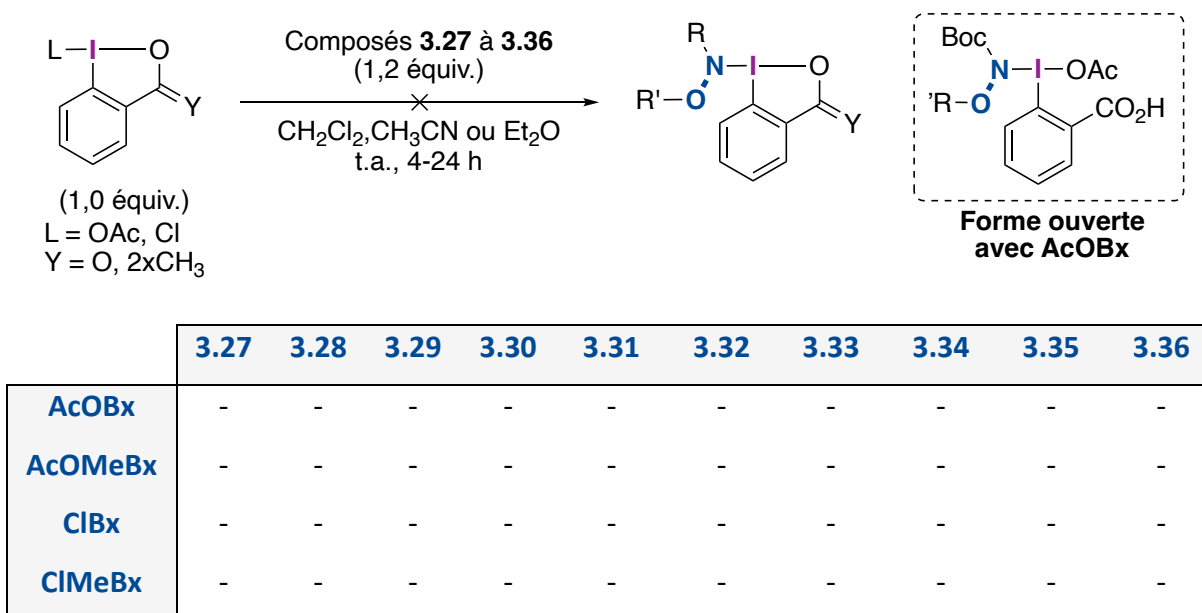
synthétisées en utilisant des groupements protecteurs usuels, tels qu'un Boc (**3.37**), un benzyle (**3.38**), un carboxybenzyle (**3.39**), un tosyle (**3.40**), un benzyle (**3.41**) et un Troc (**3.42**). Les sels de sodium de toutes ces hydroxylamines ont aussi été synthétisés.

### 3.5.1 Criblage avec les précurseurs d'iodes (III) hypervalents

#### 3.5.1.1 Hydroxylamines dissymétriques

Les premières expériences ont été réalisées avec les composés **3.27** à **3.36** en présence des précurseurs **ClBx**, **ClMeBx**, **AcOBx** et **AcOMeBx**. Chaque essai a été fait dans le dichlorométhane, l'acétonitrile et l'éther diéthylique à température ambiante, avec un léger excès du dérivé d'hydroxylamine (**Tableau 12**). Suite à ce criblage, les hydroxylamines dissymétriques n'ont pas mené à l'obtention d'un iode hypervalent. Elles n'ont tout simplement pas réagi avec les précurseurs iodés. Cependant, la forme ouverte a quand même été observée dans le spectre RMN du brut avec les hydroxylamines possédant un groupement *N*-Boc et le précurseur **AcOBx**. Le composé **3.33**, avec un groupement benzyle, n'a mené à aucun autre produit que celui résultant du clivage du lien N-O avec la formation de benzaldéhyde. Le remplacement d'un groupement benzyle par un adamantyle (**3.34**) n'a pas donné de produit de couplage, mais aucun produit d'élimination n'a été observé.

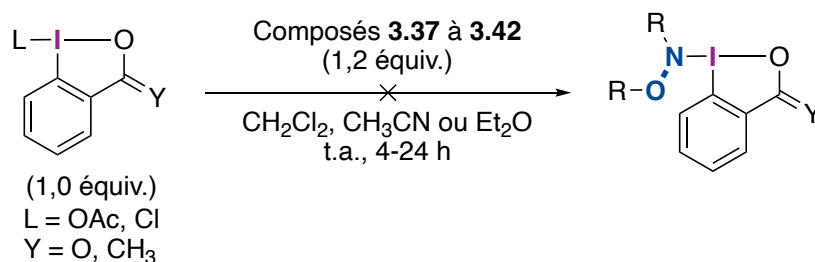
**Tableau 12.** – Essais d'échange de ligands avec les hydroxylamines dissymétriques



### 3.5.1.2 Hydroxylamines symétriques

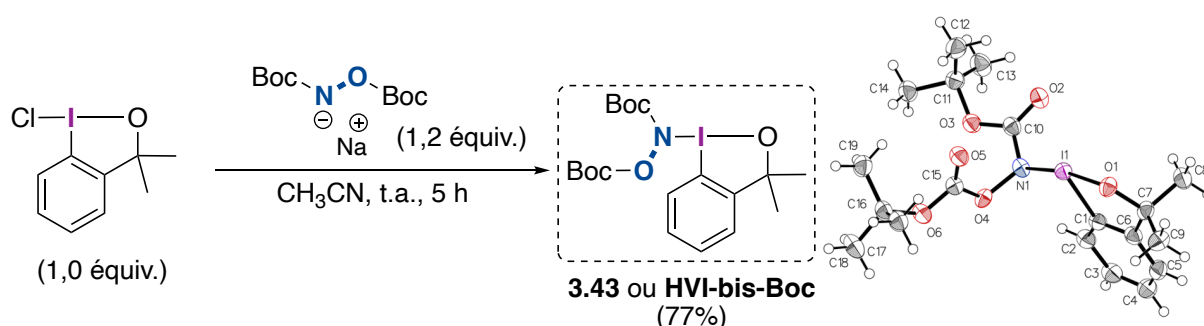
Le même processus a été mis en place avec les hydroxylamines symétriques **3.37** à **3.42** (**Tableau 13**). Toutes les tentatives d'échange de ligands ont donné un résultat négatif, sauf pour la réaction de la *N,O*-bis-Boc-hydroxylamine **3.37** avec le précurseur **ClMeBx** pendant 5 heures dans l'acétonitrile, qui a permis d'isoler l'iode hypervalent **3.43** (ou **HVI-bis-Boc**) avec un rendement de 77% (**Figure 105**).

**Tableau 13.** – Essais d'échange de ligands avec les hydroxylamines symétriques



	3.37	3.38	3.39	3.30	3.41	3.42
AcOBx	-	-	-	-	-	-
AcOMeBx	-	-	-	-	-	-
ClBx	-	-	-	-	-	-
ClMeBx	77%	-	-	-	-	-

La structure du **HVI-bis-Boc** a été vérifiée par une analyse de diffraction de rayons X, qui permet de constater la présence du lien azote-iode désiré (**Figure 105**).



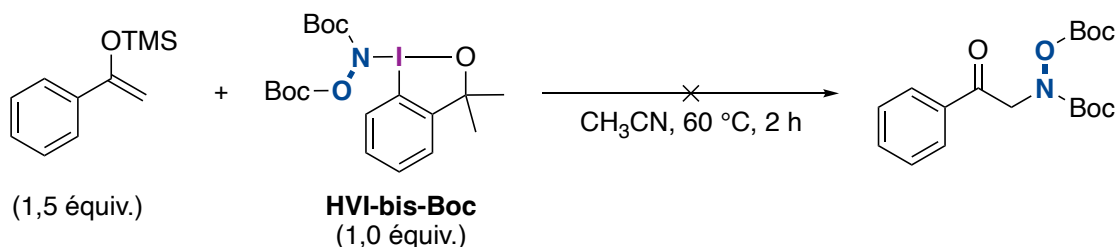
**Figure 105.** – Synthèse de l’iode hypervalent **HVI-bis-Boc** et sa structure par DRX

Parmi toutes les tentatives d’échanges de ligands, c’est chaque fois le précurseur avec un squelette benziodoxole qui a permis d’isoler un iode hypervalent avec un dérivé d’hydroxylamine. L’effet Thorpe-Ingold du groupement *gem*-diméthyle favorise la cyclisation, qui dans ce cas devient irréversible, du fait de la précipitation du sel de NaCl. L’utilisation d’une hydroxylamine avec des groupements Boc très encombrés (**3.37**) semble favoriser la bonne conformation en T nécessaire à l’obtention du système 3c-4e du composé **HVI-bis-Boc**. Il est aussi probable que l’isomérisation *trans-cis* lors de l’échange de ligands soit moins rapide mais irréversible avec un dérivé encombré.

### 3.5.2 Tests de réactivité

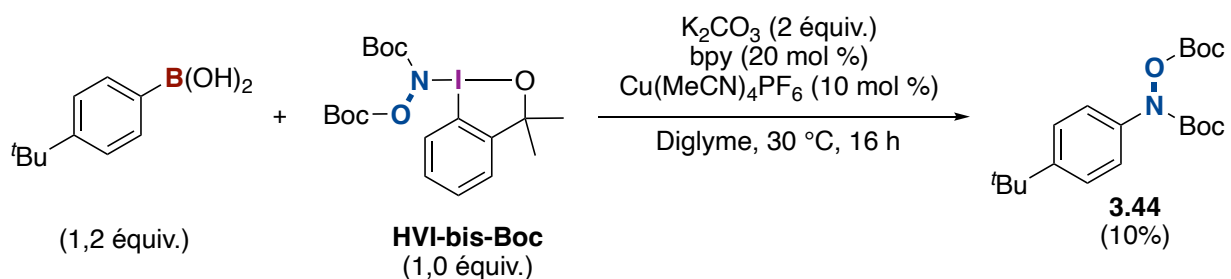
Le nouvel iode hypervalent **HVI-bis-Boc** a été engagé dans les mêmes conditions réactionnelles que celles utilisées avec les autres réactifs (**Figure 102**). Cependant, aucun autre produit que l’acétophénone et le réactif **HVI-bis-Boc** qui n’a pas réagi, n’a été isolé en fin

d'expérience (**Figure 106**). Le clivage de l'iode hypervalent n'a eu lieu qu'en augmentant la température jusqu'à 100 °C, toutefois, cela n'a pas non plus mené à la formation du produit attendu.



**Figure 106.** – Test de réactivité du **HVI-bis-Boc** avec un éther d'énol silylé

Par la suite, un autre test de réactivité a été réalisé en reprenant les conditions réactionnelles d'un article publié en 2013 par Shen *et al.*, dans lequel les auteurs réalisent un couplage croisé électrophile en présence d'un iode hypervalent possédant un motif SCF<sub>3</sub>.<sup>114</sup> Suite à cette expérience, le produit de couplage **3.44** a été isolé avec un rendement de 10% (**Figure 107**). Malgré un faible rendement, ce test de réactivité confirme que cet iode hypervalent permet de former un lien carbone-azote. Le développement de cette réaction sera détaillé dans le chapitre 4 de cette thèse.



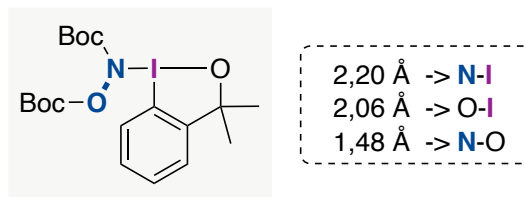
**Figure 107.** – Test de réactivité du **HVI-bis-Boc** dans une réaction de couplage croisé

### 3.5.3 Propriétés de l'iode (III) hypervalent HVI-bis-Boc

#### 3.5.3.1 Le lien azote-iode

Les résultats de l'analyse de diffraction des rayons X ont permis de mettre en valeur une caractéristique importante des liens hypervalents, la longueur de liaison (**Figure 108**).



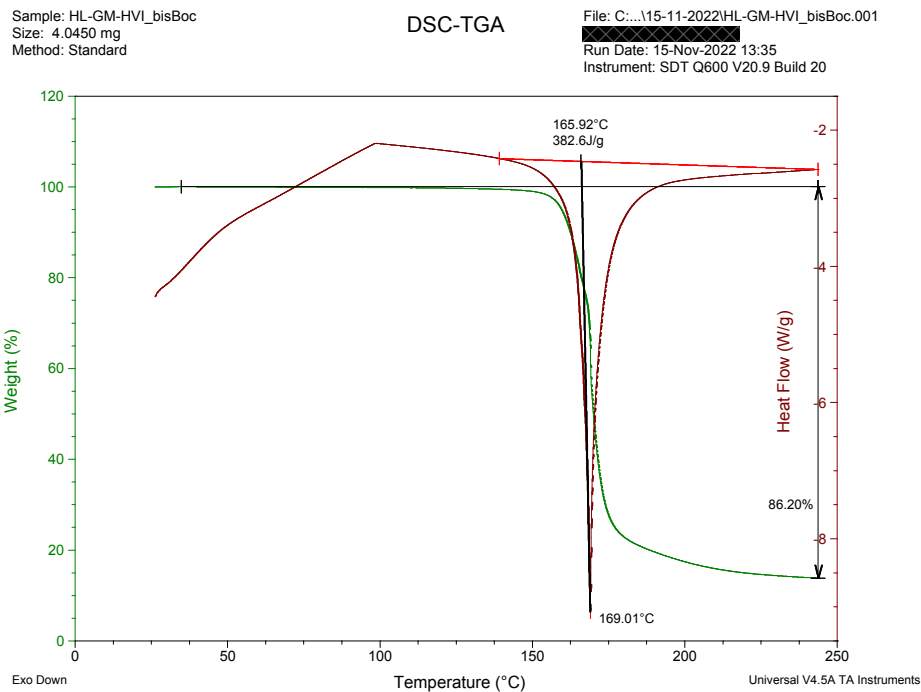


**Figure 108.** – Longueurs des liens importants dans le **HVI-bis-Boc**

Les deux liens hypervalents N-I et O-I ont des longueurs de liaisons de 2,20 Å et 2,06 Å respectivement. À titre de comparaison, le lien N-I est plus long de 0,72 Å par rapport au lien N-O présent sur la même molécule et 0,67 Å plus long qu'une liaison carbone-carbone classique. La longueur du lien N-I du **HVI-bis-Boc** est un des liens N-I les plus longs par rapport à ceux des autres iodes (III) hypervalents. À titre d'exemple, le réactif de Minakata possède un lien N-I de 2,08 Å et le réactif de Marques un lien N-I de 2,03 Å.

### 3.5.3.2 Analyse thermique du **HVI-bis-Boc**

L'enchaînement d'hétéroatomes dans une molécule est susceptible d'apporter une certaine instabilité. De ce fait, la stabilité thermique du **HVI-bis-Boc** a été analysée par DSC-TGA. L'analyse a permis de constater un exotherme à 165,9 °C correspondant à une perte de masse de 86% pour ce réactif (**Figure 109**). Cette perte de masse est probablement liée à la libération de dioxyde carbone provenant de la décomposition des fonctions carbonates et carbamates. Même si la perte de masse est importante, elle n'a pas donné lieu à une explosion lors de l'analyse. La décomposition du **HVI-bis-Boc** est relativement lente et, de ce fait, démontre une certaine stabilité thermique du réactif jusqu'à au moins 100 °C. De plus, il est possible de conserver ce réactif pendant plusieurs mois sans observer la formation de produits de décomposition.



**Figure 109.** – Analyse thermique par DSC-TGA du **HVI-bis-Boc**

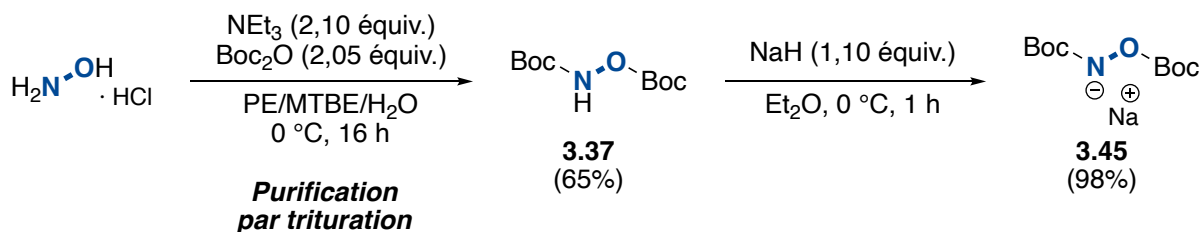
### 3.6 Procédure à l'échelle du gramme pour la préparation du HVI-bis-Boc

La synthèse de ce nouveau réactif a été réalisée sur une plus grande échelle pour répondre aux besoins matériels nécessaires pour découvrir et étudier sa réactivité. Toutes les étapes ont été adaptées de façon à n'avoir aucune purification par chromatographie sur gel de silice à faire, mais seulement des triturations ou recristallisations. Les conditions réactionnelles ont aussi été modifiées, si nécessaire, pour rendre les étapes de synthèses compatibles sur une échelle de 250 mmol soit 40 grammes de réactif.

#### 3.6.1 Synthèse de la *N,O*-bis-Boc-hydroxylamine

La synthèse du sel de sodium de la *N,O*-bis-Boc-hydroxylamine (**3.45**) a été réalisée avec une procédure déjà établie dans la littérature, mais adaptée à une échelle de 250 mmol (**Figure 110**).<sup>115</sup> La première étape est la protection de l'hydroxylamine à l'aide du  $\text{Boc}_2\text{O}$  pour donner le composé **3.37** avec un rendement de 65% après trituration dans l'éther de pétrole. Le sel de

sodium a ensuite été synthétisé par la déprotonation du composé **3.37** en présence d'hydrure de sodium, pour former le produit désiré **3.45** avec un rendement de 98%.

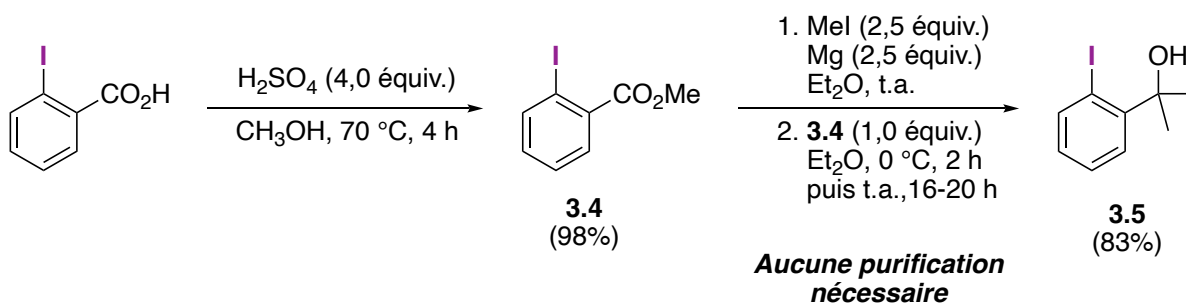


**Figure 110.** – Synthèse de la *N,O*-bis-Boc-hydroxylamine et son sel de sodium

La montée en échelle a été bénéfique pour la première étape, puisque l'effet de masse a permis une meilleure cristallisation du produit **3.37** avant la trituration.

### 3.6.2 Synthèse du squelette benziodoxole et du HVI-bis-Boc

La stratégie pour obtenir l'alcool **3.5** reste inchangée sur une échelle de 250 mmol. Toutefois, il a été possible d'obtenir l'ester **3.4** avec un rendement similaire en augmentant la concentration de la réaction d'un facteur de deux, et en diminuant la quantité de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  de 12 à 4,0 équivalents (**Figure 111**).

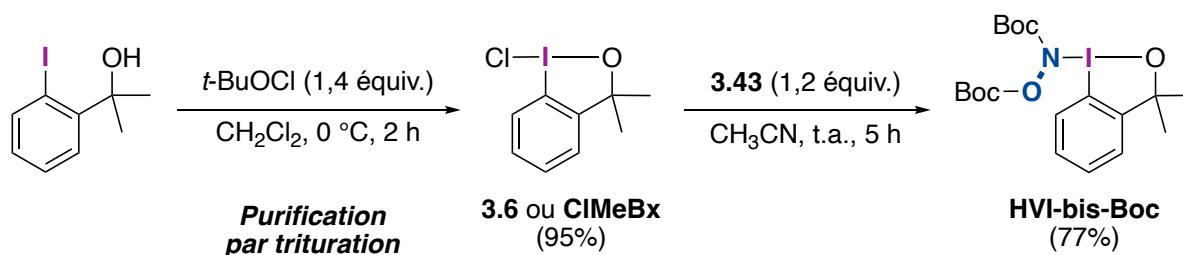


**Figure 111.** – Synthèse de l'alcool tertiaire **3.5** sur une échelle de 250 mmol

La réaction de l'ester **3.4** avec le réactif de Grignard a été plus problématique à cette échelle. En effet, la réaction à  $-40^\circ\text{C}$  était difficilement envisageable en raison de la taille de la verrerie qui est nécessaire, mais aussi parce qu'à cette température, les sels de magnésium formés ont tendance à rapidement donner des agrégats qui empêchent la bonne agitation du milieu réactionnel. À la place, la réaction a été effectuée à  $0^\circ\text{C}$ , mais avec une addition très lente (2 heures) du réactif de Grignard par cannulation. Le milieu réactionnel a aussi été davantage dilué,

ce qui a réduit la formation d'agrégats dans le milieu réactionnel. Finalement, ces changements se sont avérés efficaces puisque le rendement de l'alcool **3.5** a été augmenté de 70% à 83% avec une pureté supérieure à 98%, après vérification par analyses en GC-MS et RMN.

Ensuite, le rendement du précurseur **CIMeBx** a pu être augmenté jusqu'à 95% en augmentant la stœchiométrie de l'agent oxydant *t*-BuOCl jusqu'à 1,4 équivalent (**Figure 112**). La vitesse d'addition a cependant dû être ralentie à cause de la forte exothermicité de cette réaction. Le produit **3.6** a ensuite été purifié par trituration dans l'éther de pétrole à froid.



**Figure 112.** – Synthèse de **CIMeBx** et **HVI-bis-Boc** sur une échelle de 250 mmol

Finalement, **HVI-bis-Boc** a été obtenu avec le même rendement de 77% peu importe l'échelle de la réaction. Une purification par trituration dans l'eau et l'acétonitrile permet d'obtenir le réactif avec une excellente pureté (**Figure 112**). Le rendement global de cette synthèse est de 49% en tenant compte des rendements de la synthèse de l'hydroxylamine et du précurseur iodé séparément, selon une synthèse convergente.

### 3.7 Conclusions

Les travaux de recherche de ce chapitre décrivent le processus qui a été suivi pour obtenir un nouvel iode (III) hypervalent **HVI-bis-Boc** capable de transférer une hydroxylamine acyclique électrophile. La synthèse de ce réactif a été décrite sur une échelle de 250 mmol, et un test de réactivité concluant pour une réaction de couplage croisé a été réalisé.

Au cours de ce processus, d'autres iodes (III) hypervalents avec des hydroxylamines cycliques ont été isolés, mais n'ont pas donné les résultats escomptés. Le composé possédant une hydroxylamine dans un cycle à six chaînons ne s'est pas lié à l'iode par l'atome d'azote à cause d'une tautomérie lactime-lactame. Les hydroxylamines dans un cycle à cinq ont quant à elles

donné certains des iodes (III) hypervalents envisagés avec un lien N-I. Cependant, les tests de réactivité n'ont pas été concluants puisque seule une réactivité provenant d'un radical oxygéné a été observée. La réactivité du nouveau réactif **HVI-bis-Boc** dans la réaction de couplage croisé sera approfondie dans le prochain et dernier chapitre de cette thèse.

## Chapitre 4

# Synthèse de *N*-arylhydroxylamines par couplage croisé avec une hydroxylamine électrophile

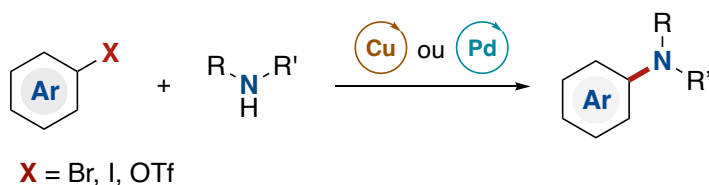
Dans le chapitre 3, la synthèse d'un nouvel iode (III) hypervalent **HVI-bis-Boc** ainsi que des tests préliminaires ont été décrits. Ce dernier peut réagir avec un acide boronique en présence d'un complexe de cuivre dans une réaction de couplage croisé pour former une *N*-arylhydroxylamine *N,O*-protégée (**Figure 107**). Ce dernier chapitre de thèse sera consacré au développement de cette réaction. L'optimisation et l'étendue réactionnelle de ce couplage croisé seront détaillées, ainsi que plusieurs réactions de post-fonctionnalisation qui illustrent l'importance des *N*-arylhydroxylamines en synthèse organique. Pour finir, une étude mécanistique sera réalisée de manière à comprendre le fonctionnement de ce nouveau réactif.

### 4.1 Introduction et mise en contexte

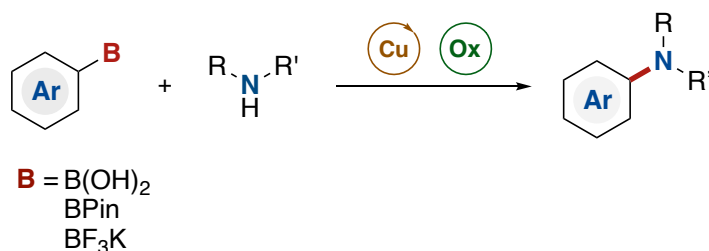
#### 4.1.1 Couplages croisés en présence de cuivre avec des dérivés d'hydroxylamine

Les réactions de couplages croisés catalysées par des métaux de transitions ont révolutionné le domaine de la chimie organique en ce qui concerne la formation de liens carbone-azote. Les couplages de Buchwald-Hartwig,<sup>116</sup> Ullmann-Goldberg<sup>117</sup> et Chan-Lam<sup>118</sup> sont constamment utilisés depuis une vingtaine d'années (**Figure 113**). Les deux premiers couplages cités permettent de créer un lien  $C(sp^2)$ -azote avec un nucléophile azoté en une étape à partir d'un halogénure d'aryle grâce à un catalyseur de palladium ou de cuivre (**Figure 113 – A**). Le couplage de Chan-Lam permet lui aussi de créer un lien  $C(sp^2)$ -azote avec un nucléophile azoté en une étape, mais à partir d'un acide boronique (**Figure 113 – B**). Il nécessite aussi l'ajout d'un oxydant externe pour pouvoir reoxyder le catalyseur de cuivre. Ce n'est pas le cas des couplages de Buchwald-Hartwig et Ullmann-Goldberg, puisque c'est l'halogénure d'aryle qui est l'espèce oxydante.

**A** – Couplage de Buchwald-Hartwig et Ullmann-Goldberg



**B** – Couplage de Chan-Lam

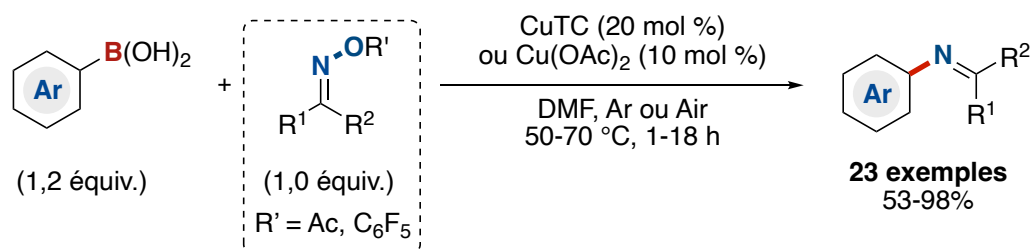


**Figure 113.** – Couplages croisés de Buchwald-Hartwig, Ullmann-Goldberg et Chan-Lam

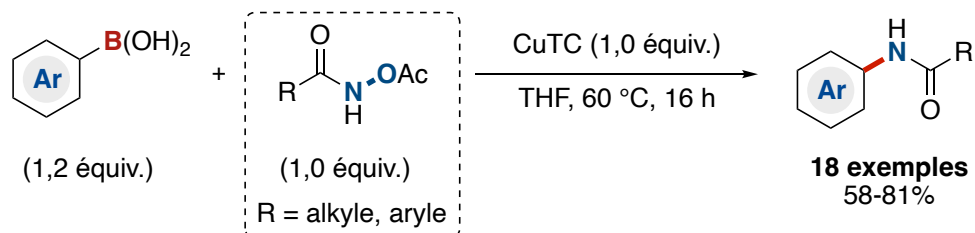
L'utilisation de nucléophiles azotés est souvent responsable de problèmes de compatibilités fonctionnelles lorsque d'autres groupements électrophiles sont présents sur la même molécule. De ce fait, des méthodes de couplage croisé alternatives, utilisant des réactifs d'amination électrophile à base d'hydroxylamine ont été développées. Ces stratégies sont basées sur le clivage du lien N-O qui a lieu en présence d'une source de cuivre introduite en quantité stœchiométrique ou catalytique.

En 2007 et 2008, le groupe de Liebeskind a développé deux méthodes pour la synthèse de *N*-arylamines par couplage croisé avec des oximes *O*-fonctionnalisées et un acide hydroxamique *O*-acétylé (**Figure 114**).<sup>105, 119</sup> Dans ces réactions, le passage de l'espèce cuivre (I) à cuivre (III) est effectué par l'addition oxydante du dérivé d'hydroxylamine *via* le clivage de la liaison N-O. Intervient ensuite l'étape de transmétallation avec un léger excès d'acide boronique, suivie de l'étape d'élimination réductrice menant à la formation du lien C(sp<sup>2</sup>)-azote. La quantité de cuivre nécessaire varie selon le réactif utilisé ; dans le cas de l'oxime, le cuivre est utilisé en quantité catalytique tandis qu'il est ajouté en quantité stœchiométrique avec un dérivé d'acide hydroxamique.

**A – Liebeskind 2007**

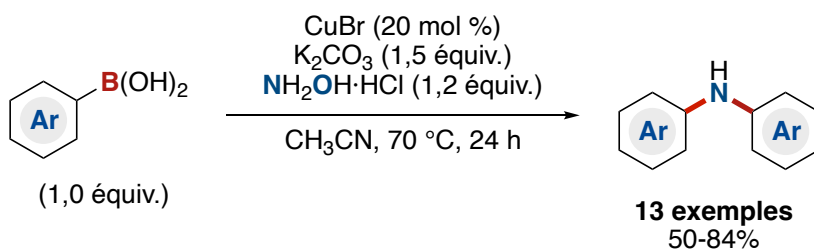


**B – Liebeskind 2008**



**Figure 114.** – Couplages croisés électrophiles réalisés par le groupe de Liebeskind

Une année plus tard, en 2009, Zhang *et al.* ont choisi d'utiliser l'hydroxylamine non protégée pour effectuer la synthèse de *N,N*-diarylamines en présence d'acide boronique (**Figure 115**).<sup>120</sup> La formation du produit diarylé résulte de deux couplages de Chan-Lam consécutifs. Le premier permet la formation de la *N*-arylhdroxylamine libre, dont le lien N-O se clivera pour former l'aniline correspondante. Le second couplage mènera au produit final. Ces conditions sont assez limitées puisqu'elles ne permettent pas de s'arrêter ni à l'hydroxylamine, ce qui serait intéressant, ni à l'aniline.

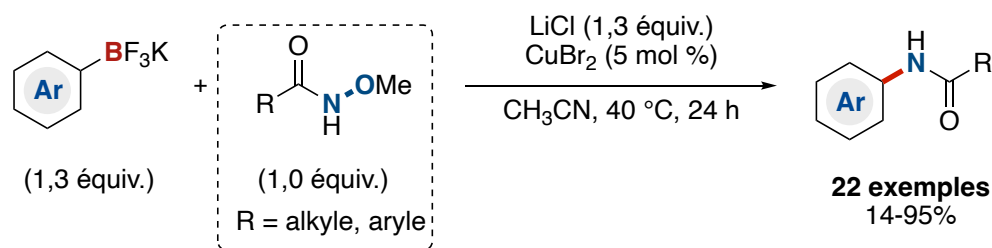


**Figure 115.** – Synthèse de *N,N*-diarylamines par couplage de Chan-Lam

La synthèse de *N*-arylamines a aussi été réalisée en 2019 par Chida *et al.* avec une *N*-méthoxyamide et un catalyseur de cuivre (II) (**Figure 116**).<sup>121</sup> Les *N*-méthoxyamides peuvent être



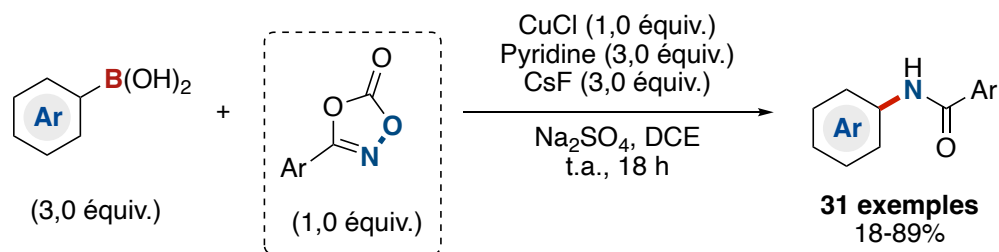
considérés comme des réactifs électrophiles très stables grâce à la présence de l'effet inductif donneur du groupement méthyle, qui renforce le lien N-O.



**Figure 116.** – Utilisation de *N*-méthoxyamide dans une réaction de couplage croisée

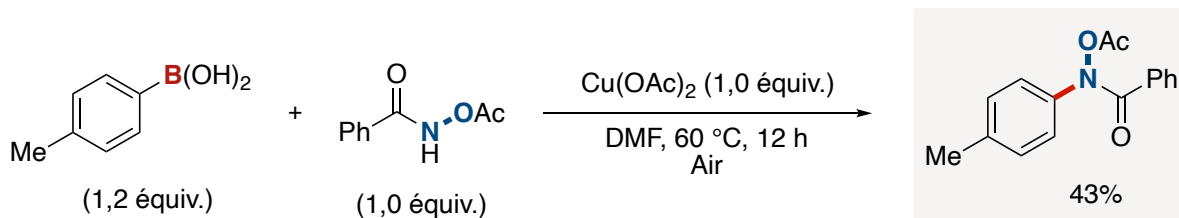
L'insertion de la *N*-méthoxyamide sur le complexe de cuivre a permis de former plusieurs liens C(*sp*<sup>2</sup>)-azote avec des sels d'aryltrifluoroborate de potassium à la place d'acides boroniques. Contrairement aux précédents couplages, la transmétallation est ici la première étape du mécanisme pour former une espèce cuivre(I)-aryle, qui sera ensuite oxydé en cuivre (III) *via* l'addition oxydante du réactif électrophile. Le produit de couplage est obtenu suite à l'étape d'élimination réductrice. Les auteurs décrivent que la clé de ce couplage a été l'ajout de chlorure de lithium dans le milieu réactionnel permettant d'activer le sel ArBF<sub>3</sub>K en ArBF<sub>2</sub>ClK qui réalisera la transmétallation encore plus rapidement.

Finalement, les dioxazolones peuvent aussi être utilisées avec des acides boroniques et une source de cuivre en quantité stœchiométrique pour la synthèse de *N*-arylamines (**Figure 117**).<sup>122</sup> Le mécanisme de cette réaction est différent puisqu'il ne passe pas par une addition oxydante, mais pas la formation d'un nitrène de cuivre. Toutefois, la transmétallation reste présente pour former l'espèce cuivre(I)-aryle qui réagira avec le nitrène. La formation du nitrène métallique a été admise après avoir ajouté de la triphénylphosphine qui a permis d'observer l'imino-phosphorane en spectrométrie de masse.



**Figure 117.** – Formation d'un nitrène de cuivre pour la synthèse de *N*-arylamines

Les couplages croisés électrophiles représentent une alternative viable pour la synthèse des *N*-arylamines. Cependant, aucune méthodologie n'a encore été établie pour la formation de *N*-arylhydroxylamines puisque le clivage du lien N-O est à chaque fois nécessaire. À l'heure actuelle, il n'existe qu'un seul exemple rapporté par Liebeskind *et al.* pour la formation d'une *N*-arylhydroxylamine avec un acide boronique et une quantité stœchiométrique de cuivre (**Figure 118**).<sup>119</sup> Cependant, cette réaction n'est pas réellement un couplage croisé électrophile, mais plutôt un couplage de Chan-Lam. D'ailleurs, cette transformation ne fonctionne qu'en présence d'une source de cuivre (II), autrement le clivage du lien N-O est observé.



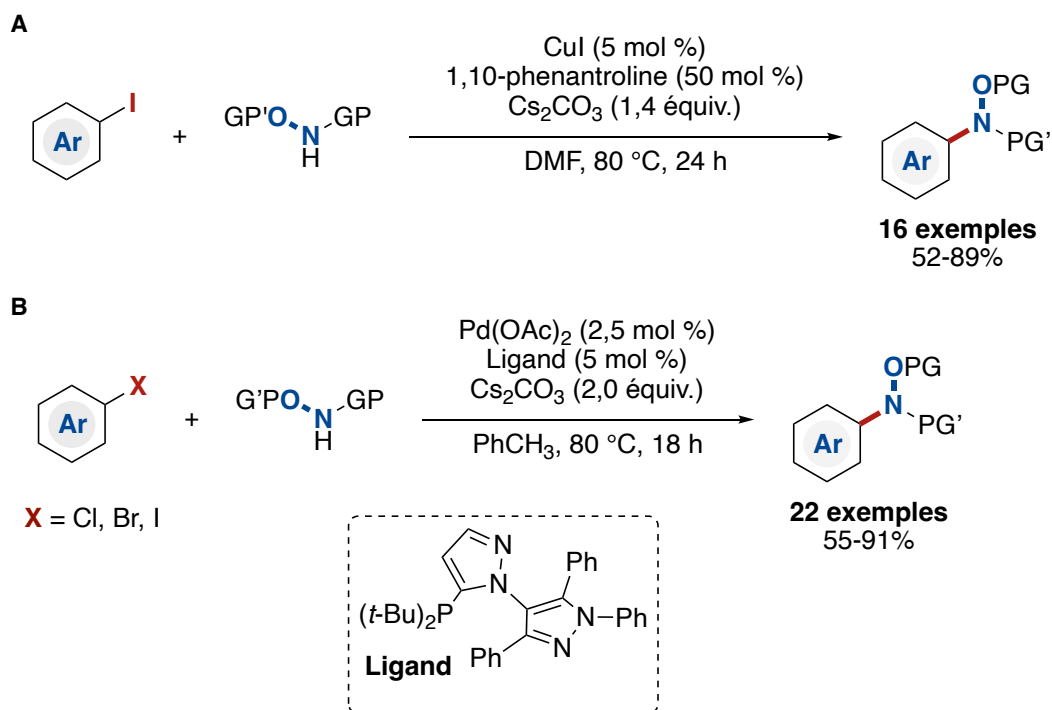
**Figure 118.** – Synthèse d'une *N*-arylhydroxylamine par couplage de Chan-Lam

En définitive, la synthèse de *N*-arylhydroxylamines par couplage croisé avec une source électrophile d'hydroxylamine et une quantité catalytique de cuivre reste à être développée.

#### 4.1.2 Mise en contexte

Les *N*-arylhydroxylamines sont des précurseurs synthétiques très utiles pour obtenir des composés d'intérêts tels que les indoles,<sup>123</sup> benzimidazoles<sup>124</sup> ou encore les aziridines.<sup>125</sup> Ce sont aussi d'excellents précurseurs de nitrones,<sup>126</sup> et d'excellents candidats pour effectuer des réarrangements sigmatropiques-[3,3] qui permettent d'obtenir des dérivés de 2-aminophénols<sup>127</sup> ou de 2-aminoanilines.<sup>124, 128</sup> Actuellement, les *N*-arylhydroxylamines protégées sont synthétisées

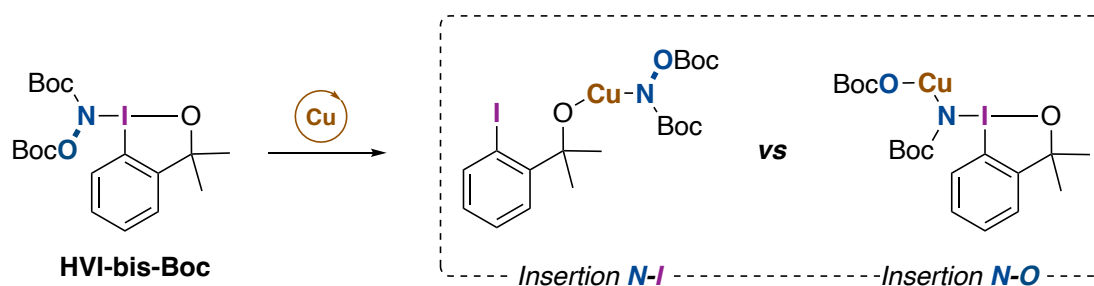
par des couplages de Buchwald-Hartwig et d'Ullmann Goldberg avec des dérivés d'hydroxylamine nucléophiles *N,O*-protégées (**Figure 119**).<sup>129</sup> Cependant, malgré l'efficacité de ces réactions, il est possible que des problèmes surviennent en raison de l'utilisation des dérivés d'hydroxylamine nucléophiles, notamment des problèmes de chimiosélectivité. Compte tenu de l'importance que peuvent avoir les *N*-arylhydroxylamines en synthèse organique, le nouveau réactif **HVI-bis-Boc** sera utilisé pour développer un couplage croisé électrophile comme alternative aux couplages standards.



**Figure 119.** – Synthèse de *N*-arylhydroxylamines par couplage croisé avec une hydroxylamine nucléophile

## 4.2 Calculs des énergies de dissociation du HVI-bis-Boc

En temps normal, la chimie des iodes (III) hypervalents est utilisée pour obtenir le clivage sélectif du lien hypervalent. Cependant, le réactif **HVI-bis-Boc** possède deux liens (N-I et N-O) qui peuvent se rompre dans des conditions similaires. Ainsi, en présence d'un catalyseur de cuivre, on peut envisager une insertion du cuivre à la fois dans le lien N-I et N-O (**Figure 120**).

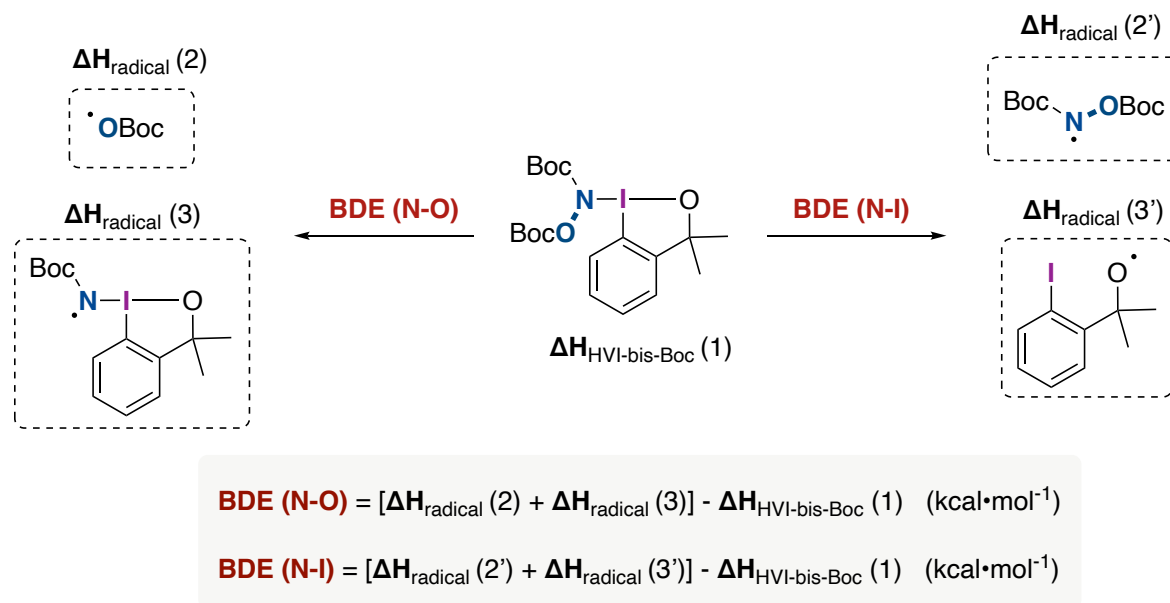


**Figure 120.** – Insertion du cuivre dans les liens N-I et/ou N-O du **HVI-bis-Boc**

En 2019, le groupe de Xue a réalisé une étude par DFT pour calculer les énergies de dissociation des liens hypervalents de dérivés de benziodoxolones et de benziodoxoles.<sup>88</sup> Une étude approfondie des méthodes et bases de calculs a été réalisée, puis appliquée à différentes structures avec des ligands carbonés, azotés, oxygénés et halogénés. Cependant, ces travaux n'ont pas permis de fournir d'informations relatives à **HVI-bis-Boc** puisqu'aucun composé avec deux liens clivables n'a été étudié. De ce fait, une étude théorique par DFT a été entreprise afin de comparer la stabilité des liens N-O et N-I de ce nouveau réactif. Cette étude a été réalisée par la Dre Emna Azek. Pour obtenir l'énergie de dissociation de ces liens (BDE) il est nécessaire de calculer les enthalpies de formations des radicaux issus du clivage homolytique du lien concerné, ainsi que l'enthalpie de formation du **HVI-bis-Boc**. Le calcul de l'enthalpie de dissociation de ces liens est ensuite effectué avec les équations décrites dans la **Figure 121**.

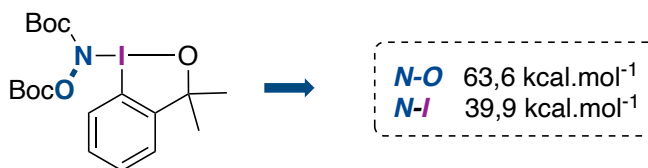
Pour procéder aux calculs, il est important de choisir un modèle de calcul fiable, mais rapide. Pour ce faire, les longueurs des liens N-I et N-O du **HVI-bis-Boc** déterminés par l'analyse DRX ont été comparés avec les résultats obtenus suite à la modélisation de l'iode hypervalent avec différents modèles théoriques. Le but est de trouver un modèle qui donnera les longueurs de liaisons les plus proches des résultats expérimentaux pour N-I et N-O. Cette étude a permis d'établir que les meilleurs résultats étaient obtenus avec la fonctionnelle hybride M062X (voir partie expérimentale). Ainsi, l'ensemble des calculs relatifs à ce projet ont été réalisés en utilisant une fonctionnelle hybride DFT qui est la M062X comme méthode de calcul, et qui a été combinée aux bases de calcul 6-31+G(d) et LANL2D2(l) pour l'optimisation de la géométrie des molécules. La valeur des énergies obtenues avec ce modèle a ensuite été améliorée en utilisant la même méthode, mais avec des bases de calculs plus grandes, soient 6-311++G(2df,2p) et

Def2QZVPPD(I). Il faut noter qu'il a été nécessaire d'utiliser un pseudopotential de manière à prendre en compte les effets relativistes de l'iode dans la molécule.



**Figure 121.** – Processus utilisé pour le calcul des BDE (N-O) et BDE (N-I)

Les résultats des calculs d'énergies de dissociations de liens (BDE) ont donné une énergie de 63,6 kcal·mol<sup>-1</sup> pour la dissociation du lien N-O et 39,9 kcal·mol<sup>-1</sup> pour le clivage du lien N-I (**Figure 122**). La différence de 23,7 kcal·mol<sup>-1</sup> entre ces deux liens suggère que le clivage du lien hypervalent devrait être favorisé par rapport au lien N-O de l'hydroxylamine. Toutefois, l'insertion du cuivre dans le lien N-O, ou encore son clivage homolytique ne peut pas être complètement exclu. Suite à ces résultats, l'optimisation de la réaction de couplage croisé avec **HVI-bis-Boc** a été entreprise.



**Figure 122.** – Résultats des calculs théoriques des énergies de dissociations

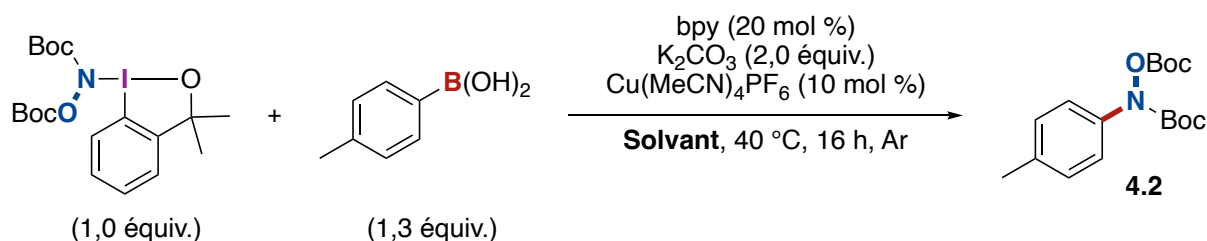
### 4.3 Optimisation de la réaction de couplage croisé électrophile

Cette partie décrit l'ensemble de l'optimisation des paramètres réactionnels de la réaction de couplage croisé avec le réactif **HVI-bis-Boc**. Au total, sept paramètres seront étudiés : le solvant, le choix du complexe de cuivre et du ligand, le choix de la base, la stœchiométrie des réactifs et la température. Les rendements rapportés ont été déterminés par  $^1\text{H}$  RMN avec un standard interne, et ce en duplicata.

#### 4.3.1 Étude du solvant

L'étude du solvant de la réaction a été réalisée avec des solvants anhydres, avec les mêmes conditions réactionnelles que lors du test de réactivité (**Tableau 14**). Parmi les solvants testés, le diméthylsulfoxyde (DMSO) est celui qui a donné le meilleur rendement pour le composé **4.2** (56%) (entrée 1). Le dichlorométhane (DCM) et le 1,2-dichloroéthane (DCE) sont aussi appropriés, puisque des rendements de 45% et 48% ont respectivement été obtenus (entrées 7 et 8).

**Tableau 14.** – Étude du solvant de réaction



Entrée	Solvant	Rdt (%) <sup>a</sup>	Entrée	Solvant	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	PhCH <sub>3</sub>	24	8	DCE	48
2	PhCF <sub>3</sub>	20	9	DMF	42
3	Dioxane	7	10	NMP	14
4	THF	20	<b>11</b>	<b>DMSO</b>	<b>56</b>
5	Diglyme	15	12	CH <sub>3</sub> CN	28
6	<i>i</i> PrOAc	11	13	CH <sub>3</sub> OH	0
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	45	14	HFIP	0

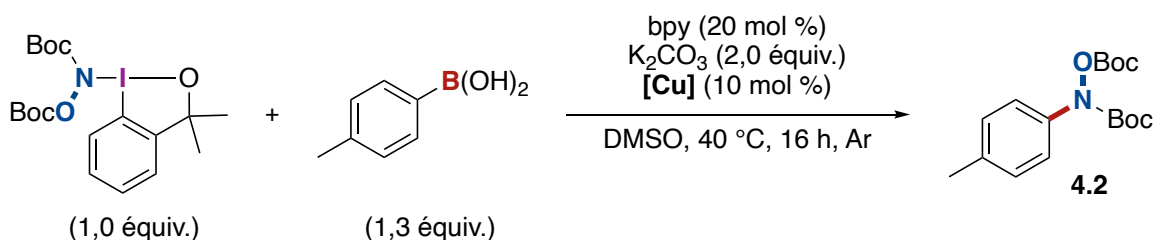
<sup>a</sup> Rendements  $^1\text{H}$  RMN réalisés dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane

Le rendement de 42% obtenu avec le diméthylformamide (DMF) est similaire à celui obtenu avec le DCM. Cependant, le *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) semble nuire à la réactivité puisqu'une importante diminution du rendement est observée (entrée 10). D'autres solvants comme le toluène, le trifluorotoluène, le dioxane, le tétrahydrofurane, le diglyme, l'acétate d'isopropyle et l'acétonitrile ne se sont pas montrés plus efficaces que le DMSO (entrées 1 à 6 et 12). Finalement, les solvants très polaires tels que le méthanol et le HFIP semblent incompatibles avec ce couplage, puisque la *N*-arylhydroxylamine **4.2** n'a pas été générée (entrées 13 et 14). De manière générale, il est possible que les différences de rendements soient expliquées par la capacité des solvants à solubiliser l'acide boronique, la base et le **HVI-bis-Boc**, le DMSO étant apparemment le meilleur choix.

### 4.3.2 Étude du catalyseur de cuivre

L'étude du catalyseur de cuivre a été réalisée avec des sources de cuivre (I) et cuivre (II) commerciales et avec la 2,2'-bipyridine (bpy) comme ligand standard (**Tableau 15**). Les autres conditions réactionnelles restent inchangées, à l'exception du DMSO qui est maintenant le solvant de réaction.

**Tableau 15.** – Étude du catalyseur de cuivre



Entr\u00e9e	[Cu]	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	CuCl	28
2	CuBr	42
3	CuBr-DMS	35
4	CuI	35
5	CuTC	38

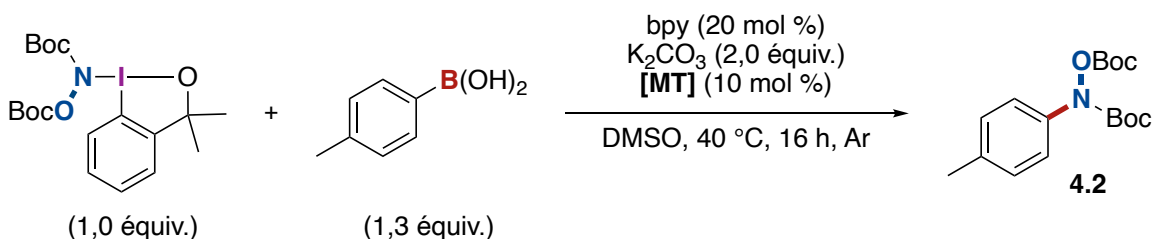
Entr\u00e9e	[Cu]	Rdt (%) <sup>a</sup>
6	Cu(MeCN) <sub>4</sub> BF <sub>4</sub>	40
<b>7</b>	<b>Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub></b>	<b>56</b>
8	CuBr <sub>2</sub>	18
9	Cu(OTf) <sub>2</sub>	43

<sup>a</sup> Rendements <sup>1</sup>H RMN r\u00e9alis\u00e9s dans le 1,1,2,2-t\u00e9trachloro\u00e9thane

Le rendement de 56% qui a été obtenu avec  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$  pour le composé **4.2** reste le meilleur résultat (entrée 7). Le changement du contre-ion  $\text{PF}_6$  pour un contre-ion  $\text{BF}_4$  semble avoir un réel impact sur la réactivité puisqu'un rendement de 40% a été observé avec  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$  (entrée 6). Le bromure de cuivre (I) et le cuivre (I) thiophène carboxylate ont donné des résultats similaires au  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$  (entrées 2 et 5). Toutefois, le chlorure de cuivre (I), le bromure de cuivre (I) diméthylsulfure et l'iodure de cuivre (I) n'ont pas mené à de meilleurs rendements pour le composé **4.2** (entrées 1, 3 et 4). Finalement, le couplage croisé fonctionne aussi avec une source de cuivre (II) étant donné que des rendements de 18% et de 43% ont été obtenus avec le bromure de cuivre (II) (entrée 8) et le cuivre (II) triflate (entrée 9) respectivement.

Par la suite, d'autres métaux de transitions ont été testés dans cette transformation (**Tableau 16**). Le chlorure de fer (II) (entrée 1), le chlorure de nickel (II) (entrée 2) et le  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (entrée 3) n'ont pas été en mesure de former le composé **4.2**. Ces essais n'ont mené qu'à la dégradation du **HVI-bis-Boc** pour former l'alcool tertiaire gem-diméthyle **3.5** et le  $\text{BocNHOBoc}$  **3.36**. De ce fait, l'optimisation sera poursuivie avec  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ .

**Tableau 16.** – Essais avec d'autres métaux de transition



Entrée	[MT]	Rdt (%)
1	$\text{FeCl}_2$	0
2	$\text{NiCl}_2$	0
3 <sup>a</sup>	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	0

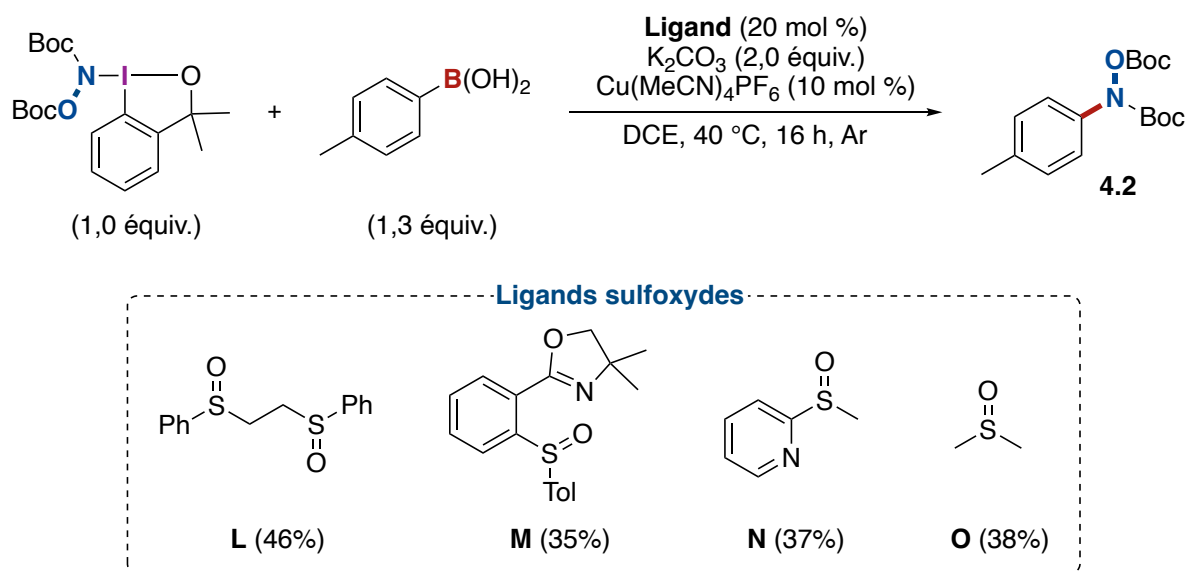
<sup>a</sup> Absence de  $\text{bpy}$





rendement de la *N*-arylhydroxylamine **4.2** est observée lorsque le ligand **F** avec des groupements méthoxy en position 4 et 4', est utilisé. Les groupements donneurs mésomères diminuent l'électrophilie du cuivre, et du coup sa réactivité. Les dérivés de 2,2'-bipyridine substitués en position 6 et 6' n'ont pas été étudiés dans le cadre de cette optimisation, puisque le couplage semble sensible à l'encombrement stérique, selon ce qui a été observé avec les ligands phénanthrolines. Finalement, d'autres ligands azotés tels que le DMAP (**G**), des diimines (**H** et **I**) et une dioxazoline (**K**) ont aussi été testés dans cette transformation pour donner des résultats comparables à ceux obtenus avec les phénanthrolines. Le ligand diamine (**J**) a quant à lui permis d'obtenir le produit **4.2** avec un rendement de 44%.

Lors de l'optimisation du solvant de réaction, le résultat obtenu avec le DMSO a été somme toute surprenant. Ce bon résultat est peut-être lié au fait que ce solvant puisse aussi jouer le rôle de ligand pour le complexe de cuivre. Il existe en effet, des réactions métallocatalysées qui utilisent des ligands sulfoxydes achiraux et chiraux, qui se lient préférentiellement par le soufre.<sup>130</sup> Pour confirmer cette hypothèse, la réaction de couplage a été testée avec plusieurs ligands sulfoxydes. Pour ne pas biaiser les résultats, le solvant a été remplacé par le DCE (**Figure 124**).



**Figure 124.** – Étude de ligands de type sulfoxyde pour la réaction de couplage croisé

Dans un premier temps, ce sont les ligands sulfoxydes décrits par le groupe de Christina White qui ont été examinés.<sup>131</sup> Les ligands sulfoxydes bidentates **L** et **M** ont permis d'obtenir la

*N*-arylhydroxylamines **4.2** avec des rendements de 46% et 35% respectivement, ce qui est comparable sinon meilleur que certains ligands azotés préalablement testés. Un ligand bidentate supplémentaire (**N**) a été testé et donne un rendement de 37%, similaire à celui observé avec ligand **M**. Finalement, le dernier essai a été effectué avec le DMSO (**O**), et a fourni le composé **4.2** avec un rendement de 38%. Ces dernières expériences appuient l'hypothèse selon laquelle le DMSO peut intervenir comme ligand durant le couplage. Toutefois, l'optimisation permet de conclure que le meilleur rendement a été obtenu avec la 4,4'-ditertbutyl-2,2'-bipyridine (**E**) ; elle sera par conséquent, conservée comme ligand principal pour la suite de l'optimisation.

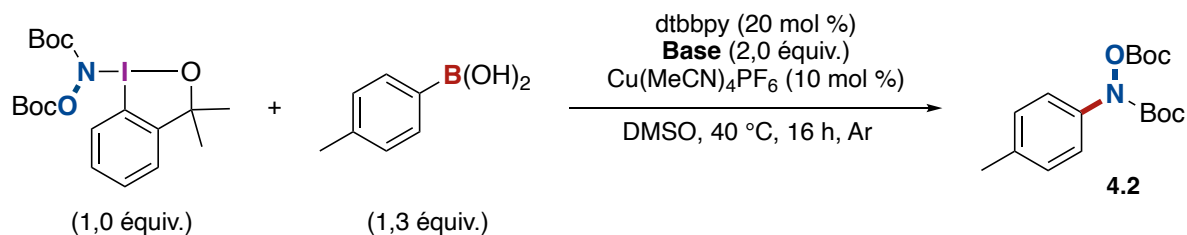
#### 4.3.4 Étude de la base

La base est un paramètre important dans les réactions de couplages croisés avec des acides boroniques puisqu'elle est responsable de la formation du boronate qui est essentiel pour l'étape de transmétallation. Ainsi, plusieurs bases ont été testées dans le cadre de ce couplage croisé (**Tableau 17**).

Les bases carbonates permettent d'obtenir le composé **4.2** avec des rendements de 48% à 60% en fonction du contre-ion présent (entrées 1 à 3 et 5). Le résultat obtenu avec le carbonate de césium est assez surprenant étant donné la solubilité plus importante de cette base dans les solvants organiques (entrée 4). Il se pourrait que le boronate formé avec cette base soit moins stable à cause de la plus grande dissociation entre le césium et le bore. Le test avec le sulfate de sodium a été réalisé à cause d'une étude réalisée sur le couplage de Chan-Lan, qui montre que la présence d'un ligand sulfate est capable d'aider à la formation du boronate et ainsi rendre la transmétallation plus efficace.<sup>132</sup> Toutefois, cette base n'a pas permis de former le composé **4.2** (entrée 6). L'utilisation d'une base de type phosphate a n'a pas non plus donné un meilleur résultat, mais a tout de même fonctionné (entrée 7). Les bases de type carboxylate et alcoolate n'ont pas donné des rendements supérieurs à 25 % pour le composé **4.2** (entrées 8 à 11). La présence d'eau en tant que base permet de tout même d'observer la *N*-arylhydroxylamine **4.2** avec un rendement similaire à celui obtenu avec l'acétate de potassium (entrée 14). Finalement, les bases azotées telles que l'imidazole (entrée 12) et la triéthylamine (entrée 13) ne sont pas compatibles avec ce couplage croisé. En effet, ce type de base peut se coordonner au cuivre, et

ainsi l'empoisonner dans certains cas. Le  $K_2CO_3$  reste pour la suite de l'optimisation, la base de choix.

**Tableau 17.** – Choix de la base



Entrée	Base	Rdt (%) <sup>a</sup>	Entrée	Base	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	$Li_2CO_3$	48	8	AcOK	25
2	$Na_2CO_3$	50	9	NaOH	15
3	<b><math>K_2CO_3</math></b>	<b>60</b>	10	<i>t</i> -BuOLi	18
4	$Cs_2CO_3$	28	11	<i>t</i> -BuOK	11
5	$NaHCO_3$	46	12	Imidazole	0
6	$Na_2SO_4$	0	13	$NEt_3$	0
7	$K_3PO_4$	30	14	$H_2O$	26

<sup>a</sup> Rendements  $^1H$  RMN réalisés dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane

La stœchiométrie de la base  $K_2CO_3$  a ensuite été analysée (**Tableau 18**). L'ajout d'un excès de trois équivalents de base semble préjudiciable, puisque le rendement diminue à 38% (entrée 6), alors qu'un rendement de 60% est observé avec deux équivalents de base (entrée 5). En dessous de deux équivalents de base, les rendements diminuent à 35% (entrées 1 à 4).

**Tableau 18.** – Variation de la stœchiométrie de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

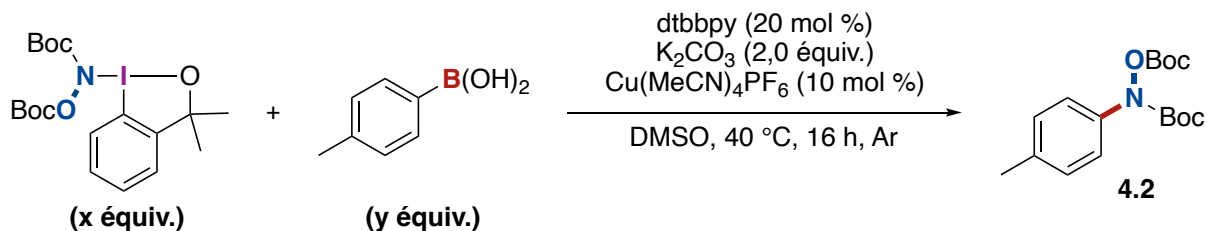
Entrée	Base (équiv.)	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	1,0	35
2	1,2	42
3	1,5	43
4	1,8	50
<b>5</b>	<b>2,0</b>	<b>60</b>
6	3,0	38

<sup>a</sup> Rendement <sup>1</sup>H RMN réalisés dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane

#### 4.3.5 Étude de la stœchiométrie des réactifs

La stœchiométrie de la réaction a été examinée en faisant varier le ratio entre le **HVI-bis-Boc** et l'acide boronique (**Tableau 19**). Pour commencer, la réaction a été effectuée avec un ratio de 1:1 entre les deux réactifs pour donner la *N*-arylhydroxylamine **4.2** avec un rendement de 46% (entrée 1). Le **HVI-bis-Boc** a ensuite été introduit en tant que réactif limitant ; cela a permis d'observer que le rendement en *N*-arylhydroxylamines augmentait en fonction du nombre d'équivalents de l'acide boronique.

**Tableau 19.** – Étude de la stœchiométrie du **HVI-bis-Boc** et de l'acide boronique



Entrée	HVI-bisBoc (x équiv.)	ToI(B(OH) <sub>2</sub> ) (y équiv.)	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	1,0	1,0	46
2	1,0	1,2	50
3	1,0	1,5	60
4	<b>1,0</b>	<b>2,0</b>	<b>65</b>
5	<b>1,0</b>	<b>3,0</b>	<b>75</b>
6	1,2	1,0	55
7	<b>1,5</b>	<b>1,0</b>	<b>58</b>
8	2,0	1,0	52
9	3,0	1,0	46
10 <sup>b</sup>	1,0	1,0	Traces
11 <sup>b</sup>	1,0	1,3	25
12 <sup>b</sup>	2,0	1,0	48

<sup>a</sup> Rendements <sup>1</sup>H RMN réalisé dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane · <sup>b</sup> Pas de base

Ainsi, un excès de deux ou trois équivalents d'acide boronique permet d'obtenir des rendements de 65% (entrée 4) et 75% (entrée 5) pour le composé **4.2** respectivement. Les expériences suivantes ont été réalisées avec un excès du **HVI-bis-Boc**, ce qui a aussi permis d'observer une augmentation du rendement jusqu'à un maximum de 58% avec un excès de 1,5 équivalent (entrée 7). Il n'est donc pas nécessaire d'utiliser un excès de l'acide boronique et il est aussi possible d'utiliser un léger excès du **HVI-bis-Boc** pour améliorer les rendements. Cependant, si on continue d'augmenter le nombre d'équivalents du **HVI-bis-Boc**, le rendement diminue jusqu'à 46% (entrée 9). Il est possible qu'un excès trop important d'iode hypervalent soit responsable de l'empoisonnement du catalyseur de cuivre, suite à une insertion dans le lien N-O.

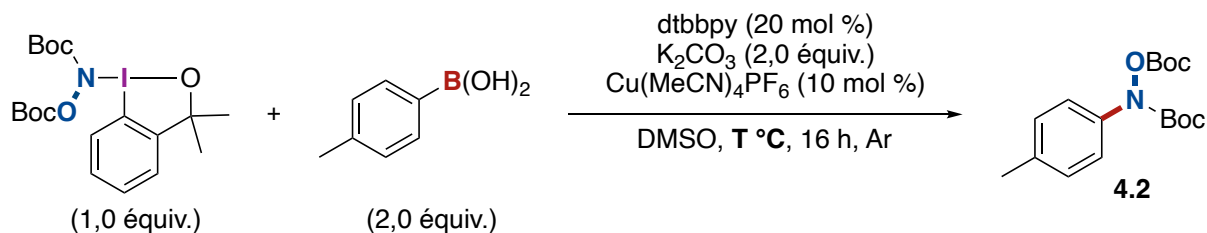
En effet, plus la quantité du réactif électrophile augmente, plus la probabilité de voir une insertion dans le lien N-O augmente aussi. Le couplage croisé a aussi fonctionné sans utiliser de base et a permis d'obtenir la *N*-arylhdroxylamine **4.2** avec un rendement de 25% (entrée 11). Cela signifie que le boronate peut aussi se former d'une autre façon dans le milieu réactionnel pour procéder à la transméallation. L'augmentation du rendement jusqu'à 48% suite à l'ajout d'un excès du **HVI-bis-Boc** (entrée 12) permet d'émettre l'hypothèse que l'iode hypervalent soit directement lié à la formation du boronate. Cela pourrait se produire, soit par une interaction directe entre le réactif **HVI-bis-Boc** et le bore, soit par la libération *in situ* de l'alcoolate issu du clivage de l'iode hypervalent.

#### 4.3.6 Étude de la température

La température de la réaction a été étudiée en la faisant varier de 25 °C à 60 °C (**Tableau 20**). À température ambiante (entrée 1), le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 39%, inférieur à celui obtenu à la température initialement choisie de 40 °C (entrée 2). La réaction à température ambiante génère une quantité plus importante de sous-produits d'homocouplage, ce qui signifie que la réaction nécessite un apport énergétique minimum pour que toutes les étapes du cyclique catalytique puissent se produire normalement. Le rendement a aussi diminué lorsque la température a été augmentée à 60 °C (entrée 3).

En effet, une quantité plus importante d'hydroxylamine et d'alcool tertiaire a été observée. Ce qui signifie qu'une dégradation plus importante du réactif a lieu à cette température en présence du complexe de cuivre.

**Tableau 20.** – Étude de la température dans la réaction de couplage



Entrée	Temp (° C)	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	25	39
2	40	65
3	60	43

<sup>a</sup> Rendements <sup>1</sup>H RMN réalisés dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane

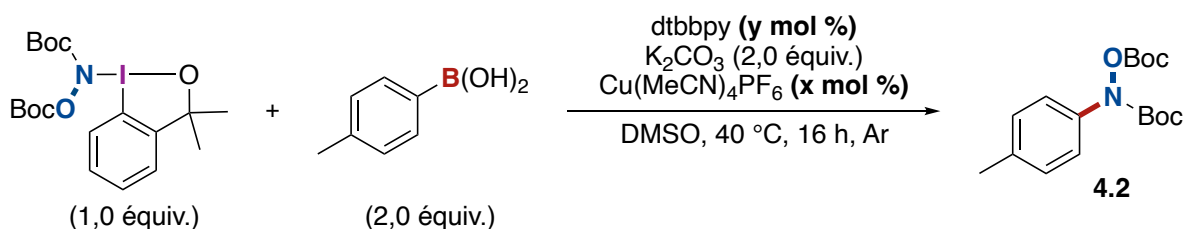
#### 4.3.7 Étude de la quantité de catalyseur de cuivre et de ligand

Le dernier paramètre étudié dans cette optimisation est la quantité de catalyseur de cuivre et de ligand qui est utilisée dans la réaction de couplage (**Tableau 21**). La première expérience est une réaction de contrôle qui confirme qu'il n'y a pas de réactivité en l'absence de complexe de cuivre et de ligand, puisque le composé **4.2** n'a pas été observé (entrée 1). Toutefois, l'absence de ligand n'est pas complètement préjudiciable à la réaction puisque le composé **4.2** a tout de même été obtenu avec un rendement de 30% (entrée 2). Cela n'est pas surprenant étant donné que le DMSO pourrait aussi jouer le rôle du ligand. D'ailleurs, le rendement est similaire à celui obtenu dans le DCE avec le DMSO comme ligand (**Figure 124**). L'expérience effectuée avec un excès de ligand par rapport au cuivre mène à une diminution du rendement (entrée 6), mais cela n'est pas aussi néfaste pour la réaction qu'une augmentation de la quantité de cuivre (entrées 4 et 7). Par contre, lorsqu'une quantité stœchiométrique du cuivre et du ligand est utilisée, seules des traces du produit **4.2** sont observées, ainsi que la dégradation du **HVI-bis-Boc** (entrée 9). Enfin, un ratio 1:1 entre le cuivre et le ligand mène à un rendement de 45% (entrée 8), ce qui semble indiquer que l'espèce catalytiquement active serait celle dans laquelle il y a deux ligands sur cuivre. Finalement, le meilleur résultat est obtenu lorsque la quantité de cuivre et du ligand



est diminuée de moitié, ce qui permet de générer le composé **4.2** avec un rendement de 70% (entrée 5).

**Tableau 21.** – Étude de la quantité de catalyseur-ligand dans le couplage croisé

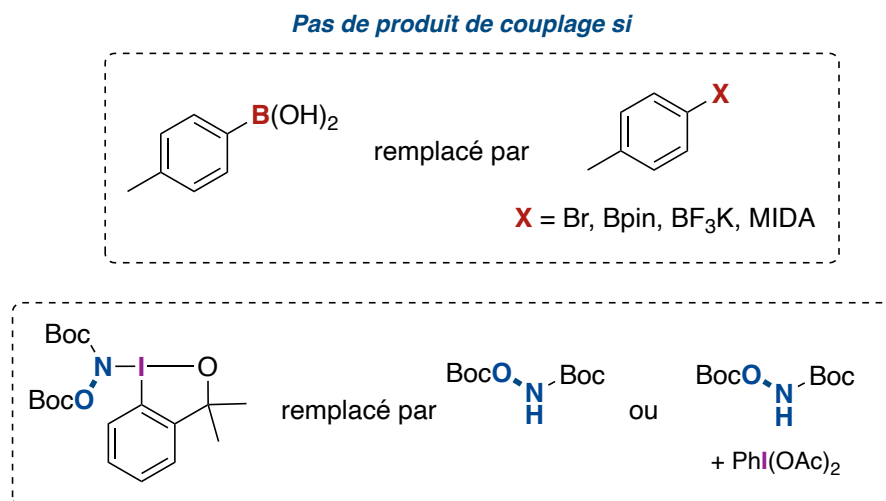


Entrée	[Cu] (x mol %)	dtbbpy (y mol %)	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	0	0	0
2	10	0	30
3	10	20	65
4	20	40	40
<b>5</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>70</b>
6	10	40	53
7	40	10	37
8	10	10	45
9	100	100	Traces

<sup>a</sup> Rendements  $^1H$  RMN réalisés dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane

### 4.3.8 Expériences contrôles supplémentaires

Pour en savoir davantage sur le fonctionnement de ce couplage croisé, quelques réactions de contrôle ont été réalisées (**Figure 125**). Dans un premier temps, l'acide boronique a été remplacé par un bromure d'aryle. Ce changement n'a pas donné lieu à la formation de la *N*-arylhydroxylamine **4.2** et laisse entrevoir la possibilité d'un couplage orthogonale en présence d'un bromure d'aryle.



**Figure 125.** – Réactions contrôles supplémentaires

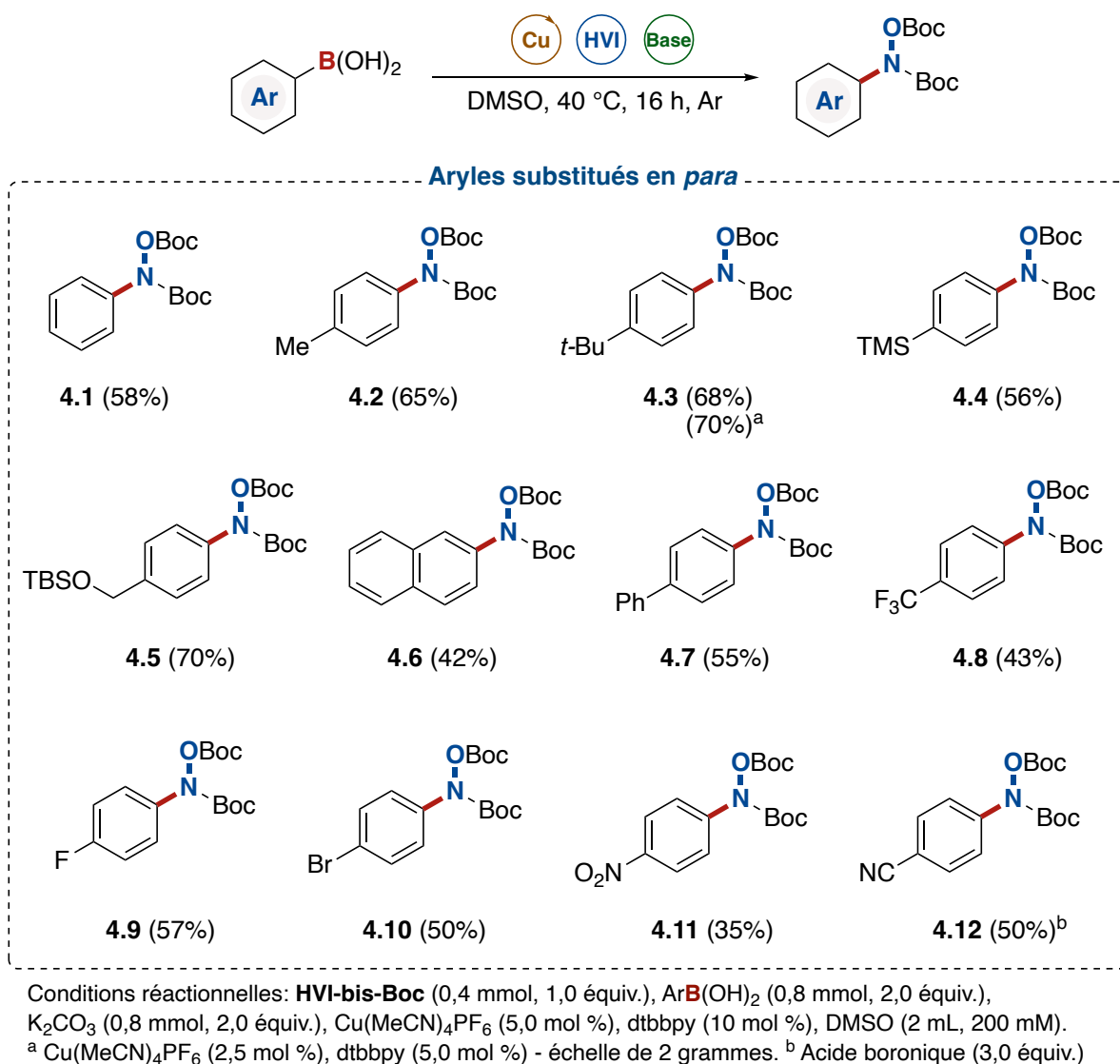
Dans un second temps, l'acide boronique a été remplacé par d'autres dérivés borés tels qu'un ester de pinacol (Bpin), un sel de  $\text{BF}_3\text{K}$  ou encore un MIDA. Cependant, aucune de ces espèces n'a permis d'obtenir la *N*-arylhdroxylamine attendue. Ce couplage semble donc sélectif pour les acides boroniques dont l'acidité de Lewis est plus importante que les autres. Il est aussi possible que la non-réactivité de ces dérivés soit due aux conditions réactionnelles utilisées et d'autres expériences seront nécessaires pour valider ces résultats. Finalement, pour vérifier que cette réaction ne procède pas selon un mécanisme de Chan-Lam classique, le **HVI-bis-Boc** a été remplacé par la *N,O*-bis-Boc-hydroxylamine correspondante. Aucune réactivité n'a été observée suite à ce changement, ce qui n'est pas étonnant puisqu'aucune espèce oxydante n'est maintenant présente dans le milieu réactionnel. Le **HVI-bis-Boc** est à nouveau remplacé, mais par un mélange *N,O*-bis-Boc-hydroxylamine/ $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  qui en principe devrait permettre de former l'iodane acyclique correspondant *in situ*. Toutefois, aucune trace du produit **4.2** n'a été observée ni isolée avec ce changement. Ces expériences démontrent que le **HVI-bis-Boc** est indispensable à cette réaction.

#### 4.4 Étendue réactionnelle du couplage croisé

L'ensemble des études réalisées ont permis de développer des conditions optimales pour la réaction de couplage croisé avec le **HVI-bis-Boc** et un acide boronique. Par la suite, l'étendue réactionnelle de cette méthodologie a été explorée.

#### 4.4.1 Acides boroniques substitués en position *para*

Pour commencer, la réactivité des acides boroniques substitués en position *para* a été étudiée (**Figure 126**). La présence de groupement donneurs inductifs est bien tolérée dans cette transformation, puisque les *N*-arylhydroxylamines possédant un hydrogène (**4.1**), un méthyle (**4.2**), un *tert*-butyle (**4.3**) et un alcool benzylique protégé (**4.5**) ont été isolés avec de bons rendements (58-70%). La quantité de catalyseur a pu être diminuée jusqu'à 2,5 mol % lorsque le composé **4.3** a été synthétisé à l'échelle du gramme pour être obtenu avec un rendement de 70%. Le groupement TMS est lui aussi compatible dans ces conditions et a mené à la formation du composé **4.4** avec un rendement de 56%. C'est un résultat intéressant compte tenu du fait que le groupement TMS permettrait de réaliser une fonctionnalisation supplémentaire avec un couplage d'Hiyama. Les substituants électroattracteurs en position *para* sont aussi tolérés lors de ce couplage croisé (**Figure 126**). Les *N*-arylhydroxylamines sur un naphyle (**4.6**) et un biphényle (**4.7**) ont été obtenus avec des rendements de 42% et 55% respectivement. Les acides boroniques avec des substituants halogénés ont bien réagi pour fournir les composés **4.8** à **4.10** avec des rendements modérés à bons. La sélectivité de ce couplage envers les acides boroniques par rapport au bromure est intéressante et permettrait de réaliser deux couplages croisés de façon orthogonale. Finalement, les *N*-arylhydroxylamines **4.11** et **4.12** avec des groupements nitro et cyano ont été isolées avec des rendements modérés. Les rendements obtenus avec les substrats comportant des substituants électroattracteurs sont de manière générale plus faibles que ceux obtenus avec les substrats comportant des substituants électrodonneurs. Ceci peut être expliqué par la formation plus importante du sous-produit d'homocouplage lors de la réaction. L'ajout de trois équivalents d'acide boronique permet d'augmenter le rendement isolé, mais ne résout pas le problème de la formation de ce sous-produit.



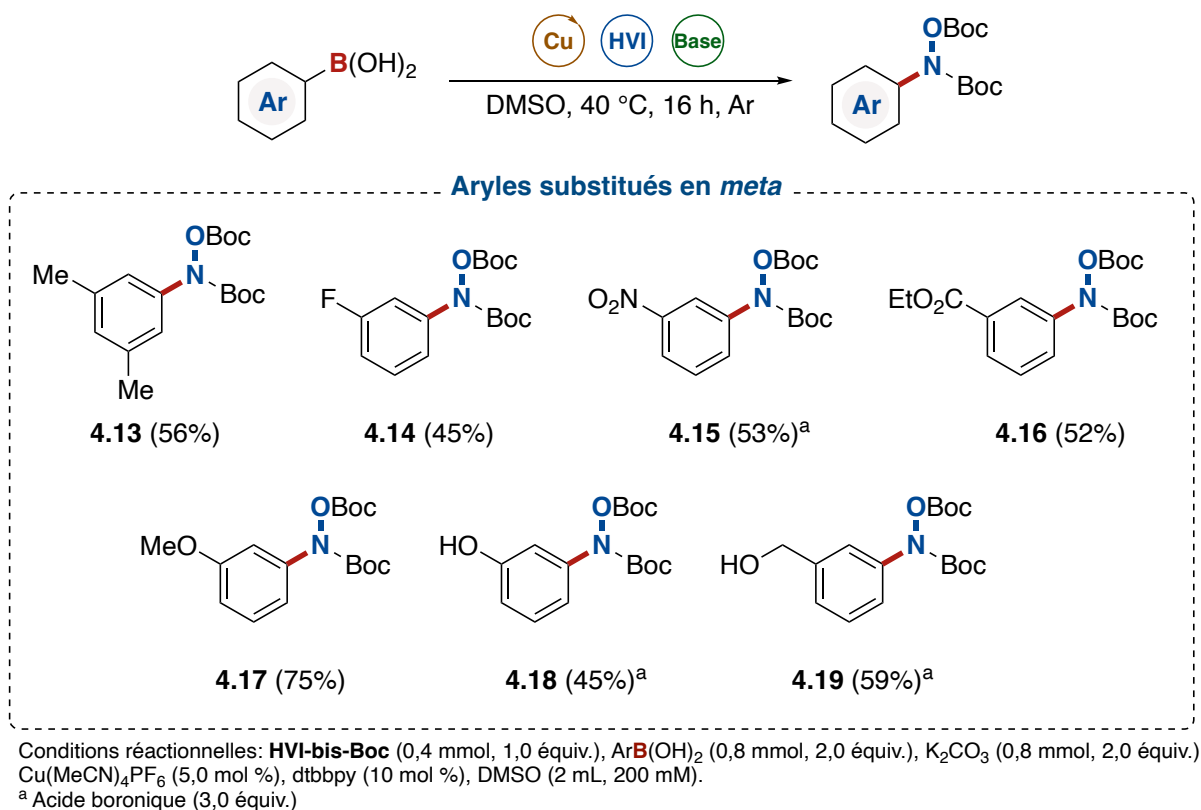
**Figure 126.** – Synthèse de *N*-arylhydroxylamines substituées en position *para*

#### 4.4.2 Acides boroniques substitués en *méta*

Par la suite, la réactivité des acides boroniques substitués en position *méta* a été étudiée (**Figure 127**). Un groupement alkyle en position *méta* est, sans surprise, toléré, puisque le produit **4.13** disubstitué a été obtenu avec un rendement de 56%. Les groupements électroattracteurs fluoro (**4.14**), nitro (**4.15**) et ester (**4.16**) sont compatibles avec les conditions réactionnelles ; les *N*-arylhydroxylamines correspondants ont été isolés avec des rendements modérés (45-53%). Le produit **4.17** possédant un groupement méthoxy a été obtenu avec un très bon rendement de 75%. Les *N*-arylhydroxylamines **4.18** et **4.18** contenant des fonctionnalités phénol et alcool

benzylique ont été synthétisés avec de bons rendements en utilisant trois équivalents de l'acide boronique. Les amines libres peuvent se complexer au cuivre durant la réaction, de sorte qu'elles ne sont donc pas tolérées dans cette réaction. Cependant, le produit **4.24** contenant une amine protégée a également pu être isolé dans les conditions optimales avec un rendement de 48%.

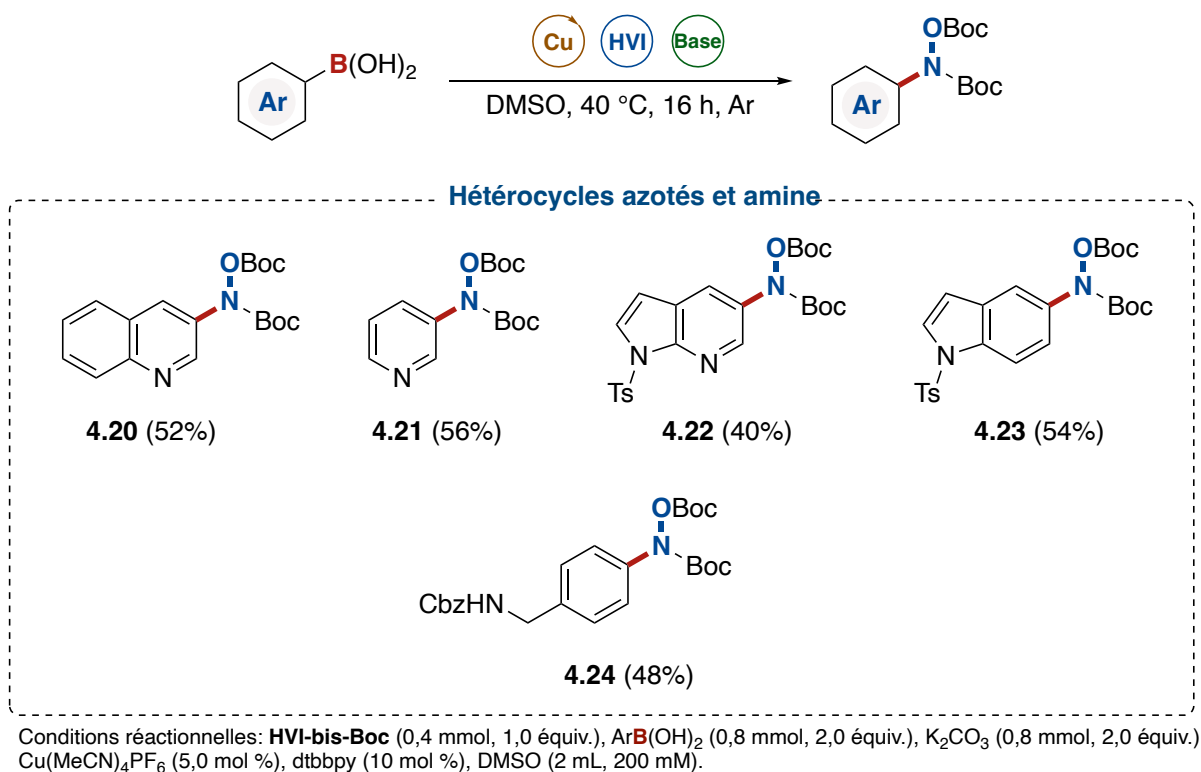
Les substrats avec des groupements méthoxy ou hydroxyle en position *méta* conduisent à la formation du produit de couplage désiré. Cependant, le substrat avec un groupement méthoxy en *para* n'est pas compatible : il se décompose rapidement, en quelques minutes après le début de la réaction. Il est possible que cela soit lié à la formation d'un radical cation, lequel serait nuisible au cycle catalytique. Il faut aussi noter que les acides arylboroniques substitués en position *ortho* ont été testés dans ce couplage croisé, mais qu'ils se sont avérés non réactifs, probablement en raison de l'encombrement stérique généré par le substituant.



**Figure 127.** – Synthèse de *N*-arylhydroxylamines substituées en position *méta*

### 4.4.3 Acides boroniques sur des hétérocycles azotés

La réactivité des acides boroniques introduits sur des hétérocycles azotés a ensuite été étudiée (**Figure 128**). Les *N*-arylhydroxylamines dérivés de la quinoléine (**4.20**) et de la pyridine (**4.21**) substituées en position 3, ont pu être obtenus avec des rendements de 52% et 46% respectivement. D'autres hétérocycles tels que les aza-indole et d'indole tosylés sont aussi compatibles avec les conditions réactionnelles et fournissent les produits **4.22** et **4.23** avec des rendements modérés à bons. Un sous-produit issu de la protodéboronation a été observé en faible quantité par RMN <sup>1</sup>H et suite à la purification pour les dérivés de la quinoléine et de la pyridine.

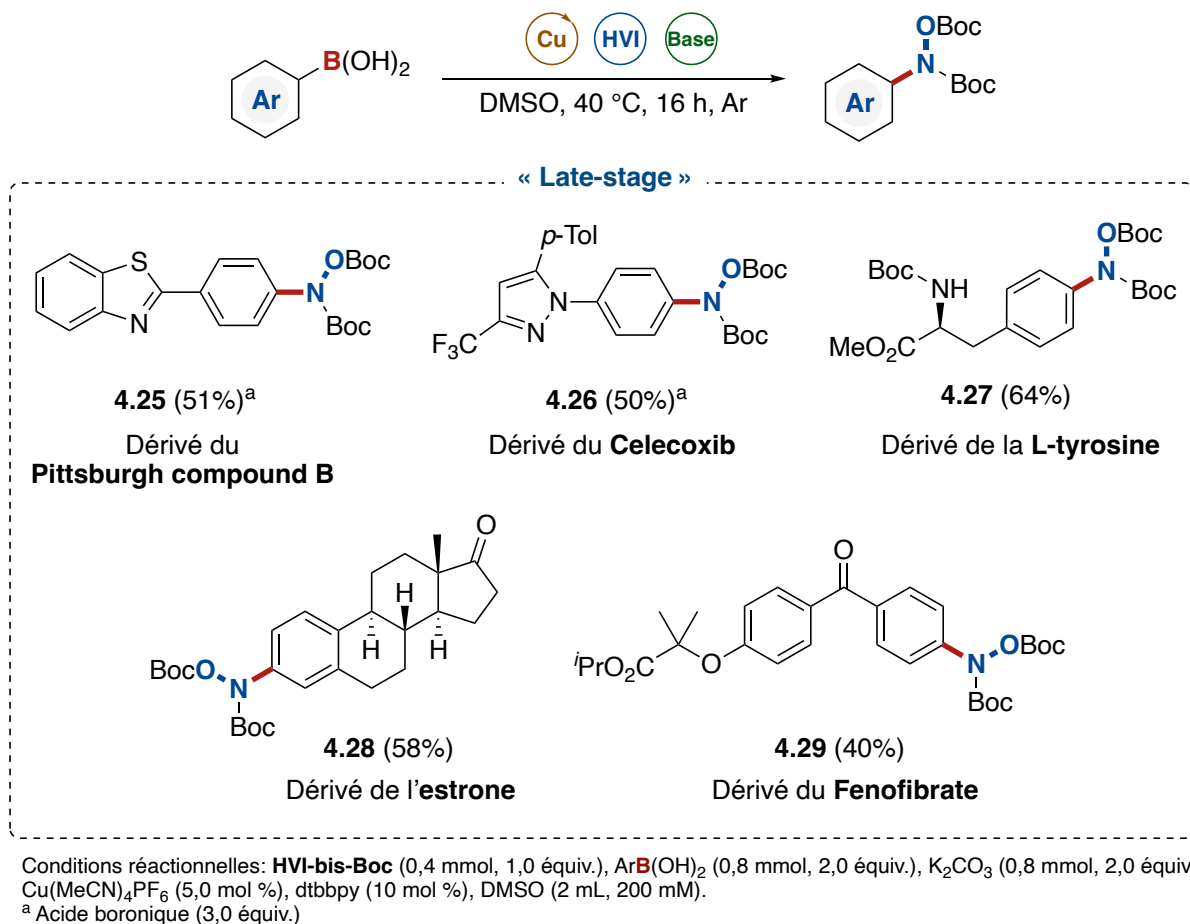


**Figure 128.** – Synthèse de *N*-arylhydroxylamines substituées avec des hétérocycles azotés

### 4.4.4 Fonctionnalisation de substrats polyfonctionnalisés.

Pour terminer l'étendue réactionnelle, le réactif **HVI-bis-Boc** a été utilisé dans le cadre de fonctionnalisations dites « late-stage » avec une série d'acides boroniques plus complexes ou sur un squelette de molécule d'intérêt (**Figure 129**). Les dérivés du "Pittsburgh compound B" et du

Celecoxib qui possèdent des squelettes de benzothiazole (**4.25**) et de pyrazole (**4.26**) ont bien réagi pour former les *N*-arylhydroxylamines correspondantes avec des rendements de 51% et 50% respectivement. Les conditions réactionnelles sont aussi compatibles avec un acide aminé protégé comme en témoigne l'isolation de la *N*-arylhydroxylamine dérivé de la L-tyrosine (**4.27**) avec un rendement de 64%. Finalement, des acides boroniques possédant une cétone ont été étudiés, et les *N*-arylhydroxylamines dérivées de l'Estrone (**4.28**) et du Fenofibrate (**4.29**) ont pu être isolées avec des rendements de 58% et 40% respectivement. Ces deux derniers exemples illustrent l'orthogonalité de ce couplage croisé électrophile par rapport à un couplage de Buchwald-Hartwig ou Ullmann-Goldberg dans lesquelles l'utilisation d'une hydroxylamine nucléophile mènerait certainement à la formation d'une oxime.



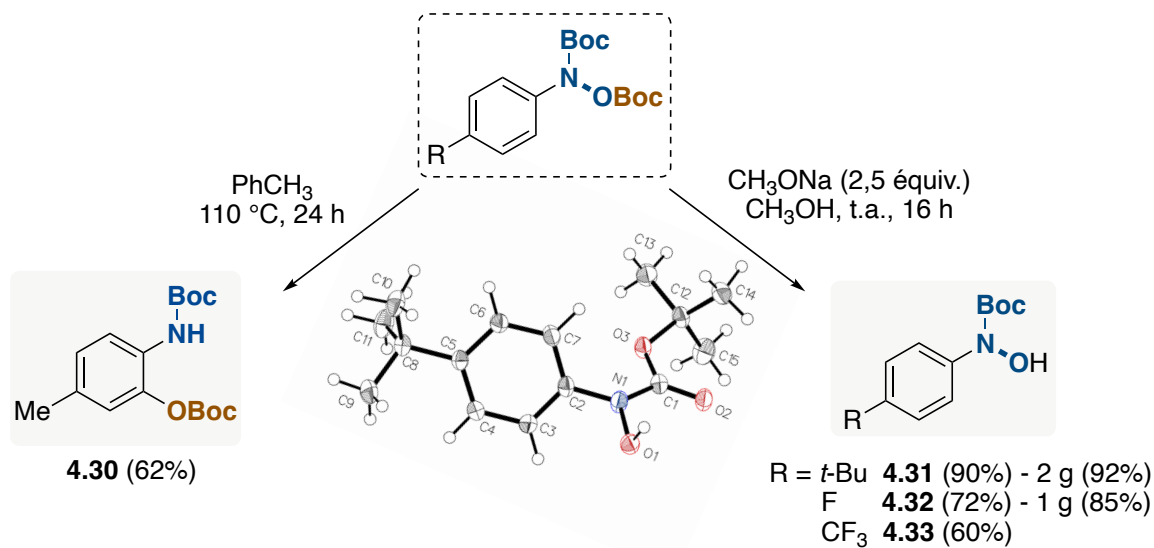
**Figure 129.** – Application des conditions réactionnelles sur des molécules plus complexes

## 4.5 Post-fonctionnalisations avec les *N*-arylhydroxylamines

La réalisation de la plupart des expériences de post-fonctionnalisations doit être attribuée à la Dre Calvine Lai.

## 4.6 Réarrangement de type Cope et déprotection

Dans la littérature, les *N*-arylhydroxylamines *O*-acylés sont présentées comme d'excellents candidats pour effectuer des réarrangements sigmatropiques-[3,3] dans le but d'obtenir des structures de type 2-aminophénol.<sup>133</sup> Ce réarrangement a pu être réalisé avec la *N,O*-bis-Boc-*N*-arylhydroxylamine **4.2** pour obtenir le 2-aminophénol protégé **4.30** avec un rendement de 62% (**Figure 130**). Ce résultat est intéressant puisque ce réarrangement sigmatropique n'avait pas encore été décrit en présence d'un groupement *O*-Boc, puisqu'il est réputé pour se décomposer à température élevée selon un processus décarboxylatif.



**Figure 130.** – Réarrangement de *N,O*-bis-Boc-*N*-arylhydroxylamine et déprotection sélective du carbonate

L'accès à d'autres réactions de post-fonctionnalisation n'est possible qu'avec la fonction hydroxyle libre sur la *N*-arylhydroxylamine. Par conséquent, la déprotection du groupement *O*-Boc a été étudiée. Habituellement, un groupement protecteur Boc est déprotégé en condition

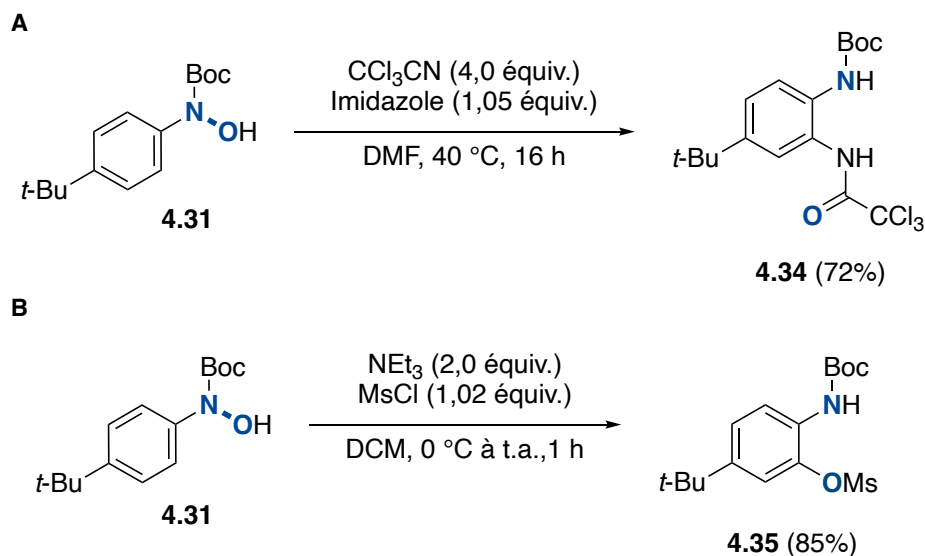


acide, cependant, dans le cas des *N,O*-bis-Boc-*N*-arylhydroxylamine, cela n'est pas envisageable puisque cela mènerait à la déprotection des deux groupements *N*-Boc et *O*-Boc.

En 2009, Tomkinson *et al.* ont effectué la déprotection sélective du carbonate en présence du carbamate présent sur une même arylhydroxylamine *N,O*-protégées en milieu basique avec une solution de méthanolate de sodium.<sup>134</sup> Toutefois, cela n'a été réalisé que sur des carbonates de méthyle dont la déprotection est possible en milieu basique. Ces conditions se sont révélées applicables avec un groupement *O*-Boc, ce qui a permis d'obtenir les composés *N*-Boc-*N*-arylhydroxylamine **4.31**, **4.32** et **4.33** avec des rendements allant de 60 à 92% (**Figure 130**). La structure du produit déprotégé a été validée avec une analyse par diffraction de rayons X.

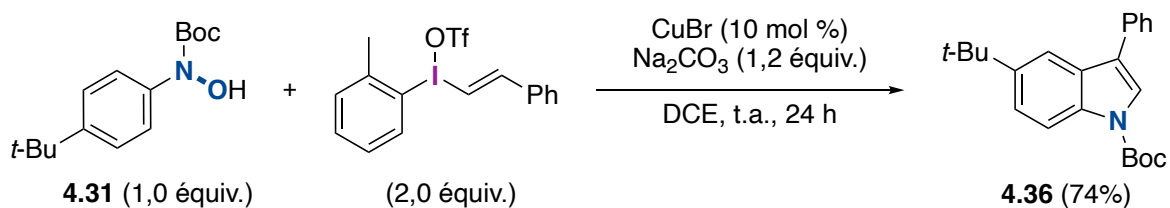
#### 4.6.1 Autres réarrangement sigmatropique-[3,3]

D'autres réarrangements sigmatropiques-[3,3] peuvent être réalisés à partir des *N*-Boc-*N*-arylhydroxylamines grâce à une fonctionnalisation *in situ* de la fonction hydroxyle. Par exemple, il est possible de produire un dérivé de 1,2-aminobenzène protégé<sup>124</sup> (**Figure 131 – A**) ou de 1,2-aminophénol protégé<sup>127</sup> (**Figure 131 – B**) à partir du composé **4.31** grâce à la formation du trichloroacétamide et du sulfonyloxycarbonate *in situ*. Ces intermédiaires permettent ensuite d'observer les produits de réarrangements **4.34** et **4.35** avec des rendements de 72% et 85% respectivement.



**Figure 131.** – Formation de 1,2-aminophénol et 1,2-diaminobenzène protégée par réarrangement sigmatropique

Les *N*-Boc-*N*-aryloxyamines permettent aussi de synthétiser des indoles par réarrangement sigmatropique (**Figure 132**).<sup>135</sup> Le transfert d'un groupement vinyle sur la fonction hydroxyle du composé **4.31** permet d'initier le réarrangement sigmatropique qui mène à la formation d'une aniline protégée et d'un aldéhyde. La condensation de ces derniers permet de former l'indole **4.36** avec un rendement de 74%.



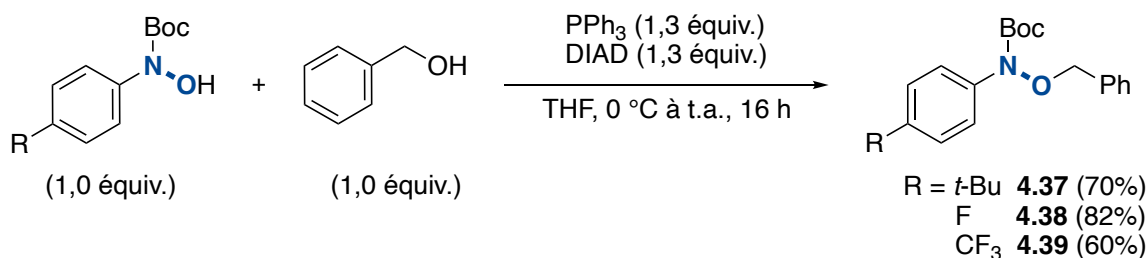
**Figure 132.** – Formation d'indole par réarrangement sigmatropique à partir de **4.31**

Cette stratégie pour la formation d'indole représente une bonne alternative aux méthodes de Fischer<sup>136</sup> ou de Larock.<sup>137</sup>

## 4.6.2 Réaction de Mitsunobu et déprotection du carbamate

### 4.6.2.1 Réaction de Mitsunobu

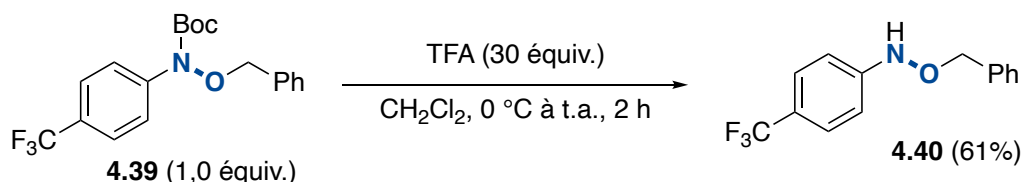
La fonction hydroxyle d'une hydroxylamine est la plupart du temps fonctionnalisée par des groupements électroattracteurs dans le but d'affaiblir le lien N-O, pour ensuite le cliver. Pourtant, l'alkylation de cet hydroxyle peut être intéressant, soit pour renforcer le lien N-O si l'on ne souhaite pas son clivage, soit pour associer deux molécules entre elles. L'alkylation est bien évidemment faisable *via* une réaction de substitution nucléophile, mais aussi avec une réaction de Mitsunobu puisque le pKa de cet hydroxyle est d'environ 8,8. Les *N*-Boc-*N*-arylhdroxylamines *O*-benzylés avec des groupements *tert*-butyle (**4.37**), fluoro (**4.38**) et trifluorométhyle (**4.39**) ont été synthétisées avec succès dans des conditions standards de Mitsunobu (**Figure 133**). Les différences de rendements obtenus peuvent être expliquées par les propriétés électroniques provenant des substituants, qui peuvent faire varier le pKa de la fonction hydroxyle. En effet, le groupement fluoro, plus électroattracteur que le *tert*-butyle, permet d'obtenir un rendement de 82% contre 70% pour le groupement alkyle. En revanche, on pourrait s'attendre à un rendement encore meilleur avec le groupement CF<sub>3</sub>, mais un rendement de 60% a été obtenu. Ce groupement est tellement électroattracteur qu'il est aussi responsable de la fragilisation du lien N-O pour mener à son clivage, ce qui semble se produire ici. Ce phénomène peut être considéré comme une limitation de la réaction de Mitsunobu avec les *N*-Boc-*N*-arylhdroxylamines.



**Figure 133.** – Réaction de Mitsunobu entre l'alcool benzylique et les *N*-Boc-*N*-arylhdroxylamines **4.31**, **4.32** et **4.33**

#### 4.6.2.2 Déprotection du carbamate

La fonctionnalisation de la partie oxygénée avec un groupement benzyle donne la possibilité de pouvoir effectuer une déprotection orthogonale du carbamate. Le traitement du composé **4.39** avec de l'acide trifluoroacétique a permis d'obtenir le produit déprotégé **4.40** avec un rendement de 61% (**Figure 134**).

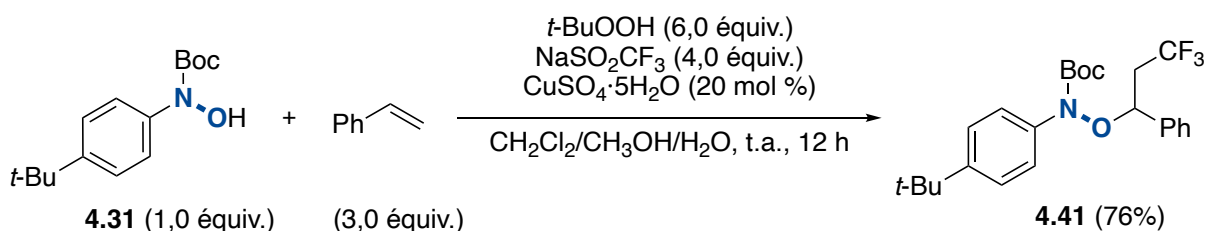


**Figure 134.** – Déprotection du carbamate en milieu acide

Cette étape de déprotection a été problématique avec les substrats comportant des groupements électrodonneurs, qui n'ont mené qu'à la dégradation de la *N*-arylhydroxylamine.

#### 4.6.3 Formation et réactivité d'un radical persistant

Les *N*-Boc-*N*-arylhydroxylamines possèdent un motif N-OH qui est en mesure de former un radical persistant en présence de réactifs capables de réaliser une HAT (*Hydrogen Atom Transfer*). Les radicaux persistants sont très stables et sont utilisés pour capter d'autres radicaux libres en solution. L'exemple le plus connu est évidemment le TEMPO. Jiang *et al.* ont décrit en 2013 une réaction d'oxytrifluorométhylation d'alcènes via un mécanisme radicalaire.<sup>138</sup> Les conditions réactionnelles décrites par les auteurs ont été reproduites en utilisant le composé **4.31** comme acide hydroxamique (**Figure 135**).

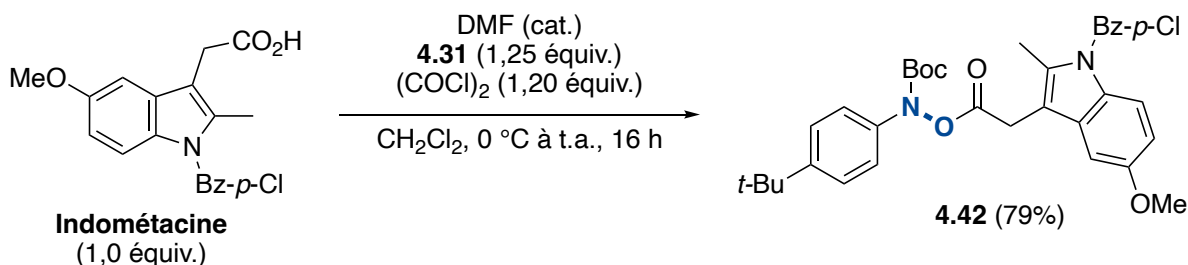


**Figure 135.** – Oxytrifluorométhylation du styrène avec l'acide hydroxamique **4.31**

Dans cette réaction, le radical trifluorométhyle provenant du réactif de Langlois réalise une addition conjuguée sur le styrène pour former le radical benzylique correspondant. Ce dernier est ensuite capté par le radical persistant de **4.31**, qui est obtenu suite à une HAT effectuée par le peroxyde, pour former le composé **4.41** avec un rendement de 76%. Si désiré, le lien N-O peut être clivé en présence d'héxacarbone de molybdène pour donner l'alcool correspondant. Cet exemple représente une autre alternative pour réaliser l'alkylation de cette fonction hydroxyle.

#### 4.6.4 Couplage avec un acide carboxylique

La dernière post-fonctionnalisation présentée est un couplage entre un acide hydroxamique et un acide carboxylique. L'Indométacine, un anti-inflammatoire non stéroïdien, a été choisie comme substrat modèle pour illustrer ce couplage (**Figure 136**). La formation *in situ* du chlorure d'acyle de l'Indométacine permet de réaliser le couplage avec l'acide hydroxamique **4.31** pour obtenir l'ester hydroxamique **4.42** avec un rendement de 79%.



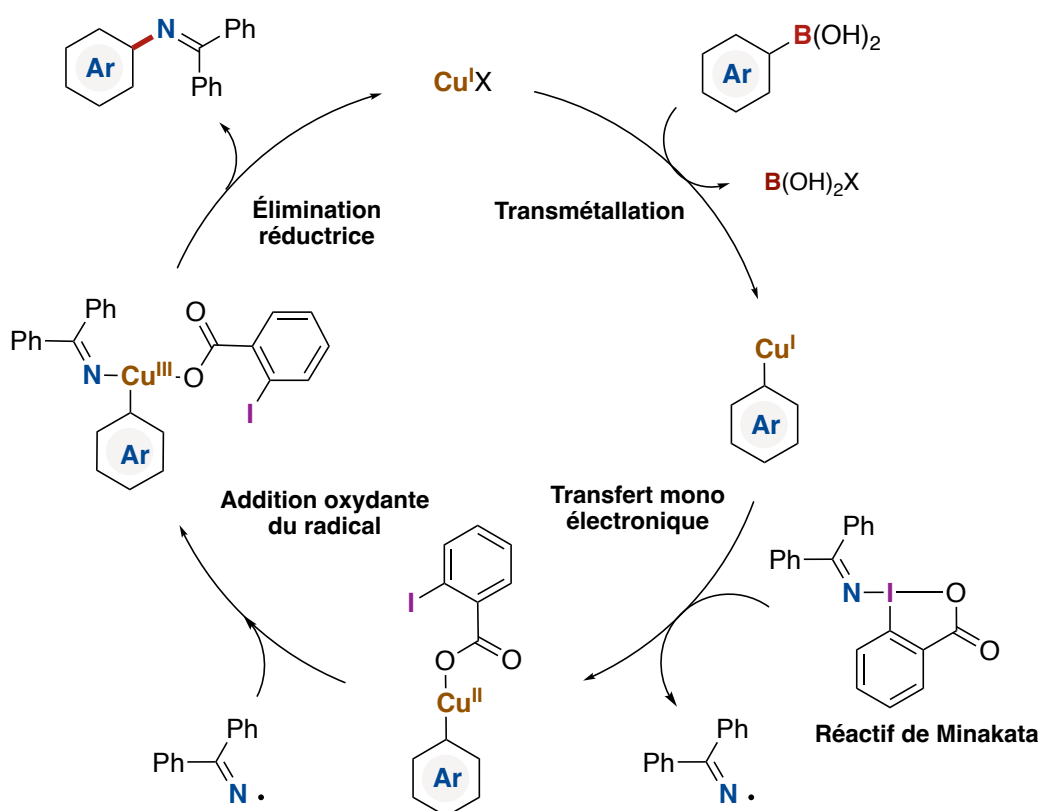
**Figure 136.** – Couplage entre l'Indom\u00e9tacine et **4.31**

#### 4.7 \u00c9tude m\u00e9canistique

Une \u00e9tude m\u00e9canistique a par la suite \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e de mani\u00e8re \u00e0 obtenir plus d'informations sur le m\u00e9canisme de ce couplage crois\u00e9 \u00e9lectrophile ainsi que sur le r\u00f4le du **HVI-bis-Boc** dans ce dernier. Cette \u00e9tude est bas\u00e9e sur une s\u00e9rie d'exp\u00e9riences en laboratoire ainsi que sur des calculs th\u00e9oriques d'\u00e9nergies.

#### 4.7.1 Précédent dans la littérature

Le fonctionnement des iodes (III) hypervalents qui ont un lien N-I n'est pas encore très bien connu, surtout en ce qui concerne les réactions de couplages croisés. Le travail de Yuan *et al.* en 2021 (**Figure 75**) est à l'heure actuelle l'unique source d'information sur ce que pourrait être le mécanisme du couplage croisé entre **HVI-bis-Boc** et un acide boronique.<sup>107</sup> Les auteurs ont proposé un cycle catalytique à partir d'une série de réactions de contrôle, faisant intervenir les étapes élémentaires d'un couplage croisé à savoir un processus oxydatif, une transmétallation et une élimination réductrice (**Figure 137**). Selon ces auteurs, la première étape serait la transmétallation qui permet de former une espèce cuivre (I)-aryle.



**Figure 137.** – Mécanisme proposé pour le couplage croisé avec le réactif de Minakata

Le clivage de l'iode hypervalent permet l'oxydation du cuivre (I) en cuivre (II) *via* un transfert mono-électronique, ainsi que la libération du radical aminyl. Ce dernier va s'ajouter sur l'espèce cuivre (II) pour l'oxyder en une espèce cuivre (III) qui est nécessaire pour fournir le produit de couplage *via* une élimination réductrice, qui permet de reformer l'espèce cuivre (I).

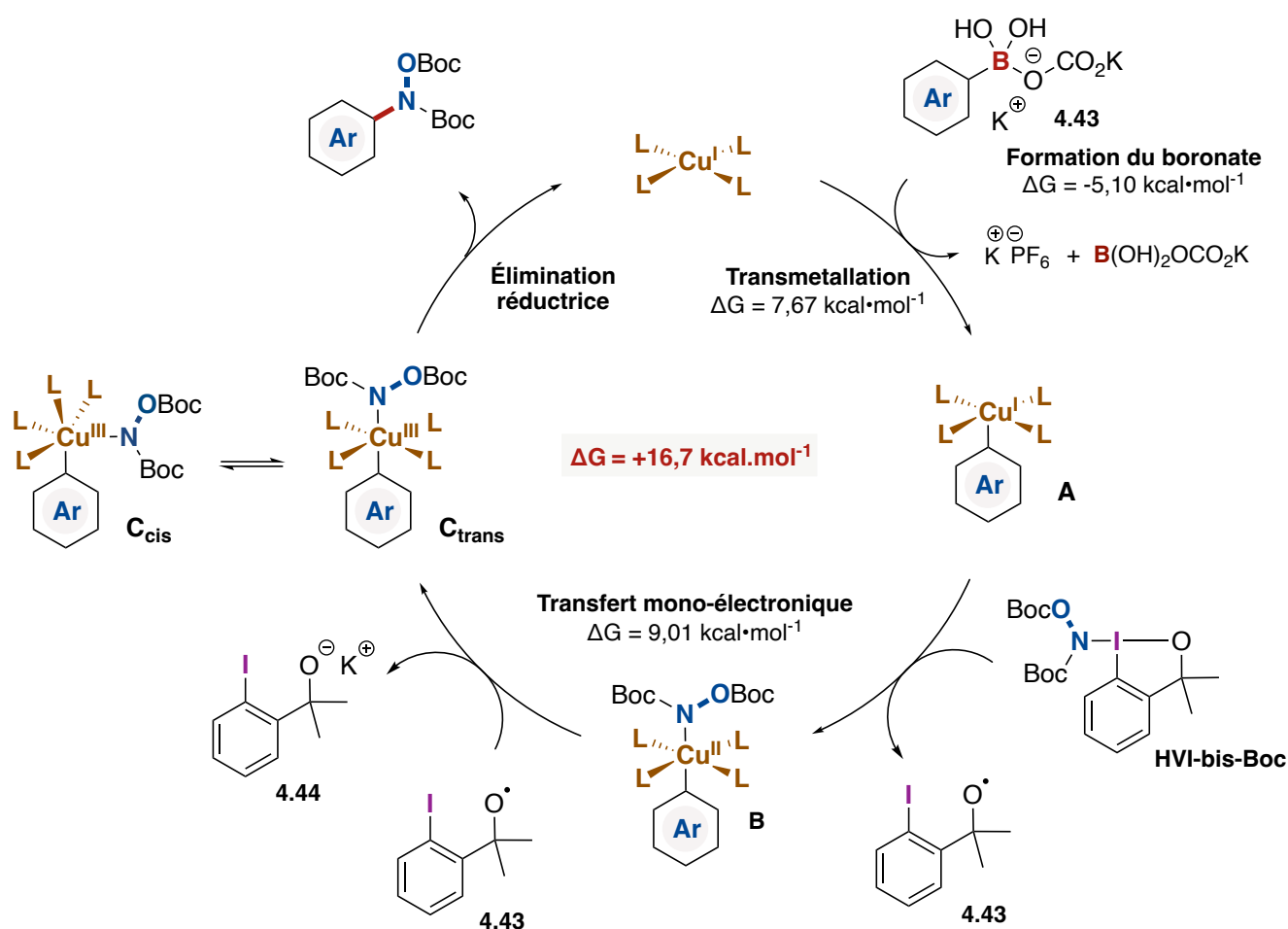
Les expériences de contrôles de capture de radicaux ont permis d'observer le dimère du radical aminyl, ainsi que certains autres adduits en spectrométrie de masse. L'ordre des étapes élémentaires a été déterminé grâce à une réaction de contrôle avec un cuprate sensé correspondre à l'espèce Cu(I)-aryle. Étant donné que la réaction de ce cuprate a mené au produit de couplage attendu, il a été proposé que la première étape du mécanisme soit la transmétallation.

## 4.7.2 Proposition d'un premier cycle catalytique

### 4.7.2.1 Mécanisme

Pour commencer l'investigation du mécanisme de la réaction avec **HVI-bis-Boc**, un premier cycle catalytique basé sur les travaux de Yuan *et al.* a été proposé (**Figure 138**). Une différence entre la réaction proposée par Yuan *et al.* et celle avec **HVI-bis-Boc** est que dans ce dernier cas, la réaction fonctionne nettement mieux avec deux équivalents du ligand dtbbpy. Même si une transformation a été observé avec seulement le sel de cuivre(I) cationique, cette dernière a été réalisée dans le DMSO (tandis que Yuan *et al.* utilisent le DCM) qui lui aussi peut jouer le rôle de ligands, comme montré avec les ligands sulfoxydes (voir section 4.3.3). Il n'est donc pas certains que les deux ligands dtbbpy restent lié au complexe de cuivre durant tout le cycle catalytique. Cela reste à être déterminer par des calculs DFT. De plus, le radical hydroxylamine issu du clivage de **HVI-bis-Boc** n'a pas été considéré dans ce mécanisme, car il s'agit sûrement d'un radical peu stable par rapport au radical alcoolate **4.44** de par la présence d'un groupement électroattracteur déstabilisateur sur l'oxygène de l'hydroxylamine. Dans le mécanisme ci-dessous, basé sur les travaux de Yuan *et al.*, le complexe Cu(I)-Ar (**A**) serait formé à partir du boronate **4.43** issu de la réaction thermodynamiquement favorable ( $\Delta G = -5,10 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) entre l'acide boronique et le  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . L'espèce cuivre **A** réagirait ensuite avec le **HVI-bis-Boc** *via* un transfert mono-électronique menant à la formation du radical alcoolate **4.44** et du complexe de cuivre (II) (**B**). Ce dernier est à nouveau oxydé par l'addition du radical **4.44** pour former l'alcoolate de potassium **4.45** ainsi que l'espèce cuivre (III) (**C**). L'élimination réductrice peut ensuite avoir lieu pour régénérer une espèce cuivre (I) et former la *N*-arylhydroxylamine. Des calculs DFT ont été réalisés par la Dre Emna Azek afin de valider ce cycle catalytique. L'étape de transmétallation et l'étape d'oxydation du cuivre

entre l'espèce cuivre **A** et l'espèce cuivre (III) (**C**), sont toutes les deux endergoniques, i.e. thermodynamiquement non favorables avec des énergies libres de Gibbs de  $7,67 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  et  $9,01 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  respectivement. L'énergie libre de Gibbs de l'étape d'élimination réductrice n'a pas été calculée puisqu'elle sera similaire pour l'ensemble des mécanismes passant par une espèce cuivre (III) et en principe devrait être exergonique. De plus l'espèce **C** devra se réarranger pour donner le conformère cis (avec possiblement un échange de ligands), afin de pouvoir effectuer l'élimination réductrice. Pour l'instant, les énergies des états de transition n'ont pas été calculées.

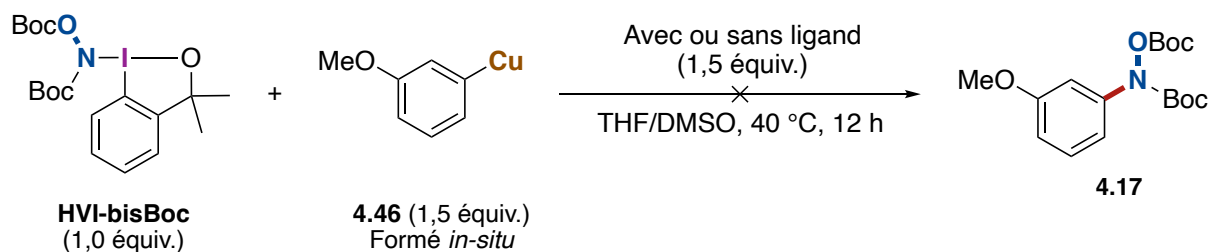


**Figure 138.** – Cycle catalytique du couplage croisé avec la transmétallation comme première étape



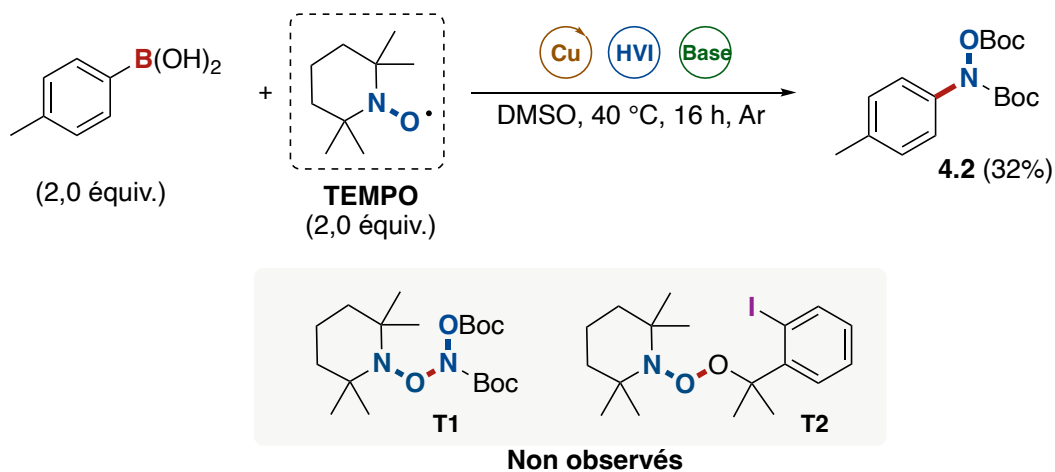
#### 4.7.2.2 Expériences contrôles

Des expériences de contrôles ont par la suite été réalisées pour vérifier si le cycle catalytique de la **Figure 138** était plausible. Dans le cas où la transmétallation serait la première étape, la réaction entre un cuprate et **HVI-bis-Boc** devrait fournir la *N*-arylhydroxylamine correspondante. Le cuprate **4.46**, formée *in situ*, a été introduit dans le milieu réactionnel en présence de l'iode hypervalent (**Figure 139**). L'expérience a été réalisée avec et sans ligand (dtbbpy) et n'a pas mené à la formation du produit **4.17**. L'iode hypervalent n'a tout simplement pas réagi, ce qui suggère qu'en présence du **HVI-bis-Boc**, la transmétallation n'est pas la première étape du cycle catalytique



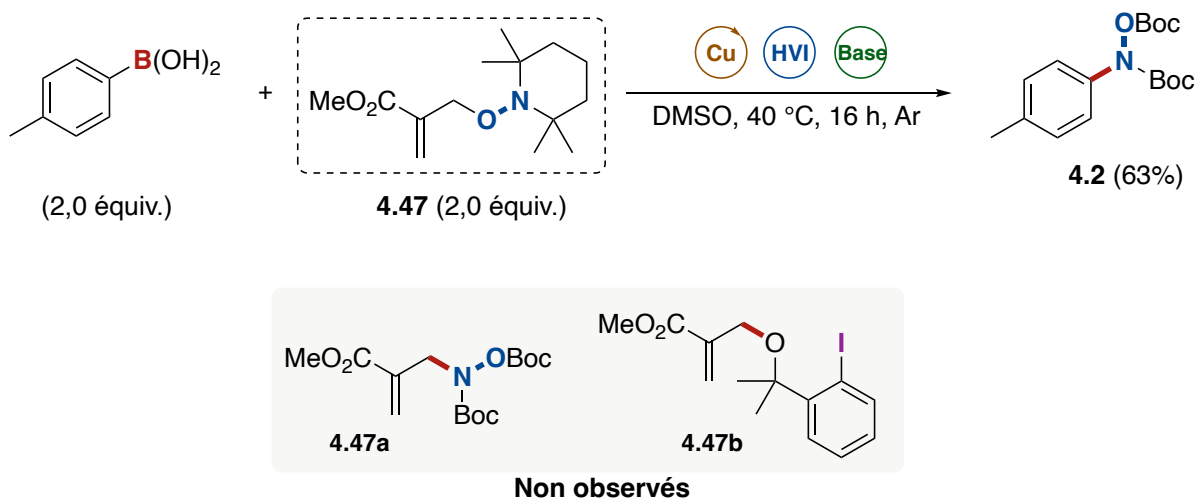
**Figure 139.** – Expérience de contrôle de l'étape de transmétallation en présence d'un cuprate

Si le mécanisme procède selon le mécanisme proposé dans la **Figure 137**, il devrait aussi être possible de capturer un radical présent dans le milieu réactionnel. La première expérience de capture de radical a été réalisée avec le TEMPO dans les conditions réactionnelles optimisées (**Figure 140**). Aucun des adduits de TEMPO **T1** ou **T2** n'a été ni isolé ou observé par spectrométrie de masse. Il est possible que la faible stabilité de ces adduits soit responsable de ces résultats. Cependant, il faut noter que la présence de TEMPO a eu une réelle influence sur le rendement du produit **4.2** puisqu'il a été isolé avec un rendement de 32% (contre 65% auparavant) (**Figure 140**). Il est possible que le TEMPO inhibe partiellement la réaction *via* un transfert d'électron du cuivre (I) pour obtenir l'espèce cuivre (II) et ainsi nuire à la réactivité.



**Figure 140.** – Expérience pour la capture de radicaux libres avec le TEMPO

Une autre approche développée par le groupe de Chechik en 2022 pour la capture de radicaux libres, a été envisagée. Elle consiste à utiliser à nouveau type d'accepteur de radical qui permet de former un lien carbone-hétéroatome suite à la substitution d'une molécule de TEMPO par le radical à identifier (**Figure 141 – 4.47**).<sup>139</sup> Cette méthode à l'avantage d'augmenter la stabilité de l'adduit formé en réduisant le nombre d'hétéroatomes successif responsable de l'instabilité des adduits à isoler.



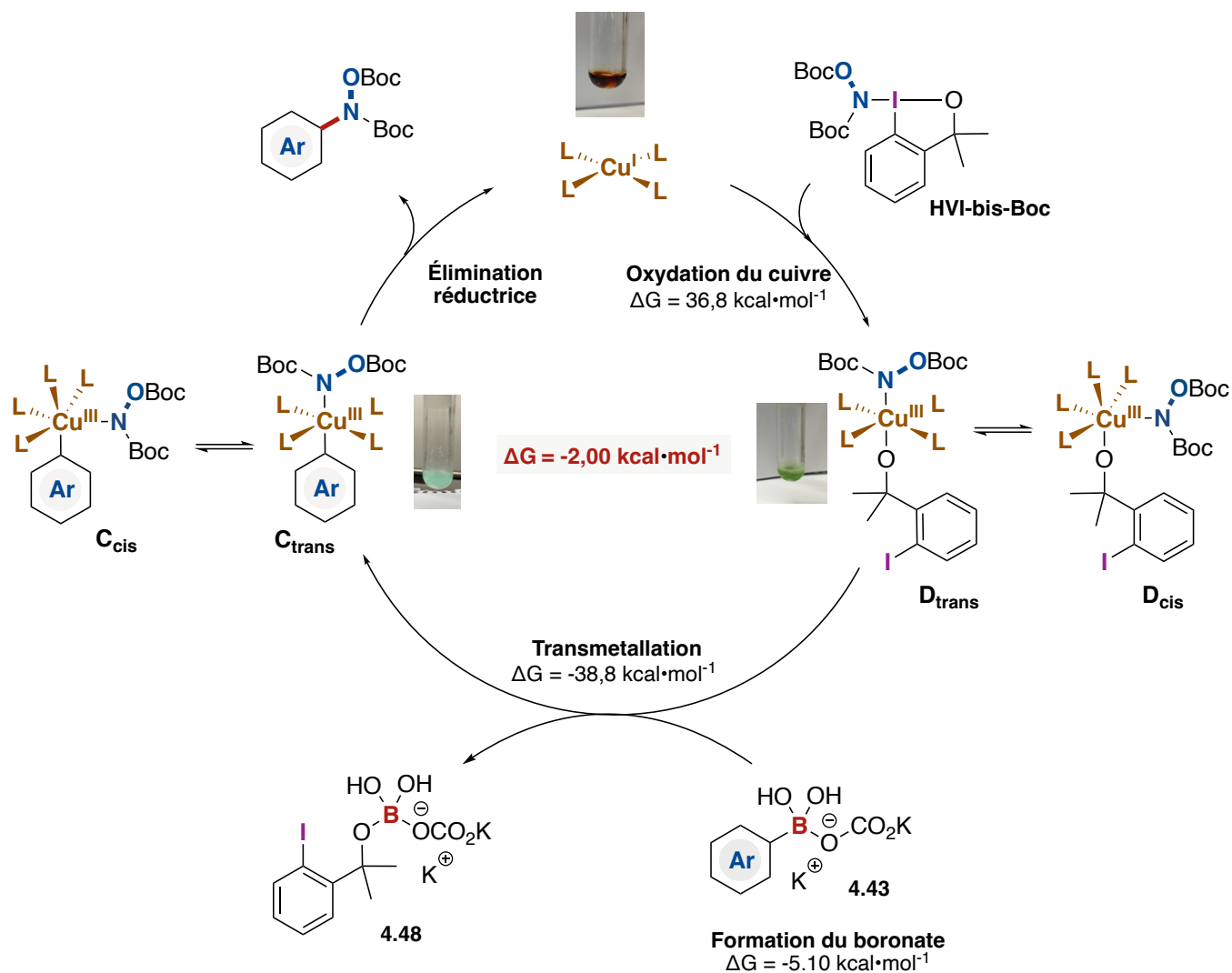
**Figure 141.** – Expérience de contrôle pour la capture de radicaux de faible temps de vie

Avec cette méthode, il est possible de former deux adduits qui possède soit un lien C-N (**4.47a**) si c'est le radical hydroxylamine qui a réagi, soit un lien C-O (**4.47b**) si c'est le radical

alcoolate qui s'est additionné. Dans le cadre de cette réaction, aucun de ces composés n'a été isolé ou observé que ce soit après une purification par chromatographie sur gel de silice ou suite à une analyse par spectroscopie de masse du brut réactionnel. Une autre information a permis de conclure qu'aucun radical n'était formé dans le milieu réactionnel ; il s'agit du rendement de la *N*-arylhydroxylamine **4.2** (63%) qui n'a pas diminué (**Figure 111**). En effet, si l'expérience avait fonctionné, un équivalent de TEMPO aurait été libéré dans le milieu réactionnel et aurait inhibé la réaction menant à une baisse du rendement (cf. expérience de la **Figure 140**). Les expériences de capture de radicaux suggèrent qu'aucune espèce radicalaire d'une durée de vie suffisamment longue n'est formée dans cette transformation et que le mécanisme proposé dans la **Figure 138** ne correspond pas au cycle catalytique de cette réaction de couplage croisé.

### 4.7.3 Proposition d'un second cycle catalytique

Une autre observation qui vient contredire le mécanisme proposé à la **Figure 138** est qu'aucun changement de couleur n'a été observé lorsqu'un mélange d'acide boronique et de base est ajouté au complexe de cuivre. Par contre, un changement de couleur quasi immédiat est observé suite au mélange de l'iode hypervalent avec le complexe de cuivre, ce qui est consistant avec une oxydation de l'espèce cuivre. Cette observation et les expériences contrôles précédentes nous ont amené à suggérer un second mécanisme dans lequel la première étape serait une réaction entre le complexe de cuivre et **HVI-bis-Boc** qui mènerait la formation de l'espèce Cu(III) (**D**) (**Figure 142**). Il est possible que cette première étape soit une addition oxydante qui mènerait à la formation du conformère *cis* de l'espèce **D**. Pour l'instant, cette espèce *cis* n'a pu être déterminé par les calculs DFT du Dre Azek. Par contre, le conformère *trans* de l'espèce **D** a pu être observé : il pourrait provenir d'un réarrangement très rapide du conformère *cis* de l'espèce **D** ou bien d'un mécanisme impliquant deux étapes très rapides et successives de SET (*Single Electron Transfer*) entre le complexe de cuivre et **HVI-bis-Boc**. Les calculs théoriques de la Dre Emna Azek donnent que la formation de l'espèce cuivre (III) (**D**) est endergonique ( $\Delta G = +36,8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) bien qu'elle semble tout de même avoir lieu, puisque le mélange du complexe de cuivre et l'iode hypervalent résulte en un changement de couleur quasi immédiat, qui est consistant avec le passage du cuivre (I) en cuivre (III).



**Figure 142.** – Cycle catalytique du couplage croisé avec l’addition oxydante en première étape

L’étape de transmétallation serait ensuite réalisée entre le complexe de cuivre **D** et le boronate **4.43** pour former le complexe de cuivre **C** et l’espèce **4.48** issue de la réaction entre l’alcoolate et le dérivé boré. Un second changement de couleur résulte de cette étape indiquant la formation d’une nouvelle espèce cuivre (III). À la différence du mécanisme de la **Figure 138**, l’étape de transmétallation est ici très exergonique ( $\Delta G = -38,8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) ce qui permet d’avoir maintenant un processus thermodynamiquement favorable ( $\Delta G = -2,00 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ , calculs effectués par la Dre Emna Azek). À nouveau, ces résultats ne concernent que la thermodynamique de ce mécanisme. Les calculs relatifs aux états de transitions restent à être réalisés. Ils pourraient

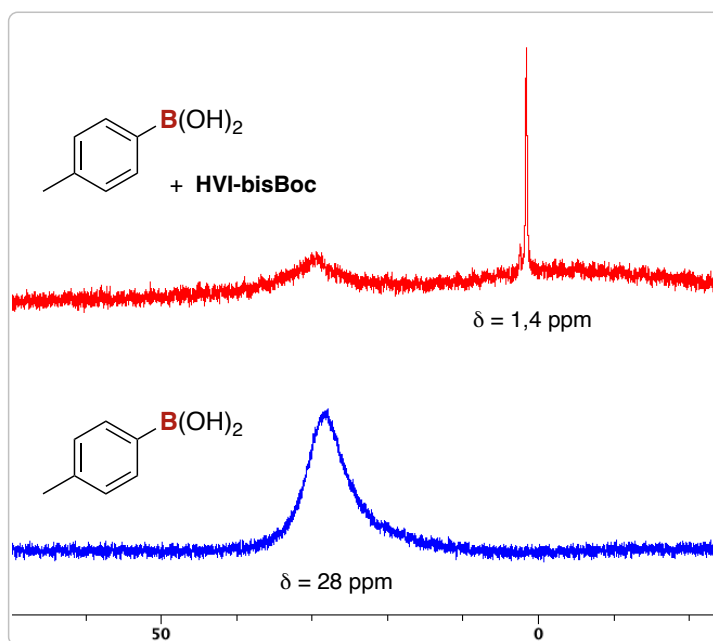
expliquer pourquoi une addition oxydante très endergonique à tout de même lieu à température ambiante.

#### 4.7.4 Proposition d'un mécanisme sans base externe

Lors de l'optimisation du couplage croisé, il a été observé que la réaction fonctionnait sans l'ajout d'une base externe (**Tableau 19** – entrée 10-12). Puis, étant donné que la quantité du **HVI-bis-Boc** introduite semble influencer positivement le rendement de la réaction sans base, il a été suggéré que la formation de l'espèce boronate était liée à l'iode hypervalent (**Tableau 19** – entrée 12).

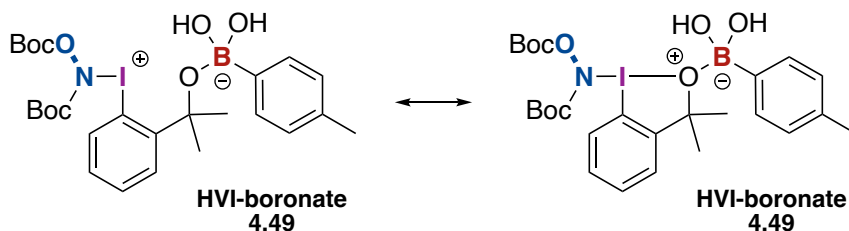
##### 4.7.4.1 Étude en RMN du bore

La première expérience réalisée pour déterminer s'il existe une interaction entre l'iode hypervalent et l'acide boronique est une analyse en RMN du bore. Pour se faire, le réactif **HVI-bis-Boc** a été mélangé avec un acide boronique dans le  $\text{CDCl}_3$  avec un ratio 1:1 pendant 15 min. Le mélange a ensuite été transféré dans un tube RMN en quartz pour effectuer l'analyse (**Figure 143**).



**Figure 143.** – RMN  $^{11}\text{B}$  du mélange **HVI-bis-Boc** et de l'acide 4-méthylphénylboronique dans le  $\text{CDCl}_3$

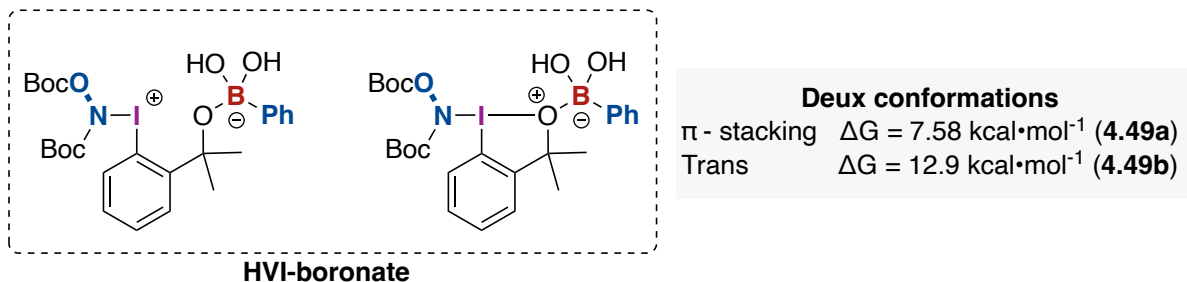
L'apparition d'un nouveau signal à  $\delta = 1,4$  ppm, en plus de l'acide boronique à  $\delta = 28$  ppm, suggère qu'une espèce possédant un atome de bore tétracoordonné, s'est formée en solution.<sup>140</sup> Cela implique qu'un équilibre semble se produire entre les deux molécules puisqu'il n'y a pas conversion complète de l'acide boronique en boronate. Deux structures peuvent être proposées pour illustrer l'association de ces deux molécules, soit la forme ouverte ou la forme fermée (**Figure 144**). Plusieurs tentatives d'isolations ou de cristallisation de cette espèce zwitterionique ont été réalisées, sans succès.



**Figure 144.** – Proposition de deux structures pour le complexe **HVI-boronate 4.49**

#### 4.7.4.2 Étude du complexe HVI-boronate par DFT

Pour en savoir plus sur cette espèce, une étude computationnelle a été entreprise par la Dre Emna Azek en utilisant l'acide phénylboronique comme source de bore. Les calculs n'ont pas été réalisés en phase gazeuse, mais dans un solvant (DCM) et ont mené à l'obtention de deux conformères (**Figure 145**).



**Figure 145.** – Structures du complexe **HVI-boronate** déterminées par DFT

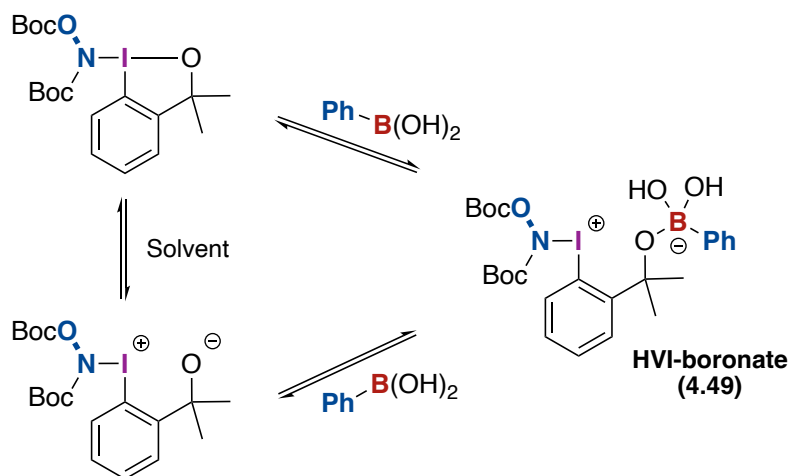
Le complexe semble pouvoir adopter une conformation  $\pi$ -stacking **4.49a** ( $\Delta G = +7,58 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) et une conformation trans **4.49b** ( $\Delta G = +12,9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Toutefois, bien que la formation des deux complexes soit endergonique, ces espèces se forment très rapidement en

solution étant donné l'apparition rapide du nouveau signal en RMN  $^{11}\text{B}$ . Cependant, ces informations ne permettent pas de savoir si ce complexe possède une forme ouverte ou fermée du squelette benziodoxole. Pour vérifier cela, une étude NBO (*Natural Bond Orbital Analysis*) a été réalisée afin d'étudier la nature des liens présents sur les complexes **4.49** (**Figure 146**).<sup>141</sup>

Occupation NBO	4.49a	4.49b
I-O	Aucun	Aucun
I-C	47.7% I – 52.3% C	46.9% I – 53.1% C
I-N	24.9% I – 75.1% N	24.1% I – 75.9% N

**Figure 146.** – Résultats de l'analyse NBO par DFT

Les résultats de cette expérience ont validé la présence d'un lien covalent entre l'iode et le carbone  $sp^2$  du cycle aromatique avec une répartition des électrons d'environ 50:50 entre les deux atomes. La présence d'une répartition des électrons de 25:75 entre l'atome d'iode et d'azote valide la présence d'un lien entre ces deux atomes. D'ailleurs, cette répartition des électrons illustre très bien la répartition des charges partielles que l'on retrouve dans un lien hypervalent (Chapitre 2 – **Figure 60**). Finalement, cette expérience précise qu'il n'y a pas d'orbitales liantes entre l'iode et l'oxygène, ce qui confirme qu'il n'y a pas de lien entre ces deux atomes dans les composés **4.49a** et **4.49b**. On peut donc conclure que les composés **4.49a** et **4.49b** correspondent à la forme ouverte avec une charge positive sur l'iode. Ce composé peut provenir soit de la réaction directe entre **HVI-bis-Boc** et l'acide boronique, ou bien de la formation en solution de l'espèce ouverte de **HVI-bis-Boc** qui se coordonne ensuite sur l'acide boronique (**Figure 147**).



**Figure 147.** – Formation du complexe **HVI-boronate** en solution

Finalement, étant donné que les espèces **4.49a** et **4.49b** possèdent un lien azote-iodine, elles sont aussi susceptibles de réaliser l'addition oxydante avec le complexe de cuivre. De ce fait, les BDE de ces espèces ont été calculées (**Figure 148**).

BDE (kcal·mol <sup>-1</sup> )	4.49a	4.49b
N-I	43.0	43.3
N-O	64.1	62.5

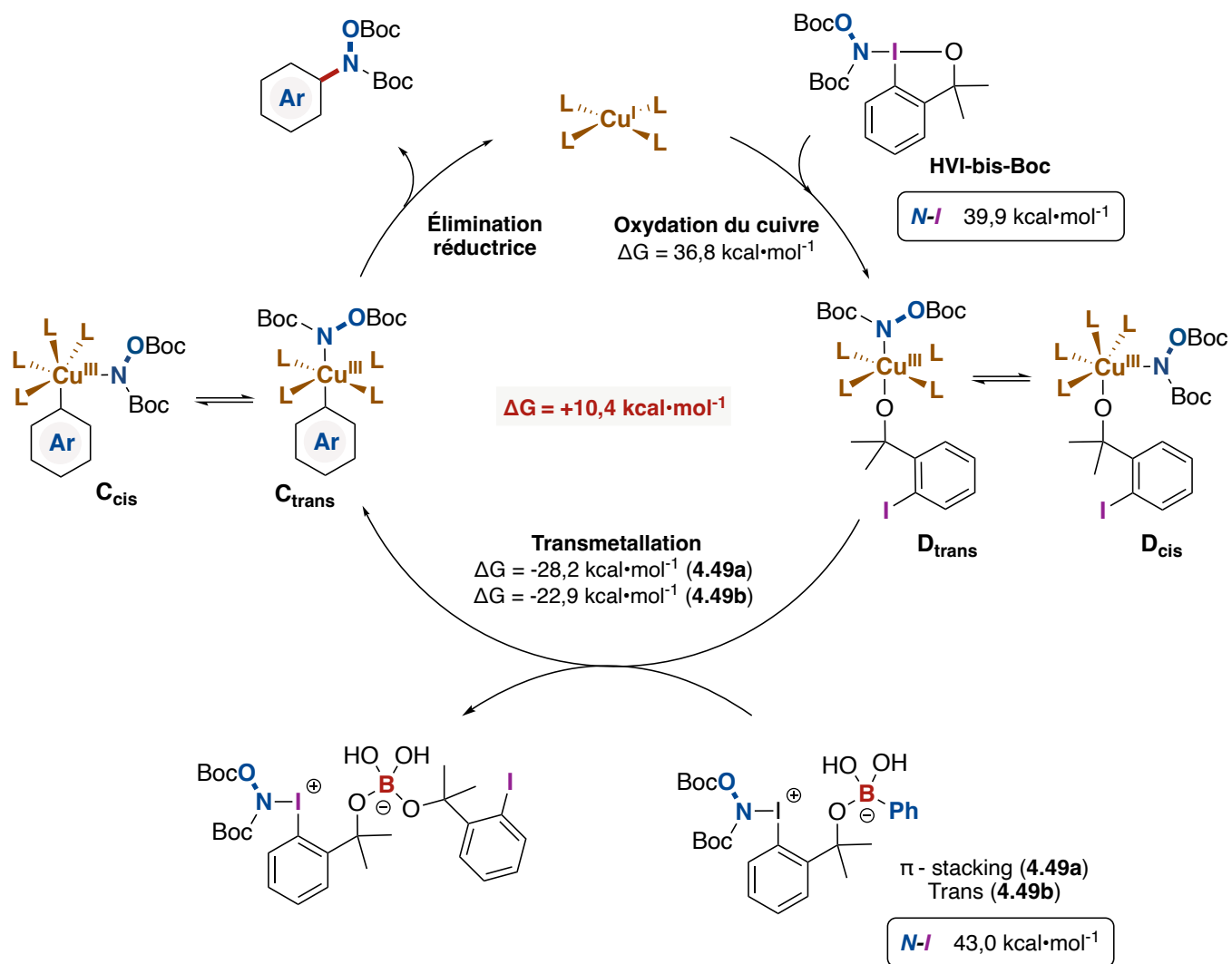
**Figure 148.** – Résultats des calculs de BDE des complexes **HVI-boronate**

Les BDE (N-I) des composés **4.49a** et **4.40b** sont 3,0 kcal·mol<sup>-1</sup> plus grandes que celles du **HVI-bis-Boc**. Il est donc peu probable que ces nouvelles espèces soient responsables de l'étape d'addition oxydante. Toutefois, elles restent de bons candidats pour l'étape de transmétallation.

#### 4.7.4.3 Proposition d'un mécanisme sans base externe

Suite aux derniers résultats théoriques et expérimentaux, un mécanisme sans base externe a pu être proposé (**Figure 149**).

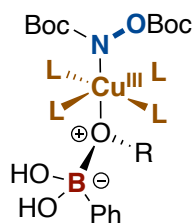




**Figure 149.** – Proposition d'un cycle catalytique sans base externe avec les complexes **HVI-boronate**

La première étape reste inchangée au vu des BDE (N-I) des complexes **4.49a** et **4.49b**, c'est donc **HVI-bis-Boc** qui reste responsable de l'addition oxydante pour donner l'espèce cuivre (III) (**D**). Les composés **4.49a** et **4.49b** sont maintenant la source principale de boronate et permettent d'effectuer une transmétallation qui se trouve à nouveau thermodynamiquement favorable ( $\Delta G = -28,2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  ou  $-22,9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) pour passer de l'espèce cuivre (III) (**D**) à l'espèce cuivre (III) (**C**). Cependant, l'énergie libre de Gibbs de la transmétallation avec complexe **HVI-boronate** ne permet pas de compenser l'addition oxydante endergonique, ce qui mène à un processus thermodynamiquement défavorable ( $\Delta G = 10,4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).

Finalement, bien que les espèces **4.49a** et **4.49b** puissent se former *in-situ*, il est possible qu'elles n'interviennent pas dans le mécanisme. On pourrait considérer que cela soit simplement l'acide boronique qui vienne réaliser la transmétallation entre les espèces **D** et **C**. Les calculs d'énergies relatifs ont permis d'obtenir l'énergie pour l'étape de transmétallation qui serait plus exothermique ( $\Delta G = -35,6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Ce qui donnerait un processus général moins endothermique ( $\Delta G = 1,2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). On peut imaginer que l'acide boronique vient se coordonner à l'oxygène de l'alcool lié au cuivre, ce qui permettrait de réaliser une transmétallation intramoléculaire (**Figure 150**). Pour savoir si cette hypothèse est valable, il sera nécessaire de regarder les énergies des états de transitions dans ce mécanisme.

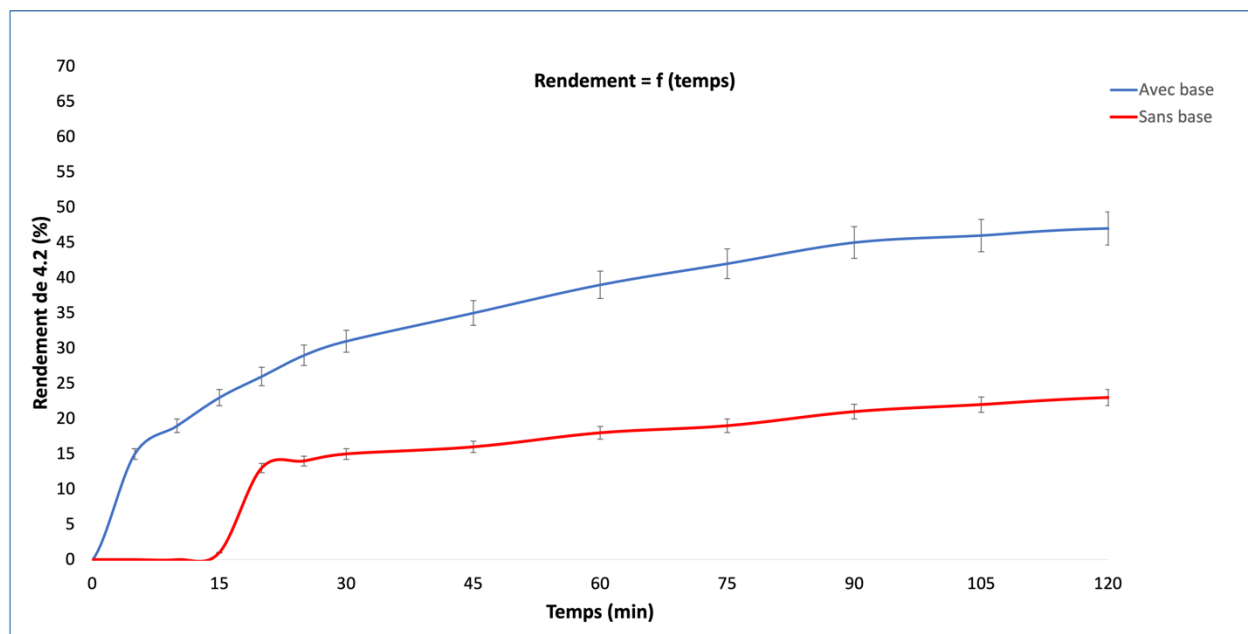


**Figure 150.** – Proposition d'un autre intermédiaire pour l'étape de transmétallation sans base externe

Cette étude du mécanisme sans base permet d'affirmer deux choses. La première est que la base améliore l'étape de transmétallation puisqu'elle permet la formation stœchiométrique du boronate dans le milieu réactionnel. Le deuxième est que **HVI-bis-Boc** est en quelque sorte responsable de l'empoisonnement de l'acide boronique, ce qui est finalement préjudiciable pour l'étape de transmétallation qui se retrouve moins favorisée.

#### 4.7.5 Comparaison de la cinétique avec et sans base

Un suivi cinétique de la réaction a été réalisé pour montrer l'importance de la base externe dans ce couplage croisé. La cinétique d'un couplage dans les conditions optimales a été comparée à un couplage sans  $\text{K}_2\text{CO}_3$  et avec un ratio **HVI-bis-Boc**/acide boronique de 1:1,3 (**Figure 151**). Les données ont été récoltées grâce à des rendements RMN  $^1\text{H}$  réalisés avec le 1,1,2,2-tétrachloroéthane toutes les 5 minutes pendant les 30 premières minutes, puis toutes les 15 minutes.



**Figure 151.** – Suivi cinétique de la réaction de couplage avec  $K_2CO_3$  et sans base externe

On remarque qu'un rendement de presque 20% pour le composé **4.2** est obtenu en 10 minutes avec la base tandis que le produit **4.2** ne s'est toujours pas formé en l'absence de base. La réaction sans base nécessite un temps d'induction de 15 minutes avant de voir la *N*-aryldihydroxylamine se former. Par la suite, le rendement augmente lentement pour atteindre les 25% qu'après un temps de réaction de 16 heures. Tandis que ce rendement est atteint en seulement 25 minutes en présence de  $K_2CO_3$ . Cette expérience est une indication supplémentaire que la base est responsable de l'amélioration de l'étape de transmétallation et donc de la réaction de couplage.

## 4.8 Conclusions

Les travaux décrits dans ce chapitre permettent d'illustrer la réactivité du nouvel iode hypervalent **HVI-bis-Boc** dans un couplage croisé catalysé par un complexe de cuivre en présence d'acides boroniques. Les conditions réactionnelles optimisées ont permis d'obtenir une variété de *N,O*-bis-Boc-*N*-aryldihydroxylamines avec des rendements modérés à bons, en plus de tolérer de nombreuses fonctionnalités chimiques. De plus, ce couplage est sélectif pour les acides boroniques en présence d'un halogénure d'aryle, en plus de supporter d'autres fonctionnalités

électrophiles, comme une cétone, ce qui démontre l'orthogonalité de cette transformation par rapport à un couplage croisé classique avec une hydroxylamine nucléophile.

Le potentiel synthétique des *N,O*-bis-Boc-*N*-arylhdroxylamines a été illustré à l'aide d'une série de réactions de post-fonctionnalisation tel qu'un réarrangement de type Cope menant à l'obtention d'un 1,2-aminoalcool protégé. La déprotection sélective du Boc-carbonate par rapport au Boc-carbamate a été effectuée avec de très bons rendements, ce qui a permis diverses autres post-fonctionnalisation. Une étude mécanistique expérimentale et computationnelle a permis de proposer un cycle catalytique dans lequel la première étape est une addition oxydante du réactif électrophile **HVI-bis-Boc**.

## Chapitre 5

### Conclusions générales et perspectives

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont été consacrés au développement de nouvelles méthodologies pour la formation de liens carbone-azote. Ils ont porté sur le développement d'un procédé d'amination de mésylates en chimie en flux continu et sur celui d'un nouveau réactif d'iode hypervalent pour le transfert d'une hydroxylamine électrophile et son utilisation dans une réaction de couplage croisé

#### 5.1 Conclusions sur le projet d'amination en flux continu

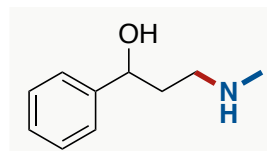
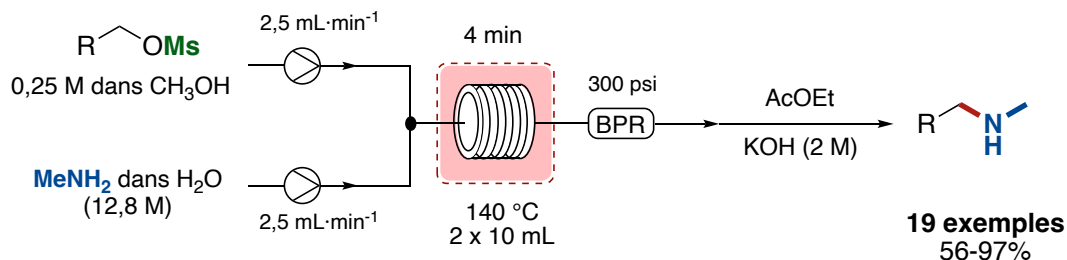
La réaction de substitution nucléophile est peut-être la façon la plus rapide de former une *N*-alkylamine. Même si *à priori* cette réaction paraît très simple, deux limitations sont très souvent rencontrées en lien avec la basicité des amines. Il s'agit de la réaction d'élimination et de la formation de sous-produits polyalkylés. La formation du produit d'élimination peut être évitée en réduisant la température, mais cela a pour conséquence d'augmenter le temps de réaction et de ce fait les chances de former des sous-produits polyalkylés. Pour pallier ces problèmes, l'utilisation de la chimie en flux continu a été une solution de choix, puisque cette technologie permet de réduire les temps de réaction grâce à l'amélioration du transfert de chaleur observé dans les tubes, ce qui a pour effet de diminuer la formation de sous-produits polyalkylés et d'élimination.

En 2018, notre groupe de recherche a développé un premier procédé en flux continu pour la synthèse de *N*-alkylamines et de *N*-alkylhydroxylamines, à partir d'halogénures d'alkyle et de solution aqueuse peu coûteuse d'ammoniac et d'hydroxylamine. Le temps de résidence pour produire ces amines est de seulement 10 minutes, et très peu, voir aucun sous-produits polyalkylés n'a été observé ni avec l'ammoniac ni avec l'hydroxylamine. Les rendements obtenus sont très bons et même excellents, et aucune purification par chromatographie n'est nécessaire pour obtenir les amines primaires formées avec l'ammoniac, seulement une trituration. Par contre, les *N*-alkylhydroxylamines devaient être purifiées par chromatographie sur gel de silice. Il y a cependant un aspect négatif à ce procédé, qui est l'utilisation d'une solution très diluée de

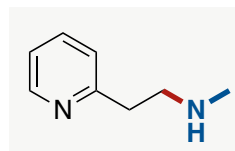
l'halogénure à 0,1 M dans le méthanol. Cela implique une faible productivité du procédé ainsi qu'une mauvaise économie d'atome à cause de l'excès d'amine de 140 ou 150 équivalents.

Les travaux de recherche effectués pendant ce doctorat ont eu pour objectif d'améliorer le procédé existant, pour avoir une transformation plus respectueuse de l'environnement, plus rapide et plus productive. Pour se faire, les halogénures d'alkyles ont été remplacés par des mésylates d'alkyles qui permettent d'améliorer, dans un premier temps, deux aspects du procédé, soit l'aspect « vert » et le temps de résidence. En effet, lorsque les mésylates sont substitués, ils rejettent la base conjuguée de l'acide méthanesulfonique, qui n'est autre qu'un solvant « vert ». De plus, les mésylates sont considérés comme de meilleurs groupements partants que les halogénures, ce qui en théorie doit améliorer la vitesse de la substitution nucléophile. C'est en effet ce qu'il s'est produit, puisque suite à l'optimisation des conditions réactionnelles, les mésylates ont permis de réduire le temps de résidence à 4 minutes au lieu de 10 min. L'utilisation de mésylate a aussi permis d'augmenter la concentration en nucléofuge jusqu'à 0,25 M, ce qui est 2,5 fois plus élevé qu'avec les halogénures d'alkyles. Aussi, l'un des problèmes observés avec les halogénures est la formation du sel d'ammonium qui nécessite des conditions très diluées pour ne pas le voir précipiter dans les tubes. Ce problème ne pourra en théorie jamais avoir lieu avec les mésylates étant donné qu'ils forment des liquides ioniques à température ambiante avec les amines. C'est d'ailleurs ce qui rend possible l'augmentation de la concentration, et de ce fait d'augmenter l'économie d'atome puisque l'excès d'amine est maintenant de 50 équivalents. Finalement, ce nucléofuge permet d'augmenter la productivité du procédé au minimum d'un facteur 2,5, ce qui était l'un des objectifs à atteindre.

Les conditions réactionnelles optimales ont finalement été développées avec une solution aqueuse de méthylamine dans le but de former des *N*-méthylamines, que l'on retrouve dans de nombreuses molécules d'intérêt. Ce procédé a permis de produire des *N*-méthylamines avec des rendements bons à excellents en seulement 4 minutes. Deux motifs intéressants ont pu être produit : le précurseur de la fluoxétine et la bétahistine qui est un médicament anti-vertige. Cette méthode ne nécessite aucune purification pour obtenir la *N*-méthylamine analytiquement pure, seule une extraction est indispensable. Si toutefois il y avait des impuretés, il est possible de les isoler sous leurs formes d'ammonium par un simple traitement acide.

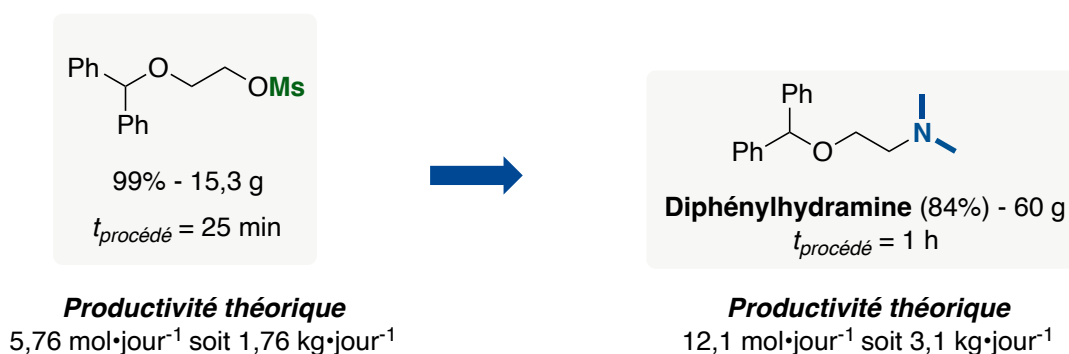


Précurseur de la  
**Fluoxétine**



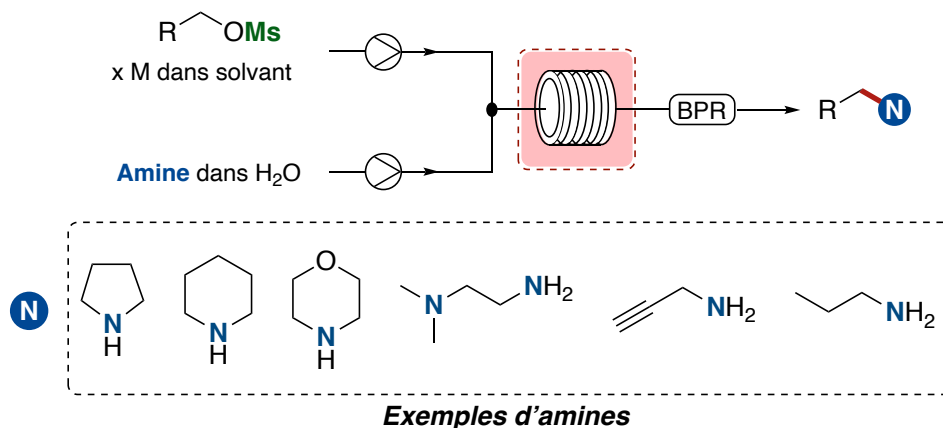
**Bétahistine**

Afin de démontrer le potentiel de ce procédé, celui-ci a été appliqué à la synthèse d'un ingrédient pharmaceutique actif, la Diphénylhydramine (Bénadryl). Une optimisation complète a spécifiquement été réalisée pour la méthylation de l'alcool ainsi que pour l'amination du méthylate. La méthylation a été optimisée avec un temps de résidence de 2,5 minutes, un rendement quantitatif et une productivité théorique de 1,76 kg·jour<sup>-1</sup>. Quant à la réaction d'amination, le temps de résidence a encore pu être diminué jusqu'à 2 minutes et le produit est obtenu avec un rendement de 84% avec une productivité théorique de 3,1 kg·jour<sup>-1</sup>. L'API a été isolé analytiquement pure après une simple extraction dans l'hexane.



## 5.2 Perspectives du projet d'amination nucléophile

Ce procédé d'amination en flux continu pourrait bénéficier de l'utilisation d'amines qui ne soient pas forcément commerciales en solution aqueuse. Le but serait de choisir n'importe quelle amine, de la diluer dans l'eau ou dans un mélange eau/solvant, puis de l'utiliser pour substituer le mésylate désiré.



La première application serait de pouvoir coupler deux molécules importantes ensemble dans le cadre d'une synthèse convergente par exemple. La seconde application serait en chimie médicinale, lorsqu'il est nécessaire d'incorporer diverses amines afin de savoir laquelle aura une activité biologique. Grâce au faible de temps de résidence, cela serait un moyen efficace d'incorporer les dérivés azotés souhaités sur un même ou plusieurs squelettes carbonés. Il pourrait aussi être envisagé d'utiliser d'autres fonctionnalités azotées moins nucléophiles, telles que les amides ou les anilines, d'autant plus que ce sont des motifs que l'on peut retrouver dans plusieurs API.

## 5.3 Conclusions sur le développement et l'utilisation du HVI-bis-Boc

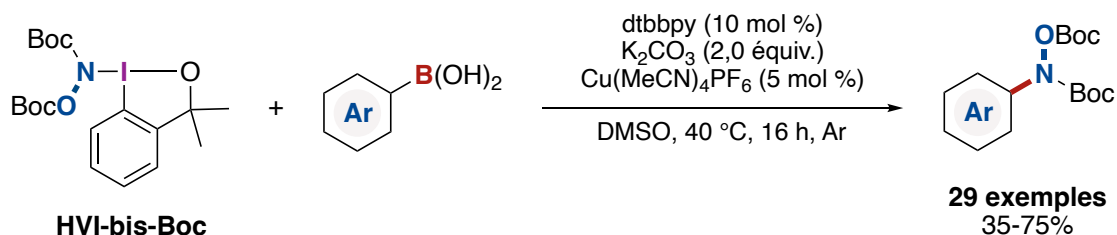
L'hydroxylamine est aujourd'hui le cœur de nombreux réactifs d'aminations électrophiles incontournables en synthèse organique, tels que les *N*-sulfonyloxycarbamate, les dioxazolones ou les oxaziridines. La réactivité de ces composés pour former des liens carbone-azote repose sur le clivage du lien N-O, ce qui permet de créer des radicaux azotés par voie photochimique ou thermique, ainsi que des nitrènes métalliques en présence de métaux de transition. L'utilisation de réactifs pour la formation d'azote électrophile permet d'avoir des transformations avec une



compatibilité fonctionnelle orthogonale à celle des substitutions nucléophiles. Toutefois, ils ne permettent pas le transfert d'une hydroxylamine électrophile à cause du clivage du lien N-O. Pourtant, une stratégie umpolung avec une hydroxylamine électrophile serait utile pour que l'insertion d'hydroxylamine puisse aussi profiter de la même compatibilité fonctionnelle que les autres amines, mais aussi pour le défi synthétique que cela représente.

Nous nous sommes donc intéressés au développement d'un tel réactif grâce à la chimie des iodes (III) hypervalents. La synthèse des iodes (III) hypervalents se fait par une réaction d'échange de ligands entre un précurseur iodé et un dérivé d'hydroxylamine nucléophile dans le cas présent. Pour l'obtenir, il a été nécessaire de tester plusieurs dérivés d'hydroxylamines protégées cycliques et acycliques avec divers précurseurs de type benziodoxolone et benziodoxole possédant des ligands acétates et chlorures. La synthèse de ces composés repose malheureusement sur de l'essai-erreur, il faut donc essayer toutes les combinaisons. Toutefois, nous avons réussi à obtenir le composé **HVI-bis-Boc**, composé d'un squelette de benziodoxole, et de la *N,O*-bis-Boc-hydroxylamine. Une étude DFT a été réalisée sur ce composé pour connaître les BDE des liens N-I et N-O puisqu'ils peuvent se cliver dans les mêmes conditions. Une différence de 23,7 kcal.mol<sup>-1</sup> entre ces liens a été calculée, ce qui est en faveur du lien hypervalent.

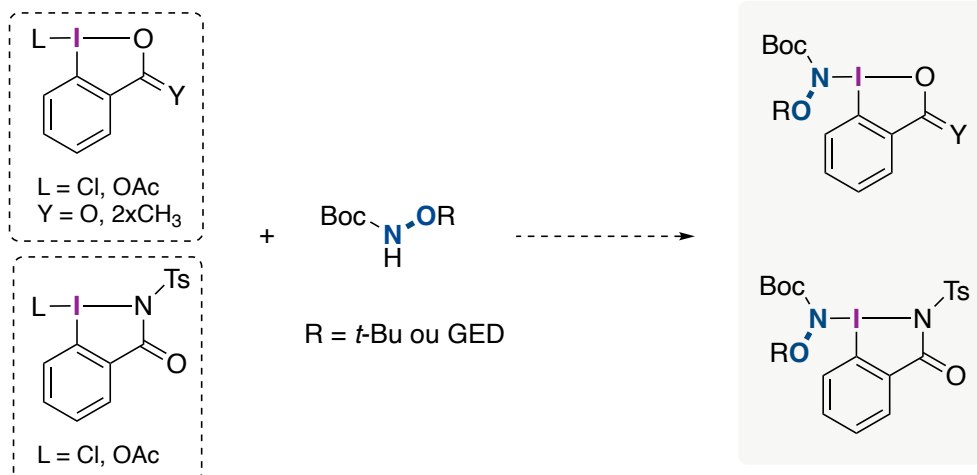
Les tests de réactivité avec ce réactif électrophile ont permis d'observer qu'il était possible d'obtenir des *N*-arylhydroxylamines *via* une réaction de couplage croisé catalysé au cuivre avec des acides boroniques. Les conditions réactionnelles optimales ont été développées suite à une optimisation de chacun des paramètres de la réaction. Ces conditions ont été appliquées à plusieurs acides boroniques fonctionnalisés qui ont permis d'accéder à une variété de *N,O*-bis-Boc-*N*-arylhydroxylamines avec des rendements modérés à bons. L'obtention des produits désirés avec des substrats possédant un halogénure ou des cétones a permis de démontrer l'orthogonalité de cette transformation par rapport aux réactions classiques de couplages croisés. De plus, le réactif **HVI-bis-Boc** a été utilisé avec succès dans le cadre de fonctionnalisations « late-stage » de molécules polyfonctionnalisées.



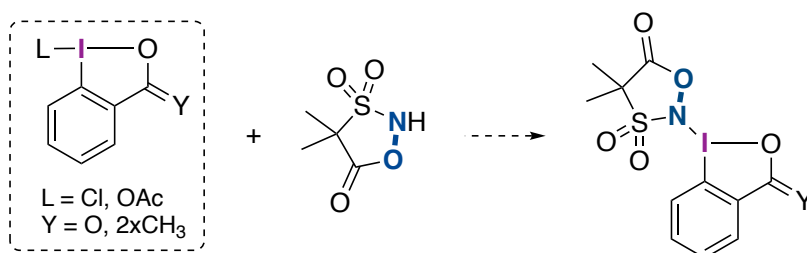
L'utilit\u00e9 synth\u00e9tique des *N,O*-bis-Boc-*N*-arylhydroxylamines a par la suite pu \u00eatre d\u00e9taill\u00e9e avec une s\u00e9rie de post-fonctionnalisations telle qu'un r\u00e9arrangement de type Cope menant \u00e0 l'obtention d'un 1,2-aminoalcool prot\u00e9g\u00e9. La d\u00e9protection s\u00e9lective du Boc-carbonate par rapport au Boc-carbamate des *N,O*-bis-Boc-*N*-arylhydroxylamines a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e avec de tr\u00e8s bons rendements. Cela a permis d'effectuer davantage de r\u00e9actions de post-fonctionnalisation pour mettre en avant le potentiel synth\u00e9tique des *N*-arylhydroxylamines. Finalement, le m\u00e9canisme de la r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9 gr\u00e2ce \u00e0 des \u00e9tudes computationnelles et exp\u00e9rimentales mettant en \u00e9vidence que le r\u00e9actif transf\u00e9rant une hydroxylamine \u00e9lectrophile \u00e9tait capable de r\u00e9aliser une addition oxydante sur un complexe de cuivre. Nous avons aussi analys\u00e9 la formation d'une esp\u00e8ce zwitterionique r\u00e9sultant de la complexation entre le r\u00e9actif **HVI-bis-Boc** avec un acide boronique, qui pourrait \u00eatre \u00e0 l'origine du fonctionnement d'un m\u00e9canisme sans base. En effet, ce zwitterion pourrait \u00eatre responsable de l'\u00e9tape de transm\u00e9tallation dans un m\u00e9canisme sans base externe.

#### 5.4 Perspectives du projet d'amination \u00e9lectrophile

La premi\u00e8re perspective relative \u00e0 ce projet concerne la synth\u00e8se d'iode (III) hypervalent. La synth\u00e8se du **HVI-bis-Boc** est une grande avanc\u00e9e pour le transfert d'hydroxylamine \u00e9lectrophile. Cependant, la pr\u00e9sence du groupement \u00e9lectroattracteur sur l'oxyg\u00e8ne a tendance \u00e0 fragiliser le lien N-O, mais aussi d'emp\u00eacher la cr\u00e9ation d'un radical azot\u00e9 stable, ce qui serait une grande nouveaut\u00e9 puisqu'il n'existe pas de preuve de radicaux hydroxylamines en catalyse organom\u00e9tallique ou photochimique. Le but serait d'\u00e9tudier plus en profondeur la formation d'un iode (III) hypervalent poss\u00e9dant une hydroxylamine avec un groupement \u00e9lectrodonneur sur la partie oxyg\u00e9n\u00e9e, tel qu'un *tert*-butyle ou un m\u00e9thyle. Un groupement \u00e9lectroattracteur restera cependant install\u00e9 sur l'atome d'azote de fa\u00e7on \u00e0 pouvoir stabiliser un futur radical sur cet atome.

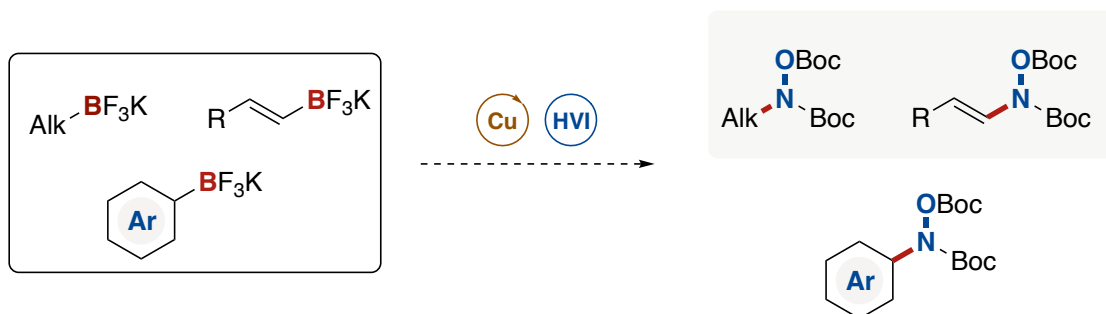


Pour se faire, on peut envisager d'autres conditions réactionnelles avec les précurseurs de type benziodoxolone et benziodoxole habituels, mais aussi avec un précurseur de type benziodazolone. Ce dernier est moins utilisé, mais offre la possibilité de former un système 3c-4e avec deux ligands azotés. Finalement, il serait intéressant d'effectuer les tests d'échange de ligands avec l'hydroxylamine protégée dans un cycle à cinq avec un sulfonyle, pour comparer sa réactivité par rapport à celle des autres hydroxylamines cycliques électrophiles. Si un iode hypervalent se forme de cette manière, la structure de l'hydroxylamine et de l'iode hypervalent pourra et devra être validée par une analyse de diffraction de rayons X.



La seconde perspective concerne l'extension du couplage croisé catalysé par un complexe de cuivre aux sels de trifluoroborate de potassium. Ces dérivés borés ont été écartés du couplage avec **HVI-bis-Boc** suite à quelques essais non concluants. Cependant, il serait intéressant de trouver des conditions réactionnelles pour ces substrats, puisque cela permettrait de diversifier les produits pouvant être obtenus à des *N*-alkylhydroxylamines et des *N*-vinylhydroxylamines. L'étude mécanistique réalisée dans cette thèse a été claire sur le fait que le **HVI-bis-Boc** est nécessaire à l'étape d'addition oxydante du cycle catalytique, ce qui permet de d'étudier plus en

profondeur l'étape de transmétallation. Cette conclusion sur le mécanisme devrait donc être d'une grande aide pour optimiser ce couplage avec les sels de trifluoroborate de potassium.



La troisième perspective concerne l'utilisation du **HVI-bis-Boc** ou d'un futur autre iode hypervalent pour réaliser l'insertion d'une hydroxylamine protégée dans un lien C-H. Ce type de méthode permet d'introduire de façon précise un atome d'azote, ici une hydroxylamine, à un endroit précis d'une molécule. C'est à l'heure actuelle l'un des outils les plus puissants et convoités pour la formation de liens carbone-azote, mais aussi l'un des plus compliqués à mettre en place.



Cette transformation est en théorie possible avec plusieurs métaux de transitions, mais le fer semble être le métal de choix comme a pu le démontrer John Hartwig dans ses travaux de C-H avec l'iode hypervalent de Zhdankin (ABX).<sup>98, 142</sup> Les premiers tests pour savoir si **HVI-bis-Boc** est en mesure de donner un produit de C-H seront effectués sur des substrats simples tels que le cymène pour obtenir une amine benzylique ou un le benzaldéhyde pour obtenir l'acide hydroxamique correspondant. Si cela donne les résultats escomptés, il sera important d'appliquer cette méthodologie à des molécules plus complexes.

## Références bibliographiques

1. Lawrence, S. A., *Amines: Synthesis, Properties and Applications*. Cambridge University Press: **2004**; p 450.
2. (a) Drapier, D.; Bentué-Ferrer, D.; Laviolle, B.; Millet, B.; Allain, H.; Bourin, M.; Reymann, J.-M. *Behav. Brain Res.* **2007**, *176*, 202-209; (b) Wenthur, C. J.; Bennett, M. R.; Lindsley, C. W. *ACS Chem. Neurosci.* **2013**, *5*, 14-23.
3. Pinzon, R. T.; Sanyasi, R. D. L. R. *Asian J. Pharm. Pharmacol.* **2018**, *4*, 6-12.
4. Sneader, W. *Drug News Perspect.* **2001**, *14*, 491-494.
5. Rascol, O.; Hauser, R. A.; Stocchi, F.; Fitzner-Attas, C. J.; Sidi, Y.; Abler, V.; Olanow, C. W.; Investigators, A. F. U. *Mov. Disord.* **2016**, *31*, 1489-1496.
6. Zhou, Z.; Zhen, J.; Karpowich, N. K.; Law, C. J.; Reith, M. E.; Wang, D. N. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2009**, *16*, 652-657.
7. Amano, Y.; Tanabe, E.; Yamaguchi, T. *Bioorganic. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2310-2317.
8. David, S. E.; Timmins, P.; Conway, B. R. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **2012**, *38*, 93-103.
9. Brotzel, F.; Chu, Y. C.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3679-3688.
10. Amara, N.; Mashiach, R.; Amar, D.; Krief, P.; Spieser, S. A. H.; Bottomley, M. J.; Aharoni, A.; Meijler, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10610-10619.
11. Wang, X.; Chen, J.; Wang, W.; Jaunarajs, A.; Wang, X. *Bioorganic. Med. Chem.* **2019**, *27*, 115095.
12. Gabriel, S. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* **1887**, *20*, 2224-2236.
13. Gibson, M. S.; Bradshaw, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 919-930.

14. Du, Y.; Ling, H.; zhang, M.; Shen, J.; Li, Q. *Bioorganic. Med. Chem.* **2015**, *23*, 4891-4898.
15. Afanasyev, O. I.; Kuchuk, E.; Usanov, D. L.; Chusov, D. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 11857-11911.
16. Dangerfield, E. M.; Plunkett, C. H.; Win-Mason, A. L.; Stocker, B. L.; Timmer, M. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5470-5477.
17. Patil, P.; Pansare, P.; Jagtap, A.; Krishnamurthy, D. An Improved Process for the Preparation of Pramipexole Dihydro-chloride Monohydrate. WO Patent WO2015155704A1, 2015.
18. (a) Brooks, P. R.; Caron, S.; Coe, J. W.; Ng, K. K.; Singer, R. A.; Vazquez, E.; Vetelino, M. G.; Watson, H. H.; Whritenour, D. C.; Wirtz, M. C. *Synthesis.* **2004**, *2004*, 1755-1758; (b) Coe, J. W.; Brooks, P. R. P. Aryl Fused Azapolycyclic Compounds. U.S. Patent 6,410,550, 2002.
19. Orlandi, M.; Brenna, D.; Harms, R.; Jost, S.; Benaglia, M. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *22*, 430-445.
20. Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T. Process for producing optically active amino alcohols and intermediates therefore. US2003171592A1, 2003.
21. Hutchings, M.; Wirth, T. *Synlett.* **2016**, *27*, 1832-1835.
22. Huang, X.; Seid, M.; Keillor, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7495-7496.
23. (a) Ghosh, A. K.; Brindisi, M.; Sarkar, A. *ChemMedChem.* **2018**, *13*, 2351-2373; (b) Ghosh, A. K.; Sarkar, A.; Brindisi, M. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2006-2027.
24. Thomas, M.; Alsarraf, J.; Araji, N.; Tranoy-Opalinski, I.; Renoux, B.; Papot, S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5420-5427.
25. Xia, Y.; Kozikowski, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4116-4117.
26. Reux, B.; Weber, V.; Galmier, M.-J.; Borel, M.; Madesclaire, M.; Madelmont, J.-C.; Debiton, E.; Coudert, P. *Bioorganic. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5004-5020.

27. Zhang, J.; Lu, D.; Li, A.; Yang, J.; Wang, S. *Tetrahedron. Lett.* **2014**, *55*, 94-97.
28. Mukherjee, P.; Li, H.; Sevrioukova, I.; Chreifi, G.; Martásek, P.; Roman, L. J.; Poulos, T. L.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 1067-1088.
29. Kirk, R.; Ratcliffe, A.; Noonan, G.; Uosis-Martin, M.; Lyth, D.; Bardell-Cox, O.; Massam, J.; Schofield, P.; Hindley, S.; Jones, D. R.; Maclean, J.; Smith, A.; Savage, V.; Mohamed, S.; Charrier, C.; Salisbury, A. M.; Moyo, E.; Metzger, R.; Chalam-Judge, N.; Cheung, J.; Stokes, N. R.; Best, S.; Craighead, M.; Armer, R.; Huxley, A. *RSC Medicinal Chemistry.* **2020**, *11*, 1366-1378.
30. (a) Guidi, M.; Seeberger, P. H.; Gilmore, K. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8910-8932; (b) Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796-11893.
31. Carter, C. F.; Lange, H.; Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Wittkamp, B.; Goode, J. G.; Gaunt, N. L. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 393-404.
32. Foley, D. A.; Doecke, C. W.; Buser, J. Y.; Merritt, J. M.; Murphy, L.; Kissane, M.; Collins, S. G.; Maguire, A. R.; Kaerner, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9630-9640.
33. Britton, J.; Raston, C. L. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1250-1271.
34. Bedore, M. W.; Zaborenko, N.; Jensen, K. F.; Jamison, T. F. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 432-440.
35. Lehmann, H. *Green. Chem.* **2017**, *19*, 1449-1453.
36. Yasukouchi, H.; Nishiyama, A.; Mitsuda, M. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 247-251.
37. (a) Kockinger, M.; Hone, C. A.; Kappe, C. O. *Org Lett.* **2019**, *21*, 5326-5330; (b) Acke, D. R. J.; Stevens, C. V. *Green. Chem.* **2007**, *9*.

38. (a) Gutmann, B.; Roduit, J. P.; Roberge, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7101-7105; (b) Razzaq, T.; Kappe, C. O. *Asian. J. Chem.* **2010**, *5*, 1274-1289.
39. Newman, S. G.; Jensen, K. F. *Green. Chem.* **2013**, *15*.
40. Audubert, C.; Gamboa Marin, O. J.; Lebel, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6294-6297.
41. (a) Anderson, W. K.; Milowsky, A. S. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2241-2249; (b) Letellier, M.; McPhee, D. J.; Griller, D. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1975-1978.
42. Audubert, C.; Bouchard, A.; Mathieu, G.; Lebel, H. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14203-14209.
43. Friderichs, E.; Christoph, T.; Buschmann, H., Analgesics and Antipyretics. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2007.
44. Hansen, T.; Vermeeren, P.; Bickelhaupt, F. M.; Hamlin, T. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 20840-20848.
45. Nigst, T. A.; Antipova, A.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8142-8155.
46. Staszak, M. A.; Doecke, C. W. *Tetrahedron. Lett.* **1994**, *35*, 6021-6024.
47. (a) Boularot, A.; Giglione, C.; Petit, S.; Duroc, Y.; Alves de Sousa, R.; Larue, V.; Cresteil, T.; Dardel, F.; Artaud, I.; Meinnel, T. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 10-20; (b) Peng, H.; Cheng, Y.; Ni, N.; Li, M.; Choudhary, G.; Chou, H. T.; Lu, C. D.; Tai, P. C.; Wang, B. *ChemMedChem.* **2009**, *4*, 1457-1468; (c) Brown, A. R.; Uyeda, C.; Brotherton, C. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6747-6749; (d) Jiang, B.; Huang, X.; Yao, H.; Jiang, J.; Wu, X.; Jiang, S.; Wang, Q.; Lu, T.; Xu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2114-2127; (e) Wang, H.; Yang, J. C.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8428-8431; (f) Sun, H. B.; Gong, L.; Tian, Y. B.; Wu, J. G.; Zhang, X.; Liu, J.; Fu, Z.; Niu, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9456-9460.
48. Giró Mañas, C.; Paddock, V. L.; Bochet, C. G.; Spivey, A. C.; White, A. J. P.; Mann, I.; Oppolzer, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5176-5178.



49. Still, I. W. J.; Strautmanis, J. R. *Tetrahedron. Lett.* **1989**, *30*, 1041-1044.
50. Rahaim, R. J.; Maleczka, R. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5087-5090.
51. (a) Fensome, A.; Goldberg, J.; McComas, C. C.; Trybulski, E. J.; Woodworth, R. P.; Deecher, D. C.; Whiteside, G. T.; Zhang, P. *Bioorganic. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1555-1558; (b) Jiang, Z.; Wang, Y.; Wang, W.; Wang, S.; Xu, B.; Fan, G.; Dong, G.; Liu, Y.; Yao, J.; Miao, Z.; Zhang, W.; Sheng, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64*, 16-22; (c) Kelly, P. M.; Bright, S. A.; Fayne, D.; Pollock, J. K.; Zisterer, D. M.; Williams, D. C.; Meegan, M. J. *Bioorganic. Med. Chem.* **2016**, *24*, 4075-4099; (d) Xu, J.; Xie, X.; Ye, N.; Zou, J.; Chen, H.; White, M. A.; Shi, P. Y.; Zhou, J. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 7941-7960; (e) Aoun, S.; Sierocki, P.; Lebreton, J.; Mathé-Allainmat, M. *Synthesis.* **2019**, *51*, 3556-3566.
52. (a) Ismaiel, A. M.; Gad, L. M.; Ghareib, S. A.; Bamanie, F. H.; Moustafa, M. A. *Med. Chem. Res.* **2009**, *18*, 745-757; (b) Soubhye, J.; Prévost, M.; Van Antwerpen, P.; Zouaoui Boudjeltia, K.; Rousseau, A.; Furtmüller, P. G.; Obinger, C.; Vanhaeverbeek, M.; Ducobu, J.; Nève, J.; Gelbcke, M.; Dufrasne, F. o. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8747-8759; (c) Valente, S.; Tomassi, S.; Tempera, G.; Saccoccio, S.; Agostinelli, E.; Mai, A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8228-8232; (d) Fair, R. J.; McCoy, L. S.; Hensler, M. E.; Aguilar, B.; Nizet, V.; Tor, Y. *ChemMedChem.* **2014**, *9*, 2164-2171; (e) Koukal, P.; Hájíček, J.; Gupta, S.; Hudlický, T. *ChemistrySelect.* **2017**, *2*, 7783-7786; (f) Dawidowski, M.; Kalel, V. C.; Napolitano, V.; Fino, R.; Schorpp, K.; Emmanouilidis, L.; Lenhart, D.; Ostertag, M.; Kaiser, M.; Kolonko, M.; Tippler, B.; Schliebs, W.; Dubin, G.; Mäser, P.; Tetko, I. V.; Hadian, K.; Plettenburg, O.; Erdmann, R.; Sattler, M.; Popowicz, G. M. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 847-879.
53. Adamo, A.; Beingessner, R. L.; Behnam, M.; Chen, J.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F.; Monbaliu, J.-C. M.; Myerson, A. S.; Revalor, E. M.; Snead, D. R.; Stelzer, T.; Weeranoppanant, N.; Wong, S. Y.; Zhang, P. *Science.* **2016**, *352*, 61-67.
54. Ahmed-Omer, B.; Sanderson, A. *J. Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3854-3862.

55. (a) Kotoku, N.; Fujioka, S.; Nakata, C.; Yamada, M.; Sumii, Y.; Kawachi, T.; Arai, M.; Kobayashi, M. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 6673-6678; (b) Ito, S.; Terasaka, T.; Zenkoh, T.; Matsuda, H.; Hayashida, H.; Nagata, H.; Imamura, Y.; Kobayashi, M.; Takeuchi, M.; Ohta, M. *Bioorganic. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1194-1197; (c) Zeng, J.; Sun, G.; Yao, W.; Zhu, Y.; Wang, R.; Cai, L.; Liu, K.; Zhang, Q.; Liu, X. W.; Wan, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5227-5231.
56. D. Gernon, M.; Wu, M.; Buszta, T.; Janney, P. *Green. Chem.* **1999**, *1*, 127-140.
57. Kahraman, M.; Govek, S. P.; Nagasawa, J. Y.; Lai, A.; Bonnefous, C.; Douglas, K.; Sensintaffar, J.; Liu, N.; Lee, K.; Aparicio, A.; Kaufman, J.; Qian, J.; Shao, G.; Prudente, R.; Joseph, J. D.; Darimont, B.; Brigham, D.; Heyman, R.; Rix, P. J.; Hager, J. H.; Smith, N. D. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 50-55.
58. Brasholz, M.; Macdonald, J. M.; Saubern, S.; Ryan, J. H.; Holmes, A. B. *Chemistry*. **2010**, *16*, 11471-11480.
59. K. Kashani, S.; Sullivan, R. J.; Andersen, M.; Newman, S. G. *Green. Chem.* **2018**, *20*, 1748-1753.
60. Lai, C.; Mathieu, G.; Gabrielli Tabarez, L. P.; Lebel, H. *Chem. Eu. J.* **2019**, *25*, 9423-9426.
61. Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; Robert McElroy, C.; Sherwood, J. *Sustain. Chem. Process.* **2016**, *4*.
62. Webb, D.; Jamison, T. F. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675-680.
63. Snead, D. R.; Jamison, T. F. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2822-2827.
64. (a) Azek, E.; Khalifa, M.; Bartholomeus, J.; Ernzerhof, M.; Lebel, H. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 718-729; (b) Lebel, H.; Piras, H.; Bartholomeus, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7300-7304; (c) Lebel, H.; Spitz, C.; Leogane, O.; Trudel, C.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460-5463; (d) Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-14199.

65. (a) Andreea, S.; Schmitz, E. *Synthesis*. **1991**, *5*, 327-341; (b) Williamson, K. S.; Michaelis, D. J.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8016-8036.
66. van Vliet, K. M.; de Bruin, B. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 4751-4769.
67. Kovacic, P.; Lowery, M. K.; Field, K. W. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 639-665.
68. O'Neil, L. G.; Bower, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 25640-25666.
69. Pratley, C.; Fenner, S.; Murphy, J. A. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 8181-8260.
70. Gao, Y.; Li, H.; Zhao, Y.; Hu, X. Q. *Chem. Commun.* **2023**.
71. Courtois, B. *Annali di Chimica*. **1813**, *88*, 304.
72. Willgerodt, C. J. *J. Prakt. Chem.* **1886**, *33*, 154-160.
73. Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123-1178.
74. Perkins, C. W.; Martin, J. C.; Arduengo, A. J.; Lau, W.; Alegria, A.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753-7759.
75. Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328-3435.
76. Zhdankin, V. V., *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure and Synthetic Application of Polyvalent Iodine Compounds*. Johan Wiley & Sons Ltd: New York, **2014**.
77. Powell, W. H. *Pure & Appl. Chem.* **1984**, *56*, 769-778.
78. Musher, J. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 54-68.
79. Hach, R. J.; Rundle, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4321-4324.
80. Pimentel, G. C. *J. Chem. Phys.* **1951**, *19*, 446-448.
81. Ochiai, M., *Hypervalent Iodine Chemistry : Modern Developments in Organic Synthesis (ed. T. Wirth), Topics in Current Chemistry*. Springer Verlag: Berlin, **2013**; Vol. 224, p 5.

82. Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 244-250.
83. Ochiai, M., *Organic Synthesis Using Hypervalent Organoiodanes in Chemistry of Hypervalent Compounds* (ed. K. Akiba). Wiley-VCH: New York, **1999**.
84. Ochiai, M.; Takeuchi, Y.; Katayama, T.; Sueda, T.; Miyamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12244-12245.
85. Moriarty, R. M.; Vaid, R. K.; Duncan, M. P.; Ochiai, M.; Inenaga, M.; Nagao\*, Y. *Tetrahedron. Lett.* **1988**, *29*, 6913-6916.
86. Loudon, G. M.; Radhakrishna, A. S.; Almond, M. R.; Blodgett, J. K.; Boutin, R. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4272-4276.
87. Zhang, B.; Li, X.; Guo, B.; Du, Y. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 14119-14136.
88. Yang, J.-D.; Li, M.; Xue, X.-S. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 359-363.
89. Luo, Y.-R., *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*. Taylor & Francis Group: Boca Raton, **2007**.
90. Wang, X.; Studer, A. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1712-1724.
91. Matsumoto, A.; Lee, H.-J.; Maruoka, K. *The Chemical Record.* **2020**, *n/a*.
92. Chen, C.; Wang, X.; Yang, T. *Frontiers in Chemistry.* **2020**, *8*.
93. Magnus, P.; Hulme, C.; Weber, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4501-4502.
94. Kita, Y.; Tohma, H.; Inagaki, M.; Hatanaka, K.; Yakura, T. *Tetrahedron. Lett.* **1991**, *32*, 4321-4324.
95. Zhdankin, V. V.; Kuehl, C. J.; Krasutsky, A. P.; Formanek, M. S.; Bolz, J. T. *Tetrahedron. Lett.* **1994**, *35*, 9677-9680.

96. Alazet, S.; Preindl, J.; Simonet-Davin, R.; Nicolai, S.; Nanchen, A.; Meyer, T.; Waser, J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12334-12356.
97. Zhdankin, V. V.; Krasutsky, A. P.; Kuehl, C. J.; Simonsen, A. J.; Woodward, J. K.; Mismash, B.; Bolz, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5192-5197.
98. Sharma, A.; Hartwig, J. F. *Nature.* **2015**, *517*, 600-604.
99. Day, C. S.; Fawcett, A.; Chatterjee, R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 16184-16196.
100. Rabet, P. T. G.; Fumagalli, G.; Boyd, S.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1646-1649.
101. Shen, K.; Wang, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13110-13116.
102. Alazet, S.; Le Vaillant, F.; Nicolai, S.; Courant, T.; Waser, J. *Eur. J. Chem.* **2017**, *23*, 9501-9504.
103. Vita, M. V.; Waser, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3246-3249.
104. Kiyokawa, K.; Okumatsu, D.; Minakata, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8907-8911.
105. Liu, S.; Yu, Y.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1947-1950.
106. Yoshimura, A.; Koski, S. R.; Fuchs, J. M.; Saito, A.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. *Chemistry.* **2015**, *21*, 5328-5331.
107. Hu, Y.; Zheng, S.; Fan, W.; Yuan, W. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4701-4707.
108. Lan, T.; Qin, H.; Chen, W.; Liu, W.; Chen, C. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 357-360.
109. Poeira, D. L.; Negrao, A. C. R.; Faustino, H.; Coelho, J. A. S.; Gomes, C. S. B.; Gois, P. M. P.; Marques, M. M. B. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 776-781.
110. Borrel, J.; Waser, J. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 142-146.

111. Lucchetti, N.; Tkacheva, A.; Fantasia, S.; Muñiz, K. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3889-3893.
112. Fernández González, D.; Brand, J. P.; Mondière, R.; Waser, J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1631-1639.
113. Dragan, A.; Jones, D. H.; Kennedy, A. R.; Tomkinson, N. C. O. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3086-3089.
114. Shao, X.; Wang, X.; Yang, T.; Lu, L.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3457-3460.
115. Staszak, M. A.; Doecke, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7043-7044.
116. Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564-12649.
117. Yang, Q.; Zhao, Y.; Ma, D. *Org. Process. Res. Dev.* **2022**, *26*, 1690-1750.
118. (a) Chen, J. Q.; Li, J. H.; Dong, Z. B. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3311-3331; (b) West, M. J.; Fyfe, J. W. B.; Vantourout, J. C.; Watson, A. J. B. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 12491-12523.
119. Zhang, Z.; Yu, Y.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3005-3008.
120. Cheng, J.; Zhou, C.; Yang, D.; Jia, X.; Zhang, L. *Synlett.* **2009**, *2009*, 3198-3200.
121. Banjo, S.; Nakasuji, E.; Meguro, T.; Sato, T.; Chida, N. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 7941-7947.
122. Adegboyega, A. K.; Son, J. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4925-4929.
123. Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1547-1550.
124. Porzelle, A.; Woodrow, M. D.; Tomkinson, N. C. O. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1492-1495.
125. Murugan, E.; Siva, A. *Synthesis.* **2005**, *2005*, 2022-2028.
126. (a) Chatterjee, A.; Bhattacharya, P. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 345-348; (b) Young, I. S.; Williams, J. L.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 953-955.

127. Porzelle, A.; Woodrow, M. D.; Tomkinson, N. C. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 5135-5143.
128. Lobo, A. M.; Prabhakar, S. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 547-552.
129. (a) Porzelle, A.; Woodrow, M. D.; Tomkinson, N. C. O. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 233-236; (b) Jones, K. L.; Porzelle, A.; Hall, A.; Woodrow, M. D.; Tomkinson, N. C. O. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 797-800.
130. Sipos, G.; Drinkel, E. E.; Dorta, R. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3834-3860.
131. (a) Ma, R.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3202-3205; (b) Delcamp, J. H.; Gormisky, P. E.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8460-8463; (c) Fraunhoffer, K. J.; Narayanasamy, P.; Sirois, L. E.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9032-9033.
132. Hardouin Duparc, V.; Bano, G. L.; Schaper, F. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7308-7325.
133. Porzelle, A.; Woodrow, M. D.; Tomkinson, N. C. O. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 812-815.
134. Porzelle, A.; Woodrow, M. D.; Tomkinson, N. C. O. *Synlett.* **2009**, *2009*, 798-802.
135. Yuan, H.; Guo, L.; Liu, F.; Miao, Z.; Feng, L.; Gao, H. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3906-3912.
136. Robinson, B. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373-401.
137. Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689-6690.
138. Jiang, X. Y.; Qing, F. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14177-14180.
139. Williams, P. J. H.; Boustead, G. A.; Heard, D. E.; Seakins, P. W.; Rickard, A. R.; Chechik, V. J. *Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 15969-15976.
140. Hermanek, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 325-362.
141. Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899-926.

142. Karimov, R. R.; Sharma, A.; Hartwig, J. F. *ACS Central Science*. **2016**, *2*, 715-724.



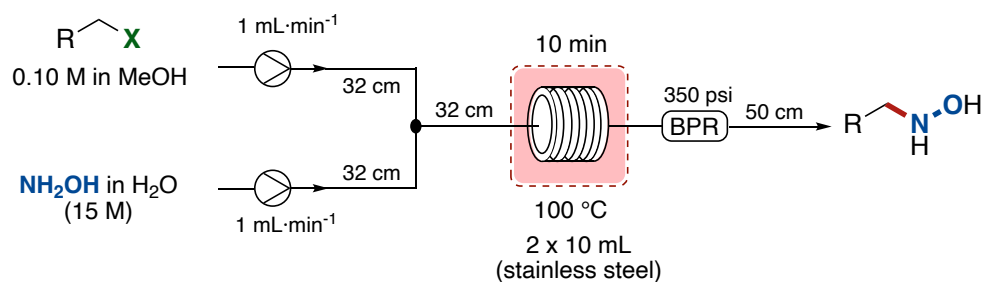
## Experimental Section

### General information

Commercially available reagents were used without further purification, unless otherwise noted. Dichloromethane, diethyl ether, tetrahydrofuran and acetonitrile were purified and collected under argon using a Solvent Purification System. Dichloroethane was distilled from CaH<sub>2</sub>. DMSO was obtained from a Sigma-Aldrich (sure-seal<sup>®</sup> bottle) and used as received. All other solvents were ACS grade and were used without further purification unless otherwise noted. Analytical thin-layer chromatography was performed using 0.25 mm silica gel 60-F plated. Visualization of the developed chromatogram was performed by UV absorbance, cerium ammonium molybdate or aqueous potassium permanganate. Flash chromatography was performed using silica gel (230-400 mesh) with the indicated solvent system. Infrared spectra are reported in wavenumbers (cm<sup>-1</sup>). Only most relevant frequencies are reported. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F, <sup>11</sup>B NMR were collected with either Bruker AVANCE-400Neo or AVANCE-500 spectrometers and processed using Topspin. <sup>1</sup>H NMR chemical shifts are given in ppm with respect to solvent residual peak (CDCl<sub>3</sub> δ 7.26 ppm; DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 2.5 ppm; Acetone-*d*<sub>6</sub> δ 2.05 ppm). <sup>13</sup>C <sup>37b</sup> shifts are given in ppm with respect to (CDCl<sub>3</sub> δ 77.16 ppm; DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 39.52 ppm; Acetone-*d*<sub>6</sub> δ 29.84 ppm). Multiplicities are described as s = singlet, br(s) = broad singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet, sext = sextuplet, sept = septuplet, dd = doublet of doublets, td = triplet of doublets, m = multiplet. Coupling constant are in Hertz (Hz). When ambiguous, proton and carbon assignments were established through COSY, HSQC, and/or DEPT experiments. All NMR yields were determined using quantitative <sup>1</sup>H NMR spectra with 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard with a 10-sec relaxation time. High-resolution mass spectra analysis was performed by the Centre Régional de Spéctroscopie de Masse de l'Université de Montréal. Continuous flow experiments were run on the Vapourtec R- Series flow system (R2+ pump and R4 heating module) using 0.5 mL injection loop, a 10 mL stainless steel (SS) or PFA reactor coil (1/16" o.d. × 0.04" i.d. tubing), and a spring back- pressure regulator.

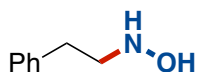
## Experimental Section of Chapter 1

### General Procedure A for the Amination of Alkyl Halides with Hydroxylamine in Continuous Flow



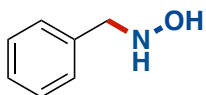
Amination reactions were performed in a Vapourtec R-series continuous flow system equipped with two high-temperature tube reactors (10 mL, stainless steel, 1 mm i.d.). A solution of halide (0.10 M in MeOH) was prepared in a 25 mL volumetric flask. The solution of halide (0.10 M, 1.0 mmol, 10 mL) and hydroxylamine in water (15 M, 150 mmol, 10 mL) were pumped with two separate pumps at equal flow (1 mL·min<sup>-1</sup>) and directed into two successive 10 mL stainless steel reactors heated at 100 °C, after being combined with a T-mixer. After exiting the second flow reactor, the combined reaction stream passed through a back-pressure regulator (350 psi) before being collected. The collected mixture was then treated with sat. NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) and extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography furnished the desired product.

## Characterization data for *N*-alkylhydroxylamines



***N*-Phenethylhydroxylamine (1.5).** The title compound was prepared from (2-bromoethyl)benzene (1.0 mmol, 0.10 M in MeOH) according to the general procedure **A**, with a residence time of 10 min. The desired *N*-alkylhydroxylamine was obtained as a white solid (137 mg, >99 %) after purification by flash chromatography using Hexane/EtOAc 8:2 then 0:100.  $R_f$  0.26 (Hexane/EtOAc 4:6); **mp** 83-85 °C;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.29 (m, 2H, ArH), 7.23-7.20 (m, 3H, ArH), 5.67 (brs, 2H, NHOH), 3.19 (t,  $J = 7.06$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2.88 (t,  $J = 7.06$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NHOH}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.4, 128.9, 128.7, 126.4, 55.1, 33.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3262, 2906, 2828, 1634, 1012, 695, 459, 436, 421; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}$  138.0913, found 138.0917.

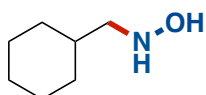
***N*-Phenethylhydroxylamine (1.5).** The title compound was prepared from (2-iodoethyl)benzene (1.0 mmol, 0.10 M in MeOH) according to the general procedure **A**, with a residence time of 10 min. The desired *N*-alkylhydroxylamine was obtained as a white solid (121 mg, 88 %) after purification by flash chromatography using Hexane/EtOAc 8:2 then 0:100.  $R_f$  0.26 (Hexane/EtOAc 4:6); **mp** 83-85 °C;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.29 (m, 2H, ArH), 7.23-7.20 (m, 3H, ArH), 5.67 (br(s), 2H, NHOH), 3.19 (t,  $J = 7.06$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2.88 (t,  $J = 7.06$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NHOH}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.4, 128.9, 128.7, 126.4, 55.1, 33.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3262, 2906, 2828, 1634, 1012, 695, 459, 436, 421; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}$  138.0913, found 138.0917.



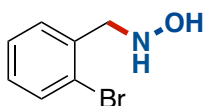
***N*-Benzylhydroxylamine (1.6).** The title compound was prepared from (bromomethyl)benzene (1.0 mmol, 0.10 M in MeOH) according to the general procedure **A**, with a residence time of 10 min. The desired *N*-alkylhydroxylamine was obtained as an off-white solid (94 mg, 76%) after purification by flash chromatography using Hexane/EtOAc 5:5 then 0:100.  $R_f$  0.37 (Hexane/EtOAc

5:5); **mp** 55-56 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31 (m, 5H, ArH), 5.90 (br(s), 2H, NHOH), 3.99 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.1, 129.3, 128.6, 127.8, 58.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3257, 2911, 2864, 2359, 1454, 1018, 746, 696, 491; **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>NO 124.0756, found 124.0755.

***N*-Benzylhydroxylamine (1.10).** The title compound was prepared from (chloromethyl)benzene (1.0 mmol, 0.10 M in MeOH) according to the general procedure **A**, with a residence time of 10 min. The desired *N*-alkylhydroxylamine was obtained as an off-white solid (79.6 mg, 65%) after purification by flash chromatography using Hexane/EtOAc 5:5 then 0:100. **R<sub>f</sub>** 0.37 (Hexane/EtOAc 5:5); **mp** 55-56 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (m, 5H, ArH), 5.90 (br(s), 2H, NHOH), 3.99 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.1, 129.3, 128.6, 127.8, 58.3; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3257, 2911, 2864, 2359, 1454, 1018, 746, 696, 491; **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>NO 124.0756, found 124.0755.

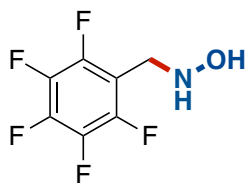


***N*-(Cyclohexylmethyl)hydroxylamine (1.7).** The title compound was prepared from (bromomethyl)cyclohexane (1.0 mmol, 0.10 M in NMP) according to the general procedure **A**, with a residence time of 10 min. The desired *N*-alkylhydroxylamine was obtained as a white solid (92 mg, 71%) after purification by flash chromatography using Hexane/EtOAc 8:2 then 0:100. **R<sub>f</sub>** 0.32 (Hexane/EtOAc 5:5); **mp** 59-60 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.91 (br(s), 2H, NHOH), 2.78 (d, *J* = 6.50 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NHOH), 1.78-1.63 (m, 5H, CH<sub>2</sub>), 1.62-1.53 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1.3-1.13 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 0.97-0.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 60.5, 35.2, 31.3, 26.5, 25.9; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3251, 3224, 3159, 2915, 2848, 2361, 2342, 1445, 1027, 958; **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>NO 130.1226; found 130.1230.

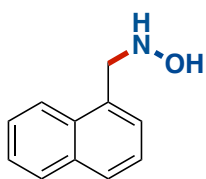


***N*-(2-Bromobenzyl)hydroxylamine (1.8).** The title compound was prepared from 1-bromo-2-(bromomethyl)benzene (1.0 mmol, 0.10 M in MeOH) according to the general procedure **A**, with

a residence time of 10 min. The desired *N*-alkylhydroxylamine was obtained as a white solid (173 mg, 86%) after purification by flash chromatography using Hexane/EtOAc 7:3 then 0:100.  $R_f$  0.37 (Hexane/EtOAc 6:4); **mp** 79-81°C;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (dd,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H, ArH), 7.38 (dd,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H, ArH), 7.28 (dt,  $J = 7.7$  Hz, 1.6 Hz, 2H, ArH), 7.16 (dt,  $J_{\text{H-H}} = 7.6, 1.2$  Hz, 2H, ArH), 5.71 (br(s), 2H, NHOH), 4.12 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NHOH}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.4, 128.9, 128.7, 126.4, 55.1, 33.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3260, 2921, 1470, 1439, 1024, 749; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrNO}$  201.9862, found 201.9869.

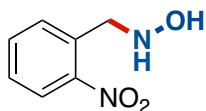


***N*-((Perfluorophenyl)methyl)hydroxylamine (1.9).** The title compound was prepared from 1-(bromomethyl)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzene (1.0 mmol, 0.10 M in MeOH) according to the general procedure **A**, with a residence time of 10 min. The desired *N*-alkylhydroxylamine was obtained as a white solid (206 mg, 97%) after purification by flash chromatography using Hexane/EtOAc 0:100.  $R_f$  0.37 (Hexane/EtOAc 6:4); **mp** 111-113°C.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.87 (br(s), 1H, NHOH), 5.39 (br(s), 1H, NHOH), 4.16 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NHOH}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.7 (dm,  $J = 248$  Hz), 140.9 (dm,  $J = 249$  Hz), 137.4 (dm,  $J = 250$  Hz), 110.8 (td,  $J = 14, 3.0$  Hz), 45.0;  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -144.8-144.9 (m), -156.1 (t,  $J = 21$  Hz), -163.5-163.7 (m); **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3268, 3252, 3186, 2904, 2361, 1505, 1123, 1020, 926; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_5\text{NO}$  214.0285; found 214.0295.

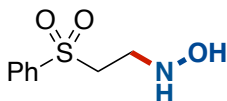


***N*-((Naphthalen-1-yl)methyl)hydroxylamine (1.11).** The title compound was prepared from 1-(chloromethyl)naphthalene (1.0 mmol, 0.10 M in MeOH) according to the general procedure **A**, with a residence time of 10 min. The desired *N*-alkylhydroxylamine was obtained as an off white

solid (120.4 mg, 70 %) after purification by flash chromatography using Hexane/EtOAc 7:3 then 0:100.  $R_f$  0.4 (Hexane/EtOAc 5:5); **mp** 80-83 °C (lit. 82-85 °C);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (d,  $J = 8.30$  Hz, 1H, ArH), 7.87-7.85 (m, 1H, ArH), 7.80 (dd,  $J = 7.2, 2.1$  Hz, 1H, ArH), 7.55-7.48 (m, 2H, ArH), 7.45-7.41 (m, 2H, ArH), 5.98 (br(s), 2H, NHOH), 4.44 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NHOH}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  133.9, 132.5, 132.1, 128.8, 128.6, 128, 126.4, 125.9, 125.4, 123.7, 55.8; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3255, 3046, 2873, 1510, 1007, 792, 774; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}$  174.0913, found 174.0921.

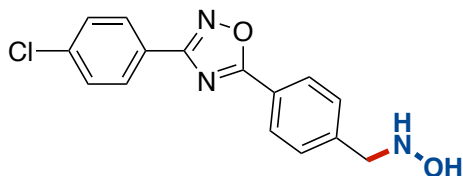


**N-(2-Nitrobenzyl)hydroxylamine (1.12).** The title compound was prepared from 1-(chloromethyl)-2-nitrobenzene (1.0 mmol, 0.10 M in MeOH) according to general procedure **A**, with a residence time of 10 min. The desired *N*-alkylhydroxylamine was obtained as a pale-yellow solid (118 mg, 71%) after purification by flash chromatography using hexane/EtOAc 7:3 then 0:100.  $R_f$  0.37 (Hexane/EtOAc 5:5); **mp** 66-67 °C;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (dd,  $J = 8.2, 1.1$  Hz, 1H, ArH), 7.62-7.55 (m, 2H, ArH), 7.47-7.44 (m, 1H, ArH), 6.28 (br(s), 2H, NHOH), 4.27 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NHOH}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.5, 133.3, 133.1, 132.6, 128.8, 125.0, 55.1; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3271, 2941, 2878, 2360, 2342, 1519, 1242, 1018, 729; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$  169.0609; found 169.06016.



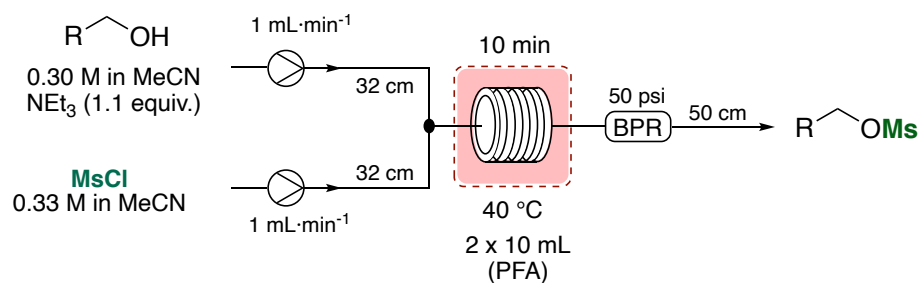
**N-(2-(Phenylsulfonyl)ethyl)hydroxylamine (1.13).** The title compound was prepared from 2-chloroethylphenyl sulfone (1.0 mmol, 0.10 M in MeOH) according to the general procedure **A**, with a residence time of 10 min. The desired *N*-alkylhydroxylamine was obtained as a white solid (100 mg, 50 %) after purification by flash chromatography using Hexane/EtOAc 7:3 then 0:100.  $R_f$  0.35 (Hexane/EtOAc 2:8); **mp** 68-70 °C;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (m, 2H, ArH), 7.67 (m, 1H, ArH), 7.58 (m, 2H, ArH), 5.68 (br(s), 2H, NHOH), 2.43 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{PhSO}_2\text{CH}_2$ ), 3.33 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NHOH}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.3, 134.1, 129.5, 128.1, 53.2, 47.4; **FTIR**

( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3277, 1446, 1286, 1142, 1085, 1039, 733, 688, 577, 534; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}$  202.0532, found 202.0527.



***N*-(4-(3-(4-Chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzyl)hydroxylamine (1.14)**. The title compound was prepared from 5-(4-(chloromethyl)phenyl)-3-(4-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazole (1.0 mmol, 0.10 M in MeOH:THF (1:5)) according to the general procedure **A**, with a residence time of 10 min. The desired *N*-alkylhydroxylamine was obtained as a white solid (240 mg, 80%) after purification by flash chromatography using Hexane/EtOAc 6:4 then 0:100.  $R_f$  0.35 (Hexane/EtOAc 2:8), **mp** 165-167 °C;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 8.10 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.67 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.64 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.36 (br(s), 1H, NHOH), 6.27 (br(s), 1H, NHOH), 3.99 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NHOH}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.4, 145.0, 141.6, 140.2, 138.1, 136.7, 110.8, 45.0; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3267, 2359, 2341, 1636, 1414, 1367, 1354, 1013, 757; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}_2$  302.0690, found 302.0696.

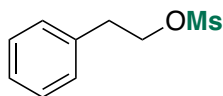
## General Procedure B for the Preparation of Alkyl Mesylates in Continuous Flow



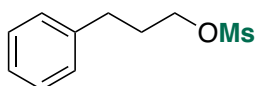
*NB.* The continuous flow system was flushed with anhydrous acetonitrile prior to run the reaction. A solution of the alcohol (3.0 mmol) and NEt<sub>3</sub> (460 μL, 3.3 mmol) in anhydrous MeCN (0.30 M), and a solution of Mesyl chloride (255 μL, 3.3 mmol) in anhydrous MeCN (0.33 M) were independently prepared in two 10 mL volumetric flasks. These stock solutions (5 mL, 1.50 mmol of alcohol; 1.65 mmol of NEt<sub>3</sub> and 5 mL, 1.65 mmol MsCl) were pumped using the bottle reagent mode at 1 mL·min<sup>-1</sup> (total flow rate is 2 mL·min<sup>-1</sup>), combined in a T-mixer and injected into two successive 10 mL PFA reactors heated at 40 °C. Upon exiting the second flow reactor, the combined reactor stream passed a back-pressure regulator (50 psi) before being collected into a 100 mL opened flask (process time: 20 min). After all reagents were pumped, the system was purged with MeCN until collection volume was reached ( $V_{\text{collection}} = 24 \text{ mL}$ ). Sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> was added, followed by EtOAc. The two layers were separated, and the organic layer was washed with brine, then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was passed through a pad of silica gel to afford the corresponding pure mesylate.



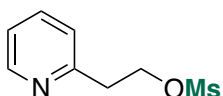
## Characterization data for alkyl mesylates



**Phenethyl methanesulfonate (1.19).** The title compound was prepared according to the general procedure **B** from 2-phenylethanol (180  $\mu$ L, 1.5 mmol) and was obtained as a light-yellow liquid (255 mg, 85%) after purification by flash chromatography on silica gel using Hexane/EtOAc (7:3).  $R_f$  0.28 (Hexane/EtOAc 7:3);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.33 (m, 2H, ArH), 7.30-7.25 (m, 3H, ArH), 4.42 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 3.06 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2.83 (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.3, 128.9, 128.6, 126.9, 70.4, 37.1, 35.5.

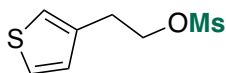


**3-Phenylpropyl methanesulfonate (1.20).** The title compound was prepared according to the general procedure **B** from 3-phenyl-1-propanol (204  $\mu$ L, 1.5 mmol) and was obtained as a light-yellow liquid (257 mg, 80%) after purification by flash chromatography on silica gel using Hexane/EtOAc (7:3).  $R_f$  0.36 (Hexane/EtOAc 7:3);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.29 (m, 2H, ArH), 7.23-7.19 (m, 3H, ArH), 4.22 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 2.98 (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 2.75 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2.11 (qn,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.3, 128.6, 128.5, 126.3, 69.2, 37.3, 31.6, 30.7.

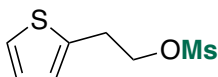


**2-(Pyridin-2-yl)ethyl methanesulfonate (1.21).** The title compound was prepared according to the general procedure **B** from 2-pyridineethanol (169  $\mu$ L, 1.5 mmol) and was obtained as an orange liquid (302 mg, 100%) after purification by flash chromatography on silica gel using Hexane/EtOAc (5:5).  $R_f$  0.20 (Hexane/EtOAc 5:5);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50-8.49 (m, 1H, ArH), 7.60-7.56 (m, 1H, ArH), 7.18-7.11 (m, 2H, ArH), 4.62-4.58 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 3.18-3.14 (m,

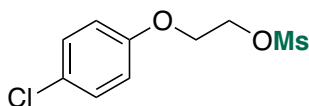
2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.84 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.5, 149.4, 136.6, 123.9, 122.1, 69.1, 37.4, 36.1.



**2-(Thiophen-3-yl)ethyl methanesulfonate (1.22).** The title compound was prepared according to the general procedure **B** from 3-thiopheneethanol (166 μL, 1.5 mmol) and was obtained as a light-orange liquid (282 mg, 91%) after purification by flash chromatography on silica gel using Hexane/EtOAc (7:3). *R<sub>f</sub>* 0.28 (Hexane/EtOAc 7:3); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.27 (m, 1H, ArH), 7.08-7.07 (m, 1H, ArH), 6.99-6.97 (m, 1H, ArH), 4.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OMs), 3.97 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.86 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.5, 128.1, 126.0, 122.3, 69.8, 37.1, 30.0; FTIR (cm<sup>-1</sup>)(neat) 2931, 1439, 1380, 1247, 1116, 1034, 849, 821, 689; HRMS (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>NaO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> 228.9963 found 228.9963.

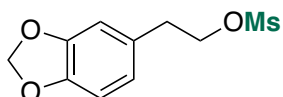


**2-(Thiophen-2-yl)ethyl methanesulfonate (1.23).** The title compound was prepared according to the general procedure **B** from 2-thiopheneethanol (167 μL, 1.5 mmol) and was obtained as a light-yellow liquid (282 mg, 90%) after purification by flash chromatography on silica gel using Hexane/EtOAc (7:3). *R<sub>f</sub>* 0.28 (Hexane/EtOAc 8:2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19-7.17 (m, 1H, ArH), 6.96-6.94 (m, 1H, ArH), 6.91-6.90 (m, 1H, ArH), 4.39 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OMs), 3.25 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.90 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.2, 127.1, 126.2, 124.5, 69.9, 37.2, 29.7.

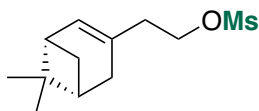


**2-(4-Chlorophenoxy)ethyl methanesulfonate (1.24).** The title compound was prepared according to the general procedure **B** from 2-(4-chlorophenoxy)ethan-1-ol (259 mg, 1.5 mmol) and was

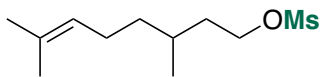
obtained as a white crystalline solid (271 mg, 72%) after purification by flash chromatography on silica gel using Hexane/EtOAc (7:3).  $R_f$  0.29 (Hexane/EtOAc 7:3); mp 76-77 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25-7.23 (m, 2H, ArH), 6.83-6.81(m, 2H, ArH), 4.55-4.53 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 4.21-4.19 (m, 2H,  $\text{PhOCH}_2$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.7, 129.6, 126.6, 115.9, 67.8, 66.2, 37.8; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ )(neat) 1595, 1489, 1452, 1343, 1243, 1169, 1030, 968, 811, 527; HRMS (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClNaO}_4\text{S}$  272.9958 found 272.9957.



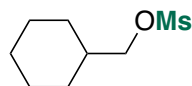
**2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl methanesulfonate (1.25).** The title compound was prepared according to the general procedure **B** from 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethan-1-ol (249 mg, 1.5 mmol) and was obtained as a yellow liquid (293 mg, 80%) after purification by flash chromatography on silica gel using Hexane/EtOAc (7:3).  $R_f$  0.5 (Hexane/EtOAc 6:4);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.76-6.66 (m, 3H, ArH), 5.92 (s, 2H, ArH), 4.35 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 2.95 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2.89 (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.9, 146.7, 130.0, 122.1, 109.4, 108.5, 101.1, 70.5, 37.4, 35.4.



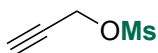
**2-((1R,5S)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)ethyl methanesulfonate (1.26).** The title compound was prepared according to the general procedure **B** from (1R)-(-)-Nopol (258  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) and was obtained as a light-yellow liquid (279 mg, 76%) after purification by flash chromatography on silica gel using Hexane/EtOAc (7:3).  $R_f$  0.28 (Hexane/EtOAc 7:3);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.33 (s, 1H, C=CH), 4.21-4.17 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 2.97 (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 2.41-2.33 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 2.27-2.15 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.07-2.01 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.26 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.13 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 0.81 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.6, 120.0, 68.0, 45.6, 40.6, 38.1, 37.5, 36.4, 31.6, 31.4, 26.3, 21.2.



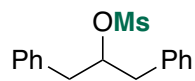
**3,7-Dimethyloct-6-en-1-yl methanesulfonate (1.27).** The title compound was prepared according to the general procedure **B** from (+/-) Citronellol (274  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) and was obtained as a colorless liquid (264 mg, 75%) after purification by flash chromatography on silica gel using Hexane/EtOAc (7:3).  $R_f$  0.4 (Hexane/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.07-5.04 (m, 1H, C=CH), 4.29-4.19 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 2.98 (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 2.01-1.91 (m, 2H, C=CH $\text{CH}_2$ ), 1.82-1.74 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OMs}$ ), 1.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.62-1.48 (m + s, 5H,  $\text{CH}_2+\text{CH}_3$ ), 1.38-1.29 (m, 1H, CH), 1.23-1.14 (m, 1H, CH), 0.91 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131.6, 124.3, 68.6, 37.4, 36.9, 35.9, 29.0, 25.8, 25.3, 19.2, 15.7.



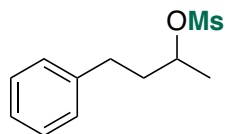
**Cyclohexylmethyl methanesulfonate (1.28).** The title compound was prepared according to the general procedure **B** from cyclohexylmethyl alcohol (185  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) and was obtained as a colorless liquid (262 mg, 91%) after purification by flash chromatography on silica gel using Hexane/EtOAc (8:2).  $R_f$  0.35 (Hexane/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.97 (d,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 2.95 (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 1.72-1.66 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.24-1.11 (m, 3H,  $\text{CH}+\text{CH}_2$ ), 1.01-0.95 (m, 2H, CH);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  75.0, 37.4, 37.1, 29.1, 26.1, 25.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ )(neat) 2925, 2853, 1450, 1347, 1170, 967, 936, 830, 519; **HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NaO}_3\text{S}$  215.0151 found 215.0711.



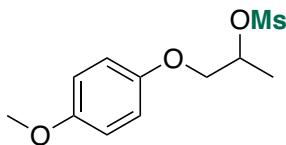
**Prop-2-yn-1-yl methanesulfonate (1.29).** The title compound was prepared according to the general procedure **B** from propargyl alcohol (87.3  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) and was obtained as a colorless liquid (291 mg, 95%) after purification by flash chromatography on silica gel using Hexane/EtOAc (7:3).  $R_f$  0.21 (Hexane/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.82 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 3.10 (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 2.70 (s, 1H, CH alkyne);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  78.0, 75.8, 75.3, 39.0.



**1,3-Diphenylpropan-2-yl methanesulfonate (1.30).** The title compound was prepared according to the general procedure **B** from 1,3-diphenylpropan-2-ol (318 mg, 1.5 mmol) and was obtained as a white solid (327 mg, 75%) after purification by flash chromatography on silica gel using Hexane/EtOAc (7:3).  $R_f$  0.53 (Hexane/EtOAc 7:3); **Mp** 76 °C;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.22 (m, 10H, ArH), 4.91 (qn,  $J = 6.6$  Hz, 1H, CHOMs), 3.01 (d,  $J = 6.6$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{CHOMs}$ ), 2.17 (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.7, 129.8, 128.8, 127.2, 86.1, 41.2, 37.2; **FTIR** (neat) 3030, 2932, 1603, 1495, 1365, 1169, 970, 894, 689; **HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NaO}_3\text{S}$  313.0868 found 313.0872.



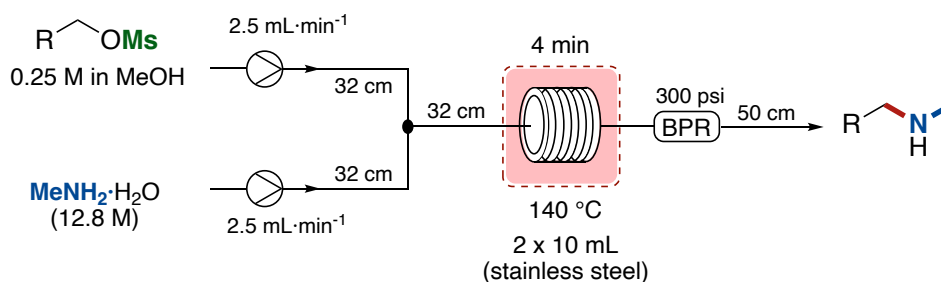
**4-Phenylbutan-2-yl methanesulfonate (1.31).** The title compound was prepared according to the general procedure **B** from 4-phenylbutan-2-ol (225 mg, 1.5 mmol) and was obtained as a colorless liquid (240 mg, 70%) after purification by flash chromatography on silica gel using Hexane/EtOAc (7:3).  $R_f$  0.57 (Hexane/EtOAc 7:3);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.26 (m, 2H, ArH), 7.22-7.19 (m, 3H, ArH), 4.84 (sext,  $J = 6.3$  Hz, 1H, CHOMs), 2.99 (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 2.82-2.65 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2.13-1.87 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.46 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.8, 128.7, 128.4, 126.3, 79.6, 38.8, 38.4, 31.5, 21.4.



**1-(4-Methoxyphenoxy)propan-2-yl methanesulfonate (1.32).** The title compound was prepared according to the general procedure **B** from 1-(4-methoxyphenoxy)propan-2-ol (273 mg, 1.5 mmol) and was obtained as a white solid (281 mg, 72%) after purification by flash chromatography on silica gel using Hexane/EtOAc (7:3).  $R_f$  0.31 (Hexane/EtOAc 7:3); **mp** 70-71 °C;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.85-6.81 (m, 4H, ArH), 5.05 (m, 1H, CHOMs), 4.04 (dd, *J* = 10.5, 7.5 Hz, 1H, PhOCH), 3.97 (dd, *J* = 10.5, 3.5 Hz, 1H, PhOCH), 3.76 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.5, 152.2, 115.6, 114.9, 77.9, 71.2, 55.8, 38.6, 18.1; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>)(neat) 2941, 1508, 1460, 1341, 1230, 1171, 1077, 975, 743, 530; **HRMS** (ESI+) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>5</sub>S 283.0610 found 283.0610.

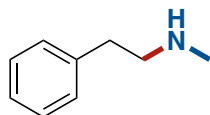
## General Procedure C for the Amination of Mesylates with Aqueous Methylamine



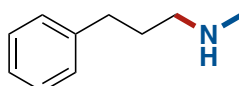
*NB.* The continuous flow system was flushed with aqueous ammonia then water prior to run the reaction.

A stock solution of the alkyl mesylate (5.00 mL, 1.25 mmol, 0.25 M in MeOH) and the aqueous methylamine solution (12.8 M, 5 mL, 51.2 mmol) were pumped using the bottle reagent mode at  $2.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  (total flow rate:  $5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ), combined in a T-mixer and injected into two successive 10 mL SS reactors heated at  $140 \text{ }^\circ\text{C}$ . Upon exiting the second flow reactor, the combined reaction stream passed a back-pressure regulator (300 psi) before being collected into a 100 mL opened flask (process time: 10 min). After all reagents were pumped, the system was purged with MeOH until collection volume was reached ( $V_{\text{collection}} = 34 \text{ mL}$ ). The solvent and the excess of aqueous methylamine were removed under reduced pressure. The crude residue was treated with aq. KOH (2 M) and extracted with EtOAc (3x). The two layers were separated, and the organic layer was washed with brine and dried over  $MgSO_4$ . The solvent was removed under reduced pressure to afford the analytically pure  $N$ -methyl secondary amine. If necessary, the  $N$ -methyl secondary amine can be isolated after treatment with HCl 4.0 M in Dioxane.

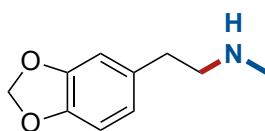
## Characterization data for *N*-methyl secondary amines



***N*-Methyl-2-phenylethan-1-amine (1.34).** The title compound was prepared according to the general procedure **C** from phenethyl methanesulfonate (**1.19**) (250 mg, 1.25 mmol, 0.25 M in MeOH or in MeCN). The desired amine was obtained as a pale-yellow liquid (152 mg, 90% (in MeOH); 149 mg, 88% (in MeCN)).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31-7.26 (m, 2H, ArH), 7.22-7.19 (m, 3H, ArH), 4.0 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.40 (br(s), 1H, NH);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.1, 128.8, 128.5, 126.2, 53.2, 36.4, 36.2.



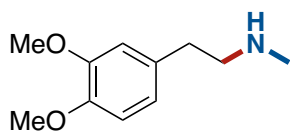
***N*-Methyl-3-phenylpropan-1-amine (1.35).** The title compound was prepared according to the general procedure **C** from 3-phenylpropyl methanesulfonate (**1.20**) (268 mg, 1.25 mmol, 0.25 M in MeOH). The desired amine was obtained as a pale-yellow liquid (159 mg, 85%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-7.25 (m, 2H, ArH), 7.19-7.15 (m, 3H, ArH), 2.65 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2.60 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NMe}$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.81 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.11 (br(s), 1H, NH);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.3, 128.5, 128.4, 125.8, 51.7, 36.6, 33.7, 31.7.



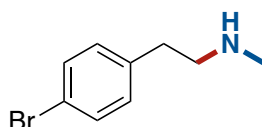
**2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-*N*-methylethan-1-amine (1.36).** The title compound was prepared according to the general procedure **C** from 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl methanesulfonate (**1.25**) (305 mg, 1.25 mmol, 0.25 M in MeOH). The desired amine was obtained as a yellow liquid (217 mg, 97%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.72-6.67 (m, 2H, ArH), 6.64-6.62 (m, 1H, ArH), 5.89 (s, 2H,  $\text{ArOCH}_2\text{OAr}$ ), 2.77 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2.69 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NMe}$ ), 2.40 (s, 3H,



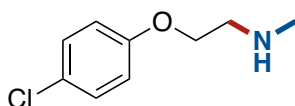
NCH<sub>3</sub>), 1.14 (br(s), 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.7, 145.9, 133.8, 121.5, 109.1, 108.2, 100.8, 53.4, 36.3, 35.9.



**2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methylethan-1-amine (1.37).** The title compound was prepared according to the general procedure **C** from 3,4-dimethoxyphenethyl methanesulfonate (325 mg, 1.25 mmol, 0.25 M in MeOH). The desired amine was obtained as a yellow liquid (220 mg, 90%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.81-6.73 (m, 3H, ArH), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.87-2.83 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2.45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.07 (br(s), 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.0, 147.6, 132.4, 120.7, 112.1, 111.4, 56.0, 55.9, 53.3, 36.3, 35.7.

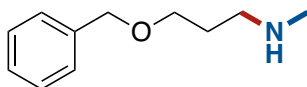


**2-(4-Bromophenyl)-N-methylethan-1-amine (1.38).** The title compound was prepared according to the general procedure **C** from 4-bromophenethylmethanesulfonate (349 mg, 1.25 mmol, 0.25 M in MeOH or in MeCN). The crude mixture was diluted in ether and treated with HCl (0.320 mL, 4.0 M in dioxane) to produce the corresponding ammonium salt. Filtration afforded the desired amine·HCl as a white solid (260 mg, 83% (in MeOH); 279 mg, 89% (in MeCN)). **Mp** 196-197 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 3.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NMe), 2.72 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 135.4, 131.9, 130.7, 120.5, 49.7, 32.8, 31.1; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>)(neat) 2935, 2779, 2712, 2451, 1591, 1481, 1445, 1073, 816; **HRMS** (ESI+) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>BrN 214.0226, found 214.0224.

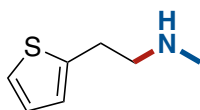


**2-(4-Chlorophenoxy)-N-methylethan-1-amine (1.39).** The title compound was prepared according to the general procedure **C** from 2-(4-chlorophenoxy)ethyl methanesulfonate (**1.24**)

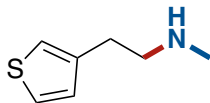
(313 mg, 1.25 mmol, 0.25 M in MeOH:THF, 1:1). The desired amine was obtained as a yellow liquid (209 mg, 90%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20 (d,  $J = 9$  Hz, 2H, ArH), 6.81 (d,  $J = 9$  Hz, 2H, ArH), 4.02 (t,  $J = 5$  Hz, 2H,  $\text{PhOCH}_2$ ), 2.95 (t,  $J = 5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NMe}$ ), 2.49 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.51 (br(s), 1H, NH);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.6, 129.4, 125.7, 115.8, 67.6, 50.8, 36.5; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ )(neat) 2932, 1596, 1489, 1282, 1239, 1092, 1040, 821, 665; **HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClNO}$  186.0680 found 186.0682.



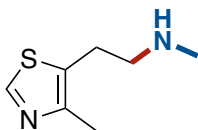
**3-(Benzyloxy)-N-methylpropan-1-amine (1.40).** The title compound was prepared according to the general procedure **C** from 3-(benzyloxy)propyl methanesulfonate (305 mg, 1.25 mmol, 0.25 in MeOH). The desired amine was obtained as a yellow liquid (199 mg, 89%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.24 (m, 5H, ArH), 4.49 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.53 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.67 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NMe}$ ), 2.41 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.79 (q,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.32 (br(s), 1H, NH);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.6, 128.4, 127.6, 127.5, 72.9, 68.9, 49.5, 36.6, 30.0; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ )(neat) 2850, 1453, 1362, 1098, 1027, 733, 695, 610; **HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}$  180.1382 found 180.1378.



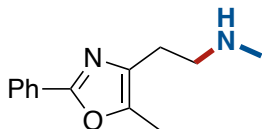
**N-Methyl-2-(thiophen-2-yl)ethan-1-amine (1.41).** The title compound was prepared according to the general procedure **C** from 2-(thiophen-2-yl)ethyl methanesulfonate (**1.23**) (258 mg, 1.25 mmol, 0.25 M in MeOH). The desired amine was obtained as a light-yellow liquid (150 mg, 85%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14-7.12 (m, 1H, ArH), 6.93-6.92 (m, 1H, ArH), 6.83-6.82 (m, 1H, ArH), 3.02 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.87 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NMe}$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.29 (br(s), 1H, NH);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.5, 149.4, 136.6, 123.9, 122.1, 69.1, 37.4, 27.1; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ )(neat) 2931, 1439, 1380, 1247, 1116, 1034, 849, 821, 689; **HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NS}$  142.0685 found 142.0681.



**N-Methyl-2-(thiophen-3-yl)ethan-1-amine (1.42).** The title compound was prepared according to the general procedure **C** from 2-(thiophen-3-yl)ethyl methanesulfonate (**1.22**) (258 mg, 1.25 mmol, 0.25 M in MeOH or in MeCN). The desired amine was obtained as an off-white semi-solid (145 mg, 82% (in MeOH), 165 mg, 92% (in MeCN)).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.14 (br(s), 1H, NH), 7.27-7.25 (m, 1H, ArH), 7.08 (s, 1H, ArH), 6.95 (d,  $J = 5$  Hz, 1H, ArH), 3.23-3.15 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 2.68 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.3, 127.7, 126.5, 122.4, 49.9, 33.2, 27.0; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ )(neat) 2931, 1439, 1380, 1247, 1116, 1034, 849, 821, 689; **HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NS}$  142.0685 found 142.0681.

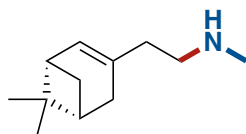


**N-Methyl-2-(4-methylthiazol-5-yl)ethan-1-amine (1.43).** The title compound was prepared according to the general procedure **C** from 2-(4-methylthiazol-5-yl)ethyl methanesulfonate (221 mg, 1.00 mmol, 0.25 M in MeCN). The desired amine was obtained as a brownish liquid (148 mg, 76%) after purification by flash chromatography on silica gel using Hexane/EtOAc (7:2) + 10% (DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  (55:45:5)).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (s, 1H,  $\text{N}=\text{CH}$ ), 2.93 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NMe}$ ), 2.82 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.39 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.08 (br(s), 1H, NH);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.5, 149.3, 129.3, 52.9, 36.4, 26.8, 15.1; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ )(neat) 2923, 1662, 1542, 1444, 1413, 1167, 1036, 840, 612; **HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NS}$  157.0794 found 157.0794.

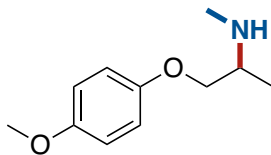


**N-Methyl-2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethan-1-amine (1.44).** The title compound was prepared according to the general **C** procedure from 2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethyl

methanesulfonate (352 mg, 1.25 mmol, 0.25 M in MeOH:THF, 1:1). The desired amine was obtained as a yellow liquid (249 mg, 92%).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97-7.96 (m, 2H, ArH), 7.43-7.37 (m, 3H, ArH), 2.91 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 2.69 (t,  $J = 7$  Hz, 2H, Ar $\text{CH}_2$ ), 2.48 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.33 (s, 3H, Ar $\text{CH}_3$ ), 2.20 (br(s), 1H, NH);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.6, 144.3, 134.3, 129.8, 128.7, 127.9, 126.0, 50.9, 36.3, 26.0, 10.3; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ )(neat) 2921, 1636, 1553, 1485, 1447, 1335, 1143, 773, 690; **HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  217.1335 found 217.1332.

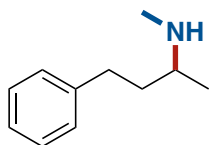


**2-((1S,5R)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-3-yl)-N-methylethan-1-amine (1.45).** The title compound was prepared according to the general procedure C from 2-((1S,5R)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-3-yl)ethyl methanesulfonate (**1.26**) (244 mg, 1.00 mmol, 0.1 M in MeOH, 10 mL) and aqueous methylamine (12.8 M, 10 mL, 128 mmol). The crude mixture was diluted in ether and treated with HCl (0.250 mL, 4.0 M in dioxane) to produce the corresponding ammonium salt. A filtration afforded the desired amine·HCl a white solid (120 mg, 56%). **Mp** 188-189 °C;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  5.45-5.43 (m, 1H, C=CH), 3.11-3.05 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.72 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.45-2.33 (m, 3H,  $\text{CH}_2+\text{CH}$ ), 2.26-2.23 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.11-2.05 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.12 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, CH), 0.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  142.8, 120.0, 47.1, 45.0, 40.1, 37.3, 32.7, 32.6, 30.9, 30.8, 25.3, 20.3; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ )(neat) 2923, 2830, 2746, 2447, 1602, 1459, 1218, 1058, 803; **HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}$  180.1746 found 180.1751.

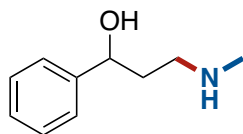


**1-(4-Methoxyphenoxy)-N-methylpropan-2-amine (1.46).** The title compound was prepared according to the general procedure from 1-(4-methoxyphenoxy)propan-2-yl methanesulfonate (**1.32**) (260 mg, 1.00 mmol, 0.1 M in MeOH, 10 mL) and aqueous methylamine (12.8 M, 10 mL, 128 mmol). The desired amine was obtained as a light-yellow liquid (137 mg, 70%) after purification by flash chromatography on silica gel using Hexane/EtOAc (7:2) + 10%

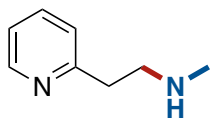
(DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (55:45:5)). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.86-6.78 (m, 4H, ArH), 4.08 (br(s), 1H, NH), 3.92-3.81 (m, 2H, PhOCH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.12-3.02 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH), 2.49 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.1, 152.8, 115.6, 114.7, 71.5, 55.8, 54.2, 32.9, 15.9; FTIR (cm<sup>-1</sup>)(neat) 2933, 1505, 1460, 1226, 1175, 1035, 926, 822, 743; HRMS (ESI+) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> 196.1332 found 196.1328.



**N-Methyl-4-phenylbutan-2-amine (1.47).** The title compound was prepared according to the general procedure from 4-phenylbutan-2-yl methanesulfonate (**1.31**) (285 mg, 1.25 mmol, 0.1 M in MeOH, 10 mL) and aqueous methylamine (12.8 M, 10 mL, 128 mmol). The crude mixture was diluted in ether and treated with HCl (0.250 mL, 4.0 M in dioxane) to produce the corresponding ammonium salt. A filtration afforded the desired amine-HCl as off-white solid (120 mg, 60%). **Mp** 86-87 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.42-7.38 (m, 2H, ArH), 7.34-7.29 (m, 3H, ArH), 3.25-3.20 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH), 2.85-2.78 (ddd, *J* = 15, 10, 5.5 Hz, 1H, PhCH), 2.73-2.65 (m, 1H, PhCH), 2.67 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.12-2.04 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1.92-1.83 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 140.8, 128.8, 128.4, 126.4, 54.8, 33.9, 30.6, 29.6, 14.9; FTIR (neat) 2964, 2928, 2789, 2721, 2458, 1591, 1426, 1181, 1047, 699; HRMS (ESI+) *m/z* [M]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N 164.1438 found 164.1437.

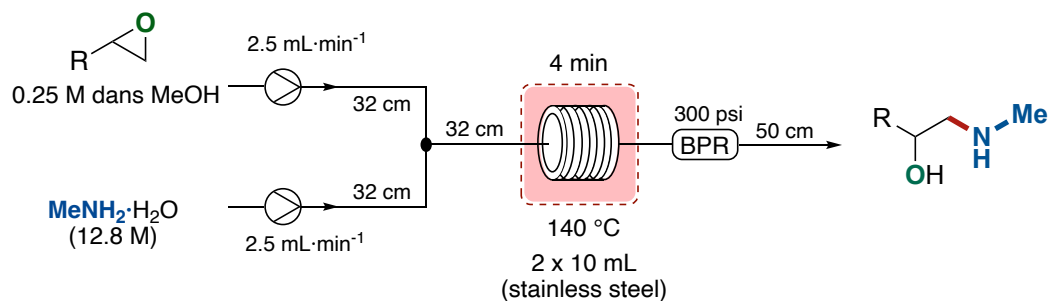


**3-(Methylamino)-1-phenylpropan-1-ol (1.48).** The title compound was prepared according to the general procedure C from 3-hydroxy-3-phenylpropyl methanesulfonate (288 mg, 1.25 mmol). The desired amine was obtained as a light-yellow liquid (165 mg, 80%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.30 (m, 4H, ArH), 7.26-7.21 (m, 1H, ArH), 4.93 (m, 1H, PhCHOH), 4.77 (br(s), 2H, OH + NH), 2.99-2.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NMe), 2.47 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.98-1.80 (m, 2H, PhCHCH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.9, 128.4, 127.1, 125.7, 74.9, 50.0, 36.5, 35.6.



**N-Methyl-2-(pyridin-2-yl)ethan-1-amine (1.49).** The title compound was prepared according to the general procedure from 2-(pyridin-2-yl)ethyl methanesulfonate (**1.21**) (252 mg, 1.25 mmol, 0.25 M in MeCN). The crude mixture was diluted in ether and treated with HCl (0.320 mL, 4.0 M in dioxane) to produce the corresponding ammonium salt. A filtration afforded the desired amine·HCl as a yellow liquid (147 mg, 68%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.75-8.73 (m, 1H, ArH), 8.58 (dt, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H, ArH), 8.04-7.97 (m, 2H, ArH), 3.54 (s, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2.80 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 150.8, 147.5, 141.6, 127.6, 126.1, 46.7, 33.0, 29.5; FTIR (cm<sup>-1</sup>)(neat) 3298, 3066, 2935, 2852, 2801, 1653, 1592, 1474, 1300, 735; HRMS (ESI+) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> 137.1073 found 137.1067.

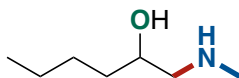
## General Procedure D for the Epoxides Ring Opening with Aqueous Methylamine



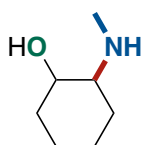
*NB.* The continuous flow system was flushed with aqueous ammonia and water, prior to run the reaction.

A stock solution of the epoxide (5.00 mL, 1.25 mmol, 0.25 M in MeOH) and the aqueous methylamine solution (12.8 M, 5 mL, 51.2 mmol) were pumped using the bottle reagent mode at 2.5 mL·min<sup>-1</sup> (total flow rate: 5 mL·min<sup>-1</sup>), combined in a T-mixer and injected into two successive 10 mL SS reactors heated at 140 °C. Upon exiting the second flow reactor, the combined reaction stream passed a back-pressure regulator (300 psi) before being collected into a 100 mL opened flask (process time: 10 min). After all reagents were pumped, the system was purged with MeOH until collection volume was reached ( $V_{\text{collection}} = 34$  mL). The solvent and the excess of aqueous methylamine were removed under reduced pressure to afford the *N*-methylamino alcohol. If necessary, the *N*-methyl secondary amine can be isolated after treatment with HCl 4.0 M in Dioxane.

## Characterization data for *N*-methylamino alcohol

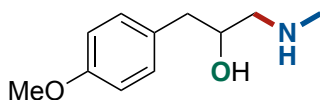


**1-(Methylamino)hexan-2-ol (1.50).** The title compound was prepared according to the general procedure **D** from 1,2-epoxyhexane (151  $\mu\text{L}$ , 1.25 mmol, 0.25 M in MeOH). The desired *N*-methylamino alcohol was obtained as a white solid (123 mg, 75%) after a few hours under high vacuum. **Mp** 32-34  $^{\circ}\text{C}$ ;  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.64-3.59 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHOH}$ ), 2.67-2.62 (m, 3H,  $\text{CH}_2 + \text{CH}$ ), 2.47-2.40 (m, 4H,  $\text{CH} + \text{NCH}_3$ ), 1.43-1.30 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 0.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ );  **$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  69.1, 57.4, 36.1, 34.9, 27.9, 22.9, 14.2; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ )(neat) 3295, 3162, 2921, 2856, 2789, 1462, 1280, 1134, 1077, 834; **HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{18}\text{NO}$  132.1382 found 132.1377.

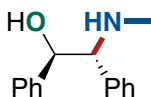


**2-(Methylamino)cyclohexan-1-ol (1.51).** The title compound was prepared according to the general procedure **D** from cyclohexene oxide (126  $\mu\text{L}$ , 1.25 mmol, 0.25 M in MeOH). The crude mixture was diluted in ether and treated with HCl (0.320 mL, 4.0 M in dioxane) to produce the corresponding ammonium salt. A filtration afforded the desired amine-HCl as a white solid (166 mg, 80%). **Mp** 113-115  $^{\circ}\text{C}$ ;  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  3.63-3.54 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.96-2.89 (m, 1H,  $\text{CHNMe}$ ), 2.72 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.19-2.03 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.83-1.73 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.42-1.31 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ );  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  70.1, 63.3, 33.4, 29.5, 25.7, 23.3, 23.2; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ )(neat) 3325, 2945, 2741, 2498, 1587, 1465, 1205, 1070; **HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}$  130.1226 found 130.1232.



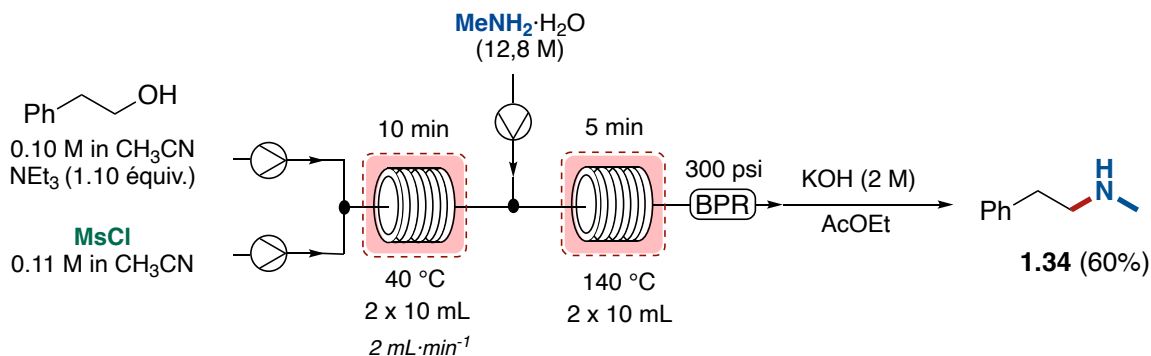


**1-(4-Methoxyphenyl)-3-(methylamino)propan-2-ol (1.52).** The title compound was prepared according to the general procedure **D** from 2-(4-methoxybenzyl)oxirane (205 mg, 1.25 mmol, 0.25 M in MeOH). The desired *N*-methylamino alcohol was obtained as a brownish off-solid (242 mg, 99%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, ArH), 6.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, ArH), 3.85-3.79 (m, 1H, CHOH), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.73-2.63 (m, 3H,  $\text{CH}_2 + \text{OH/NH}$ ), 2.61-2.45 (m, 3H,  $\text{CH}_2 + \text{OH/NH}$ ), 2.38 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.3, 130.5, 130.4, 113.9, 70.5, 56.9, 55.3, 40.9, 36.; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ )(neat) 2835, 1611, 1510, 1460, 1350, 1242, 1138, 1029, 838; **HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2$  196.1332 found 196.1326.



**(1R\*,2R\*)-2-(Methylamino)-1,2-diphenylethan-1-ol (1.53).** The title compound was prepared according to the general procedure from *trans*-stilbene oxide (245 mg, 1.25 mmol, 0.25 M in MeOH:THF, 1:1). The crude mixture was diluted in ether and treated with HCl (0.320 mL, 4.0 M in dioxane) to produce the corresponding ammonium salt. A filtration afforded the desired amine·HCl as a white solid (303 mg, 92%). **Mp** >220 °C;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.48-7.19 (m, 10H, ArH), 5.37 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H, CHOH), 4.53 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H, CHNMe), 2.61 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  138.3, 130.4, 129.6, 129.0, 128.8, 128.6, 126.4, 72.5, 67.8, 31.2; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ )(neat) 3374, 2936, 2794, 1477, 1404, 1210, 1056, 771, 698; **HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}$  228.1282 found 228.1383.

## In-Line Process to Synthesize *N*-Methyl Secondary Amine (**34**) from 2-Phenylethanol



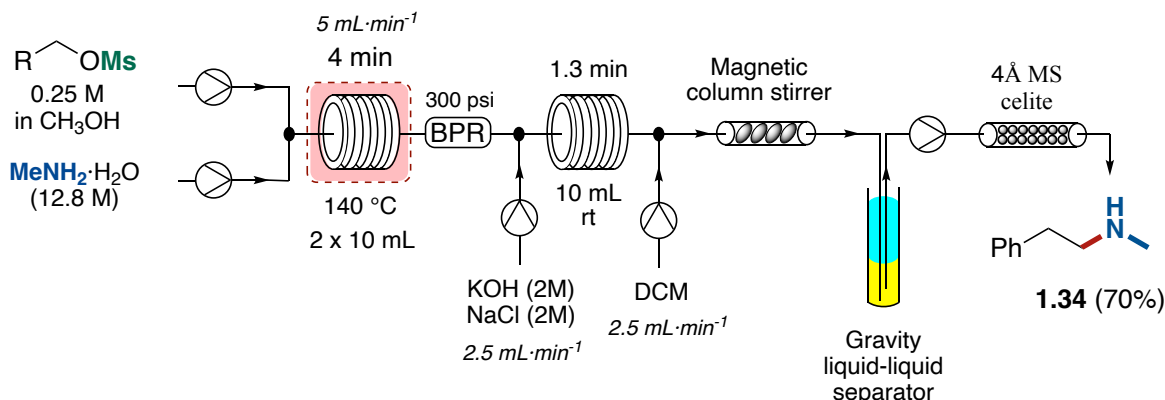
*Note: the continuous flow system was flushed with anhydrous acetonitrile before the reaction was run. Tubing lengths are the same that have been used in méthylation/amination scope. T-mixer was directly connected between the two steps.*

A solution of 2-phenylethanol (1.0 mmol) and triethylamine (153  $\mu$ L, 1.1 mmol) in anhydrous MeCN (0.10 M) and a solution of mesyl chloride (85.1  $\mu$ L, 1.1 mmol) in anhydrous MeCN (0.11 M) were independently prepared in two 10 mL volumetric flasks. These stock solutions (5 mL, 0.5 mmol of alcohol + 0.55 mmol of NEt<sub>3</sub>; 5 mL, 0.55 mmol of MsCl) were pumped using the bottle reagent mode at 1 mL·min<sup>-1</sup> (giving a total flow rate of 2 mL·min<sup>-1</sup>), combined in a T-mixer, and injected into two successive 10 mL PFA reactors heated at 40 °C. After the stream exited the second flow reactor, a stream of aqueous methylamine (22 mL, 12.8 M, 281 mmol) was pumped at 3 mL·min<sup>-1</sup> using bottle reagent mode, and these streams were combined in a second T-mixer (giving a total flow rate of 5 mL·min<sup>-1</sup>) and injected into two successive 10 mL SS reactors heated at 140 °C. Upon exiting the fourth flow reactor, the stream passed a back-pressure regulator (300 psi) before being collected in a 100 mL open flask (process time: 27 min). After all of the reagents were pumped, the system was purged with MeCN until the collection volume was reached ( $V_{\text{collection}} = 65$  mL). The solvent and the excess aqueous methylamine were removed under reduced pressure. The crude residue was treated with aqueous KOH (2 M) and extracted with EtOAc (3x). The two layers were separated, and the organic layer was washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure to afford analytically pure *N*-methyl secondary amine **1.34** (88 mg, 60%).

### *Computer information*

- Reagent A (alcohol +  $\text{NEt}_3$ ),  $V_{\text{injection}} = 5 \text{ mL}$
- Reagent B (MsCl),  $V_{\text{injection}} = 5 \text{ mL}$
- Reagent C ( $\text{MeNH}_2$ ),  $V_{\text{injection}} = 22 \text{ mL}$  - Width 2.5 / Delay 5 mL
- Divert before collection: 35 mL
- Total collection volume: 165 mL

### In-Line Workup to Synthesize *N*-Methyl Secondary Amine **1.34**



*Note: the continuous flow system was flushed with aqueous ammonia before the reaction was run. Tubing lengths are the same that have been used in amination scope.*

A stock solution of **1.19** (10.0 mL, 2.50 mmol, 0.25 M in MeOH) and the aqueous methylamine solution (10 mL, 12.8 M, 51.2 mmol) were pumped using the bottle reagent mode at 2.5 mL·min<sup>-1</sup> (giving a total flow rate of 5 mL·min<sup>-1</sup>), combined in a T-mixer, and injected into two successive 10 mL PFA reactors heated at 40 °C. Upon exiting the second flow reactor, the combined reaction stream passed a back-pressure regulator (300 psi). A continuous stream of KOH/NaCl (2 M) was pumped at 2.5 mL·min<sup>-1</sup> after the BPR in a 10 mL PFA reactor (total flow rate: 7.5 mL·min<sup>-1</sup>,  $t_R = 1.3$  min). After the stream exited the PFA reactor, a stream of DCM was pumped at 2.5 mL·min<sup>-1</sup>, and the mixture was passed through a homemade magnetic column stirrer (Volume = 12.4 mL). The stream passed through an 82 cm PFA tubing and was inserted deep into the gravity liquid-liquid separator (a graduated cylinder previously filled with 20 mL of DCM). After the organic and aqueous layers started to get separated, an Asian Syrris pump was used to pump the organic layer at 2.5 mL·min<sup>-1</sup> into a column filled with crushed 4 Å molecular sieves in Celite. A solution of the free amine was obtained in a round-bottom flask and was evaporated to afford the desired secondary amine **1.34** (237 mg, 70%).

### *Computer information*

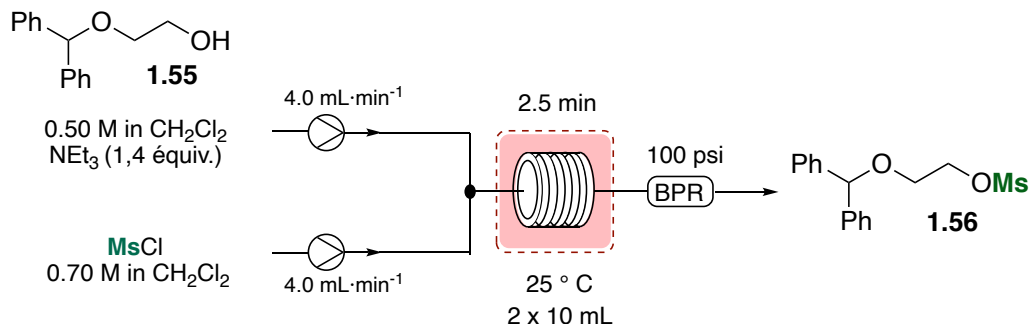
- Reagent A (Mesylate),  $V_{\text{injection}} = 10 \text{ mL}$
- Reagent B (Methylamine),  $V_{\text{injection}} = 10 \text{ mL}$
- Reagent C (KOH/NaCl (2 M)),  $V_{\text{injection}} = 16 \text{ mL}$  - Width 3.0 / Delay 8 mL
- Reagent D (DCM),  $V_{\text{injection}} = 30 \text{ mL}$  - Width 6.5 / Delay 10 mL
- Divert before collection: 34 mL
- Total collection volume: 140 mL

### **Homemade Magnetic Column Stirrer**

An Omnifit column (Volume = 12.4 mL), three round stir bars and three cross-shaped stir bars were used to assemble the homemade magnetic stirrer. The stir bars were introduced in alternation, a cross-shaped stir bar followed by a round stir bar. The column was filled with MeOH while removing air bubbles. A magnetic stir plate was used next to the column.

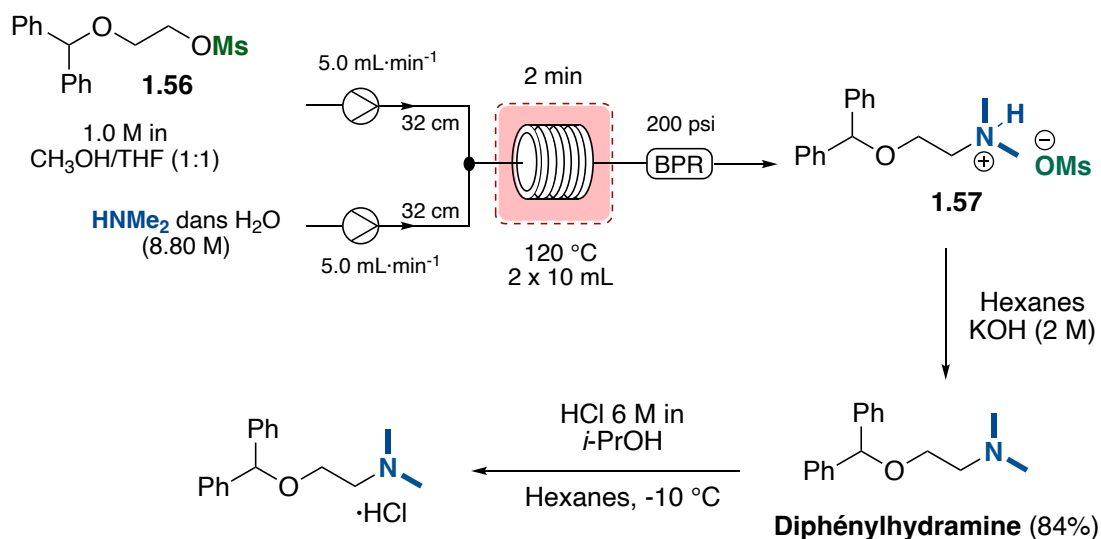


## General Large-Scale Procedure E for the Preparation of Mesylate **1.56** in Continuous Flow



A solution of the alcohol **1.55** (11.4 g, 50 mmol, 1 equiv) and NEt<sub>3</sub> (9.76 mL, 70 mmol, 1.4 equiv) in DCM (0.50 M), and a solution of Mesyl chloride (5.4 mL, 70 mmol, 1.4 equiv) in DCM (0.70 M) were independently prepared in two volumetric flasks. These stock solutions (100 mL, 50 mmol of alcohol; 70 mmol of NEt<sub>3</sub> and 100 mL, 70 mmol of MsCl) were pumped using the bottle reagent mode at 4.0 mL·min<sup>-1</sup> (total flow rate is 8.0 mL·min<sup>-1</sup>), combined in a T-mixer and injected into two successive 10 mL PFA reactors. Upon exiting the second flow reactor, the combined reactor stream passed a back-pressure regulator (100 psi) before being collected into a 500 mL opened flask (process time: 25 min). After all reagents were pumped, the system was purged with DCM until collection volume was reached ( $V_{\text{collection}} = 200$  mL). Sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> was added, followed by EtOAc. The two layers were separated, and the organic layer was washed with brine, then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure. The oil was let under air to crystallize to obtain the desired product **1.56** as a white solid (15.3 g, 99%). If necessary, the mesylate can be purified by recrystallization in *i*-PrOH.

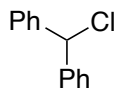
## General Large-Scale Procedure F for the Synthesis of Diphenylhydramine with Aqueous Dimethylamine



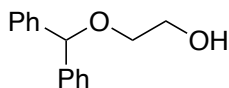
*NB.* The continuous flow system was flushed with aqueous ammonia and water, prior to run the reaction.

A stock solution of the 2-(benzhydryloxy)ethyl methanesulfonate **1.56** (280 mL, 280 mmol, 1.00 M in MeOH/THF (1:1)) and the aqueous Dimethylamine solution (8.80 M, 280 mL, 2.46 mol) were pumped using the bottle reagent mode at 5.0 mL·min<sup>-1</sup> (total flow rate: 10 mL·min<sup>-1</sup>), combined in a T-mixer and injected into two successive 10 mL PFA reactors heated at 120 °C. Upon exiting the second flow reactor, the combined reaction stream passed a back-pressure regulator (200 psi) before being collected into a 1 L opened flask (process time: 58 min). After all reagents were pumped, the system was purged with MeOH until collection volume was reached ( $V_{\text{collection}} = 560$  mL). Methanol and the excess of aqueous dimethylamine were removed under reduced pressure to afford the mesylate salt in water. The aqueous solution was treated with a 2 M KOH aqueous solution, then was extracted with Hexanes (3x) to obtain the Diphenylhydramine (84%, 60 g). If desired, the Diphenylhydramine can be isolated as HCl salt by adding a 5-6 M HCl solution in isopropanol at -10 °C in Hexanes.

## Characterization data (and batch procedure) for Diphenylhydramine Synthesis



**(Chloromethylene)dibenzene (1.54).** To a 250 mL round-bottomed flask was added Benzhydrol (30.0 g, 163 mmol, 1.00 equiv), Tetrabutylammonium bromide (5.25 g, 10 mol %) and Toluene (60 mL, 2.70 M). Then, Hydrochloric acid 37% (53.5 mL, 651 mmol, 4.0 equiv) was slowly added and the mixture was heated at 80 °C for 1-2 h. After completion, the mixture was cooled to 0 °C and H<sub>2</sub>O (40 mL) and EtOAc (120 mL) were added. The aqueous layer was extracted three times, then combined organic layers were washed with brine (1x), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and solvent was removed under reduced pressure to obtain the desired chloride as a light-yellow liquid (33.0 g, 100%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92-7.35 (m, 10H, ArH), 6.23 (s, 1H, PhCH). Data are in accordance with literature.<sup>1</sup>

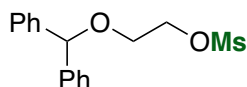


**2-(benzhydryloxy)ethan-1-ol (1.55).** To a stirred solution of NaOH (13.8 g, 345 mmol, 1.3 equiv) and Ethylene glycol (162 mL, 2.71 mol, 10 equiv) at room temperature was added dropwise a solution of **1.54** (55 g, 271 mmol, 1 equiv) in THF (220 mL, 1.25 M) over 2 h. The mixture was stirred an additional 4 h then heated at 60 °C for 30 min. The mixture was then cooled to room temperature and diluted with H<sub>2</sub>O and Et<sub>2</sub>O. The aqueous layer was extracted three times with Et<sub>2</sub>O, then combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and solvent was removed under reduced pressure. The liquid was left to crystallize in the flask and was then triturated in cold PE to obtain the desired alcohol as a white solid (59.3 g, 80%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.21 (m, 10H, ArH), 5.40 (s, 1H, PhCH), 3.78 (t, *J* = 5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.78 (t, *J* = 5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OCHPh), 2.10 (br(s), 1H, OH). Data are in accordance with literature.<sup>2</sup>

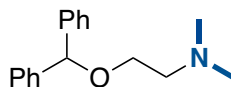
<sup>1</sup> Borukhova, S.; Noël, T.; Hessel, V. *ChemSusChem*. **2016**, *9*, 67-74.

<sup>2</sup> Maras, N.; Polanc, S.; Kočevár, M. *Org. Biomol. Chem*. **2012**, *10*, 1300-1310.





**2-(benzhydryloxy)ethyl methanesulfonate (1.56).** The title compound was prepared according to the general large-scale procedure **E**. **Mp** 43-45 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.31 (m, 8H, ArH), 7.28-7.24 (m, 2H, ArH), 5.41 (s, 1H, PhCH), 4.42 (m, 2H,  $\text{MsOCH}_2$ ), 3.74 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.99 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.5, 128.6, 127.8, 127.0, 84.3, 69.4, 66.9, 37.8; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ )(neat) 3022, 2932, 1494, 1336, 1244, 1172, 1094, 973, 701; **HRMS** (ESI+)  $m/z$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{NS}$  324.1264 found 324.1259.



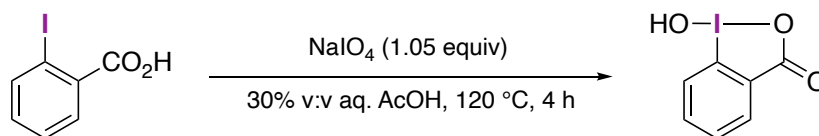
**2-(benzhydryloxy)-N,N-dimethylethan-1-amine or Diphenylhydramine.** The title compound was prepared according to the general large-scale procedure **F**.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.31 (m, 10H, ArH), 5.45 (s, 1H, PhCH), 3.68 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{MsOCH}_2$ ), 2.70 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.37 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.4, 128.5, 127.6, 127.2, 84.2, 67.6, 59.1, 46.1. Data are in accordance with the literature.<sup>3</sup>

For the HCl salt.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.7 (br(s), 1H, NH), 7.44-7.42 (m, 4H, ArH), 7.36-7.32 (m, 4H, ArH), 7.28-7.25 (m, 2H, ArH), 5.56 (s, 1H, PhCH), 3.71 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H,  $\text{MsOCH}_2$ ), 3.33 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.76 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

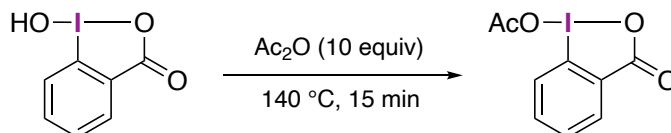
<sup>3</sup> Barragan, E. ; Bugarin, A. J. *Org. Chem.* **2017**, *82*, 1499-1506.

## Experimental Section of Chapter 3

### Procedures for the synthesis of hypervalent iodine (III) precursors (benziodoxolone)



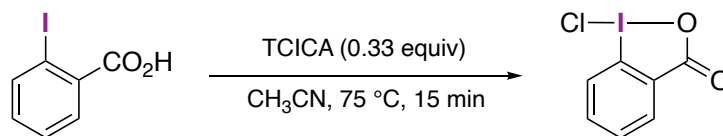
**1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-one (3.1 or HOBx).** NaIO<sub>4</sub> (3.37 g, 15.8 mmol; 1.05 equiv) and 2-iodobenzoic acid (3.67 g, 15 mmol, 1.0 equiv) were suspended in 30% (v:v) aq. AcOH (23.4 mL). The mixture was vigorously stirred and refluxed for 4 h. The reaction mixture was then diluted with cold water (60 mL) and allowed to cool to room temperature, protecting it from light. After 1 h, the crude product was collected by filtration, washed on sintered funnel with ice water (3 x 15 mL) and acetone (3 x 15 mL), and air-dried in the dark to give the pure product **3.1** (3.68 g, 93%) as a colorless solid. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.02 (br(s), 1H, OH), 7.99 (d, *J* = 8 Hz, 1H, ArH), 7.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, ArH), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 167.7, 134.4, 131.5, 131.1, 126.3, 120.4. Data are in accordance with the literature.<sup>4</sup>



**1-Acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (3.2 or AcOBx).** Acetic anhydride (6.44 mL, 68.2 mmol, 10 equiv) and **3.1** (1.50 g, 5.68 mmol, 1 equiv) were mixed and heated to reflux for 15 minutes. The resulting clear, slightly yellow solution was slowly let to warm up to room temperature and then cooled to 0 °C for 30 minutes. The white suspension was filtered, and the filtrate was again cooled to 0 °C for 30 minutes. The suspension was once again filtered and the combined two batches of solid product were washed with hexane (2 x 20 mL) and dried in vacuo to product **3.2** (1.50 g,

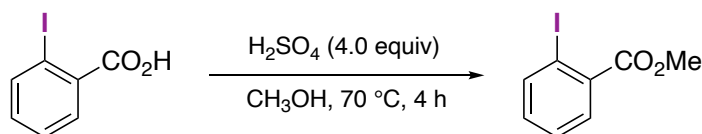
<sup>4</sup> Brand, J. P.; Charpentier, J.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9346-9349.

86%) as a white solid.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.06 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 1.2 Hz 1H, ArH), 8.04-8.00 (m, 1H, ArH), 7.86 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, ArH), 7.77 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, ArH), 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C(O)}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  172.0, 167.7, 134.5, 131.5, 131.1, 130.4, 126.3, 120.4, 21.1.



**1-chloro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one (3.3 or ClBx).** A 100 mL flask was charged with 2-iodobenzoic acid (2.50 g, 10.1 mmol, 1 equiv) and dissolved in MeCN (50 mL, 0.20 M). The mixture stirred at  $75\text{ }^\circ\text{C}$  until full dissolution was observed. A solution of TCICA (830 mg, 3.45 mmol, 0.33 equiv) in hot MeCN (6 mL) was then added to the mixture. The resulting mixture was stirred at  $75\text{ }^\circ\text{C}$  for 15 min and, while still hot, filtered through a hot sintered funnel and washed with hot MeCN. The resulting solution was concentrated under vacuum, affording **3.3** (2.07 g, 73%) as a light-yellow solid.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, ArH), 7.70 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, ArH), 7.47 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, ArH), 7.23 (dt,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H, ArH);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  168.0, 140.53, 136.8, 132.5, 130.1, 128.2, 94.1.<sup>5</sup>

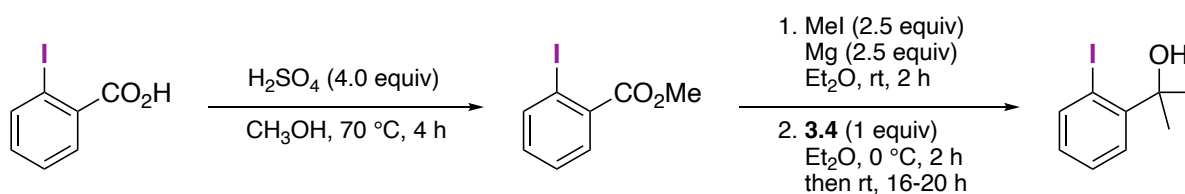
**Large-scale procedure for the synthesis of hypervalent iodine (III) precursor (with *gem*-dimethyl alcohol)**



**Methyl 2-iodobenzoate (3.4).** In a 1 L round-bottomed flask was added 2-iodobenzoic acid (37.2 g, 250 mmol, 1.00 equiv) and MeOH (375 mL, 400 mM). Then conc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (32 mL, 600 mmol, 4.00 equiv) was added dropwise to mixture which was then heated at  $70\text{ }^\circ\text{C}$  for 4 h (TLC monitoring). The flask was then cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced

<sup>5</sup> Poeira, D. L.; Macara, J.; Faustino, H.; Coelho, J. A. S.; Gois, P. M. P.; Marques, M. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 2695-2701.

pressure. The residue was diluted with EtOAc and sat. NaHCO<sub>3</sub> was slowly added while stirred until pH > 10. Aqueous phase was then extracted with EtOAc (5x) and combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O, brine then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and the solvent was evaporated under reduced pressure to yield the desired pure product as a colorless oil (98%, 38.7 g). *R*<sub>f</sub> 0.90 (Hexanes/EtOAc 7:3); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.82 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.17 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, ArH), 3.96 (s, 3H, C(O)OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 167.1, 141.4, 135.2, 132.7, 131.0, 128.0, 94.2, 52.6. Data in accordance with the literature.<sup>6</sup>

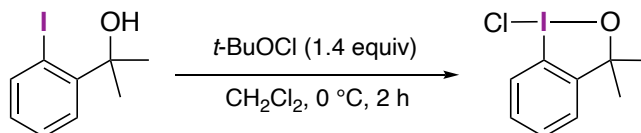


**2-(2-iodophenyl)propan-2-ol (3.5).** In a 1 L two-necked flask with an addition funnel was added Magnesium turnings (8.97 g, 369 mmol, 2.50 equiv) and the glassware was flame-dried under Argon atmosphere. Dry Et<sub>2</sub>O (300 mL) was added in the two-necked flask and the addition funnel was filled with Mel (23.0 mL, 369 mmol, 2.50 equiv) and dry Et<sub>2</sub>O (132 mL). Mel solution was added dropwise while being careful of no important reflux to occurred (an ice-bath can help to regulate the process). Grignard was then stirred at room temperature until no Magnesium remained (dark grey Grignard solution).

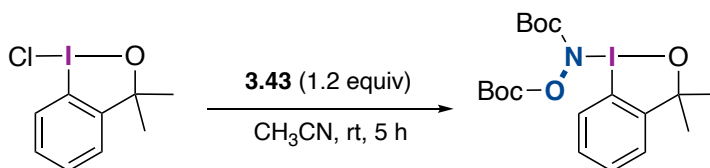
A second 3 L flask was flame-dried under Argon atmosphere and was filled with dry Et<sub>2</sub>O (300 mL) and methyl **3.4** (38.7 g, 148 mmol, 1.00 equiv). The 3 L flask was then cooled to 0 °C and the Grignard solution was cannulated over 2 h to the ester. The yellow solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 16-20 h. After completion, the content of the flask was subjected to reverse quench in an iced sat. NH<sub>4</sub>Cl solution. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x), organic layers were combined and washed with H<sub>2</sub>O, brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated. The solvent was removed under reduced pressure to yield an orange yellow-orange oil (32.0 g, 83%). The crude product was used without further purification. *R*<sub>f</sub> 0.45

<sup>6</sup> Gianni, J.; Pirovano, V.; Abbiati, G., *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3213–3219.

(Hexanes/EtOAc 7:3);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.96 (dd,  $J = 7.8, 1.3$  Hz, 1H, ArH), 7.62 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H, ArH), 7.32 (dt,  $J = 7.3, 1.4$  Hz, 1H, ArH), 6.90 (dt,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H, ArH), 2.50 (br(s), 1H, OH), 1.76 (s, 6H, Ph( $\text{CH}_3$ ) $_2$ OH). Data in accordance with the literature.<sup>7</sup>



**1-chloro-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole (3.6 or ClMeBx).** In a 100 mL round-bottomed flask was added crude **3.5** (32.0 g, 122 mmol, 1.0 equiv) and DCM (24.4 mL, 5.00 M). The flask was covered by aluminum foil and was cooled to  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Then, freshly synthesized *t*-BuOCl (19.4 mL, 171 mmol, 1.4 equiv) was carefully added dropwise (exothermic reaction) and the reaction was stirred at room temperature for 1 h. Volatiles were removed under reduced pressure to obtain a yellow solid which was triturated in cold petroleum ether to yield the desired product as a light-yellow solid (34.4 g, 95%).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.02 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, ArH), 7.59-7.50 (m, 2H, ArH), 7.17 (dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H, ArH), 1.55 (s, 3H, Ph( $\text{CH}_3$ ) $_2$ O);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  149.6, 131.0, 130.6, 128.5, 136.2, 114.7, 85.2, 29.3. Data in accordance with the literature.<sup>8</sup>



**1-tert-butyl-((tert-butoxycarbonyl)oxy)carbamate-3,3-dimethyl-3-(1H)-1,2-benziodoxole (3.41 or HVI-bis-Boc).** In a flame-dried 1 L round-bottomed flask under Argon atmosphere was added **1** (34.4 g, 116 mmol, 1.0 equiv) and Sodium *N,O*-bis-Boc-hydroxylamine (**3.43**) (35.5 g, 139 mmol, 1.2 equiv). Then, dry MeCN (580 mL, 200 mM) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 4 h (mixture became from beige to white). The precipitated solid was filtrated on sintered funnel, washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 250 mL), MeCN (2x 250 mL) and dried under high vacuum to yield the desired hypervalent iodine product as a white powder (44 g, 77%). **Mp** 157 -

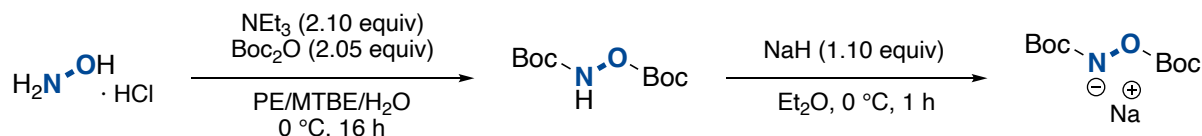
<sup>7</sup> Frei, R., Courant, T., Wodrich, M.D. and Waser, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2662-2668.

<sup>8</sup> Fernández González, D.; Brand, J. P.; Mondière, R.; Waser, J., *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1631-1639.

158 °C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz, 60 °C)  $\delta$  7.75 (dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 1H, ArH), 7.53-7.49 (m, 1H, ArH), 7.46 (dt,  $J = 7.3, 1.2$  Hz, 1H, ArH), 7.32 (dd,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 1H, ArH), 1.45 (s, 9H, N-Boc), 1.41 (s, 9H, OBoc), 1.35 (s, 6H, Ph(CH $_3$ ) $_2$ O);  $^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.85-7.82 (m, 1H, ArH), 7.49-7.46 (m, 2H, ArH), 7.21-7.19 (m, 1H, ArH), 1.61 (br(s), 4H), 1.53 (s, 9H), 1.50 (s, 6H), 1.41 (br(s), 7H).  $^{13}\text{C NMR}$  (CDCl $_3$ , 125 MHz)  $\delta$  155.7, 154.6, 153.6, 149.6, 130.4, 130.0, 129.8, 129.4, 129.3, 128.3, 127.0, 126.8, 126.3, 126.2, 126.1, 115.3, 85.4, 84.8, 83.2, 82.1, 80.3, 30.1, 28.2, 28.0, 27.7, 27.6; FTIR (cm $^{-1}$ ) (neat) 2980, 1757, 1665, 1389, 1309, 1249, 1147, 946, 757; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [M+Na] $^+$  calcd for C $_{19}$ H $_{28}$ INNaO $_6$  516.08535, found 516.08538.

*Note:*  $^1\text{H NMR}$  was reported in DMSO- $d_6$  (60 °C) and CDCl $_3$  (25 °C) in order to show the existence of rotamers. Higher temperature couldn't be reach or degradation of the reagent was observed. Lower temperature (-50 °C) just led to more complicated spectra.  $^{13}\text{C NMR}$  was made in CDCl $_3$  to simplify the spectra.

### Large-scale procedure for the synthesis of *N,O*-bis-Boc-hydroxylamine

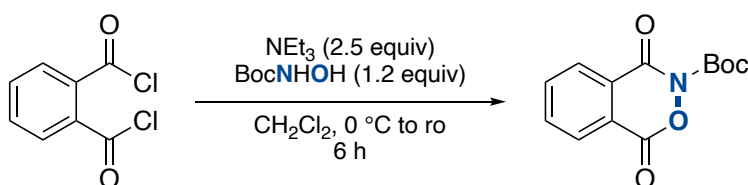


***N,O*-bis-Boc-hydroxylamine (3.31).** In a 1 L round-bottomed flask cooled to 0 °C was added Boc $_2$ O (112 g, 513 mmol, 2.05 equiv), NEt $_3$  (73.2 mL, 525 mmol, 2.10 equiv) with PE (144 mL) and MTBE (28.8 mL). Then, a solution of NH $_2$ OH·HCl (17.4 g, 250 mmol, 1.00 equiv) in H $_2$ O (176 mL) was added dropwise over 2 h. The biphasic mixture was vigorously stirred for 6 h at 0 °C then 16 h at room temperature. Layers were separated in a separatory funnel and organic layer was washed with sat. NH $_4$ Cl (2 x 150 mL), brine (150 mL) then dried over Na $_2$ SO $_4$ , filtrated and concentrated under reduced pressure. PE was added to the colorless oil and cooled to 0 °C for 1 h, then re-evaporated to make the product precipitate faster. Then, the white solid was triturated with PE to obtain the desired hydroxylamine (37.9 g, 65%).  $^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.51 (br(s), 1H,

NH), 1.52 (s, 9H, N-Boc), 1.49 (s, 9H, O-Boc); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 155.8, 153.7, 85.5, 83.3, 28.1, 27.7. Data in accordance with the literature.<sup>9</sup>

**Sodium *N,O*-bis-Boc-hydroxylamine.** In a 1 L flame-dried round-bottomed flask under Argon atmosphere was added NaH 60% dispersion in mineral oil (7.15 g, 179 mmol, 1.10 equiv) with dry Et<sub>2</sub>O (325 mL, 500 mM) and was cooled to 0 °C. Then, *N,O*-bis-Boc-hydroxylamine (37.9 g, 162 mmol, 1.00 equiv) was added carefully portionwise during 1 h. The mixture was stirred 1 h at room temperature before being filtrated on a sintered funnel. The white solid was washed several times with Et<sub>2</sub>O and dried under high vacuum to yield the desired sodium salt (40.6 g, 98%).

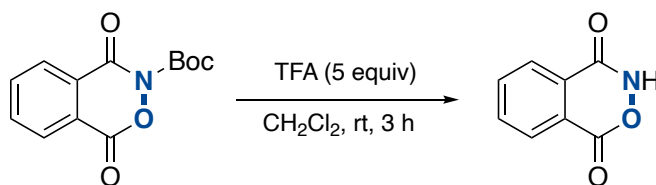
### Procedure for the synthesis of protected cyclic hydroxylamine (6 membered ring)



**tert-Butyl 1,4-dioxo-1,4-dihydro-3H-benzo[d][1,2]oxazine-3-carboxylate (3.8).** A flame-dried round-bottomed flask under Argon atmosphere was charged with DCM (66 mL) and phthaloyl chloride (2.16 mL, 15.0 mmol, 1.00 equiv). The flask was then cooled to 0 °C before a slow addition of a solution of NEt<sub>3</sub> (5.23 mL, 37.5 mmol, 2.50 equiv), *N*-BocNH<sub>2</sub>OH (2.40 g, 18.0 mmol, 1.20 equiv) and DCM (x mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 5 h, after which it was quenched with HCl (2.0 M, 10 mL/7 mmol) and allowed to stir for another 20 min. DCM layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x). Organic layers were combined and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> then concentrated. The sticky off-solid was triturated in Et<sub>2</sub>O to obtain the desired product as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.41-8.34 (m, 1H, ArH), 8.28-8.23 (m, 1H, ArH), 7.98-7.84 (m, 2H, ArH), 1.64 (s, 9H, N-Boc). Data are in accordance with the literature.<sup>10</sup>

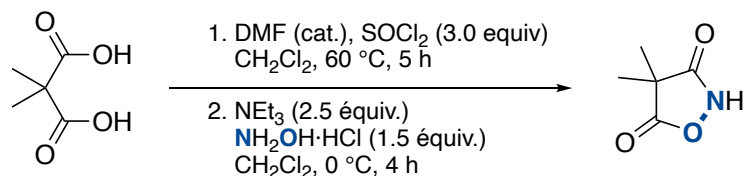
<sup>9</sup> Staszak, M. A.; Doecke, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *44*, 7043-7044.

<sup>10</sup> Dragan, A.; Jones, D. H.; Kennedy, A. R.; Tomkinson, N. C. O. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3086-3089.



**1H-benzo[d][1,2]oxazine-1,4(3H)-dione (3.9).** To a solution of 3.8 (1.32 g, 5 mmol, 1 equiv) in DCM (41 mL) at room temperature was added dropwise TFA (1.91 mL, 25 mmol, 5 equiv). The reaction mixture was then stirred for 1 h. Volatiles were then removed under reduced pressure and the crude product was triturated with cold Et<sub>2</sub>O to afford a white solid (767 mg, 94%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.8 (br(s), 1H, NH), 8.18 (d, *J* = 8 Hz, 1H, ArH), 8.07-8.02 (m, 2H, ArH), 7.99-7.95 (m, 1H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 161.8, 158.6, 135.9, 134.4, 128.6, 126.6, 126.5, 123.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NNaO<sub>3</sub> 186.0161, found 186.0168.

#### Procedure for the synthesis of protected cyclic hydroxylamine (5 membered ring)

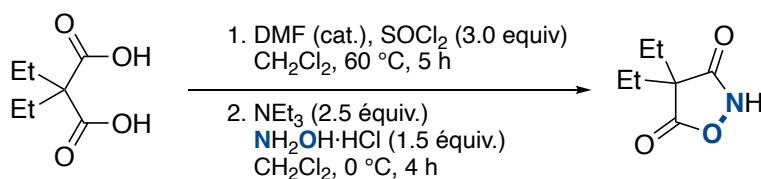


**4,4-dimethylisoxazolidine-3,5-dione (3.12).** In a round-bottomed flask was added 1,3-diacid (1.06 g, 8.00 mmol, 1.00 equiv), DMF (10 mol %) and DCM (10 mL) at room temperature. Then, SOCl<sub>2</sub> (1.75 mL, 24.0 mmol, 3.00 equiv) was slowly added and the mixture was heated at 60 °C for 5 h. The mixture was then allowed to cool to room temperature and volatiles were removed under reduced pressure. The crude mixture was then diluted in DCM and washed with 10% aq. NaHCO<sub>3</sub>, then water. Aqueous layer was extracted with DCM (3x) and combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated under reduced pressure to afford the crude by analytically pure 1,3-diacyl chloride.

In a flame-dried round-bottomed flask under Argon atmosphere was added the crude 1,3-diacyl chloride in dry DCM (5 mL) and the mixture was cooled to 0 °C. Then a solution of NH<sub>2</sub>OH·HCl (834



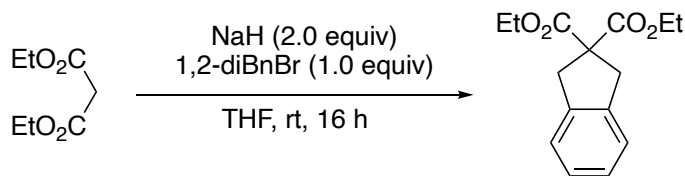
mg, 12.0 mmol, 1.50 equiv), NEt<sub>3</sub> (2.80 mL, 20.0 mmol, 2.5 equiv) in dry DCM (50 mL) was added dropwise to the previous solution. The mixture was then stirred at 0 °C for 4 h then was allowed to warm up to room temperature before the addition of water and sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and organic layer was discarded. Aqueous layer was acidified with HCl 10% until pH 1. Aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), then combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under reduced pressure to give a white solid (723 mg, 70%). **Mp** 88-90 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.0 (br(s), 1H, NH), 1.47 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.0, 174.8, 41.3, 21.2; **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>3</sub> 130.0498, found 130.0493.



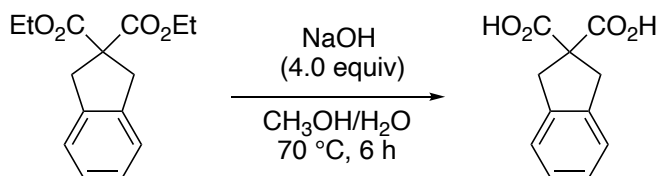
**4,4-diethylisoxazolidine-3,5-dione (3.13).** In a round-bottomed flask was added 1,3-diacid (3.20 g, 20 mmol, 1.00 equiv), DMF (10 mol %) and DCM (25 mL) at room temperature. Then, SOCl<sub>2</sub> (4.4 mL, 60.0 mmol, 3.00 equiv) was slowly added and the mixture was heated at 60 °C for 5 h. The mixture was then allowed to cool to room temperature and volatiles were removed under reduced pressure. The crude mixture was then diluted in DCM and washed with 10% aq. NaHCO<sub>3</sub>, then water. Aqueous layer was extracted with DCM (3x) and combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated under reduced pressure to afford the crude by analytically pure 1,3-diacyl chloride.

In a flame-dried round-bottomed flask under Argon atmosphere was added the crude 1,3-diacyl chloride in dry DCM (12 mL) and the mixture was cooled to 0 °C. Then a solution of NH<sub>2</sub>OH·HCl (2.08 g, 30.0 mmol, 1.50 equiv), NEt<sub>3</sub> (9.76 mL, 70.0 mmol, 3.5 equiv) in dry DCM (133 mL) was added dropwise to the previous solution. The mixture was then stirred at 0 °C for 4 h then was allowed to warm up to room temperature before the addition of water and sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and organic layer was discarded. Aqueous layer was acidified with HCl 10% until pH 1. Aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), then combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under

reduced pressure to give a white solid (2.95 g, 94%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (br(s), 1H, NH), 1.94-1.83 (m, 4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.94 (t,  $J = 6.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.6, 174.2, 53.0, 28.4, 9.1; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_3$  158.0811, found 158.0804.



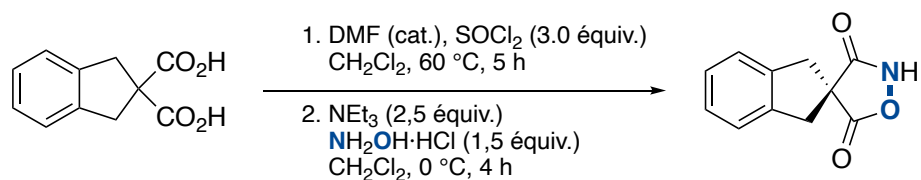
**Diethyl 1,3-dihydro-2H-indene-2,2-dicarboxylate (3.14).** In a flame-dried round-bottomed flask under Argon atmosphere was added NaH (2.00 g, 50.0 mmol, 2.00 equiv), diethyl malonate (3.80 mL, 25.0 mmol, 1.00 equiv) in dry THF (100 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 10 min before adding 1,2-bis(bromomethyl)benzene (6.60 g, 25.0 mmol, 1.00 equiv) in one portion. The mixture was vigorously stirred for 12 h at this temperature then the NaBr salt was removed by filtration and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography using Hexanes/EtOAc (9:1) then 100% EtOAc to obtain the desired product as a white solid (4.07 g, 62%).  $R_f$  0.60 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20-7.14 (m, 4H, ArH), 4.20 (q,  $J = 7.2$  Hz, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.59 (s, 4H,  $\text{PhCH}_2$ ), 1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.8, 140.1, 127.0, 124.3, 61.8, 60.4, 40.6, 14.1. Data are in accordance with the literature.<sup>11</sup>



**1,3-Dihydro-2H-indene-2,2-dicarboxylic acid (3.15).** A mixture of **3.14** (4.00 g, 15.2 mmol, 1 equiv) and crushed NaOH (2.44 g, 61.0 mmol, 4.00 equiv) was stirred in a mixture of MeOH (5mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) then heated at 70 °C for 6 h. The solution was then allowed to cool to room temperature, then water was added. Aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x), then was acidified with HCl 6 M until acidic pH. Aqueous layer was extracted again with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x) then

<sup>11</sup> Fu, S.; Yang, H.; Li, G.; Deng, Y.; Jiang, H.; Zeng, W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1018-1021.

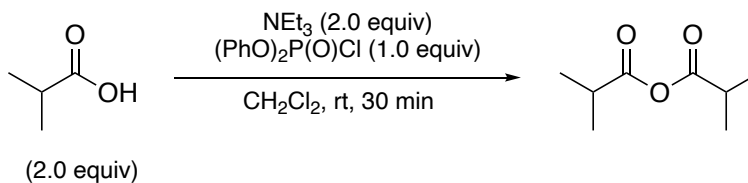
combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and solvent was removed under reduced pressure to obtain a light orange solid (2.96 g, 94%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.9 (br(s), 2H, CO<sub>2</sub>H), 7.21-7.12 (m, 4H, ArH), 3.42 (s, 4H, PhCH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 172.9, 140.3, 126.6, 124.1, 59.7.



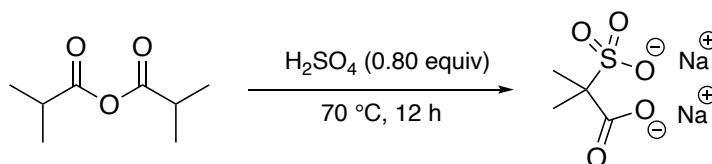
**1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-isoxazolidine]-3',5'-dione (3.16).** In a round-bottomed flask was added **3.15** (2.90 g, 14.1 mmol, 1.00 equiv), DMF (10 mol %) and DCM (18 mL) at room temperature. Then, SOCl<sub>2</sub> (3.10 mL, 42.2 mmol, 3.00 equiv) was slowly added and the mixture was heated at 60 °C for 5 h. The mixture was then allowed to cool to room temperature and volatiles were removed under reduced pressure. The crude mixture was then diluted in DCM and washed with 10% aq. NaHCO<sub>3</sub>, then water. Aqueous layer was extracted with DCM (3x) and combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated under reduced pressure to afford the crude by analytically pure 1,3-diacyl chloride.

In a flame-dried round-bottomed flask under Argon atmosphere was added the crude 1,3-diacyl chloride in dry DCM (8 mL) and the mixture was cooled to 0 °C. Then a solution of NH<sub>2</sub>OH·HCl (1.47 g, 21.1 mmol, 1.50 equiv), NEt<sub>3</sub> (6.86 mL, 49.2 mmol, 3.5 equiv) in dry DCM (94 mL) was added dropwise to the previous solution. The mixture was then stirred at 0 °C for 4 h then was allowed to warm up to room temperature before the addition of water and sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>. The aqueous layer was extracted with DCM (2x) and organic layer was discarded. Aqueous layer was acidified with HCl 10% until pH 1. Aqueous layer was extracted with EtOAc (3x), then combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under reduced pressure to give a light-yellow solid (1.72 g, 60%). **Mp** 109-110 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (br(s), 1H, NH), 7.27-7.23 (m, 4H, ArH), 3.54 (m, 4H, PhCH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.7, 174.8, 138.4, 127.9, 124.5, 49.0, 41.8; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M-H]<sup>-</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>3</sub> 202.0510, found 202.0516.

### Procedure for the synthesis of protected cyclic hydroxylamine (5 membered ring with SO<sub>2</sub>)

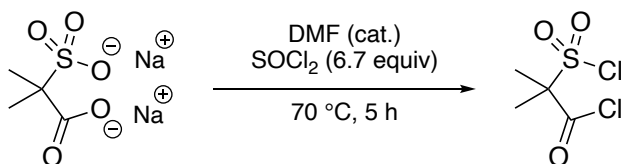


**Isobutyric anhydride (3.22).** In a flame-dried round-bottomed flask under Argon atmosphere was added isobutyric acid (13.2 g, 150 mmol, 2.00 equiv), NEt<sub>3</sub> (20.9 mL, 150 mmol, 2.00 equiv) in dry DCM (45 mL). Then Diphenyl chlorophosphate (15.5 mL, 75.0 mmol, 1.00 equiv) was added to the mixture which was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was then diluted with water and organic layer was washed with H<sub>2</sub>O (2x), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography using Hexanes/EtOAc (95:5) to obtain a colorless oil (11.9 g, 99%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.66 (sept, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 12H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

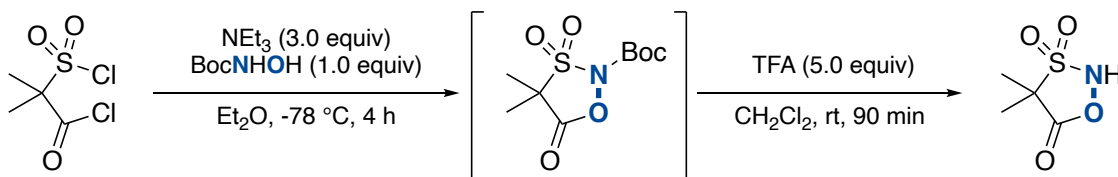


**Disodium 2-methyl-2-sulfonatopropanoate (3.23).** In a round-bottomed flask, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.93 mL, 36.2 mmol, 0.80 equiv) was added dropwise to isobutyric anhydride (7.44 g, 47 mmol, 1.00 equiv) and the mixture was stirred at room temperature for 30 min then heated at 70 °C for 12 h. The hot reaction mixture was then poured into an ice-cold water (20 mL), then aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (removal of isobutyric acid). pH of the aqueous layer was adjusted to pH 8 by adding NaOH 1 M then charcoal was added, and the mixture stirred for 30 min. The mixture was filtered, and water was removed under reduced pressure to obtain a white/brownish solid. The residue was dissolved in hot water (4 mL) and precipitated with addition of EtOH (20 mL). The precipitate was filtered-off and washed with Et<sub>2</sub>O to give a white solid. The filtrate was concentrated under reduced pressure, then EtOH (15 mL) was added to obtain another batch of white solid which was filtered and washed with Et<sub>2</sub>O. Both fraction of white solid was combined

to give the desired product (6.06 g, 61%).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.41 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  176.2, 65.0, 21.8. Data are in accordance with the literature.<sup>12</sup>



**2-(Chlorosulfonyl)-2-methylpropanoyl chloride (3.23).** In a round-bottomed flask was added **3.23** (1.70 g, 8.00 mmol, 1.00 equiv) and DMF (10 mol %). The mixture was cooled to 0 °C and  $\text{SOCl}_2$  (3.88 mL, 53.2 mmol, 6.7 equiv) was added dropwise over 10 min then the mixture was heated at 70 °C for 5 h. The mixture was then allowed to cool to room temperature and volatiles were evaporated under reduced pressure to obtain a pale-yellow residue which was dissolved in  $\text{Et}_2\text{O}$  to remove NaCl which was filtered-off and the filtrate was evaporated to give the product as a yellow oil (1.27 g, 77%).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.01 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).



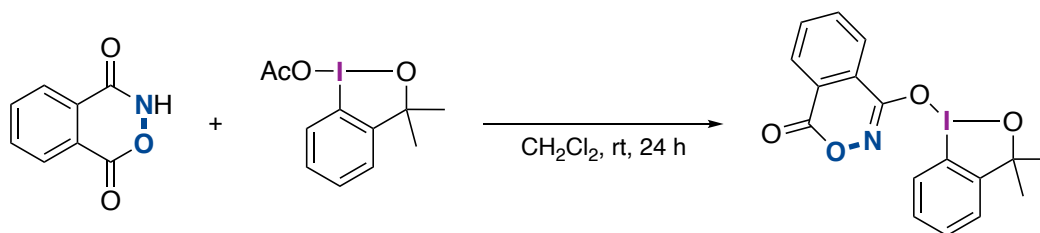
**4,4-Dimethyl-1,3,2-oxathiazolidin-5-one 3,3-dioxide (3.24).** In a flame-dried round-bottomed flask under Argon atmosphere was added **3.23** (1.20 g, 5.85 mmol, 1.00 equiv) and dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (120 mL) and the mixture was cooled to -78 °C. A solution of BocNHOH (780 mg, 5.85 mmol, 1.00 equiv),  $\text{NEt}_3$  (2.45 mL, 17.6 mmol, 3.00 equiv) in dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (12.0 mL) was added dropwise over 10 min to the previous solution and the mixture was stirred at -78 °C for 1 h then at room temperature for 3 h. The salt was filtered-off the mixture and filtrate was concentrated to give the desired product as a yellow solid (1.55 g, 99%) and was used directly into the next step.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.71 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.59 (s, 9, N-Boc).

In a flame-dried round-bottomed flask under Argon atmosphere was added Boc-protected hydroxylamine (1.55 g, 5.84 mmol, 1.00 equiv) and dry DCM (12 mL) at room temperature. Then

<sup>12</sup> Tsang, W-Y.; Ahmed, N.; Hemming, K.; Page, M. I. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *5*, 3993-4000.

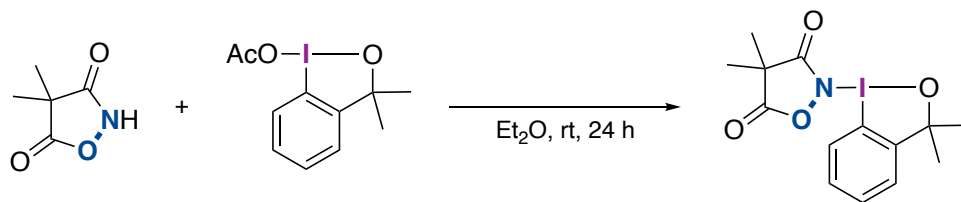
TFA (2.24 mL, 29.2 mmol, 5.00 equiv) was added at 0 °C and the mixture was stirred for 90 min while warming up. Volatiles were then removed under reduced pressure and the crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel using Hexanes/EtOAc (8:2 then 7:3) to give the desired product as a white solid (598 mg, 62%). **Mp** 110 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (br(s), 1H, NH), 1.70 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.7, 54.8, 19.2; **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>S 166.0169, found 166.0163.

### Procedure for the synthesis of hypervalent iodine with cyclic hydroxylamine



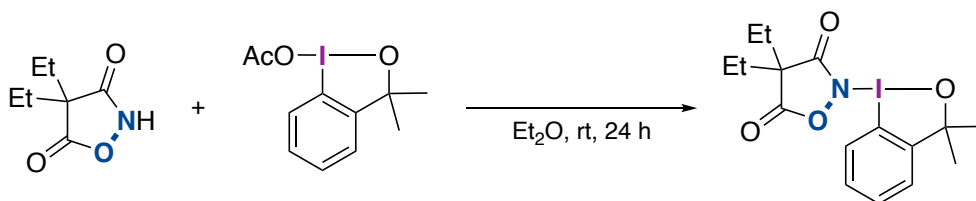
### 4-((3,3-dimethyl-1λ<sup>3</sup>-benzo[d][1,2]iodaoxol-1(3H)-yl)oxy)-1H-benzo[d][1,2]oxazin-1-one

**(3.10)**. In a flame-dried microwave vial under Argon atmosphere were added **3.9** (489 mg, 3.00 mmol, 1.20 equiv), **AcOMeBx** (800 mg, 2.50 mmol, 1.00 equiv) and dry DCM (12.5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 24 h then the white solid was filtered-off and washed with DCM and MeCN to obtain the desired hypervalent iodine (942 mg, 89%). **Mp** 186 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 8.23 (dd, *J* = 7.8, 0.7 Hz, 1H, ArH), 8.03 (dd, *J* = 7.8, 0.6, 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.94-7.90 (m, 2H, ArH), 7.82 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.57 (dt, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.52 (dt, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.25 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, ArH), 1.56 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 164.5, 162.7, 149.8, 135.4, 133.5, 131.1, 130.5, 129.3, 128.9, 127.0, 126.8, 125.6, 123.9, 116.7, 85.9, 29.2; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>)(neat) 2970; 1722, 1594, 1525, 1372, 1283, 1056, 930, 761; **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>INNaO<sub>4</sub> 445.9859, found 445.9860.



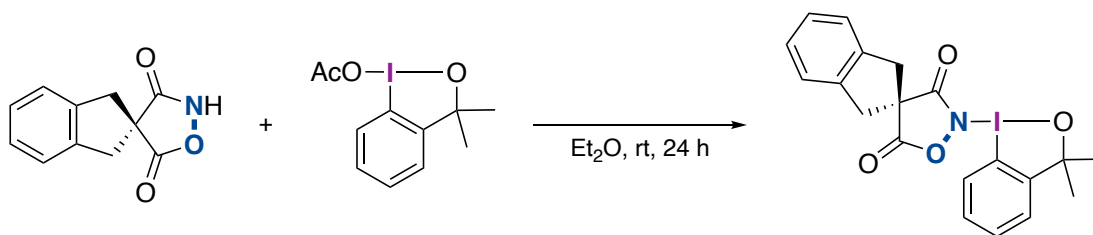
**2-(3,3-dimethyl-1λ<sup>3</sup>-benzo[d][1,2]iodaoxol-1(3H)-yl)-4,4-dimethylisoxazolidine-3,5-dione (3.17).**

In a flame-dried microwave vial under Argon atmosphere were added **3.12** (160 mg, 1.24 mmol, 1.20 equiv), **AcOMeBx** (320 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv) and dry Et<sub>2</sub>O (4 mL). The mixture was stirred at room temperature for 24 h then the white solid was filtered-off and washed with Et<sub>2</sub>O to obtain the desired hypervalent iodine (136 mg, 35%). **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61-7.59 (m, 1H, ArH), 7.56-7.08 (m, 2H, ArH), 7.23-7.21 (m, 1H, ArH), 1.55 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), 1.43 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.9, 131.0, 130.5, 128.0, 126.6, 115.5, 85.2, 41.6, 29.2, 21.5; **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>INNaO<sub>4</sub> 412.0016, found 412.0022.



**2-(3,3-diethyl-1λ<sup>3</sup>-benzo[d][1,2]iodaoxol-1(3H)-yl)-4,4-diethylisoxazolidine-3,5-dione (3.18).**

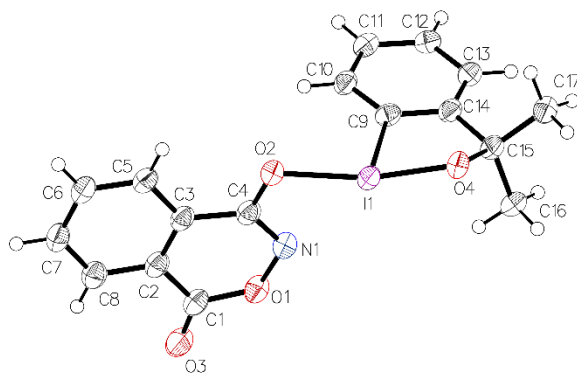
In a flame-dried microwave vial under Argon atmosphere were added **3.13** (943 mg, 6.00 mmol, 1.20 equiv), **AcOMeBx** (1.60 g, 5.00 mmol, 1.00 equiv) and dry Et<sub>2</sub>O (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 24 h then the white solid was filtered-off and washed with Et<sub>2</sub>O to obtain the desired hypervalent iodine (793 mg, 38%). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68-7.66 (m, 1H, ArH), 7.55-7.50 (m, 2H, ArH), 7.23-7.21 (m, 1H, ArH), 1.87-1.77 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.55 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>INNaO<sub>4</sub> 440.0329, found 440.0320.



**2'-(3,3-dimethyl-1 $\lambda^3$ -benzo[*d*][1,2]iodaoxol-1(3*H*)-yl)-1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-isoxazolidine]-3',5'-dione (3.19).** In a flame-dried microwave vial under Argon atmosphere were added **3.16** (488 mg, 2.40 mmol, 1.20 equiv), **AcOMeBx** (640 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv) and dry Et<sub>2</sub>O (8 mL). The mixture was stirred at room temperature for 24 h then the off-white solid was filtered-off and washed with Et<sub>2</sub>O to obtain the desired hypervalent iodine (500 mg, 54%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.50-7.47 (m, 1H, ArH), 7.44-7.40 (m, 1H, ArH), 7.28 (m, 5H, ArH), 7.20-7.19 (m, 1H, ArH), 3.55-3.46 (m, 4H, PhCH<sub>2</sub>), 1.56 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  148.9, 139.5, 131.0, 130.6, 128.5, 127.5, 126.6, 124.4, 115.6, 41.7, 29.

#### X-Ray data of compound 3.11

Crystal suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow evaporation of a solution of **3.11** in MeCN/THF (1:1).



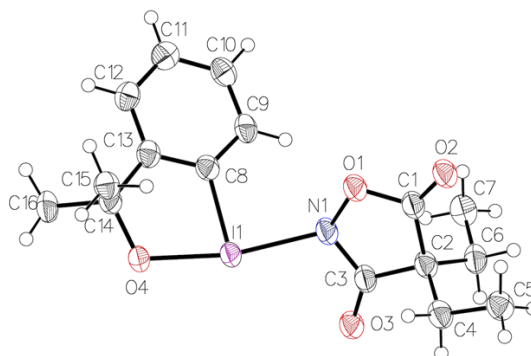
Empirical formula	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> INO <sub>4</sub>
Formula weight	423.19
Temperature [K]	100
Crystal system	triclinic
Space group (number)	<i>P</i> $\bar{1}$ (2)



$a$ [Å]	8.3943(3)
$b$ [Å]	8.9322(3)
$c$ [Å]	11.2733(4)
$\alpha$ [Å]	96.533(2)
$\beta$ [Å]	93.729(2)
$\gamma$ [Å]	117.033(2)
Volume [Å <sup>3</sup> ]	741.49(5)
$Z$	2
$\rho_{\text{calc}}$ [g/cm <sup>3</sup> ]	1.895
$\mu$ [mm <sup>-1</sup> ]	17.162
$F(000)$	416
Crystal size [mm <sup>3</sup> ]	0.05×0.05×0.03
Crystal colour	clear light colourless
Crystal shape	plate
Radiation	CuK $\alpha$ ( $\lambda=1.54178$ Å)
2 $\theta$ range [°]	7.96 to 140.94 (0.82 Å)
Index ranges	-10 ≤ $h$ ≤ 10 -10 ≤ $k$ ≤ 10 -13 ≤ $l$ ≤ 13
Reflections collected	15153
Independent reflections	2745 $R_{\text{int}} = 0.0367$ $R_{\text{sigma}} = 0.0241$
Completeness to $\theta = 67.679^\circ$	97.6 %
Data / Restraints / Parameters	2745/0/210
Goodness-of-fit on $F^2$	1.057
Final $R$ indexes [ $\geq 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0262$ $wR_2 = 0.0709$
Final $R$ indexes [all data]	$R_1 = 0.0267$ $wR_2 = 0.0713$
Largest peak/hole [eÅ <sup>3</sup> ]	1.23/-0.82
Empirical formula	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> INO <sub>4</sub>

### X-Ray data of compound 3.19

Crystal suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow evaporation of a solution of **3.11** in MeCN/THF (1:1).

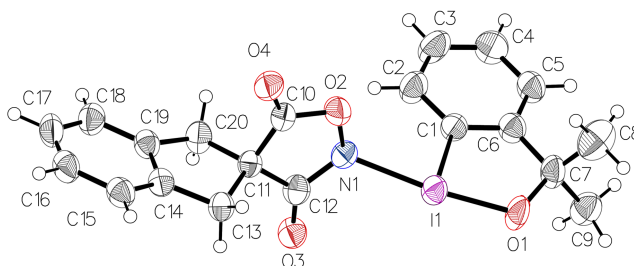


Empirical formula	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> INO <sub>4</sub>
Formula weight	417.23
Temperature/K	100
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	7.9003(5)
b/Å	9.7296(5)
c/Å	11.0148(6)
α/°	105.460(3)
β/°	94.903(3)
γ/°	95.130(3)
Volume/Å <sup>3</sup>	807.48(8)
Z	2
ρ <sub>calc</sub> /cm <sup>3</sup>	1.716
μ/mm <sup>-1</sup>	15.738
F(000)	416.0
Crystal size/mm <sup>3</sup>	0.14 × 0.08 × 0.08
Radiation	Cu Kα (λ = 1.54178)
2θ range for data collection/°	8.382 to 140.354
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -11 ≤ k ≤ 11, -12 ≤ l ≤ 13
Reflections collected	19500
Independent reflections	2997 [R <sub>int</sub> = 0.0538, R <sub>sigma</sub> = 0.0282]
Data/restraints/parameters	2997/0/203
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.107

Final R indexes [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0333$ , $wR_2 = 0.0810$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0342$ , $wR_2 = 0.0819$
Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$	1.47/-0.58

### X-Ray data of compound 3.20

Crystal suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow evaporation of a solution of **3.11** in DCM/Hexanes (1:1).

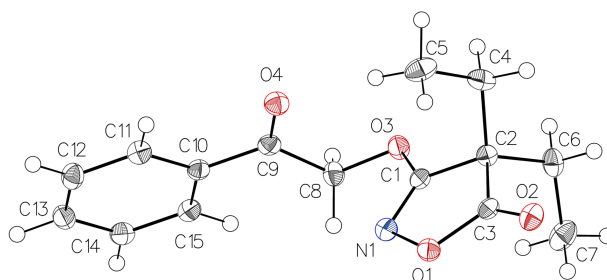


Empirical formula	$C_{20}H_{18}INO_4$
Formula weight	463.25
Temperature [K]	150
Crystal system	monoclinic
Space group (number)	$Pc$ (7)
$a$ [ $\text{\AA}$ ]	5.6144(3)
$b$ [ $\text{\AA}$ ]	10.7137(6)
$c$ [ $\text{\AA}$ ]	15.3602(8)
$\alpha$ [ $^\circ$ ]	90
$\beta$ [ $^\circ$ ]	95.294(2)
$\gamma$ [ $^\circ$ ]	90
Volume [ $\text{\AA}^3$ ]	919.99(9)
$Z$	2
$\rho_{\text{calc}}$ [ $\text{gcm}^{-3}$ ]	1.672
$\mu$ [ $\text{mm}^{-1}$ ]	9.520
$F(000)$	460
Crystal size [ $\text{mm}^3$ ]	0.04×0.14×0.27
Crystal colour	clear light colourless
Crystal shape	plate
Radiation	Ga $K_\alpha$ ( $\lambda=1.34139 \text{ \AA}$ )
$2\theta$ range [ $^\circ$ ]	7.18 to 118.95 (0.78 $\text{\AA}$ )

Index ranges	-7 ≤ h ≤ 6 -13 ≤ k ≤ 13 -18 ≤ l ≤ 18
Reflections collected	7790
Independent reflections	3088
	$R_{\text{int}} = 0.0389$
	$R_{\text{sigma}} = 0.0471$
Completeness to $\theta = 53.594^\circ$	100.0 %
Data / Restraints / Parameters	3088 / 2 / 238
Goodness-of-fit on $F^2$	1.092
Final $R$ indexes [ $\geq 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0344$ $wR_2 = 0.0912$
Final $R$ indexes [all data]	$R_1 = 0.0353$ $wR_2 = 0.0919$
Largest peak/hole [ $\text{e}\text{\AA}^{-3}$ ]	0.79/-1.10
Flack X parameter	0.118(17)

### X-Ray data of compound 3.22

Crystal suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow evaporation of a solution of **3.11** in Et<sub>2</sub>O.

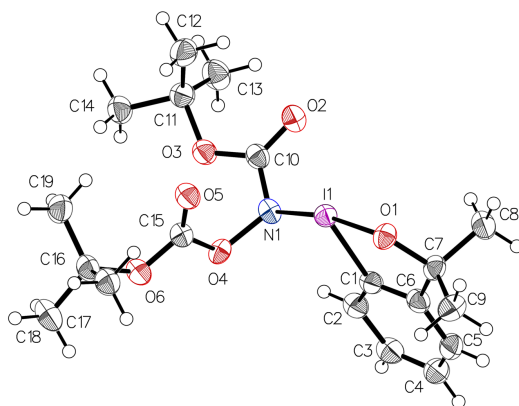


Empirical formula	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>
Formula weight	275.29
Temperature [K]	100
Crystal system	monoclinic
Space group (number)	$P2_1/n$ (14)
$a$ [ $\text{\AA}$ ]	9.68640(10)
$b$ [ $\text{\AA}$ ]	10.21660(10)
$c$ [ $\text{\AA}$ ]	14.2842(2)
$\alpha$ [ $^\circ$ ]	90

$\beta$ [°]	92.6190(10)
$\gamma$ [°]	90
Volume [Å <sup>3</sup> ]	1412.12(3)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}$ [gcm <sup>-3</sup> ]	1.295
$\mu$ [mm <sup>-1</sup> ]	0.779
$F(000)$	584
Crystal size [mm <sup>3</sup> ]	0.26×0.21×0.15
Crystal colour	clear light colourless
Crystal shape	Block
Radiation	Cu $K_{\alpha}$ ( $\lambda=1.54178$ Å)
2 $\theta$ range [°]	10.65 to 143.75 (0.81 Å)
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11 -12 ≤ k ≤ 12 -17 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	35940
Independent reflections	2770 $R_{\text{int}} = 0.0220$ $R_{\text{sigma}} = 0.0086$
Completeness to $\Theta = 67.679^{\circ}$	99.9 %
Data / Restraints / Parameters	2770/0/249
Goodness-of-fit on $F^2$	1.036
Final $R$ indexes [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0300$ $wR_2 = 0.0761$
Final $R$ indexes [all data]	$R_1 = 0.0308$ $wR_2 = 0.0767$
Largest peak/hole [eÅ <sup>-3</sup> ]	0.28/-0.18
Empirical formula	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>

### X-Ray data of compound HVI-bis-Boc (3.43)

Crystal suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow evaporation of a solution of **3.11** in Et<sub>2</sub>O.

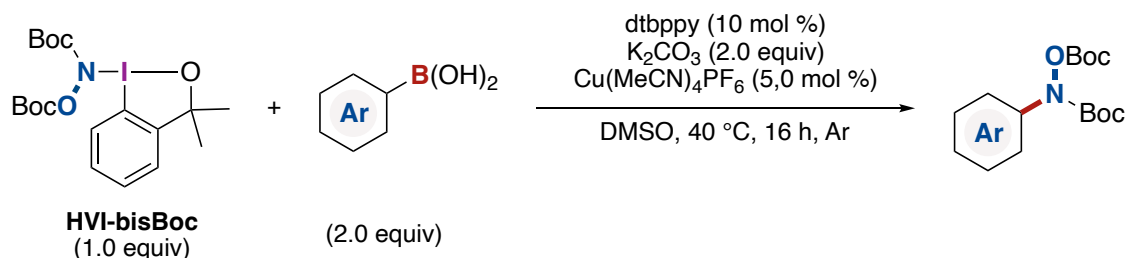


Identification code	Hele76
Empirical formula	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> INO <sub>6</sub>
Formula weight	493.32
Temperature [K]	100
Crystal system	monoclinic
Space group (number)	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i> (14)
<i>a</i> [Å]	15.1064(5)
<i>b</i> [Å]	9.4464(3)
<i>c</i> [Å]	15.4717(5)
$\alpha$ [°]	90
$\beta$ [°]	104.366(1)
$\gamma$ [°]	90
Volume [Å <sup>3</sup> ]	2138.79(12)
<i>Z</i>	4
$\rho_{\text{calc}}$ [gcm <sup>-3</sup> ]	1.532
$\mu$ [mm <sup>-1</sup> ]	12.049
<i>F</i> (000)	1000
Crystal size [mm <sup>3</sup> ]	0.09×0.11×0.29
Crystal colour	clear light colourless
Crystal shape	Block
Radiation	Cu <i>K</i> <sub>α</sub> ( $\lambda$ =1.54178 Å)
2 $\theta$ range [°]	6.04 to 140.18 (0.82 Å)

Index ranges		-18 ≤ h ≤ 18
		-11 ≤ k ≤ 11
		-18 ≤ l ≤ 18
Reflections collected		28912
Independent reflections	4070	
		$R_{\text{int}} = 0.0401$
		$R_{\text{sigma}} = 0.0221$
Completeness to		100.0 %
$\theta = 67.679^\circ$		
Data / Restraints / Parameters		4070 / 0 / 252
Goodness-of-fit on $F^2$		1.123
Final $R$ indexes		$R_1 = 0.0234$
[ $\geq 2\sigma(I)$ ]		$wR_2 = 0.0587$
Final $R$ indexes		$R_1 = 0.0238$
[all data]		$wR_2 = 0.0589$
Largest peak/hole [ $\text{e}\text{\AA}^{-3}$ ]		1.02/-0.42

## Experimental Section of Chapter 4

### General procedure 1 for copper-catalyzed cross-coupling with HVI-bis-Boc (GP1)

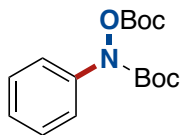


To a flame-dried 20 mL microwave vial equipped with a stirring bar under argon atmosphere, were added **HVI-bis-Boc** (197 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv), arylboronic acid (0.80 mmol, 2.0 equiv), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (111 mg, 0.80 mmol, 2.0 equiv), Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (7.5 mg, 5 mol %), dtbbpy (11 mg, 10 mol %), followed by dry DMSO (2 mL, 200 mM). The vial was sealed and flush with argon during 5 min and the vial was heated at 40 °C for 16 h in an oil bath. Water (25 mL) and sat. NH<sub>4</sub>Cl (3 mL) were added, and the mixture extracted with Et<sub>2</sub>O or EtOAc (3 x 20 mL). The organic layers were combined and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using a gradient of hexanes/EtOAc (1-10%) to obtain the pure *N*-arylhydroxylamine.

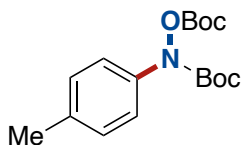
Note: NH<sub>4</sub>Cl is used to facilitate the phase separation process. However, if a nitrogen functionality is present on the compound, its use is not recommended.



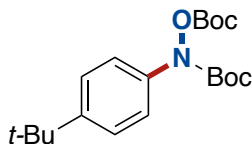
### Characterization data for *N,O*-bis-Boc-*N*-arylhydroxylamine



***N*-Boc-*N*-phenyl-*O*-Boc-hydroxylamine (4.1).** The title compound was prepared according to **GP1** from phenylboronic acid (97.5 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as a colorless oil (72 mg, 58%).  $R_f$  0.74 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.46-7.44 (m, 2H, ArH), 7.37-7.34 (m, 2H, ArH), 7.22-7.19 (m, 1H, ArH), 1.53 (s, 9H, *N,O*-bis-Boc), 1.52 (s, 9H, *N,O*-bis-Boc).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  152.3, 152.1, 140.1, 128.8, 126.6, 123.0, 85.5, 83.2, 28.3, 27.8. Data in accordance with the literature.<sup>13</sup>



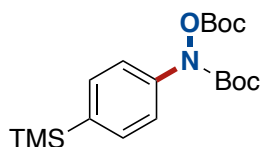
***N*-Boc-*N*-(4-tolyl)-*O*-Boc-hydroxylamine (4.2).** The title compound was prepared according to **GP1** from *p*-tolylboronic acid (109 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as a colorless oil (84.1 mg, 65%).  $R_f$  0.52 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.34-7.31 (m, 2H, ArH), 7.17-7.14 (m, 2H, ArH), 2.34 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 9H, *N,O*-bis-Boc), 1.51 (s, 9H, *N,O*-bis-Boc);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  152.6, 152.2, 137.6, 136.9, 129.4, 123.9, 85.3, 83.0, 28.3, 27.8, 21.2; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2980, 1787, 1722, 1510, 1394, 1342, 1241, 1152, 1096; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NNaO}_5$  346.1625, found 346.1630.



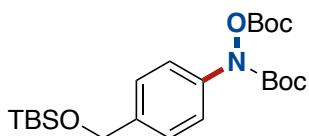
***N*-Boc-*N*-(4-tert-butylphenyl)-*O*-Boc-hydroxylamine (4.3).** The title compound was prepared according to **GP1** from 4-*tert*-butylphenylboronic acid (142 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as a colorless oil (99.4 mg, 68%).  $R_f$  0.60 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

<sup>13</sup> Porzelle, A.; Woodrow, M. D.; Tomkinson, N. C. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *30*, 5135-5143.

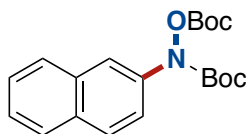
$\delta$  7.37 (s, 4H, ArH), 1.53 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.52 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.31 (s, 9H, **t-BuPh**);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  152.6, 152.3, 149.8, 137.4, 125.8, 123.2, 85.3, 83.1, 34.7, 31.4, 28.3, 27.8; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat) 2967, 1788, 1722, 1513, 1368, 1312, 1244, 1156, 1101.; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NNaO<sub>5</sub> 388.2094, found 388.2105.



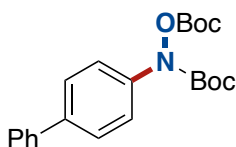
**N-Boc-N-(4-(trimethylsilyl)phenyl)-O-Boc-hydroxylamine (4.4).** The title compound was prepared according to **GP1** from 4-(trimethylsilyl)phenylboronic acid (155 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as a yellowish oil (85.0 mg, 56%).  $R_f$  0.69 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.50 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.42 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, ArH), 1.53 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.53 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 0.25 (s, 9H, PhSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  152.2, 152.1, 140.6, 138.5, 133.9, 121.5, 85.5, 83.3, 28.3, 27.8, -1.0; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat) 2980, 2935, 1790, 1725, 1594, 1333, 1243, 1155, 1107; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si 399.2309, found 399.2299.



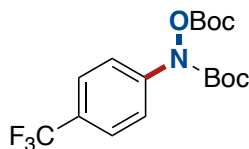
**N-Boc-N-(4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)-O-Boc-hydroxylamine (4.5).** The title compound was prepared according to **GP1** from (4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)boronic acid (213 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as a yellowish oil (127 mg, 70%).  $R_f$  0.62 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.40 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.31 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, ArH), 1.52 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.51 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 0.94 (s, 9H, **t-BuSi**), 0.09 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  152.4, 152.2, 140.1, 138.8, 126.4, 123.3, 85.4, 83.1, 64.6, 28.3, 27.8, 26.1, 18.5, -5.1; FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat) 2931, 2858, 1790, 1727, 1510, 1370, 1344, 1240, 1094; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>NNaO<sub>6</sub>Si 476.2438, found 476.2452.



**N-Boc-N-(naphthalen-2-yl)-O-Boc-hydroxylamine (4.6).** The title compound was prepared according to **GP1** from 2-naphthylboronic acid (138 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as a light orange solid (61 mg, 42%).  $R_f$  0.58 (Hexanes/EtOAc 8:2); **Mp** 97-98 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.90 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, ArH), 7.84-7.80 (m, 3H, ArH), 7.60 (dd,  $J = 9.0, 2.0$  Hz, 1H, ArH), 7.50-7.44 (m, 2H, ArH), 1.55 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.54 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  152.5, 152.2, 137.6, 133.4, 131.9, 128.6, 128.3, 127.7, 126.6, 126.2, 122.1, 121.1, 85.6, 83.4, 28.3, 27.8; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2980, 2931, 1789, 1725, 1470, 1370, 1324, 1245, 1156; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$  377.2071, found 377.2087.

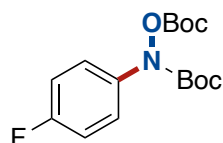


**N-Boc-N-(1,1'-biphenyl)-O-Boc-hydroxylamine (4.7).** The title compound was prepared according to **GP1** from 4-biphenylboronic acid (158 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as a colorless oil (84.8 mg, 55%).  $R_f$  0.59 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.60-7.52 (m, 6H, ArH), 7.45-7.42 (m, 2H, ArH), 7.37-7.32 (m, 1H, ArH), 1.55 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.55 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  152.3, 152.2, 140.5, 139.4, 139.3, 128.9, 127.5, 127.5, 127.2, 123.0, 85.6, 83.4, 28.3, 27.8; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2982, 1788, 1724, 1486, 1370, 1340, 1244, 1153, 907; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5$  408.1781, found 408.1800.

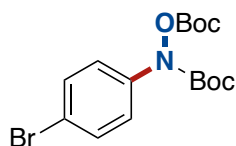


**N-Boc-N-(4-trifluoromethylphenyl)-O-Boc-hydroxylamine (4.8).** The title compound was prepared according to **GP1** from 4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (152 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as a colorless oil (65 mg, 43%).  $R_f$  0.69 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.62-7.57 (m, 4H, ArH), 1.54 (s, 18H, **N,O-bis-Boc**);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)

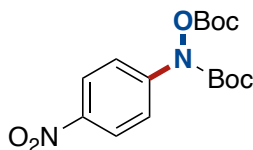
$\delta$  151.8, 151.4, 143.1 (q app. d,  $J = 1.1$  Hz,  $C_{\text{meta-CF}_3}$ ), 127.2 (q,  $J = 32.9$  Hz,  $C_{\text{arom-CF}_3}$ ), 126.0 (q,  $J = 3.7$  Hz,  $C_{\text{ortho-CF}_3}$ ), 124.1 (q,  $J = 272.2$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 120.3, 86.2, 84.1, 28.2, 27.7;  **$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$  -62.3; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2983, 1937, 1792, 1728, 1617, 1324, 1244, 1556, 1070; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$  395.1788, found 395.1778.



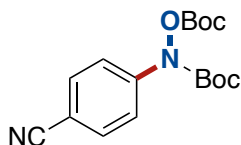
***N*-Boc-*N*-(4-fluorophenyl)-*O*-Boc-hydroxylamine (4.9).** The title compound was prepared according to **GP1** from 4-fluorophenylboronic acid (112 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as a colorless oil (74.6 mg, 57%).  $R_f$  0.57 (Hexanes/EtOAc 8:2);  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.44-7.41 (m, 2H, ArH), 7.06-7.03 (m, 2H, ArH), 1.52 (s, 9H, ***N,O*-bis-Boc**), 1.51 (s, 9H, ***N,O*-bis-Boc**);  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  161.3 (d,  $J = 248$  MHz, C-F), 152.5, 152.1, 136.1 (d,  $J = 2.9$  Hz,  $C_{\text{para-F}}$ ), 126.2 (d,  $J = 8.4$  Hz,  $C_{\text{meta-F}}$ ), 115.7 (d,  $J = 22.7$  Hz,  $C_{\text{ortho-F}}$ ), 85.6, 83.4, 28.3, 27.8;  **$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 470 MHz)  $\delta$  -114.6; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2982, 1788, 1725, 1507, 1370, 1346, 1245, 1152, 1097; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{FNNO}_5$  350.1374, found 350.1373.



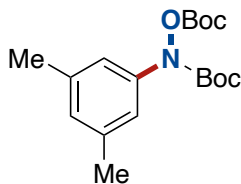
***N*-Boc-*N*-(4-bromophenyl)-*O*-Boc-hydroxylamine (4.10).** The title compound was prepared according to **GP1** from 4-bromophenylboronic acid (161 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as a yellowish sticky solid (77.7 mg, 50%).  $R_f$  0.61 (Hexanes/EtOAc 8:2);  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.46 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, ArH), 7.33 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, ArH), 1.52 (s, 9H, ***N,O*-bis-Boc**), 1.52 (s, 9H, ***N,O*-bis-Boc**);  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  152.0, 151.9, 139.2, 131.9, 124.1, 119.6, 85.9, 83.7, 28.2, 27.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2981, 1791, 1729, 1488, 1370, 1337, 1247, 1158, 1107; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}[\text{}^{79}\text{Br}]\text{NNaO}_5$  410.0573, found 410.0574.



***N*-Boc-*N*-(4-nitrophenyl)-*O*-Boc-hydroxylamine (4.11).** The title compound was prepared according to **GP1** from 4-nitrophenylboronic acid (134 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as a light-yellow oil (50.0 mg, 35%).  $R_f$  0.69 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.21 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H, ArH), 7.64 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H, ArH), 1.56 (s, 18H, ***N,O*-bis-Boc**);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  151.5, 150.8, 124.7, 118.8, 86.8, 84.8, 28.2, 27.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2982, 2936, 1792, 1731, 1593, 1518, 1315, 1245, 1553; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_7$  372.1765, found 372.1770.

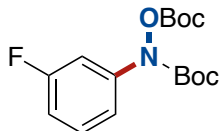


***N*-Boc-*N*-(4-cyanophenyl)-*O*-Boc-hydroxylamine (4.12).** The title compound was prepared according to **GP1** from 4-cyanophenylboronic acid (176 mg, 1.20 mmol, 3.00 equiv) and was obtained as a brownish off-solid (66.9 mg, 50%).  $R_f$  0.54 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.64-7.58 (m, 4H, ArH), 1.55 (s, 9H, ***N,O*-bis-Boc**), 1.54 (s, 9H, ***N,O*-bis-Boc**);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  151.6, 150.9, 143.8, 133.0, 119.5, 118.8, 108.1, 86.6, 84.6, 28.2, 27.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2982, 2936, 2228, 1792, 1730, 1606, 1506, 1331, 1244; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$  352.1867, found 395.1881.

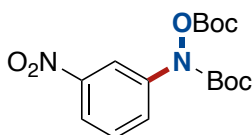


***N*-Boc-*N*-(2,5-dimethylphenyl)-*O*-Boc-hydroxylamine (4.13).** The title compound was prepared according to **GP1** from 3,5-dimethylphenylboronic acid (120 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as an off-white sticky solid (75 mg, 56%).  $R_f$  0.62 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.07 (s, 2H, ArH), 6.86 (s, 1H, ArH), 2.31 (s, 6H, ArCH<sub>3</sub>), 1.53 (s, 9H, ***N,O*-bis-Boc**), 1.52

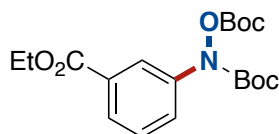
(s, 9H, **N,O-bis-Boc**);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  152.5, 152.2, 139.8, 138.5, 128.5, 121.0, 85.3, 83.0, 28.3, 27.8, 21.5; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2981, 1790, 1723, 1599, 1458, 1370, 1344, 1245, 1159; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5$  360.1781, found 360.1788.



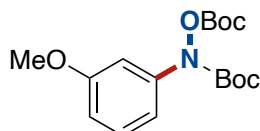
**N-Boc-N-(3-fluorophenyl)-O-Boc-hydroxylamine (4.14).** The title compound was prepared according to **GP1** from 3-fluorophenylboronic acid (112 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as a colorless oil (59 mg, 45%).  $R_f$  0.64 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.33-7.27 (m, 1H, ArH), 7.25-7.21 (m, 2H, ArH), 6.87 (tdd,  $J = 8.2, 2.4, 1.3$  Hz, 1H, ArH), 1.54 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.53 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  162.7 (d,  $J = 245$  Hz, C-F), 151.9, 151.7, 141.5 (d,  $J = 10.4$  Hz,  $\text{C}_{\text{meta-F}}$ ), 129.9 (d,  $J = 9.2$  Hz,  $\text{C}_{\text{meta-F}}$ ), 116.9 (d,  $J = 2.3$  Hz,  $\text{C}_{\text{para-F}}$ ), 112.6 (d,  $J = 21.3$  Hz,  $\text{C}_{\text{ortho-F}}$ ), 109.0 (d,  $J = 26$  Hz,  $\text{C}_{\text{ortho-F}}$ ), 85.9, 83.8, 28.2, 27.8;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$  -111.9; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2982, 2935, 1791, 1729, 1594, 1489, 1342, 1244, 1108; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O}_5$  345.1820, found 345.1827.



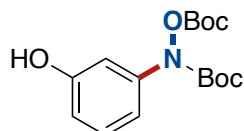
**N-Boc-N-(3-nitrophenyl)-O-Boc-hydroxylamine (4.15).** The title compound was prepared according to **GP1** from 3-nitrophenylboronic acid (200 mg, 1.20 mmol, 3.00 equiv) and was obtained as a yellowish oil (75.1 mg, 53%).  $R_f$  0.63 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.34 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H, ArH), 8.02 (dd,  $J = 8.2, 1.5$  Hz, 1H, ArH), 7.82 (dd,  $J = 8.2, 1.5$  Hz, 1H, ArH), 7.51 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H, ArH), 1.55 (s, 18H, **N,O-bis-Boc**);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  151.7, 151.4, 148.6, 141.3, 129.6, 126.4, 120.1, 115.7, 86.5, 84.6, 28.2, 27.7; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2982, 2936, 1793, 1733, 1534, 1347, 1247, 1158, 1114; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_7$  372.1765, found 372.1776.



**N-Boc-N-((3-ethoxycarbonyl)phenyl)-O-Boc-hydroxylamine (4.16).** The title compound was prepared according to **GP1** from 3-ethoxycarbonylphenylboronic acid (233 mg, 1.20 mmol, 3.00 equiv) and was obtained as a colorless oil (79.3 mg, 52%).  $R_f$  0.58 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.09 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H, ArH), 7.88 (dt,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H, ArH), 7.66-7.64 (m, 1H, ArH), 7.42 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 4.37 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.54 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.53 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  166.1, 152.0, 152.0, 140.3, 131.3, 128.8, 127.3, 126.7, 123.3, 85.8, 83.7, 61.3, 28.2, 27.7, 14.4; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2981, 2936, 1790, 1720, 1587, 1448, 1369, 1232, 1108; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7$  399.2125, found 399.2125.

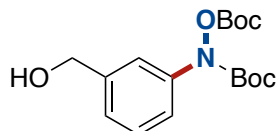


**N-Boc-N-(3-methoxyphenyl)-O-Boc-hydroxylamine (4.17).** The title compound was prepared according to **GP1** from 3-methoxyphenylboronic acid (122 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as a colorless oil (102 mg, 75%).  $R_f$  0.52 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.27-7.22 (m, 1H +  $\text{CDCl}_3$ , ArH), 7.04-7.02 (m, 2H, ArH), 6.77-6.74 (m, 1H, ArH), 3.80 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 1.53 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.52 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  159.9, 152.2, 152.1, 141.2, 129.5, 114.8, 112.3, 108.3, 85.5, 83.3, 55.5, 28.3, 27.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2980, 2937, 1789, 1725, 1604, 1492, 1342, 1211, 1156; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$  357.2020, found 357.2021.

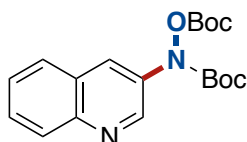


**N-Boc-N-(3-hydroxyphenyl)-O-Boc-hydroxylamine (4.18).** The title compound was prepared according to **GP1** from 3-hydroxyphenylboronic acid (166 mg, 1.20 mmol, 3.00 equiv) and was

obtained as a colorless oil (58.6 mg, 45%).  $R_f$  0.27 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.21-7.17 (m, 1H, ArH), 7.01-6.99 (m, 2H, ArH), 6.68-6.65 (m, 1H, ArH), 5.15 (br(s), 1H, ArOH), 1.53 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.52 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  155.9, 152.2, 152.1, 141.1, 129.8, 114.5, 113.5, 109.7, 85.6, 83.5, 28.2, 27.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3400, 2981, 2933, 1790, 1698, 1595, 1395, 1246, 1109; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NNaO}_6$  348.1417, found 348.1414.



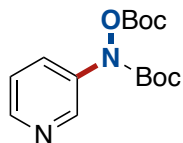
**N-Boc-N-(3-(hydroxymethyl)phenyl)-O-Boc-hydroxylamine (4.19).** The title compound was prepared according to **GP1** from 3-(hydroxymethyl)phenylboronic acid (182 mg, 1.20 mmol, 3.00 equiv) and was obtained as a light brown oil (80 mg, 59%).  $R_f$  0.15 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.47 (s, 1H, ArH), 7.35-7.34 (m, 2H, ArH), 7.23-7.22 (m, 1H, ArH), 4.68 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{OH}$ ), 1.90 (br(s), 1H,  $\text{ArCH}_2\text{OH}$ ), 1.53 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.52 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  152.9, 152.1, 141.8, 140.2, 129.0, 124.9, 121.8, 121.2, 85.6, 83.4, 65.1, 28.2, 27.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3430, 2981, 2934, 1788, 1722, 1590, 1369, 1244, 1108; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NNaO}_6$  362.1574, found 362.1584.



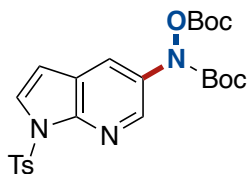
**N-Boc-N-(quinolin-3-yl)-O-Boc-hydroxylamine (4.20).** The title compound was prepared according to **GP1** from 3-quinolineboronic acid (138 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was purified by flash chromatography using DCM/EtOAc/MeOH (95:4:1) to obtain a light-yellow solid (75 mg, 52%).  $R_f$  0.35 (Hexanes/EtOAc 8:2); **Mp** 113-114 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9.02 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, ArH), 8.22 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, ArH), 8.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 7.82-7.80 (m, 1H, ArH), 7.72-7.68 (m, 1H, ArH), 7.58-7.54 (m, 1H, ArH), 1.55 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.54 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  152.0, 151.9, 146.2, 146.1, 133.8, 129.5, 129.3, 128.1, 127.8,



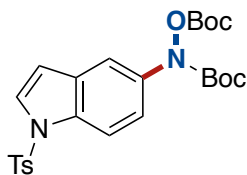
127.7, 127.4, 86.2, 84.2, 28.3, 27.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 2984, 2927, 2853, 1785, 1729, 1484, 1395, 1246, 1104; **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M-H]<sup>-</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 359.1612, found 359.1655.



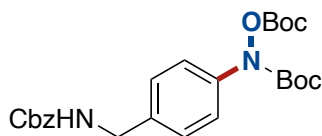
**N-Boc-N-(pyridin-3-yl)-O-Boc-hydroxylamine (4.21).** The title compound was prepared according to **GP1** from 3-pyridinylboronic acid (98.3 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was purified by flash chromatography using DCM/EtOAc/MeOH (95:4:1) to afford a colorless oil (70 mg, 56%). **R<sub>f</sub>** 0.26 (Hexanes/EtOAc 8:2); **<sup>1</sup>H NMR** (Acetone-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.69 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, ArH), 8.43 (dd, *J* = 4.6, 1 Hz, 1H, ArH), 7.85 (ddd, *J* = 8.4, 2.6, 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.45-7.42 (m, 1H, ArH), 1.54 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.52 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**); **<sup>13</sup>C NMR** (Acetone-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 147.5, 143.5, 129.4, 129.2, 128.3, 127.7, 124.4, 86.7, 84.3, 28.2, 27.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 2980, 2931, 1791, 1729, 1523, 1480, 1371, 1340, 1250; **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 311.1601, found 311.1594.



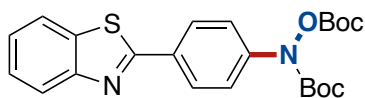
**N-Boc-N-(1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-O-Boc-hydroxylamine (4.22).** The title compound was prepared according to **GP1** from (1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)boronic acid (253 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as a white sticky solid (80.6 mg, 40%). **R<sub>f</sub>** 0.31 (Hexanes/EtOAc 8:2); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.50 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, ArH), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.97 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.74 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, ArH), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 6.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, ArH), 2.37 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.51 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.50 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 152.6, 152.1, 145.6, 145.5, 142.3, 135.3, 132.9, 129.8, 128.2, 127.9, 126.4, 122.7, 105.5, 85.8, 83.8, 28.2, 27.7, 21.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 2981, 1787, 1723, 1468, 1246, 1140, 1095, 584; **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S 504.1799, found 504.1809.



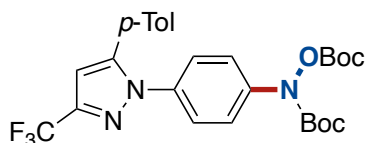
***N*-Boc-*N*-(1-tosyl-1*H*-indol-5-yl)-*O*-Boc-hydroxylamine (4.23).** The title compound was prepared according to **GP1** from (1-tosyl-1*H*-indol-5-yl)boronic acid (252 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as yellowish oil (109 mg, 54%). **R<sub>f</sub>** 0.35 (Hexanes/EtOAc 8:2); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.88-7.86 (m, 1H, ArH), 8.81-7.79 (m, 1H, ArH), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.51 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, ArH), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 6.50 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, ArH), 2.34 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.54 (s, 9H, ***N,O*-bis-Boc**), 1.50 (s, 9H, ***N,O*-bis-Boc**); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 153.1, 150.7, 145.3, 135.1, 132.3, 130.1, 127.1, 127.0, 126.9, 125.9, 124.4, 111.6, 105.6, 84.7, 80.9, 77.5, 28.2, 27.7, 21.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 2980, 1765, 1728, 1515, 1370, 1252, 1165, 1131, 1089; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S 520.2112, found 520.2118.



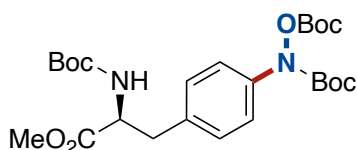
***N*-Boc-*N*-(4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)methyl)phenyl)-*O*-Boc-hydroxylamine (4.24).** The title compound was prepared according to **GP1** from (4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)methyl)phenyl)boronic acid (228 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as an off-white solid (90.7 mg, 48%). **R<sub>f</sub>** 0.16 (Hexanes/EtOAc 8:2); **Mp** 117-118 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.35-7.28 (m, 7H, ArH), 5.13 (s, 2H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 5.06 (br(s), 1H, NH), 4.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>NCbz), 1.52 (s, 9H, ***N,O*-bis-Boc**), 1.51 (s, 9H, ***N,O*-bis-Boc**); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 156.5, 152.2, 152.1, 139.4, 136.6, 136.5, 128.6, 128.3, 128.0, 127.1, 123.1, 85.5, 83.3, 67.0, 44.7, 28.2, 27.7; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3353, 3975, 1781, 1719, 1693, 1536, 1367, 1230, 1093; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> 490.2547, found 490.2555.



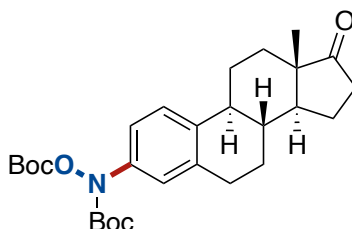
**N-Boc-N-(4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)-O-Boc-hydroxylamine (4.25).** The title compound was prepared according to **GP1** from 4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenylboronic acid (306 mg, 1.20 mmol, 3.00 equiv) and was obtained as a colorless oil (90.3 mg, 51%).  $R_f$  0.56 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.08-8.05 (m, 3H, ArH), 7.91-7.89 (m, 1H, ArH), 7.60 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.51-7.47 (m, 1H, ArH), 7.40-7.37 (m, 1H, ArH), 1.55 (s, 19H, **N,O-bis-Boc**);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  167.3, 154.1, 151.8, 151.4, 142.2, 135.0, 130.5, 128.0, 126.4, 125.3, 123.2, 121.7, 120.9, 86.1, 83.9, 28.2, 27.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2980, 2927, 1854, 1791, 1729, 1484, 1336, 1248, 1160; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  443.1635, found 443.1654.



**N-Boc-N-(4-(5-(*p*-tolyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-O-Boc-hydroxylamine (4.26).** The title compound was prepared according to **GP1** from 4-(5-(*p*-tolyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenylboronic acid (415 mg, 1.20 mmol, 3.00 equiv) and was obtained as a white solid (107 mg, 50%).  $R_f$  0.55 (Hexanes/EtOAc 8:2); **Mp** 79-80 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.45 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.29 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.14-7.09 (m, 4H, ArH), 6.70 (s, 1H, pyrazoleH), 2.35 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.53 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.52 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  151.8, 151.7, 144.9, 143.3 (q,  $J$  = 38.0 Hz,  $\text{C}_{\text{pyr-CF}_3}$ ), 139.9, 139.3, 136.7, 129.6, 128.8, 126.2, 125.7, 122.0, 121.4 (q,  $J$  = 270.0 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 105.5, 86.0, 83.7, 28.2, 27.7, 21.4;  $^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$  -62.2; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2981, 1790, 1725, 1508, 1472, 1336, 1235, 1155, 1096; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$  534.2210, found 534.2209.

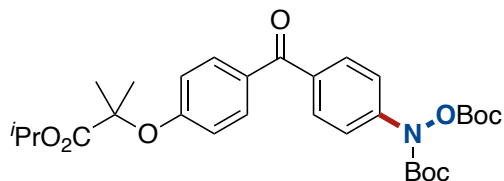


**Methyl (S)-3-(4-((tert-butoxycarbonyl)((tert-butoxycarbonyl)oxy)amino)phenyl)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoate (4.27).** The title compound was prepared according to **GP1** from (4-[(2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-methoxy-3-oxo-propyl]phenyl)boronic acid (259 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as a colorless oil (131 mg, 64%).  $R_f$  0.23 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.36 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.10 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 4.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, NH), 4.59-4.54 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>CHNH), 3.70 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.12-3.01 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH), 1.52 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.51 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.41 (s, 9H, **N-Boc**);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  172.3, 155.2, 152.2, 152.1, 139.0, 134.3, 129.7, 122.9, 85.4, 83.3, 80.1, 54.4, 52.4, 37.8, 28.4, 28.2, 27.7; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3383, 2980, 1790, 1720, 1510, 1369, 1247, 1162, 1103; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_9$  528.2915, found 528.2918.



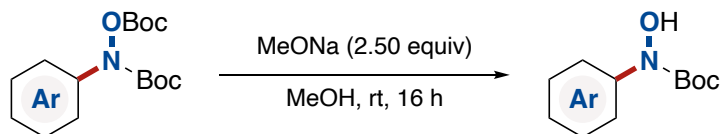
**N-Boc-N-((8R,9S,13S,14S)-13-methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl)-O-Boc-hydroxylamine (4.28).** The title compound was prepared according to **GP1** from ((8R,9S,13S,14S)-13-methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl)boronic acid (477 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as colorless oil (111 mg, 57%).  $R_f$  0.35 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.27-7.25 (m, 1H, ArH), 7.20-7.18 (m, 2H, ArH), 2.91 (dd,  $J = 9.0, 4.0$  Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.50 (dd,  $J = 18.5, 8.8$  Hz, 1H, ArCH), 2.41-2.38 (m, 1H, CH<sub>aliphatique</sub>), 2.29-2.26 (m, 1H, CH<sub>aliphatique</sub>), 2.17-2.10 (m, 1H, CH<sub>aliphatique</sub>), 2.08-1.94 (m, 3H, CH<sub>aliphatique</sub>), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.52 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.51 (s, 9H, **N,O-bis-Boc**), 1.49-1.38 (m, 4H, CH<sub>aliphatique</sub>), 0.89 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  220.9, 152.5, 152.2, 138.4, 137.7, 137.2, 125.8, 123.6, 120.6, 85.3, 83.1, 50.5, 48.0, 44.3, 38.1, 31.6, 29.5, 28.2, 27.7, 26.5, 25.8, 21.7, 12.9; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 2979, 2932, 1789, 1737,

1498, 1369, 1245, 1104, 732; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+H]^+$  Calcd for  $C_{28}H_{40}NO_6$  486.2850, found 486.2834.



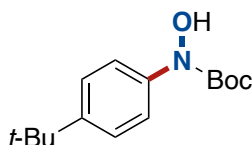
***N*-Boc-*N*-(4-(4-((1-isopropoxy-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)oxy)benzoyl)phenyl)-*O*-Boc-hydroxylamine (4.29)**. The title compound was prepared according to **GP1** from (4-(4-((1-isopropoxy-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)oxy)benzoyl)phenyl)boronic acid (259 mg, 0.80 mmol, 2.00 equiv) and was obtained as yellowish oil (78.1 mg, 40%).  $R_f$  0.36 (Hexanes/EtOAc 8:2);  $^1H$  **NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.78-7.72 (m, 4H, ArH), 7.56 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, ArH), 6.85 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, ArH), 5.08 (sept,  $J = 6.2$  Hz, 1H,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.65 (s, 6H,  $C(CH_3)_2$ ), 1.55 (s, 18H, ***N,O*-bis-Boc**), 1.20 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H,  $CH(CH_3)_2$ );  $^{13}C$  **NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  194.5, 173.3, 159.6, 151.8, 151.4, 143.2, 134.7, 132.0, 130.8, 130.7, 119.6, 117.7, 86.1, 84.0, 79.5, 69.4, 28.2, 27.7, 25.5, 21.6; **FTIR** ( $cm^{-1}$ ) (neat) 2982, 2936, 1793, 1730, 1653, 1160, 1248, 1154, 1104; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+H]^+$  Calcd for  $C_{30}H_{40}NO_9$  558.2697, found 558.2714.

## General procedure 2 for carbonate deprotection (GP2)



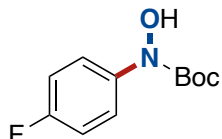
In a 25 mL round-bottomed flask, was added the protected hydroxylamine (1.50 mmol, 1.00 equiv) and MeOH (7.50 mL, 200 mM). NaOMe 25% wt in MeOH (860  $\mu$ L, 3.75 mmol, 2.50 equiv) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure then Et<sub>2</sub>O, water and sat. NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) were added. The aqueous layer was extracted three times with Et<sub>2</sub>O, then the combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude product was precipitated in cold hexanes at 0 °C to obtain the pure deprotected hydroxylamine (the mixture can be hold overnight in the fridge to help precipitation). The product can also be purified by flash column chromatography using hexanes/EtOAc (9:1) as eluent.

## Characterization data for *N,O*-bis-Boc-*N*-arylhydroxylamine



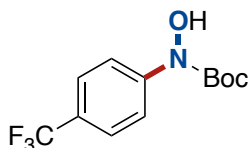
***N*-Boc-*N*-((4-*tert*-butyl)phenyl)hydroxylamine (4.31).** The title compound was prepared according to **GP2** from **4.3** (548 mg, 1.50 mmol, 1.00 equiv) and was obtained as a white solid (358 mg, 90%). **R<sub>f</sub>** 0.52 (Hexanes/EtOAc 8:2); **Mp** 149-150 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.39-7.34 (m, 4H, ArH), 6.68 (br(s), 1H, NOH), 1.54 (s, 9H, *N*-Boc), 1.32 (s, 9H, *t*-BuAr); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  154.2, 148.2, 137.9, 125.5, 120.9, 83.5, 34.5, 31.5, 28.5; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3198, 2968, 1686, 1509, 1450, 1366, 1258, 1125, 1120; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>3</sub> 288.1570, found 288.1599.

The large scale procedure was performed with **4.3** (2.00 g, 5.47 mmol, 1.00 equiv), NaOMe 25% wt in MeOH (3.10 mL, 13.7 mmol, 2.50 equiv) and MeOH (11.0 mL, 500 mM). The deprotected hydroxylamine was obtained after trituration in Hexanes (1.31 g, 91%).



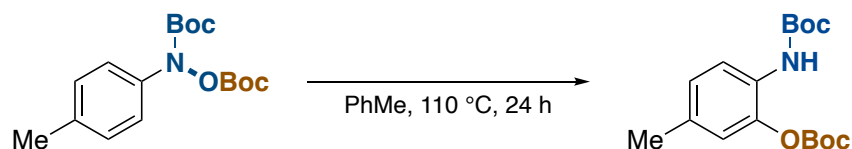
**N-Boc-N-(4-fluorophenyl)hydroxylamine (4.32).** The title compound was prepared according to **GP2** from **4.9** (491 mg, 1.50 mmol, 1.00 equiv) and was obtained as an off-white solid (245 mg, 72%).  $R_f$  0.37 (Hexanes/EtOAc 8:2); **Mp** 97-98 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.43-7.38 (m, 2H, ArH), 7.14 (br(s), 1H, NOH), 7.06-7.00 (m, 2H, ArH), 1.51 (s, 9H, **N-Boc**);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  160.3 (d,  $J = 245$  Hz, C-F), 154.4, 136.8 (d,  $J = 2.8$  Hz,  $C_{\text{para-F}}$ ), 123.6 (d,  $J = 8.2$  Hz,  $C_{\text{meta-F}}$ ), 115.3 (d,  $J = 22.8$  Hz,  $C_{\text{ortho-F}}$ ), 83.7, 28.4;  $^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$  -117.0; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3195, 2125, 3006, 2935, 1689, 1509, 1381, 1230, 1117; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M-H}]^-$  Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FNO}_3$  226.0885, found 226.0892.

The large scale procedure was performed with **4.9** (1.15 g, 3.50 mmol, 1.00 equiv.), NaOMe 25% wt in MeOH (2.00 mL, 8.75 mmol, 2.50 equiv) and MeOH (7.00 mL, 0.5 M). The deprotected hydroxylamine was obtained after trituration in Hexanes (676 mg, 85%).

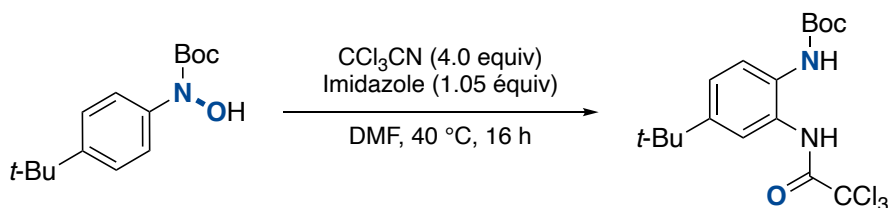


**N-Boc-N-(4-trifluorophenyl)hydroxylamine (4.33).** The title compound was prepared according to **GP2** from **4.8** (566 mg, 1.50 mmol, 1.00 equiv) and was obtained as a brownish solid (250 mg, 60%).  $R_f$  0.40 (Hexanes/EtOAc 8:2); **Mp** 75 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.86 (br(s), 1H, NOH), 7.62-7.57 (m, 4H, ArH), 1.54 (s, 9H, **N-Boc**);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  153.7, 143.6, 126.4 (q,  $J = 32.5$  Hz,  $C_{\text{arom-CF}_3}$ ), 125.7 (q,  $J = 3.6$  Hz,  $C_{\text{ortho-CF}_3}$ ), 124.3 (q,  $J = 272$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 120.0, 84.7, 28.4;  $^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$  -62.2; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3252, 2984, 2931, 1694, 1613, 1328, 1283, 1107, 842; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M+Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NNaO}_3$  300.0818, found 300.0816.

## Procedure and data for [3,3]-sigmatropic rearrangement



**tert-Butyl (2-((tert-butoxycarbonyl)oxy)-4-methylphenyl)carbamate (4.30).** To a flame-dried 5 mL microwave vial under argon atmosphere, was added **4** (97.0 mg, 0.300 mmol, 1.00 equiv) and dry Toluene (2.00 mL, 150 mM). The vial was sealed, and the resulting mixture was heated at 110 °C for 24 h. The mixture was then evaporated under reduced pressure and the crude was purified by flash column chromatography on silica gel using Hexanes/EtOAc (95:5) to obtain the desired product as a white solid (60.3 mg, 62%).  $R_f$  0.37 (Hexanes/EtOAc 9:1); **Mp** 88 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.86 (br(s), 1H, ArH), 7.00-6.98 (m, 2H, ArH), 6.54 (br(s), 1H, NH), 2.30 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.57 (s, 9H, **O-Boc**), 1.51 (s, 9H, **N-Boc**);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  152.8, 151.3, 140.2, 133.3, 127.8, 127.0, 122.1, 120.8, 84.4, 80.7, 28.5, 27.8, 20.9; **FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat) 3387, 3004, 2932, 1759, 1724, 1592, 1367, 1237, 1142; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NNaO}_5$  346.1624, found 346.1608.

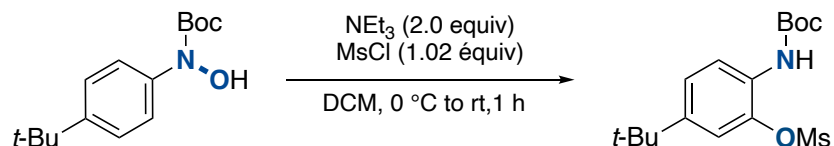


**tert-Butyl (4-(tert-butyl)-2-(2,2,2-trichloroacetamido)phenyl)carbamate (4.34).** Following a reported procedure,<sup>14</sup> a mixture of **4.31** (133 mg, 0.50 mmol, 1.00 equiv), trichloroacetonitrile (201  $\mu\text{L}$ , 2.00 mmol, 4.00 equiv) and imidazole (35.7 mg, 5.25 mmol, 1.05 equiv) in DMF (2.0 mL, 250 mM) was stirred at 40 °C for 16 h. After completion of the reaction, the mixture was diluted with EtOAc, washed with  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat.})}$  (25 mL), water (25 mL) and brine (25 mL). The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel using Hexanes/EtOAc (5-10%) to give the

<sup>14</sup> Porzelle, A.; Woodrow, M. D.; Tomkinson, N. C. O. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1492-1495.

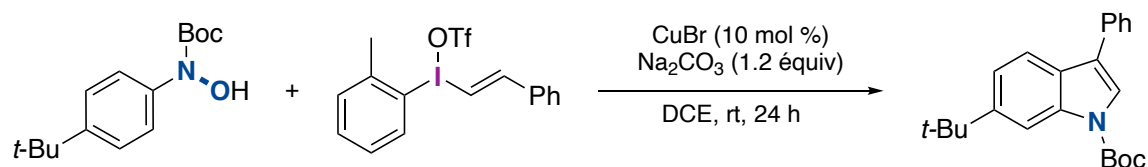


desired product as a white solid (148 mg, 72%). **R<sub>f</sub>** 0.29 (Hexanes/EtOAc 9:1); **Mp** 145 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9.83 (br(s), 1H, NH or OH), 7.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.23 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.2 Hz, 1H, ArH), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 6.45 (br(s), 1H, NH or OH), 1.52 (s, 9H, **N-Boc**), 1.32 (s, 9H, **t-BuAr**); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 160.6, 154.9, 150.3, 129.9, 127.2, 124.2, 124.2, 123.1, 93.4, 82.2, 34.8, 31.4, 28.4; **FTIR** (neat) (cm<sup>-1</sup>) 3322, 2967, 1701, 1528, 1486, 1249, 1159, 821, 668; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 426.1113, found 426.1108.



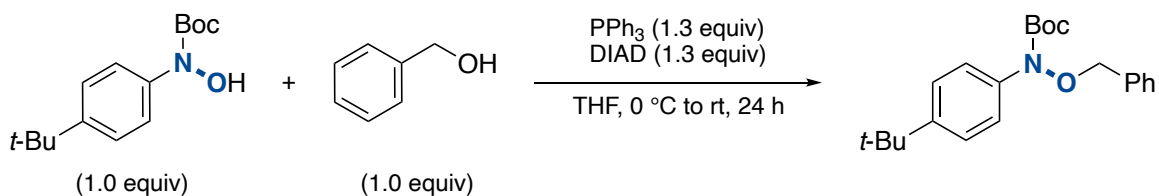
**2-(Boc-amino)-5-(tert-butyl)phenyl Methanesulfonate (4.35).** Following a reported procedure,<sup>15</sup> **4.31** (106 mg, 0.40 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in dry DCM (1.60 mL, 250 mM) and the resulting mixture was cooled to 0 °C. NEt<sub>3</sub> (112 μL, 0.80 mmol, 2.00 equiv) was then added, followed by dropwise addition of MsCl (31.5 μL, 0.408 mmol, 1.02 equiv). The ice-bath was removed, and the mixture was allowed to stir at room temperature for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel using Hexanes/EtOAc (8:2) to obtain the desired product as a white solid (117 mg, 85%). **R<sub>f</sub>** 0.35 (Hexanes/EtOAc 8:2); **Mp** 106-107 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.32-7.27 (m, 2H, ArH), 6.89 (br(s), 1H, NH), 3.20 (s, 3H, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 9H, **N-Boc**), 1.30 (s, 9H, **t-BuAr**); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 152.9, 147.7, 138.4, 128.8, 125.1, 122.0, 119.6, 81.2, 37.7, 34.6, 31.4, 28.4. **FTIR** (neat) (cm<sup>-1</sup>) 3413, 2973, 2940, 1731, 1522, 1485, 1350, 1148, 924; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S 361.1791, found 361.1801.

<sup>15</sup> Porzelle, A.; Woodrow, M. D.; Tomkinson, N. C. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5135-5143.



**tert-Butyl 5-(tert-butyl)-3-phenyl-1H-indole-1-carboxylate (4.36).** Following a reported procedure,<sup>16</sup> a solution of CuBr (2.90 mg, 10 mol %), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25.4 mg, 0.24 mmol, 1.20 equiv), **5** (53.1 mg, 0.20 mmol, 1.00 equiv) and Aryl-vinyl Iodonium triflate salt (188 mg, 0.40 mmol, 2.00 equiv) in dry DCE (1.0 mL, 200 mM) under argon atmosphere was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel using Hexanes/EtOAc (98:2) to give the desired product as a white solid (52 mg, 74%). **R<sub>f</sub>** 0.18 (Hexanes/EtOAc 98:2); **Mp** 106 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.81-7.80 (m, 1H, ArH), 7.69-7.64 (m, 3H, ArH), 7.51-7.44 (m, 3H, ArH), 7.39-7.36 (m, 1H, ArH), 1.69 (s, 9H, **N-Boc**), 1.40 (s, 9H, **t-BuAr**); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 150.0, 146.2, 134.3, 134.0, 129.0, 128.9, 128.1, 127.2, 123.2, 122.7, 122.6, 116.1, 115.1, 83.8, 34.9, 31.9, 28.4. Data are in accordance with the literature.<sup>17</sup>

#### Procedure and data for Mitsunobu reaction

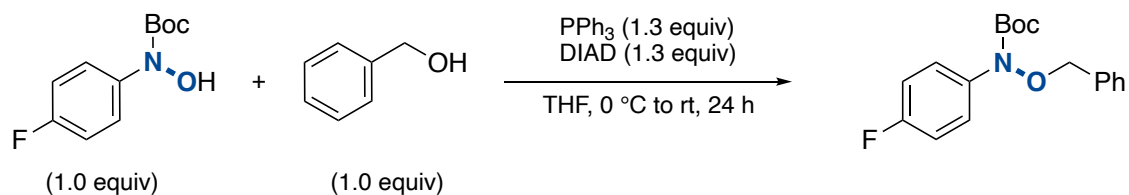


**N-Boc-N-((4-tert-butyl)phenyl)-O-benzylhydroxylamine (4.37).** To a flame-dried 5 mL microwave vial under argon atmosphere, were added **4.31** (50.0 mg, 0.188 mmol, 1.00 equiv), benzyl alcohol (19.5 μL, 0.188 mmol, 1.00 equiv), PPh<sub>3</sub> (59.3 mg, 0.226 mmol, 1.20 equiv) and dry THF (0.50 mL). The mixture was cooled to 0 °C and a solution of DIAD (44.5 μL, 0.226 mmol, 1.20 equiv) in dry THF (0.50 mL) was added dropwise. The mixture was stirred 30 min at this temperature then

<sup>16</sup> Yuan, H.; Guo, L.; Liu, F.; Miao, Z.; Feng, L.; Gao, H. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3906-3912.

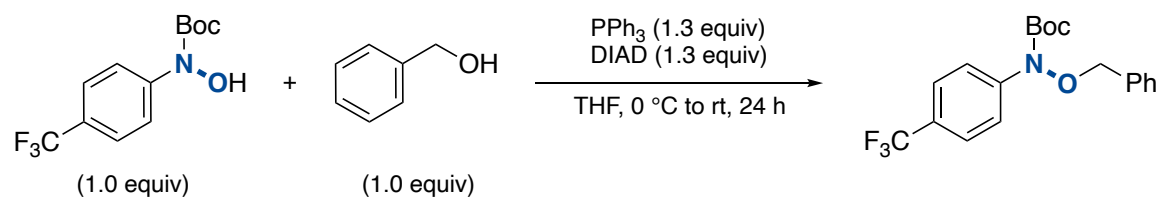
<sup>17</sup> Wu, J.; Peng, Z.; Shen, T.; Liu, Z-Q. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 2565-2570.

allowed to reach room temperature and stirred 18 h. Water (3 mL) was added, and the mixture extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using Hexanes/EtOAc (95:5) to obtain desired product as a yellow oil (47 mg, 70%). *R<sub>f</sub>* 0.69 (Hexanes/EtOAc 8:2); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.43-7.35 (m, 9H, ArH), 4.86 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 1.51 (s, 9H, *N*-Boc), 1.32 (s, 9H, *t*-BuAr); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 153.8, 148.4, 137.8, 135.1, 129.8, 128.8, 128.6, 125.6, 121.9, 82.1, 76.7, 34.6, 31.5, 28.4; FTIR (neat) (cm<sup>-1</sup>) 2963, 2904, 2869, 1709, 1510, 1366, 1333, 1249, 1161; HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>3</sub> 378.2039, found 378.2030.



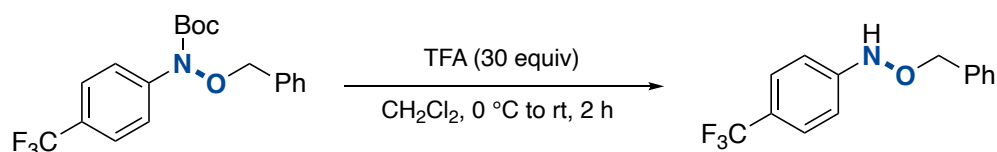
***N*-Boc-*N*-((4-fluorophenyl)-*O*-benzylhydroxylamine (4.38).** To a flame-dried 5 mL microwave vial under argon atmosphere, were added **4.32** (107 mg, 0.469 mmol, 1.00 equiv), benzyl alcohol (48.5 μL, 0.469 mmol, 1.00 equiv), PPh<sub>3</sub> (148 mg, 0.563 mmol, 1.20 equiv) and dry THF (1.30 mL). The mixture was cooled to 0 °C and a solution of DIAD (111 μL, 0.563 mmol, 1.20 equiv) in dry THF (1.30 mL) was added dropwise. The mixture was stirred 30 min at this temperature then allowed to reach room temperature and stirred 18 h. Water (3 mL) was added, and the mixture extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using Hexanes/EtOAc (95:5) to obtain desired product as a yellow oil (122 mg, 82%). *R<sub>f</sub>* 0.66 (Hexanes/EtOAc 8:2); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.41-7.34 (m, 7H, ArH), 7.05-7.00 (m, 2H, ArH), 4.86 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 1.51 (s, 9H, *N*-Boc); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 160.4 (d, *J* = 245 Hz, C-F), 153.9, 136.7 (d, *J* = 3 Hz, C<sub>para</sub>-F), 134.9, 129.8, 128.9, 128.6, 124.5 (d, *J* = 8.2 Hz, C<sub>meta</sub>-F), 115.4 (d, *J* = 22.6 Hz, C<sub>ortho</sub>-F), 82.5, 77.0, 28.4; <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz) δ -116.9. Data are in accordance with the literature.<sup>18</sup>

<sup>18</sup> Jones, K. L.; Porzelle, A.; Hall, A.; Woodrow, M. D.; Tomkinson, N. C. O. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 797-800.



***N*-Boc-*N*-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-*O*-benzylhydroxylamine (4.39).** To a flame-dried 5 mL microwave vial under argon atmosphere, were added **4.33** (183.2 mg, 0.300 mmol, 1.00 equiv), benzyl alcohol (31.0  $\mu$ L, 0.300 mmol, 1.00 equiv), PPh<sub>3</sub> (102 mg, 0.390 mmol, 1.30 equiv) and dry THF (0.80 mL). The mixture was cooled to 0 °C and a solution of DIAD (76.8  $\mu$ L, 0.390 mmol, 1.30 equiv) in dry THF (0.80 mL) was added dropwise. The mixture was stirred 30 min at this temperature then allowed to reach room temperature and stirred 18 h. Water (3 mL) was added, and the mixture extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using Hexanes/EtOAc (97:3) to obtain desired product as a colorless oil (81.7 mg, 74%). *R*<sub>f</sub> 0.54 (Hexanes/EtOAc 9:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.65-7.58 (m, 4H, ArH), 7.43-7.37 (m, 5H, ArH), 4.89 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 1.56 (s, 9H, *N*-Boc); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  153.0, 143.5 (q, *J* = 1.2 Hz, C<sub>meta</sub>-CF<sub>3</sub>), 134.4, 129.8, 129.1, 128.7, 128.3, 126.5 (q, *J* = 33 Hz, C<sub>arom</sub>-CF<sub>3</sub>), 125.8 (q, *J* = 3.7 Hz, C<sub>ortho</sub>-CF<sub>3</sub>), 124.2 (q, *J* = 272 Hz, CF<sub>3</sub>), 120.4, 83.2, 77.2, 28.3; <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz)  $\delta$  -62.1; FTIR (neat) (cm<sup>-1</sup>) 2979, 2933, 1715, 1614, 1320, 1296, 1158, 1116, 1067; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NNaO<sub>3</sub> 390.1287, found 390.1276.

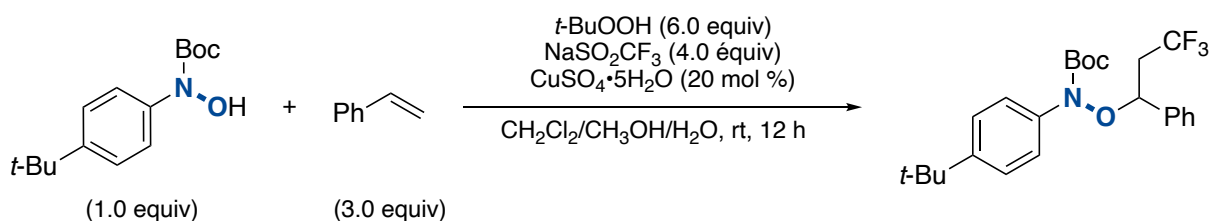
#### Procedure for *N*-Boc deprotection



***O*-Benzyl-*N*-(4-(trifluoromethyl)phenyl)hydroxylamine (4.40).** To a flame-dried 5 mL round-bottomed flask under argon atmosphere, was added **41** (73.5 mg, 0.200 mmol, 1.00 equiv) and DCM (4.00 mL). The flask was cooled to 0 °C then TFA (0.460 mL, 6.00 mmol, 30.0 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h then at room temperature for another

hour. Then water was added, and the organic layer was washed with H<sub>2</sub>O (2x), then brine. The organic layers were combined and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using Hexanes/EtOAc (90:10) to obtain the desired product as a white solid (32.6 mg, 61%). *R<sub>f</sub>* 0.35 (Hexanes/EtOAc 9:1); **Mp** 64 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.45-7.37 (m, 5H, ArH), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 4.91 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 151.4, 136.5, 129.1, 128.8, 128.6, 126.5 (q, *J* = 3.8 Hz, C<sub>ortho</sub>-CF<sub>3</sub>), 124.5 (q, *J* = 271.6 Hz, CF<sub>3</sub>), 123.7 (q, *J* = 33.1 Hz, C<sub>arom</sub>-CF<sub>3</sub>), 113., 77.5; **<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz) δ -62.6; **FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat) 3276, 2926, 2870, 1613, 1321, 1154, 1103, 1065, 830; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO 268.0944, found 268.0947.

#### Procedure for oxytrifluorométhylation of alkene

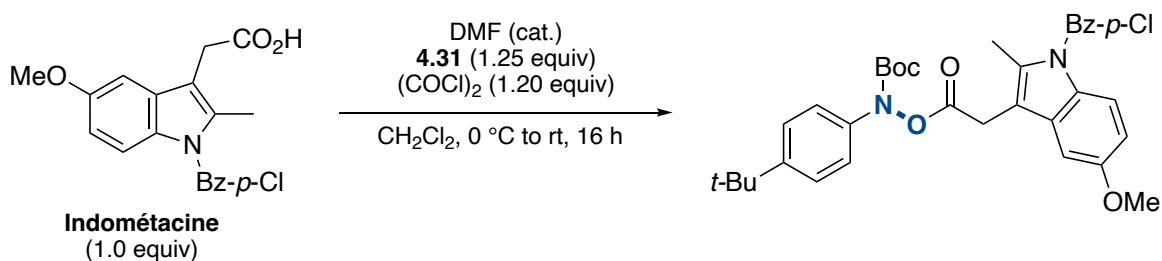


**tert-Butyl (4-(tert-butyl)phenyl)(3,3,3-trifluoro-1-phenylpropoxy)carbamate (4.41).** Following a reported procedure,<sup>19</sup> a microwave vial equipped with a magnetic stir bar was charged with **5** (53.1 mg, 0.20 mmol, 1.00 equiv), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (10.0 mg, 20 mol %), NaSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (125 mg, 0.80 mmol, 4.00 equiv). The vial was sealed with a septum, evacuated and backfilled with argon three times. Freshly degassed DCM (1.00 mL), styrene (69 μL, 0.60 mmol, 3.00 equiv), MeOH (1.00 mL), and water (0.80 mL) were then added. After stirring for 5 min, *t*-BuOOH 5 M in decane (240 μL, 1.20 mmol, 6.00 equiv) was then slowly added to the reaction mixture using a syringe. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. After completion of the reaction, the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine (25 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue

<sup>19</sup> Jiang, X. Y.; Qing, F. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14177-14180.

was quickly purified by flash chromatography on silica gel using Hexanes/EtOAc (2-5%) to afford the desired product as a colorless oil (66.3 mg, 76%).  $R_f$  0.49 (hexanes/EtOAc 9:1);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.31-7.27 (m, 7H, ArH), 7.11 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, ArH), 5.06 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H, PhCHCH<sub>2</sub>), 3.04-2.90 (m, 1H, CF<sub>3</sub>CH), 2.67-2.54 (m, 1H, CF<sub>3</sub>CH), 1.43 (s, 9H, *N*-Boc), 1.30 (s, 9H, *t*-BuAr);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  154.5, 149.3, 138.2, 137.6, 129.2, 128.4, 128.4, 125.5 (q,  $J = 277.0$  Hz), 125.4, 123.6, 82.4, 79.7 (q,  $J = 3.0$  Hz), 77.4, 39.0 (q,  $J = 28.4$  Hz), 34.6, 31.5, 28.5;  $^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$  -63.05 (t,  $J = 10.6$  Hz); **FTIR** (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2964, 1715, 1511, 1368, 1248, 1136, 837, 758, 698; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_3$  436.2105, found 436.2123.

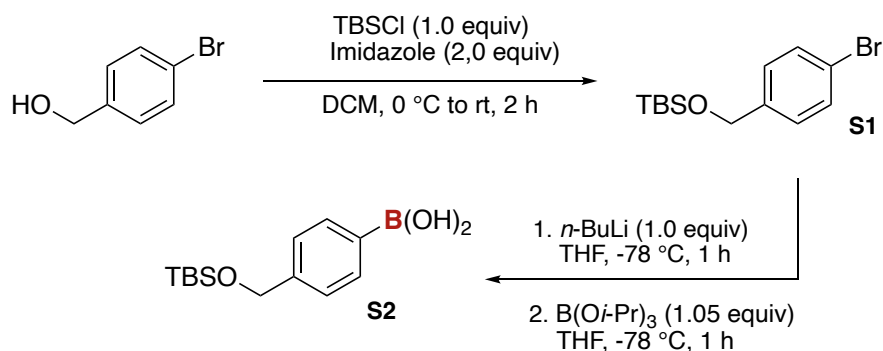
#### Procedure for coupling with carboxylic acid



**tert-Butyl (4-(tert-butyl)phenyl)(2-(1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetoxycarbamate (4.42)**. To a flame-dried 5 mL round-bottomed flask under argon atmosphere, were added indomethacin (60.8 mg, 0.170 mmol, 1.00 equiv), DMF (10 mol %) and DCM (850  $\mu\text{L}$ ). The mixture was cooled to 0  $^\circ\text{C}$ , then oxalyl chloride (17.5  $\mu\text{L}$ , 0.204 mmol, 1.20 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 1 h. Volatiles were removed under reduced pressure. Another 5 mL flame-dried round-bottomed flask under Argon atmosphere was charged with **32** (56.4 mg, 0.213 mmol, 1.25 equiv), DCM (850  $\mu\text{L}$ ) and  $\text{NEt}_3$  (26.1  $\mu\text{L}$ , 0.187 mmol, 1.10 equiv). The flask was cooled to 0  $^\circ\text{C}$ , then a solution of acyl chloride in DCM (850  $\mu\text{L}$ ) was added dropwise to the hydroxamic acid. The mixture was stirred at 0  $^\circ\text{C}$  for 30 min then at room temperature for 16 h. The reaction was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and water, and aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography

using hexanes/EtOAc (95:5) to obtain a light-yellow solid (81.3 mg, 79%).  $R_f$  0.54 (hexanes/EtOAc 8:2);  $Mp$  79-80 °C;  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.65 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.47 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.33-7.25 (m, 4H, ArH), 6.93 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, ArH), 6.87 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H, ArH), 6.67 (dd,  $J$  = 9, 2.5 Hz, 1H, ArH), 3.80 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>), 2.39 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H, *N*-Boc), 1.29 (s, 9H, *t*-BuAr);  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  168.4, 156.2, 152.4, 150.2, 139.5, 137.5, 136.4, 133.9, 131.4, 130.9, 130.4, 129.3, 125.8, 123.8, 115.1, 112.3, 111.2, 101.2, 83.2, 55.8, 34.7, 31.4, 28.2, 13.6; FTIR (neat) (cm<sup>-1</sup>) 2965, 1789, 1721, 1683, 1591, 1478, 1366, 1311, 1155; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : [M-H]<sup>-</sup> Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 603.2267, found 603.2276.

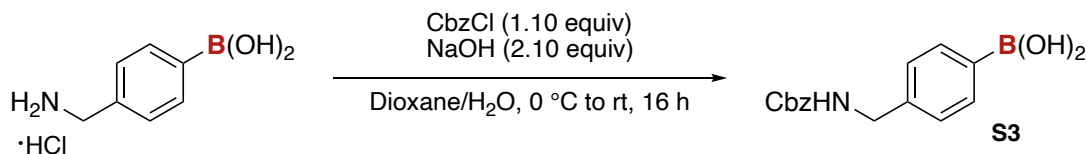
### Boronic acid synthesis



**(4-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)boronic acid (S1)**. To a flame-dried round-bottomed flask under argon atmosphere were added, 4-bromobenzyl alcohol (561 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) and dry DCM (3.40 mL, 900 mM). Imidazole (408 mg, 6.00 mmol, 2.00 equiv) and TBSCl (452 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) were then added portion wise and the resulting mixture was stirred 2 h at room temperature. Water and HCl 10% were then added, and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were washed with sat. NaHCO<sub>3</sub> and brine, then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and the solvent was removed under reduced pressure to obtain **S1** as a colorless oil which was used without further purification (859 mg, 95%).  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.44 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.19 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, ArH),

4.68 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O), 0.93 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.09 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Data are in accordance with the literature.<sup>20</sup>

To a flame-dried round-bottomed flask under argon atmosphere were added, **S1** (800 mg, 2.66 mmol, 1.00 equiv) and THF (7.90 mL, 330 mM). The resulting mixture was cooled to -78 °C and stirred 10 min. *n*-BuLi (1.33 mL, 2.66 mmol, 1.00 equiv) in hexanes (2.00 M) was added dropwise over 10 min then the mixture was stirred for 1 h. Neat triisopropylborate (0.640 mL, 2.79 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred for another 1 h at -78 °C. The mixture was warmed to room temperature and water (3 mL) was slowly added, followed by sat. NH<sub>4</sub>Cl. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL), and the combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated. The solvent was removed under reduced pressure. The obtained white solid was dried under high vacuum overnight to yield the desired boronic acid **S2** (500 mg, 71%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.96 (s, 2H, B(OH)<sub>2</sub>), 7.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, ArH), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, ArH), 4.70 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O), 0.89 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.07 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Data are in accordance with the literature.<sup>21</sup>



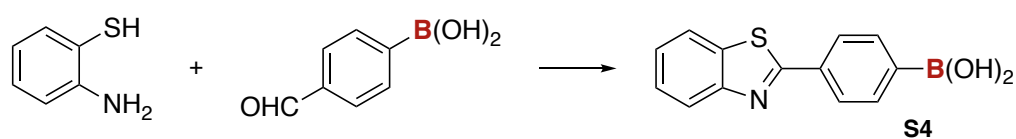
**4-(Cbz-aminomethyl)phenylboronic acid (S3).** To a flame-dried round-bottomed flask was dissolved 4-(aminomethyl)phenylboronic acid hydrochloride (400 mg, 2.13 mmol, 1.00 equiv) in dioxane (4.0 mL) and water (2.0 mL). The resulting mixture was cooled to 0 °C and crushed NaOH (179 mg, 4.48 mmol, 2.10 equiv) was added, followed by benzyl chloroformate (335 μL, 2.35 mmol, 1.10 equiv). The reaction was stirred at 0 °C for 1 h, then at room temperature overnight. A 5% KHSO<sub>4</sub> solution was added until acidic pH was reached then EtOAc was added. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), then the combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated. The solvent was removed under reduced pressure. The

<sup>20</sup> Csatayova, K. ; Davies, S. G. ; Lee, J. A. ; Ling, K. B. ; Roberts, P. M.; Russel, A. J.; Thomson, J. E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3152-3155.

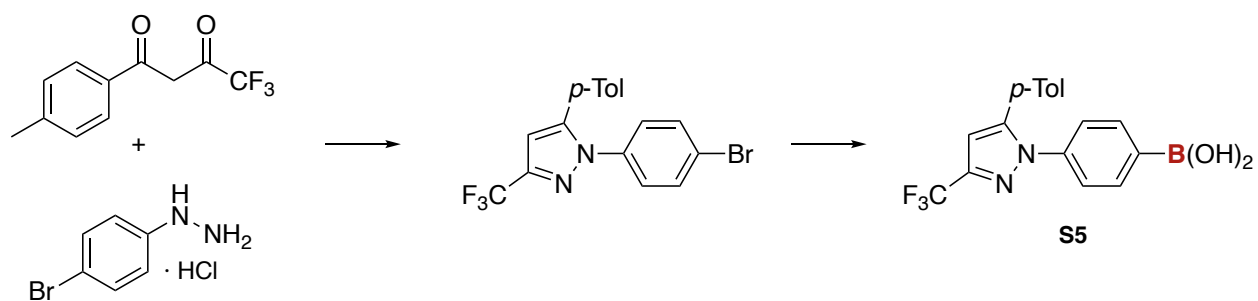
<sup>21</sup> Gillias, E. P. ; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14084-14085.



crude product was purified by trituration in cold EtOAc to obtain the product as a white solid (419 mg, 69%). **Mp** >200 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 7.97 (s, 2H, B(OH)<sub>2</sub>), 7.81 (t, *J* = 6 Hz, 1H, ArH), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 7.39-7.30 (m, 5H, ArH), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 5.04 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.20 (d, *J* = 6 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>N); **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz) δ 156.4, 141.5, 137.2, 134.1, 128.3, 127.8, 127.7, 126.0, 65.3, 43.8; **FTIR** (neat) (cm<sup>-1</sup>) 3327, 3034, 1607, 1613, 1529, 1410, 1341, 1248, 1141; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>[<sup>11</sup>B]NO<sub>4</sub> 286.1245, found 286.1250.

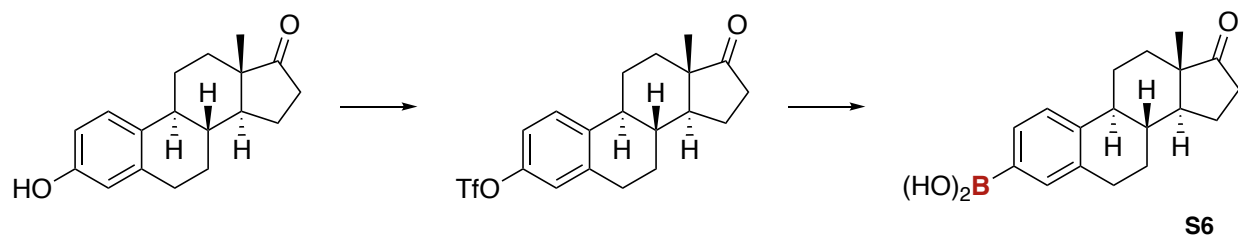


**(4-(6-Methoxybenzo[d]thiazol-2-yl)phenyl)boronic acid (S4)**. The boronic acid was synthesized according to a known procedure.<sup>22</sup>

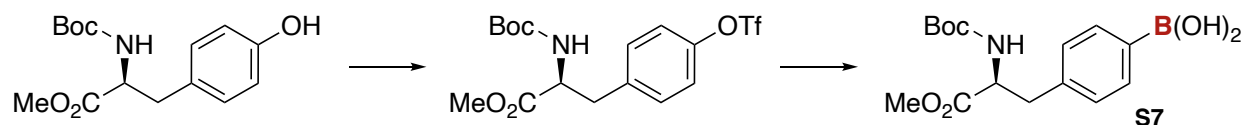


**(4-(5-(*p*-Tolyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)boronic acid (S5)**. The boronic acid was synthesized according to a known procedure.<sup>19</sup>

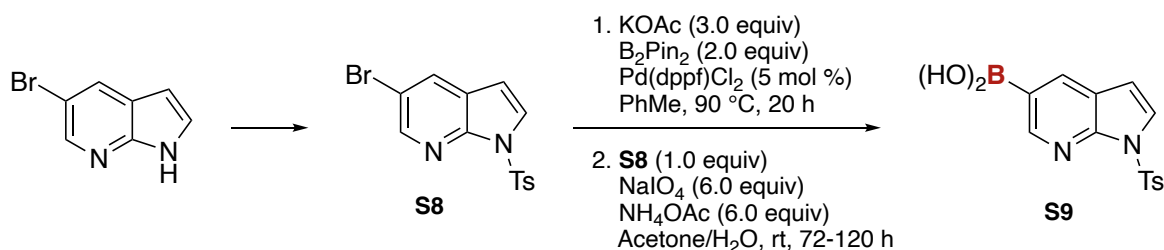
<sup>22</sup> Li, G. ; Qin, Z. ; Radosevich, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16205-16210.



**Estrone boronic acid (S5).** The boronic acid was synthesized according to a known procedure.<sup>23</sup>



**L-Tyrosine boronic acid (S7).** The boronic acid was synthesized according to a known procedure.<sup>16,24</sup>



**S8** was synthesized according to a known procedure.<sup>25</sup>

**(1-Tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)boronic acid (S9).** To a flame-dried round bottomed flash equipped with a condenser under argon atmosphere, were added 5-bromo-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1.00 g, 2.85 mmol, 1.00 equiv), B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (1.45 g, 5.69 mmol, 2.00 equiv), KOAc (838 mg, 8.54 mmol, 3.00 equiv), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (116 mg, 5 mol %) and degassed toluene (5.70 mL, 500 mM). The resulting mixture was heated at 90 °C for 20 h, then was cooled to room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel using hexanes/EtOAc (9:1) to afford the desired

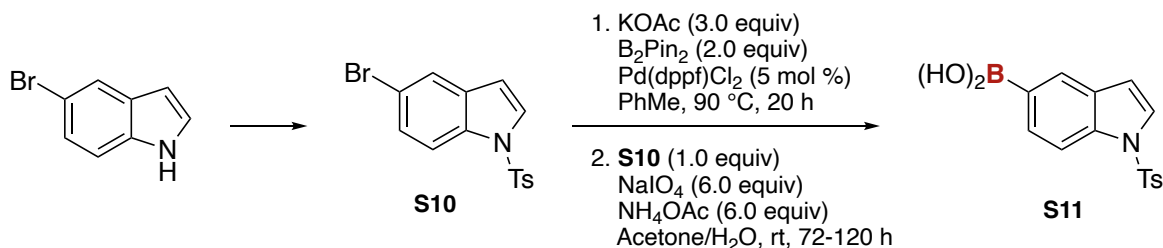
<sup>23</sup> Zhang, D.; Le, L.; Qiu, R.; Wong, W-Y.; Kambe, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 3104-3114.

<sup>24</sup> Zhao, M. M.; Zhang, H.; Limura, S.; Bednarz, M. S.; Kanamarlapudi, R. C.; Yan, J.; Lim, N-K.; Wu, W. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 2, 261-273

<sup>25</sup> Xu, Y.; Gao, C.; Andreasson, J.; Grotli, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4875-4879.

pinacol ester (1.05 g, 93%).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.66 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, ArH), 8.24 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, ArH), 8.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 7.70 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, ArH), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 6.57 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, ArH), 2.35 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.34 (s, 12H, **BPin**). Data are in accordance with literature.<sup>26</sup>

The pinacol ester **S8** (908 mg, 2.28 mmol, 1.00 equiv) was diluted in acetone (10 mL) and water (4.0 mL), then  $\text{NaIO}_4$  (2.93 g, 13.7 mmol, 6.00 equiv) and  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (1.05 g, 13.7 mmol, 6.00 equiv) were added in one portion. The flask was flushed with argon and the resulting mixture was stirred until no pinacol ester remained (72-120 h). The reaction was filtrated through a pad of celite, and water was added to the filtrate. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and the solvent was removed under reduced pressure to give the crude product which was purified by adding a mixture of EtOAc/hexanes (2:8) to afford a white solid (650 mg, 90%). **Mp** 180-182 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.66 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H, ArH), 8.34 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H, ArH), 8.29 (s, 2H, **B(OH)<sub>2</sub>**), 7.98 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.85 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, ArH), 7.40 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 6.82 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, ArH), 2.33 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  150.2, 147.8, 145.5, 135.9, 134.7, 129.9, 127.5, 126.5, 121.8, 106.1, 21.1; **FTIR** (neat) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3149, 1595, 1362, 1267, 1177, 1150, 995, 670, 600; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}[^{11}\text{B}]\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  317.0761, found 317.0772.



**S14** was synthesized according to a known procedure.<sup>17</sup>

**(1-Tosyl-1H-indol-5-yl)boronic acid (S11)**. In a flame-dried round bottomed flask equipped with a condenser under argon atmosphere were added 5-bromo-1-tosyl-1H-indole (1.09 g, 3.11 mmol, 1.00 equiv),  $\text{B}_2\text{Pin}_2$  (1.58 g, 6.22 mmol, 2.00 equiv),  $\text{KOAc}$  (916 mg, 9.34 mmol, 3.00 equiv),

<sup>26</sup> Wolfe, M. M. W.; Shanahan, J. P.; Kampf, J. W.; Szymczak, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 18698-18705.

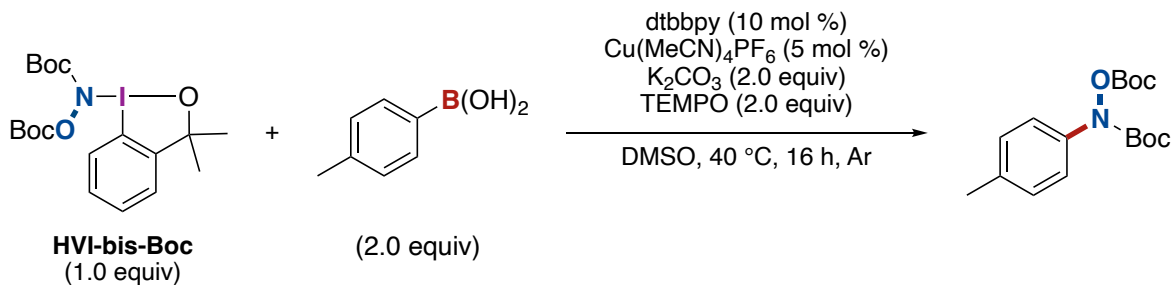
Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (127 mg, 5 mol %) and degassed toluene (6.22 mL, 500 mM). The resulting mixture was heated at 90 °C for 20 h, then was cooled to room temperature. The solvent was removed under reduced pressure, then the crude was purified by flash chromatography on silica gel using hexanes/EtOAc (9:1) to afford the desired pinacol ester (1.17 g, 95%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.03-7.95 (m, 2H, ArH), 7.76-7.69 (m, 3H, ArH), 7.54 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, ArH), 7.22-7.15 (m, 2H, ArH), 6.64 (dd, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1H, ArH), 2.33 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 12H, BPin). Data are in accordance with literature.<sup>27</sup>

The pinacol ester **S10** (1.00 mg, 2.52 mmol, 1.00 equiv) was diluted in acetone (11.0 mL) and water (4.30 mL), then NaIO<sub>4</sub> (3.23 g, 15.1 mmol, 6.00 equiv) and NH<sub>4</sub>OAc (1.16 g, 15.1 mmol, 6.00 equiv) were added in one portion. The flask was flushed with argon and the resulting mixture was stirred until no pinacol ester remained (72-120 h). The reaction was filtrated through a pad of celite, and water was added to the filtrate. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and the solvent was removed under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash chromatography using hexanes/EtOAc (10-50%) to afford a white solid (397 mg, 50%). *R<sub>f</sub>* 0.15 (Hexanes/EtOAc 5:5); *Mp* > 200 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.02 (s, 1H, ArH), 7.89-7.84 (m, 3H, ArH), 7.76-7.74 (m, 2H, ArH), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 6.83 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, ArH), 2.30 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 145.4, 135.5, 134.2, 130.4, 130.2, 129.9, 127.9, 126.7, 126.7, 112.0, 109.7, 21.0; FTIR (neat) (cm<sup>-1</sup>) 3549, 3146, 2923, 1607, 1433, 1358, 1321, 1169, 1130; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>[<sup>11</sup>B]NO<sub>4</sub>S 316.0809, found 316.0811.

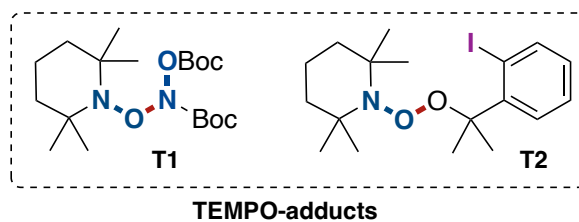
---

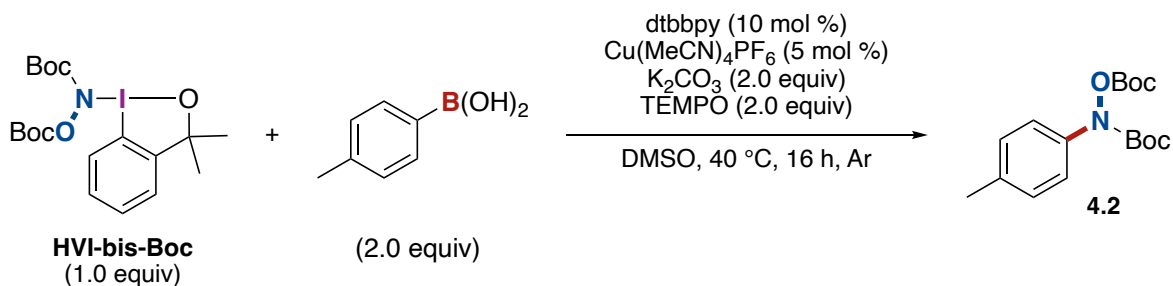
<sup>27</sup> Cresswell, A. J. ; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12641-12645.

## Radical trapping experiment

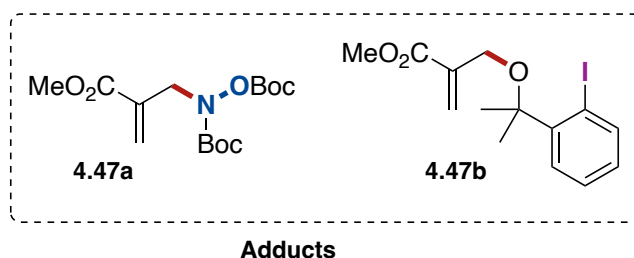


To a flame-dried 5 mL microwave vial with a stirring bar under argon atmosphere, were added **HVI-bis-Boc** (49.3 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv), *p*-tolylboronic acid (35.6 mg, 0.200 mmol, 2.00 equiv), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27.6 mg, 0.100 mmol, 2.00 equiv), Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.86 mg, 5 mol %), dtbbpy (2.68 mg, 10 mol %) and **TEMPO** (31.2 mg, 0.200 mmol, 2.00 equiv) followed by dry DMSO (0.250 mL, 200 mM). The vial was sealed and flushed with argon for 2-3 min and the mixture was heated at 40 °C for 16 h in an oil bath. Water (3.0 mL) and sat. NH<sub>4</sub>Cl (0.50 mL) were added, and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using a gradient of hexanes/EtOAc (1-10%) to obtain compound **4.2** (11.7 mg, 32%) with no adducts from **TEMPO** nor in mass-spectrometry.



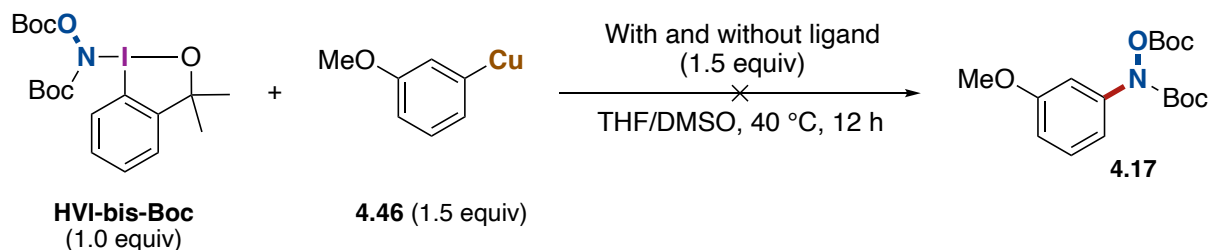


To a flame-dried 5 mL microwave vial with a stirring bar under argon atmosphere, were added **HVI-bis-Boc** (173 mg, 0.350 mmol, 1.00 equiv), *p*-tolylboronic acid (95.2 mg, 0.700 mmol, 2.00 equiv), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (96.7 mg, 0.700 mmol, 2.00 equiv), Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (6.52 mg, 5 mol %), dtbbpy (9.59 mg, 10 mol %) and radical acceptor **4.47** (179 mg, 0.700 mmol, 2.00 equiv) followed by dry DMSO (0.250 mL, 200 mM). The vial was sealed and flushed with argon for 2-3 min and the mixture was heated at 40 °C for 16 h in an oil bath. Water (3.0 mL) and sat. NH<sub>4</sub>Cl (0.50 mL) were added, and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using a gradient of hexanes/EtOAc (1-10%) to obtain compound **4.2** (71.3 mg, 63%) with no adducts from **RA** nor in mass-spectrometry.



Radical acceptor **4.47** was synthesized according to known procedure.<sup>28</sup>

<sup>28</sup> Williams, P. J. H.; Boustead, G. A.; Heard, D. E.; Seakins, P. W.; Rickards, A. R.; Chechik, V. J. *Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 15969-15976.

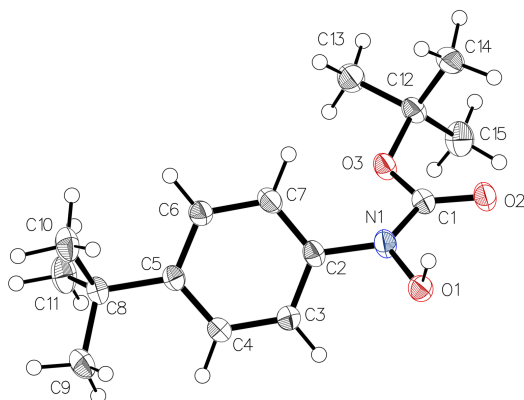


To a flame-dried 5 mL microwave vial with a stirring bar under argon atmosphere, was added CuI (28.6 mg, 0.150 mmol, 1.5 equiv) and dry THF (100  $\mu$ L). The suspension was cooled to 0  $^\circ$ C with an ice-bath and a solution of 3-methoxyphenylmagnesium bromide 1.0 M in THF (150  $\mu$ L, 0.150 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise by syringe. The mixture was stirred for 15 min at this temperature then 45 min at room temperature. To this mixture were added **HVI-bis-Boc** (49.3 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv), dtbbpy (5.48 mg, 20 mol %) if added and dry DMSO (150  $\mu$ L). The vial was sealed and flushed with argon for 2-3 min and the mixture was heated at 40  $^\circ$ C for 16 h in an oil bath. Water (3.0 mL) and sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0.50 mL) were added, and the mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and evaporated. 1,1,2,2-tetrachloroethane (10.8  $\mu$ L, 0.100 mmol, 1.00 equiv) was added with  $\text{CDCl}_3$  (0.50 mL) and the mixture was analyzed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. No product **4.17** was detected by  $^1\text{H}$  NMR analysis nor with mass-spectroscopy.

Note: this experiment was performed with and without ligand and led to the same result.

### X-Ray data of compound 4.31

Crystal suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow evaporation of a solution of **4.31** in DCM/Hexanes (1:1).



Identification code	Hele78
Empirical formula	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>
Formula weight	265.34
Temperature [K]	150
Crystal system	monoclinic
Space group (number)	<i>I</i> 2/ <i>a</i> (15)
<i>a</i> [Å]	19.9049(11)
<i>b</i> [Å]	6.1877(3)
<i>c</i> [Å]	24.8044(19)
$\alpha$ [°]	90
$\beta$ [°]	104.155(2)
$\gamma$ [°]	90
Volume [Å <sup>3</sup> ]	2962.3(3)
<i>Z</i>	8
$\rho_{\text{calc}}$ [gcm <sup>-3</sup> ]	1.190
$\mu$ [mm <sup>-1</sup> ]	0.421
<i>F</i> (000)	1152
Crystal size [mm <sup>3</sup> ]	0.04×0.15×0.38
Crystal colour	clear light colourless
Crystal shape	Plate
Radiation	Ga K $\alpha$ ( $\lambda$ =1.34139 Å)
2 $\theta$ range [°]	6.39 to 146.93 (0.70 Å)
Index ranges	-28 ≤ <i>h</i> ≤ 28 -8 ≤ <i>k</i> ≤ 7



	-35 ≤ l ≤ 32
Reflections collected	30179
	4498
Independent reflections	$R_{\text{int}} = 0.0396$
	$R_{\text{sigma}} = 0.0398$
Completeness to	99.6 %
$\theta = 53.594^\circ$	
Data / Restraints / Parameters	4498 / 0 / 264
Goodness-of-fit on $F^2$	1.053
Final $R$ indexes	$R_1 = 0.0440$
[ $\geq 2\sigma(I)$ ]	$wR_2 = 0.1207$
Final $R$ indexes	$R_1 = 0.0476$
[all data]	$wR_2 = 0.1236$
Largest peak/hole [ $\text{e}\text{\AA}^{-3}$ ]	0.34/-0.17

## Computational experiments

### General information

The Gaussian '16 software package<sup>29</sup> was used for all calculations reported in this paper. Bond dissociation energies (BDE) and reaction free energies were calculated using Kohn-Sham density functional theory (DFT) with the Truhlar et al.'s M06-2X hybrid approximation for the exchange-correlation energy.<sup>30</sup> Geometry optimization, harmonic vibrational frequency calculations, were carried out in the gas phase with the 6-31+G(d) basis set for H, C, N, O, B, P, F and K atoms, LANL2DZ augmented with p and d functions for I and Cu. This composite basis set (denoted as BS1) was found to be effective for the assessment of BDE of hypervalent iodine (HVI) species.<sup>31</sup> Heavy atoms basis set definitions and corresponding pseudopotential parameters were obtained from EMSL basis set exchange library.<sup>32</sup> Energetics of the reported structures (M06-2X/BS1 optimized geometries) were improved by performing single-point energy calculations at the M06-2X level of theory in conjunction with the 6-311++G(2df, 2p)+set for H, C, N, O, B, P, F and K atoms and Def2-QZVPPD for I and Cu atoms. Free energies are reported in kcal/mol and were calculated at 1 atm and 298.15 K. Solvents effects in dichloromethane were included by means of the SMD method.<sup>33</sup> In these calculations, the enthalpies for BDE calculation were calculated as  $\Delta H_{(M06-2X/BS2//M06-2X/BS1)} = E_{(M06-2X/BS2//M06-2X/BS1)} + \Delta H_{\text{corr-M06-2X/BS1}}$ . The free energy solvation was computed as  $\Delta G_{\text{solv}} = E_{\text{solv}} + \Delta G_{\text{corr\_gas}}$ .  $E_{\text{solv}}$  refers to the solvation single point energy and  $\Delta G_{\text{corr\_gas}}$  refers to the thermal correction to the free energy of the solute in the gas phase. According to the calculated

---

<sup>29</sup> Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

<sup>30</sup> (a) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167. (b) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Chem. Phys. Lett.* **2011**, *502*, 1–13.

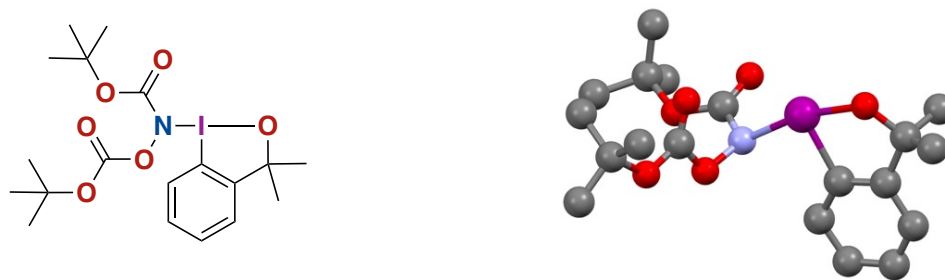
<sup>31</sup> Yang, J. D.; Li, M.; Xiao-Song Xue, X. S. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 359-363.

<sup>32</sup> Pritchard, B. P.; Altarawy, D.; Didier, B.; Gibson, T. D.; Windus, T. L. *J. Chem. Inf. Model.* **2019**, *59*, 4814-4820.

<sup>33</sup> Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B.* **2009**, *113*, 6378-6396.

energy Hessians, the stationary points, minima or transition states, are defined by having 0 and 1 imaginary frequency, respectively. Graphical analysis of the imaginary vibrational normal modes. Cartesian coordinates, total energies (a.u), enthalpies (a.u), free energies (a.u) and solvation energies (a.u) (a.u, at 298.15 K and 1 atm) for the stationary structures of **2**, **2 a**, **2b**, **45** and **47** and copper (I) and copper (III) catalytic species (**A**, **B**, and **C**). The order of the stationary point is bases on the number of imaginary frequencies.

### Geometry optimization



Entry	Method	Basis	N-I (Å)	N-O (Å)	∠NIO°	$\bar{x}$	S
1	M06-2X <sup>a</sup>	BS1 <sup>a</sup>	2.20	1.39	114.06	2.18	2.43
<b>2</b>	<b>M06-2X</b>	<b>BS2</b>	<b>2.18</b>	<b>1.40</b>	<b>114.12</b>	<b>2.47</b>	<b>1.98</b>
3	M06-2X-GD3	BS2	2.18	1.40	114.13	2.47	1.97
4	PBEh	BS2	2.19	1.39	115.41	2.60	2.20
5	M06-2X	BS3	2.18	1.40	113.59	2.24	2.04
6	PBE	BS2	2.25	1.42	114.59	2.45	0.68
7	PBE	BS3	2.24	1.42	114.37	2.28	0.78
8	MN15 <sup>b</sup>	BS4 <sup>b</sup>	2.20	1.39	114.47	2.61	1.97
9	X-Ray		2.20	1.48	113.01		

<sup>a</sup> Yang, J.D. ; Li. M. ; Xiao-Song Xue, X. S. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 359-363.

<sup>b</sup> Matsumoto, K.; Nakajima, M.; Nemoto, T. *J. Phys. Org. Chem.* **2019**, *32*, 3961-3970.

BS1: 6-31G+(d)+LANL2DZ(l)

BS2: 6-31G+(d)+LANL2DZdp(l)

BS3: 6-311G+(2d,p)+LANL2DZ(l)

BS4: cc-pVTZ+SDD(l)

$$\text{Difference in bond angle : } x_{i-A} = \frac{|CIA_{xray} - CIA_{calc}|}{CIA_{xray}} \times 100 [\%]$$

$$\text{Difference in bond length : } x_{i-B} = \frac{|IA_{xray} - IA_{calc}|}{IA_{xray}} \times 100 [\%]$$

$$\text{Average difference : } \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i [\%]$$

$$\text{Standard deviation : } s = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$