

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

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

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

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

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

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

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

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

Université de Montréal

*Les N-tosyloxycarbamates : une nouvelle source de nitrènes métalliques
pour la réaction d'insertion de liens carbone-hydrogène*

par

Kim Huard

Département de chimie
Faculté des arts et sciences

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

Avril 2008

© Kim Huard, 2008



Université de Montréal
Faculté des arts et sciences

Cette thèse intitulée:

*Les N-tosyloxycarbamates: une nouvelle source de nitrènes métalliques
pour la réaction d'insertion de liens carbone-hydrogène*

présentée par:

Kim Huard

a été évaluée par le jury composé des personnes suivantes:

André B. Charette
Président-rapporteur

Hélène Lebel
Directeur de recherche

Stephen Hanessian
Membre du jury

Keith Fagnou
Examineur externe

Alain Vincent
Représentant du doyen de la FES

Thèse acceptée le:

Résumé

Au cours des dernières années, la catalyse organométallique a permis l'amination directe de liens C-H par l'intervention d'une espèce nitrène métallique. Les iminoiodinanes sont la principale source de nitrènes employée dans ces méthodes. Ils sont très efficaces en tant que source d'azote mais ils représentent aussi une limitation majeure puisqu'une quantité stœchiométrique d'iodobenzène est générée lors de la formation du nitrène. Les travaux rapportés dans cet ouvrage sont basés sur la découverte d'une nouvelle source améliorée de nitrènes métalliques et son application dans des réactions d'insertion de liens carbone-hydrogène.

Les *N*-tosyloxycarbamates ont d'abord été identifiés comme étant une source de nitrènes efficace, pratique et sécuritaire. Il a ensuite été démontré qu'ils pouvaient être utilisés dans la réaction intramoléculaire d'insertion de liens C-H catalysée par un dimère de rhodium. Nous avons procédé à une optimisation des conditions réactionnelles et il a été déterminé qu'une solution de *N*-tosyloxycarbamate dans le dichlorométhane non-anhydre, ajoutée de 3 équivalents de carbonate de potassium et 6 mol% de $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ permet d'obtenir l'oxazolidinone correspondante avec un rendement optimal. L'amination de liens C-H est efficace à différentes positions ce qui permet de former une gamme d'oxazolidinones de substitution variée.

La version intermoléculaire de cette réaction a ensuite été mise au point en employant le 2,2,2-trichloroéthyle-*N*-tosyloxycarbamate comme source de nitrènes. Les produits d'insertion peuvent être formés en utilisant les conditions réactionnelles décrites précédemment mais des rendements optimaux sont obtenus lorsque le 1,1,2,2-tétrachloroéthane (TCE) est utilisé plutôt que le dichlorométhane (DCM). De plus, l'emploi du complexe $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ comme catalyseur permet d'accroître la sélectivité du site d'insertion lorsque des liens C-H non équivalents sont présents sur le substrat. Les amines protégées par un groupement Troc peuvent ainsi être isolées avec de bons rendements lorsque cinq équivalents de substrats sont utilisés. La réaction d'insertion avec des composés de type aromatique fonctionne bien sans solvant et permet, entre autres, de former efficacement une famille de

benzhydrylamines substituées par des groupements fonctionnels variés compatibles avec la réaction.

Des efforts ont ensuite été voués au développement d'une version énantiosélective de la réaction. Une analyse structurale approfondie d'une variété de dimères de rhodium chiraux a été réalisée. Cette étude comprend des complexes dont les ligands sont de types carboxylates, carboxamidates ou mixtes. Elle a révélé que la présence de ligands dérivés de la *tert*-leucine protégée ou d'imidazolidinones menait aux meilleurs résultats. L'abaissement de la température à environ -20 °C a permis d'isoler le produit d'insertion sur l'indane avec un rendement de 65% et un excès énantiomérique de 46% lorsque $Rh_2[(S)\text{-nttl}]_4$ est utilisé. L'utilisation d'autres substrats ou de tosyloxy-carbamates plus encombrés n'a cependant pas permis d'améliorer davantage ce résultat dont le niveau d'énantiosélectivité n'est pas comparable aux résultats de la littérature.

Une étude mécanistique a aussi été réalisée afin de mieux comprendre le fonctionnement de cette transformation. L'analyse des résultats obtenus tout au long du développement de la méthode et des expériences contrôles suggère qu'un nitrène métallique est l'intermédiaire responsable de l'insertion dans le lien C-H. L'étude des effets de dilution ou effets isotopiques a permis de conclure que l'étape cinétiquement déterminante de la transformation n'implique pas le lien C-H. De plus, en se basant sur des expériences de compétition, un état de transition cyclique concerté mais non-synchronisé est proposé pour l'insertion dans le lien C-H. La compilation de ces données a d'ailleurs permis de proposer un cycle catalytique.

Mots clés :

- *N*-tosyloxy-carbamates
- Dimères de rhodium
- Amination
- Nitrènes métalliques
- Insertion de liens C-H
- Oxazolidinones

Abstract

Recent advances in the field of organometallic catalysis have led to the development of new methods for the direct amination of carbon-hydrogen bonds *via* a metallo-nitrene species. Iminoiodinanes are the principal source of nitrenes in these reactions. They are very efficient nitrogen source but they also bring a major limitation since a stoichiometric amount of iodobenzene is generated during the nitrene formation. The present work is based on the discovery of a new and improved metallo-nitrene source which can be used in C-H amination reactions.

Initially, *N*-tosyloxycarbamates have been identified as an efficient, practical and safe nitrene source. They proved to be useful nitrene precursors for the rhodium-catalyzed intramolecular C-H insertion reaction. Optimum isolated yields of the amination product were achieved when the *N*-tosyloxycarbamate in wet dichloromethane was added of 6 mol% of Rh₂(tpa)₄ and 3 equivalents of potassium carbonate. The C-H insertion process is effective at various positions and allows the formation of a number of substituted oxazolidinones.

The intermolecular version of the reaction has also been developed using 2,2,2-trichloroethyl-*N*-tosyloxycarbamate as the nitrene precursor. The insertion products are formed using the reaction conditions we previously described but optimal yields are obtained when 1,1,2,2-tetrachloroethane (TCE) is used instead of dichloromethane (DCM). Moreover, using Rh₂[(*S*)-nttl]₄ as catalyst improves the regioselectivity when non-equivalent C-H bonds are present on the same substrate. With this new method, different Troc-protected amines can be isolated in good yields using five equivalents of the substrate. Also, the C-H insertion of aromatic compounds can be run neat and a variety of substituted benzhydrylamines has been efficiently prepared showing the good functional group compatibility of the reaction.

Efforts have also been devoted to the development of an enantioselective version of the reaction. The structural analysis of various chiral rhodium dimers has been done including complexes having carboxylates, carboxamides or mixed type of ligands.

This study revealed that the highest level of enantiocontrol with our system was achieved when dimers derived from protected *tert*-leucine or imidazolidinone were used. Running the C-H insertion reaction with indane at lower temperatures led to enhanced stereocontrol and the insertion product was isolated in a 65% yield and 46% ee when $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ was used at $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Using other substrates or more sterically demanding tosyloxycarbamates did not bring any improvement to our best result.

In order to gain insights about the way the reaction works, a short mechanistic study was conducted. General outcomes of the reaction and control experiments suggest a metallo-nitrene is the active intermediate responsible for the C-H insertion step. The dilution and isotopic effects showed that the C-H bond is not involved at the rate determining step. Furthermore, a concerted asynchronous transition state is postulated based on competition experiences and a catalytic cycle is proposed according to all these data.

Key words:

- *N*-tosyloxycarbamates
- Rhodium dimers
- Amination
- Metallo-nitrènes
- Insertion C-H
- Oxazolidinones

Tables des matières

| | |
|--|----------|
| Résumé | I |
| Tables des matières | V |
| Liste des schémas | IX |
| Liste des figures | XIII |
| Liste des tableaux | XV |
| Liste des abréviations | XVII |
| Remerciements | XXI |
| | |
| CHAPITRE 1 <i>Insertions de nitrènes dans un lien carbone-hydrogène</i> | 1 |
| 1.1. Les nitrènes libres | 2 |
| 1.1.1. Insertion intermoléculaire | 3 |
| 1.1.2. Insertion intramoléculaire | 6 |
| 1.2. Les nitrènes métalliques | 9 |
| 1.2.1. Insertion intermoléculaire | 13 |
| 1.2.1.1. Insertion dans un lien C(sp ³)-H | 15 |
| 1.2.1.2. Insertion dans un lien C(sp ²)-H | 22 |
| 1.2.1.3. Conclusion | 24 |
| 1.2.2. Insertion intramoléculaire | 26 |
| 1.2.2.1. Insertion dans un lien C(sp ³)-H | 27 |
| 1.2.2.2. Insertion dans un lien C(sp ²)-H | 32 |
| 1.3. Utilisation des réactions catalytiques d'insertion de liens C-H avec des nitrènes en synthèse | 34 |
| 1.4. Objectifs de recherche | 39 |

| | | |
|-------------------|---|----|
| CHAPITRE 2 | <i>Développement de la méthode d'amination intramoléculaire</i> | 41 |
| 2.1. | Développement et optimisation de la méthode d'insertion intramoléculaire | 41 |
| 2.1.1. | Détermination du groupement partant optimal | 42 |
| 2.1.2. | Optimisation du solvant | 46 |
| 2.1.3. | Optimisation de la base | 47 |
| 2.1.4. | Optimisation du catalyseur | 49 |
| 2.1.5. | Conclusion | 54 |
| 2.2. | Étendue et limitations de la méthode intramoléculaire | 54 |
| 2.3. | Développement de protocoles selon l'échelle de la réaction | 60 |
| 2.4. | Conclusion | 64 |
| | | |
| CHAPITRE 3 | <i>Développement de la méthode d'amination intermoléculaire</i> | 66 |
| 3.1. | Développement et optimisation de la méthode d'insertion intermoléculaire | 67 |
| 3.1.1. | Détermination du <i>N</i> -tosyloxycarbamate optimal | 67 |
| 3.1.2. | Optimisation de la base | 70 |
| 3.1.3. | Optimisation du catalyseur | 71 |
| 3.1.4. | Optimisation du groupement partant | 72 |
| 3.1.5. | Étude portant sur la quantité proportionnelle de substrat et de tosyloxycarbamate | 73 |
| 3.1.6. | Optimisation du solvant | 75 |
| 3.2. | Étendue et limitations de la méthode d'amination intermoléculaire | 76 |

| | |
|--|-----|
| 3.2.1. Réaction avec des substrats de type alkyle | 76 |
| 3.2.2. Réaction avec des substrats de type aromatique | 81 |
| 3.3. Déprotection | 86 |
| 3.4. Conclusion | 89 |
| CHAPITRE 4 <i>Développement de la version énantiosélective de la méthode d'amination</i> | 91 |
| 4.1. Insertions intramoléculaires et énantiosélectives de nitrènes métalliques dans un lien C-H | 91 |
| 4.2. Insertions intermoléculaires et énantiosélectives de nitrènes métalliques dans un lien C-H | 95 |
| 4.3. Développement d'une méthode intermoléculaire énantiosélective d'insertion de nitrènes métalliques dans un lien C-H à partir de <i>N</i> -tosyloxycarbamates | 98 |
| 4.3.1. Étude de l'effet de solvant | 98 |
| 4.3.2. Optimisation du catalyseur | 99 |
| 4.3.2.1. Dimères de rhodium dérivés de carboxamidates | 99 |
| 4.3.2.2. Dimères de rhodium dérivés de carboxylates | 102 |
| 4.3.2.3. Dimères de rhodium mixtes | 106 |
| 4.3.3. Étude de l'effet de la température sur l'énantiosélectivité de la réaction | 107 |
| 4.3.4. Analyse de l'énantiosélectivité de la réaction avec d'autres substrats | 109 |
| 4.3.5. Analyse de l'énantiosélectivité de la réaction avec d'autres <i>N</i> -tosyloxycarbamates | 110 |
| 4.4. Conclusion | 113 |

| | |
|--|--------|
| | VIII |
| CHAPITRE 5 <i>Étude mécanistique de la réaction d'amination</i> | 115 |
| 5.1. Métallo-porphyrines | 115 |
| 5.1.1. Étude des intermédiaires réactionnels | 115 |
| 5.1.2. Étude de l'état de transition de l'étape d'insertion dans le lien C-H | 117 |
| 5.1.3. Conclusion | 120 |
| 5.2. Dimères de rhodium | 122 |
| 5.2.1. Réactions d'aminations à partir de dérivés iodés | 122 |
| 5.2.1.1. Étude des intermédiaires réactionnels | 124 |
| 5.2.1.2. Étude de l'état de transition de l'étape d'insertion dans le lien C-H | 126 |
| 5.2.1.3. Conclusion | 128 |
| 5.2.2. Réactions d'amination à partir de <i>N</i> -tosyloxy-carbamates | 129 |
| 5.2.2.1. Étude des intermédiaires réactionnels | 129 |
| 5.2.2.2. Étude de la cinétique réactionnelle | 135 |
| 5.2.2.3. Étude de l'état de transition de l'étape d'insertion dans le lien C-H | 137 |
| 5.2.2.4. Étude portant sur la dégradation du catalyseur | 139 |
| 5.2.2.5. Conclusion | 141 |
| <i>Conclusion et perspectives futures</i> | 144 |
| <i>Partie expérimentale</i> | 149 |
| <i>Notes générales</i> | 150 |
| <i>Annexe A : General procedures</i> | XXIII |
| <i>Annexe B : Synthesis and characterization of the products</i> | XXIX |
| <i>Annexe C : Data for the crystal structure of phenethyl-N-nosyloxy-carbamate (104)</i> | LXXXII |

Liste des schémas

| | |
|--|----|
| Schéma 1: Nature et réactivité des nitrènes libres..... | 2 |
| Schéma 2: Sources de nitrènes métalliques..... | 10 |
| Schéma 3: Génération <i>in-situ</i> de l'iminoiodinane..... | 12 |
| Schéma 4: Schéma général des insertions intermoléculaires d'un nitrène dans un lien C-H..... | 14 |
| Schéma 5: Insertion intermoléculaire de liens C-H avec un nitrène de rhodium dérivé de sulfonamides..... | 17 |
| Schéma 6: Insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec un nitrène de rhodium dérivé d'un sulfamate..... | 18 |
| Schéma 7: Insertion intermoléculaire de liens C-H avec un nitrène de rhodium dérivé de la bromamine-T..... | 19 |
| Schéma 8: Insertion intermoléculaire de liens C-H avec des nitrènes de cuivre dérivés de la chloramine-T (8)..... | 20 |
| Schéma 9: Insertion intermoléculaire de liens C-H avec des nitrènes de ruthénium dérivés d'iminoiodinanes..... | 21 |
| Schéma 10: Insertion de nitrènes dans des liens C-H aromatiques catalysée par un complexe de ruthénium-porphyrine..... | 23 |
| Schéma 11: Insertion d'un nitrène dans un lien C-H d'aldéhyde catalysée par un complexe de ruthénium-porphyrine..... | 23 |
| Schéma 12: Insertion d'un nitrène dans un lien C-H d'aldéhyde catalysée par un dimère de rhodium..... | 24 |
| Schéma 13: Premier exemple d'amination intramoléculaire utilisant un iminoiodinane comme précurseur de nitrène..... | 26 |
| Schéma 14: Insertion intramoléculaire de nitrènes métalliques dérivés de sulfamates..... | 27 |
| Schéma 15: Modèles proposés afin d'expliquer la diastéréosélectivité de la réaction..... | 28 |
| Schéma 16: Dérivatisation des produits d'insertion intramoléculaire par attaque nucléophile..... | 29 |

| | |
|--|----|
| Schéma 17: Dérivatisation des produits d'insertion intramoléculaire par couplage au nickel | 30 |
| Schéma 18: Insertion intramoléculaire de nitrènes métalliques dérivés de carbamates | 30 |
| Schéma 19: Insertion intramoléculaire de nitrènes métalliques dérivés d'azotures de sulfonyle aromatiques..... | 32 |
| Schéma 20: Insertion intramoléculaire de nitrènes métalliques dérivés d'azotures vinyliques | 33 |
| Schéma 21: Amination stéréospécifique à partir d'un sulfamate dans la synthèse totale de la manzacidine A (80)..... | 35 |
| Schéma 22: Amination diastéréosélective à partir d'un sulfamate dans la synthèse totale de la saxitoxine (83) | 36 |
| Schéma 23: Amination stéréospécifique à partir d'un carbamate dans la synthèse totale de la pachastrissamine (91) | 38 |
| Schéma 24: Amination stéréospécifique à partir d'un carbamate dans la synthèse totale de la (-)-tétrodotoxine (94)..... | 38 |
| Schéma 25: Nouvelle source de nitrènes métalliques | 40 |
| Schéma 26: <i>N</i> -Alkoxy-carbamates comme source de nitrènes métalliques | 41 |
| Schéma 27: Utilisation du 2-phényléthyl- <i>N</i> -hydroxycarbonate comme substrat test | 41 |
| Schéma 28: Préparation générale des <i>N</i> -tosyloxy-carbamates | 45 |
| Schéma 29: Préparation de <i>N</i> -tosyloxy-carbamates variés..... | 55 |
| Schéma 30 : Insertion intramoléculaire de liens C-H à des positions benzyliques ou tertiaires..... | 56 |
| Schéma 31: Insertion intramoléculaire à des positions secondaires et primaires non benzyliques..... | 56 |
| Schéma 32: Insertion intermoléculaire de liens C-H avec nitrène dérivé de <i>N</i> -tosyloxy-carbamate..... | 66 |
| Schéma 33: Variété de <i>N</i> -tosyloxy-carbamates préparés pour la réaction intermoléculaire..... | 67 |
| Schéma 34: Mode de dégradation possible du <i>N</i> -tosyloxy-carbamate de 2,2,2-trifluoroéthyle (142)..... | 69 |

| | |
|---|-----|
| Schéma 35: Synthèse de <i>N</i> -sulfonyloxycarbamates d'aryle substitués..... | 72 |
| Schéma 36: Insertions intermoléculaires dans un lien C-H avec des cycloalcanes | 77 |
| Schéma 37: Insertions intermoléculaires de substrats possédant des liens C-H non-équivalents..... | 79 |
| Schéma 38: Insertions intermoléculaires avec des composés aromatiques..... | 82 |
| Schéma 39: Insertions intermoléculaires dans un lien C-H benzylique primaire | 83 |
| Schéma 40: Préparation de diphénylméthanés substitués | 83 |
| Schéma 41: Formation de benzhydrylamines par insertion intermoléculaire dans un lien C-H | 84 |
| Schéma 42: Essais pour la déprotection en milieu acide..... | 87 |
| Schéma 43: Synthèse de la mémantine et de l'amantadine hydrochlorées par insertion de nitrènes dans un lien C-H | 89 |
| Schéma 44: Insertions intramoléculaires et énantiosélectives de sulfamates catalysées par un complexe de ruthénium-porphyrine ou manganèse-Salen | 92 |
| Schéma 45: Insertions dans un lien C-H intramoléculaires et énantiosélectives de sulfamates catalysées par un dimère de rhodium | 93 |
| Schéma 46: Insertions dans un lien C-H intramoléculaires et énantiosélectives de carbamates catalysées par un dimère de rhodium | 94 |
| Schéma 47: Insertions C-H intermoléculaires et énantiosélectives catalysées par un complexe de ruthénium-porphyrine ou manganèse-Salen | 95 |
| Schéma 48: Insertions dans un lien C-H intermoléculaires et énantiosélectives catalysées par un dimère de rhodium | 97 |
| Schéma 49: Insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec $\text{Rh}_2[(S)\text{-mepy}]_4$ (130) et $\text{Rh}_2[(S)\text{-meox}]_4$ (193)..... | 100 |
| Schéma 50: Insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec des dimères de rhodium dérivés d'imidazolidinones..... | 102 |
| Schéma 51: Insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec des dimères de rhodium dérivés de la proline | 103 |
| Schéma 52: Insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec des dimères de rhodium dérivés d'acides aminés protégés par un groupement phthaloyle ou naphthaloyle .. | 104 |

| | |
|---|-----|
| Schéma 53: Insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec des dimères de rhodium mixtes : carboxylates et carboxamidates ou phosphines <i>o</i> -métallées..... | 107 |
| Schéma 54: Préparation de <i>N</i> -hydroxycarbamates à partir d'alcools tertiaires..... | 111 |
| Schéma 55: Isolement de l'intermédiaire bis(imido)ruthénium(VI)..... | 116 |
| Schéma 56: Mécanisme proposé pour la réaction d'amidation intermoléculaire catalysée par un complexe de ruthénium-porphyrine..... | 120 |
| Schéma 57: Deux mécanismes possibles pour l'insertion de nitrènes métalliques dans un lien C-H..... | 121 |
| Schéma 58: Autres systèmes catalytiques développés et étudiés par le groupe de Che..... | 122 |
| Schéma 59: Les deux systèmes catalytiques intermoléculaires dont le mécanisme a été étudié..... | 123 |
| Schéma 60: Insertions C-H avec des horloges radicalaires..... | 125 |
| Schéma 61: Mécanisme proposé pour l'insertion dans un lien C-H de nitrènes dérivés d'iminoiodinanes..... | 129 |
| Schéma 62: Expériences contrôles..... | 131 |
| Schéma 63: Postulat concernant la déprotonation des <i>N</i> -tosyloxycarbamates..... | 133 |

Liste des figures

| | |
|--|-----|
| Figure 1: Différents types de nitrènes selon le substituent..... | 3 |
| Figure 2: Exemples de produits de cyclisation de nitrènes aromatiques ou vinyliques | 7 |
| Figure 3: Utilisation de la réaction d'insertion d'un nitrène libre dans un lien C-H en synthèse totale | 8 |
| Figure 4: Structure de la chloramine-T et de la bromamine-T | 11 |
| Figure 5: Sources de nitrènes couramment employées dans les réactions intermoléculaires d'insertion dans un lien C-H..... | 14 |
| Figure 6: Sources de nitrènes métalliques utilisées dans les systèmes énantiosélectifs | 34 |
| Figure 7: Structure des composés dont l'oxazolidinone a été formé par une réaction intramoléculaire d'insertion dans un lien C-H | 37 |
| Figure 8: Structure des composés dont le β -aminoalcool a été formé par insertion intramoléculaire dans un lien C-H..... | 37 |
| Figure 9: Variété de <i>N</i> -alkoxycarbamates substitués | 42 |
| Figure 10: Structure générale des dimères de rhodium(II)..... | 49 |
| Figure 11: Interactions possibles d'un nitrène avec un dimère de rhodium..... | 50 |
| Figure 12: Influence de l'électronique des ligands carboxylates sur l'électrophilie du complexe métallique..... | 52 |
| Figure 13: TGA du <i>N</i> -tosyloxycarbamate 107 et du milieu réactionnel | 64 |
| Figure 14: TGA du <i>N</i> -tosyloxycarbamate de 2,2,2-trichloroéthyle (143)..... | 70 |
| Figure 15: Structure des catalyseurs testés dans la réaction d'insertion intermoléculaire..... | 71 |
| Figure 16: Distribution des produits obtenus par réaction avec le 4-méthoxydiphénylméthane | 85 |
| Figure 17: Étude de l'effet de la température sur l'énantiosélectivité de la réaction intermoléculaire d'insertion dans un lien C-H avec l'indane..... | 108 |
| Figure 18: Autres substrats mis à l'essai dans la réaction énantiosélective d'insertion intermoléculaire..... | 109 |
| Figure 19: Nitrène métallique vs nitrénoïde | 116 |

| | |
|--|-----|
| Figure 20: Diagrammes d'énergie de la configuration des électrons de valence de la liaison Ru-N du complexe Ru-(por)(CO)-NX dans son état singulet ou triplet.... | 117 |
| Figure 21: Corrélation linéaire de $\log k_R$ vs TE pour la réaction d'insertion dans un lien C-H d'une série d'éthylbenzènes <i>p</i> -substitués réalisée avec Ru(TPP) ou Ru(por*) | 118 |
| Figure 22: Corrélation entre les vitesses relatives d'amidation et les énergies de dissociation du lien C-H | 119 |
| Figure 23: Étude de la stéréospécificité de la réaction..... | 124 |
| Figure 24: Analyse de Hammett pour les réactions inter- et intramoléculaire d'amination selon les conditions de Müller et Du Bois | 127 |
| Figure 25: Nitrène métallique vs nitrénoïde | 133 |
| Figure 26: Structure du composé 242 | 137 |
| Figure 27: Réactions de compétition entre l'amination de l'éthylbenzène et d'éthylbenzènes 4-substitués avec le <i>N</i> -tosyloxycarbamate 143 | 138 |
| Figure 28: Type d'état de transition possible pour l'insertion dans un lien C-H de nitrènes de rhodium dérivés de <i>N</i> -tosyloxycarbamates | 139 |
| Figure 29: Mécanisme proposé pour la réaction d'insertion dans un lien C-H de nitrènes de rhodium dérivés de <i>N</i> -tosyloxycarbamates | 141 |
| Figure 30: Propositions de nouveaux réactifs pour la réaction d'amination..... | 146 |
| Figure 31: Structure générale d'un dimère de rhodium avec des ligands dicarboxylates..... | 147 |

Liste des tableaux

| | |
|--|-----|
| Tableau 1: Détermination du groupement partant optimal | 44 |
| Tableau 2: Optimisation du solvant..... | 46 |
| Tableau 3: Optimisation de la base | 47 |
| Tableau 4: Optimisation de la stœchiométrie de la base sur une échelle de 0.5 mmol | 48 |
| Tableau 5: Optimisation du catalyseur..... | 51 |
| Tableau 6: Optimisation de la quantité de catalyseur sur une échelle de 0.5 mmol ... | 53 |
| Tableau 7: Influence du dimère de rhodium sur la régiosélectivité de l'insertion | 58 |
| Tableau 8: Influence de l'eau dans le milieu réactionnel..... | 60 |
| Tableau 9: Amination intermoléculaire avec divers <i>N</i> -tosyloxycarbamates..... | 68 |
| Tableau 10: Optimisation de la quantité de base utilisée sur une échelle de 0.5 mmol | 71 |
| Tableau 11: Optimisation de la quantité de catalyseur sur une échelle de 0.5 mmol . | 72 |
| Tableau 12: Essais avec différents groupements partants | 73 |
| Tableau 13: Étude de la quantité de substrat à employer en fonction de la concentration du milieu..... | 74 |
| Tableau 14: Optimisation du solvant..... | 75 |
| Tableau 15: Influence du dimère de rhodium sur la régiosélectivité | 78 |
| Tableau 16: Utilisation du Rh ₂ [(<i>S</i>)-nttl] ₄ (131) avec des cycloalcanes | 79 |
| Tableau 17: Étude de la chimiosélectivité de la réaction intermoléculaire avec le cyclohexène..... | 80 |
| Tableau 18: Optimisation des conditions réactionnelles pour l'insertion intermoléculaire avec des substrats aromatiques..... | 82 |
| Tableau 19: Essais pour la déprotection en milieu basique..... | 86 |
| Tableau 20: Essais pour la déprotection en présence de 20 équivalents de zinc..... | 88 |
| Tableau 21: Étude de l'effet du solvant sur l'énantiosélectivité de la réaction..... | 99 |
| Tableau 22: Insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec des dimères de rhodium dérivés d'azétidinones | 101 |

| | |
|--|-----|
| Tableau 23: Insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec des dimères de rhodium dérivés d'acides aminés protégés par un groupement phthaloyle..... | 103 |
| Tableau 24: Insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec des dimères de rhodium dérivés d'acides aminés protégés par un groupement halogéné..... | 105 |
| Tableau 25: Évaluation des nouveaux candidats en tant que source de nitrènes métalliques dans la réaction d'insertion dans un lien C-H avec l'indane | 112 |
| Tableau 26: Insertion énantiosélective dans un lien C-H d'un nitrène métallique dérivé de 216 | 113 |

Liste des abréviations

| | |
|-------------------|--|
| $[\alpha]_D^{25}$ | rotation optique spécifique basée sur la raie D du sodium (589 nm) |
| Å | angström |
| Ac | acétyle |
| AcCl | chlorure d'acétyle |
| Ad | adamantyle |
| Ar | groupement aryle |
| B | base |
| bacim | 1-acétylimidazolidinone-4-carboxylate d' <i>iso</i> -butyle |
| Bn | benzyle |
| bnaz | 4-benzylazétidinone |
| Boc | <i>tert</i> -butoxycarbonyle |
| br | large (<i>broad</i>) |
| bp | point d'ébullition (<i>boiling point</i>) |
| bppim | 1-(3-phénylpropanoyle)-imidazolidinone-4-carboxylate d' <i>iso</i> -butyle |
| c | concentration en g/100 mL |
| °C | degré Celsius |
| calc. | calculé |
| CDI | 1,1'-carbonyle diimidazole |
| C-H | carbone-hydrogène |
| C-N | carbone-azote |
| δ | déplacement chimique |
| d | doublet |
| Δ | chauffage |
| DCE | 1,2-dichloroéthane |
| DCM | dichlorométhane |
| DME | 1,2-diméthoxyéthane |
| dosp | (<i>S</i>)-1-tosylpyrrolidine-2-carboxylate |
| dppp | 1,3-bis(diphénylphosphino)propane |

| | |
|----------|---|
| ee | excès énantiomérique |
| équiv. | équivalents |
| ESI | <i>Electron Spray Ionization</i> |
| Et | éthyle |
| fbnaz | 4-(4-fluorobenzyl)azétidinone |
| FTIR | spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier |
| g | gramme(s) |
| GC/MS | chromatographie en phase gazeuse (détection masse) |
| GP | groupement partant |
| h | heure(s) |
| HMRS | spectre de masse de haute résolution (<i>high-resolution mass spectrum</i>) |
| Hz | hertz |
| <i>i</i> | iso |
| IR | spectroscopie infrarouge (<i>infrared</i>) |
| ibaz | 4- <i>i</i> -butylazétidinone |
| <i>J</i> | constante de couplage |
| L | ligand |
| <i>m</i> | <i>meta</i> |
| m | multiplet |
| "M" | complexe métallique |
| Me | méthyle |
| meaz | 4-méthylazétidinone |
| MeCN | acétonitrile |
| meox | 2-oxooxazolidine-4-carboxylate de méthyle |
| mepy | pyrrolidinone-2-carboxylate de méthyle |
| mg | milligramme(s) |
| MHz | mégahertz |
| mL | millilitre(s) |
| mmHg | millimètres de mercure |
| mmol | millimole(s) |

| | |
|----------------|--|
| mol% | pourcentage molaire |
| min | minute(s) |
| mp | point de fusion (<i>melting point</i>) |
| mppim | 1-(3-phénylpropanoyl)-imidazolidinone-4-carboxylate de méthyle |
| Ns | <i>p</i> -nitrobenzènesulfonyle |
| ntpa | <i>N</i> -naphthaloyle phénylalaninate |
| nttl | <i>N</i> -naphthaloyle <i>tert</i> -leucinate |
| Nu | nucléophile |
| <i>o</i> | <i>ortho</i> |
| OAc | acétate |
| oct | 1-octanoate |
| <i>p</i> | <i>para</i> |
| Pd/C | palladium sur charbon activé |
| Ph | phényle |
| Piv | pivaloate |
| PMB | <i>p</i> -méthoxybenzyle |
| ppm | partie par million |
| Pr | propyle |
| pta | <i>N</i> -phtaloyle alaninate |
| ptpa | <i>N</i> -phtaloyle phénylalaninate |
| ptpg | <i>N</i> -phtaloyle phénylglycinate |
| pttl | <i>N</i> -phtaloyle <i>tert</i> -leucinate |
| py | pyridine |
| q | quadruplet |
| R | groupement général |
| R _f | mobilité relative sur CCM |
| RMN / NMR | résonance magnétique nucléaire |
| s | singulet |
| t | triplet |
| <i>t</i> | <i>tert</i> |

| | |
|--------------|--|
| <i>t</i> -Bu | <i>tert</i> -butyle |
| TBDPS | <i>tert</i> -butyldiphénylesilyle |
| tbtpa | <i>N</i> -tétrabromophtaloyle phénylalaninate |
| tbsp | 1-(4- <i>t</i> -butylbenzènesulfonyl)pyrrolidine-2-carboxylate |
| Tces | 2,2,2-trichloroéthylsulfamate |
| tcptpa | <i>N</i> -tétrachlorophtaloyle phénylalaninate |
| tcpttl | <i>N</i> -tétrachlorophtaloyl- <i>tert</i> -leucinate |
| TDCPP | tétrakis(2,6-dichlorophényle)porphyrinate |
| TCE | 1,1,2,2-tétrachloroéthane |
| tcptad | <i>N</i> -tétrachlorophtaloyle adamantylglycinate |
| Tf | trifluorométhyle sulfonate |
| tfa | trifluoroacétate |
| TFA | acide trifluoroacétatique |
| tfacam | trifluoroacétamdate |
| tfptpa | <i>N</i> -tétrafluorophtaloyle phénylalaninate |
| tfpttl | <i>N</i> -tétrafluorophtaloyl- <i>tert</i> -leucinate |
| TFT | α,α,α -trifluorotoluène |
| THF | tétrahydrofurane |
| TM | tamis moléculaire |
| Tol | toluène |
| t.p. | température de la pièce |
| tpa | triphénylacétate |
| TPFPP | tétrakis(pentafluorophényl)porphyrinate |
| TPP | tétraphénylporphyrinate |
| t_R | temps de rétention |
| Troc | 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle |
| Ts | <i>p</i> -toluènesulfonyle |

Remerciements

Ce projet n'aurait pas été possible sans l'aide, le support, la patience, l'encouragement, le savoir et l'expertise de nombreuses personnes. Je ne peux exprimer en quelques lignes de remerciements toute la gratitude que j'ai à l'égard de ces gens qui m'entourent.

Je tiens d'abord à remercier le professeur Hélène Lebel qui m'a accordé son entière confiance depuis le tout début. Pendant ces quatre années, elle a été présente tant au niveau éducatif et scientifique que personnel et m'a offert une supervision exceptionnelle. Elle a toujours été impliquée et enthousiaste quant à l'avancement de mes recherches. Je lui suis aussi reconnaissante pour la liberté qu'elle m'a donnée concernant mon projet de recherche. Elle a fait de mon séjour dans son groupe de recherche, une expérience enrichissante à tous les niveaux.

Je voudrais également remercier tous les membres du groupe de recherche passé et actuel : Lise Bréthous, Michaël Davi, Nicolas Lévaray, Michaël Parmentier, Carl Trudel, Steve Dierick, Karen Ross, Valérie Paquet, Olivier Leogane, Grzegorz T. Stoklosa, Alexandre Clavel, Danielle Guay, Sylvain Lectard et Chehla Ladjel. Dans le groupe Lebel, j'ai eut la chance de côtoyer des scientifiques brillants et attachants. J'ai appris beaucoup de la plupart d'entre eux et ils ont fait de ce milieu de recherche un environnement stimulant et enrichissant. Je tiens particulièrement à remercier Lise Bréthous, Michaël Parmentier, Nicolas Lévaray et Michaël Davi pour la lecture et relecture des chapitres de ma thèse, mille mercis!

Je voudrais en profiter pour remercier le professeur André Charette et les membres de son groupe de recherche qui ont été d'une aide exceptionnelle. Je tiens aussi à souligner le bon travail de l'ensemble du personnel du département de chimie. Je pense entre autres aux services de RMN, de rayons X, de spectrométrie de masse, d'analyse élémentaire, à l'atelier mécanique ou à l'administration. Un gros merci au professeur Jeffrey Keillor pour des discussions scientifiques. Aussi, je suis reconnaissante envers le professeur Shawn Collins pour sa confiance et ses encouragements sincères.

Je voudrais évidemment remercier le CRSNG et l'université de Montréal pour le support financier qui m'a été accordé pendant mes études graduées. Cette aide m'a permis de me consacrer entièrement à mes travaux de doctorat.

Je tiens également à remercier mes parents et mes amis qui ont cru en moi depuis toujours et qui ont su, par leur intérêt et leur soutien, m'encourager à persévérer et à me rendre là où j'en suis maintenant, avec mes accomplissements et mes projets futurs. Finalement, mes derniers remerciements s'adressent à Eric, qui m'a bordé de son réconfort et de sa bonne humeur pendant ces années. Il possède un positivisme à toute épreuve qu'il a généreusement voulu partager avec moi dans les moments les plus difficiles.

Sincèrement, merci à tous.

Chapitre 1

Insertions de nitrènes dans un lien carbone-hydrogène

La fonction amine joue un rôle primordial en chimie et en biologie puisque le mode d'action de plusieurs composés biologiquement actifs requiert sa présence à des positions stratégiques.¹ La présence d'azote dans la composition de ces molécules peut influencer leurs propriétés pharmacodynamiques et leur biodisponibilité. On retrouve également la fonction amine abondamment incorporée à la structure de nombreux produits naturels,² ce qui la rend incontournable en chimie organique de synthèse. L'importance du lien carbone-azote (C-N) a inspiré de nombreux chercheurs au fil des années et l'installation d'une fonction amine est maintenant devenue une opération fondamentale en synthèse organique.³ Les récents progrès accomplis dans le domaine des transformations catalysées par des métaux de transition ont mené au développement de nouvelles méthodes catalytiques telles que l'amination réductrice de composés carbonyles,⁴ l'hydroamination d'alcènes⁵ ou les couplages carbone-azote.⁶ Ces nouvelles méthodes permettent de former efficacement des amines par manipulation de groupements fonctionnels.

Un autre sujet d'actualité en chimie organique et organométallique est l'activation ainsi que la fonctionnalisation de liens carbone-hydrogène (C-H).⁷ La formation

¹ Hili, R.; Yudin, A. K. *Nature Chemical Biology* **2006**, *2*, 284-287.

² (a) Henkel, T.; Brunne, R. M.; Müller, H.; Reichel, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 643-647. (b) Nakagawa, M. *Yakugaku Zasshi* **2003**, *123*, 225-248. (c) Fukuyama, T. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **2003**, *61*, 620-630.

³ (a) *Modern Amination Methods*; Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000. (b) *Modern Amino Group Chemistry, From Synthesis to the Life Sciences*; Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.

⁴ (a) Bunlaksanusorn, T.; Rampf, F. *Synlett* **2005**, 2682-2684. (b) Nugent, T. C.; Ghosh, A. K.; Wakchaure, V. N.; Mohanty, R. R. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1289-1299. (c) Bhanushali, M. J.; Nandurkar, N. S.; Bhor, M. D.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1273-1276.

⁵ (a) Hultsch, K. C. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 367-391. (b) Hultsch, K. C. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1819-1824.

⁶ (a) Hartwig, J. F. *Synlett* **2006**, 1283-1294. (b) Shafir, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8742-8743. (c) Shen, Q. L.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028-10029.

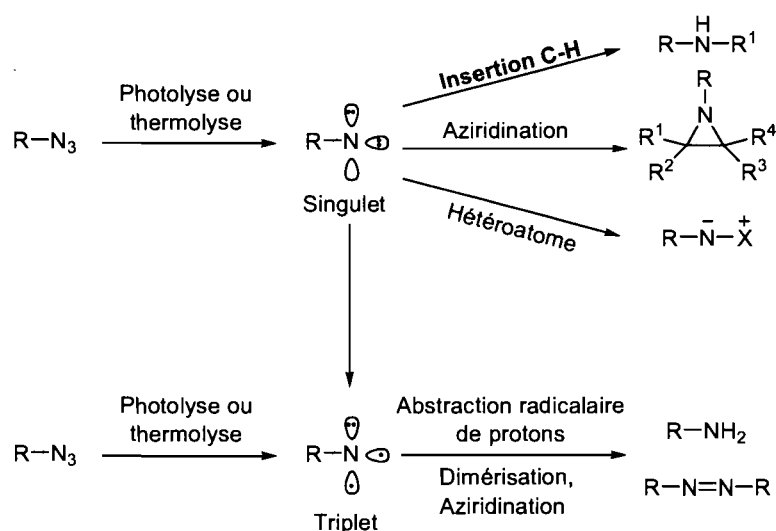
⁷ Pour de récentes revues, voir : (a) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 507-514. (b) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731-1769. (c) Kakiuchi, F.; Chatani, N.

directe d'un lien C-N à partir d'un simple lien C-H sélectionné est une stratégie très attrayante en synthèse. De façon générale, cette transformation est accomplie par l'intermédiaire d'une espèce nitrène qui s'insère dans le lien C-H.

1.1 Les nitrènes libres

Par définition, un nitrène est un dérivé qui contient un atome d'azote monovalent (R-N), neutre et déficient en électrons puisqu'il ne possède que six électrons de valence.⁸ Le nitrène a deux configurations électroniques d'énergie raisonnablement basse : le singulet ou le triplet, ce dernier étant plus bas en énergie pour le nitrène libre (Schéma 1).

Schéma 1: Nature et réactivité des nitrènes libres



La réactivité des nitrènes libres obtenus par dégradation d'azures est étudiée depuis plusieurs années et les résultats ont fait l'objet de plusieurs revues.^{8,9} Cette espèce

Adv. Synth. Catal. **2003**, *345*, 1077-1101. (d) Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439-2463. (e) Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67-72. (f) Yu, J. Q.; Giri, R.; Chen, X. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4041-4047. (g) Bergman, R. G. *Nature* **2007**, *446*, 391-393. (h) Herreras, C. I.; Yao, X. Q.; Li, Z. P.; Li, C. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2546-2562.

⁸ Lwowski, W. *Azides and Nitrenes*, Scriven, E. F., Ed.; Academic Press, Orlando, 1984; p. 223-242.

⁹ (a) Smith, P. A. S. *Organic Reactions*, Adams, R., Ed.; Wiley-VCH, New York, 1946, p. 337. (b) Boyer, J. H.; Canter, F. C. *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 1-57. (c) Kirmse, W. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 537. (d) Horner, L.; Christmann, A. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 707. (e) Abramovitch, R. A.; Davis, B. A.

réactive a été proposée comme étant un intermédiaire dans différentes transformations. Le nitrene triplet, qui a deux électrons de valence non appariés de même spin, tend à réagir comme un diradical électrophile réalisant l'abstraction radicalaire d'hydrogène et la dimérisation. Le nitrene singulet, qui a tous ses électrons de valence appariés et une orbitale vide, tend à réagir en une seule étape de façon à atténuer sa déficience électronique. Ceci peut être accompli par interaction avec une paire d'électrons libres d'un hétéroatome, avec un système π produisant un hétérocycle ou encore avec les électrons d'un lien C-H (Schéma 1).⁸

1.1.1 Insertion intermoléculaire

Cette aptitude que possède le nitrene libre à réagir avec un lien C-H a été grandement étudiée, utilisant généralement le cyclohexane comme substrat test en version intermoléculaire. Les résultats ont démontré que le succès de la transformation dépend grandement du substituent sur le nitrene lequel peut être un alkyle, un aryle, un acyle ou un groupement formate (Figure 1).

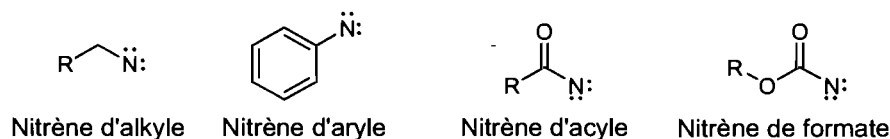


Figure 1: Différents types de nitrenes selon le substituent

De faibles rendements sont obtenus pour la réaction d'insertion intermoléculaire avec les nitrenes d'alkyle puisqu'elle est en compétition avec un réarrangement intramoléculaire conduisant à l'imine correspondante.^{10,11} Les nitrenes d'alkyle

Chem. Rev. **1964**, *64*, 149-185. (f) L'Abbe, G. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 345-363. (g) *The Chemistry of the Azido Group*; Patai, S., Ed.; Wiley: New York, 1971. (h) Abramovitch, R. A. *Organic Reaction Intermediates*; McManus, S., Ed.; Academic, New York, **1973**; p. 127. (i) Lwowski, W. *Reactive Intermediates*; Jones, M., Moss, R. A., Ed.; Wiley, New York: 1978, 1981, 1985. (j) Scriven, E. F. V. *Reactive Intermediates*, Abramovitch, R. A., Ed.; Plenum, New York, 1982, Vol 2, p. 1. (k) *Azides and Nitrenes*; Scriven, E. F. V., Ed.; Academic: Orlando, 1984. (l) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297-368. (m) Moody, C. J. *Comprehensive Organic Synthesis: selectivity, strategy, and efficiency in modern organic chemistry*, Trost, B. M., Fleming I. Eds.; Oxford, England; Pergamon Press, 1991, p. 21. (n) Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188-5240. (o) Meth-Cohn, O. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 18-27.

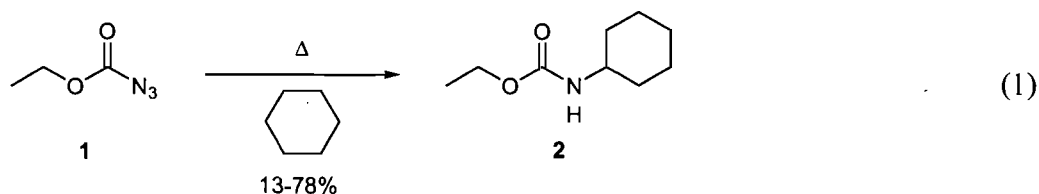
¹⁰ Pritzkow, W.; Timm, D. *J. Prakt. Chem.* **1966**, *32*, 178.

polyfluorés donnent de meilleurs résultats, défavorisant le réarrangement, mais les produits obtenus sont considérablement moins utiles en synthèse.¹²

Les exemples d'insertion intermoléculaire d'un nitrene d'aryle (Ar-N) sont rares et les rendements sont généralement faibles, le produit majoritaire étant l'aniline correspondante dérivée du nitrene triplet.¹³

Les nitrenes libres dérivés d'azotures d'acyle [R-C(O)N₃] sont aussi de mauvais agents d'amination de liens C-H puisque le réarrangement de Curtius vient rivaliser avec la réaction d'insertion.^{9a,14}

Lwowski¹⁵ et Breslow¹⁶ ont été les premiers à rapporter que le nitrene libre issu de la dégradation d'un azidoformate d'alkyle [ROC(O)N₃] pouvait accomplir la réaction d'amination du cyclohexane avec de bons rendements (équation 1).



¹¹ Kyba, E. P. *Azides and Nitrenes*, Scriven, E. F., Ed.; Academic Press: Orlando, 1984; p. 2-32.

¹² Banks, R. E.; Berry, D.; McGlinchey, M. J.; Moore, G. J. *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 1017-1023.

¹³ (a) Hall, J. H.; Hill, J. W.; Tsai, H.-C. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 2211-2216. (b) Hall, J. H.; Hill, J. W.; Fargher, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5313-5314. (c) Banks, R. E.; Sparkes, G. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2964-2970. (d) Smith, P. A. S. *Azides and Nitrenes*, Scriven, E. F. Ed.; Academic Press: Orlando, 1984; p. 144-145.

¹⁴ (a) Tissue, G. T.; Linke, S.; Lwowski, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6303-6307. (b) Eibler, E.; Sauer, J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 2565-2568. (c) Eibler, E.; Sauer, J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 2569-2572. (d) Shinaki, T.; Inagaki, M.; Takebayashi, M.; Lwowski, W. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45.

¹⁵ (a) Lwowski, W.; Mattingly, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 277-280. (b) Cornell, D. W.; Berry, R. S.; Lwowski, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3626-3629. (c) Lwowski, W.; Maricich, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3630-3637. (d) Lwowski, W.; Mattingly, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1947-1958. (e) Simson, J. M.; Lwowski, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5107-5113.

¹⁶ (a) Prosser, T. J.; Marcantonio, A. F.; Genge, C. A.; Breslow, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 2483-2487. (b) Sloan, M. F.; Prosser, T. J.; Newburg, N. R.; Breslow, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 2945-2949. (c) Breslow, D. S.; Edwards, E. I. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 2123-2127. (d) Breslow, D. S.; Prosser, T. J.; Marcantonio, A. F.; Genge, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2384-2390. (e) Breslow, D. S.; Edwards, E. I. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 2041-2044.

D'autres études ont démontré que les azotures de sulfonyle ($R-SO_2-N_3$)¹⁷ ou, plus rarement, d'imidoyle [$R^1-C(NR^2)N_3$]¹⁸ ou de phosphoryle [$(RO)_2P(O)N_3$]¹⁹ sont aussi de bons précurseurs pour la réaction d'amination avec des nitrènes libres.

L'utilisation d'un nitrène libre dans les réactions d'amination de liens C-H est toutefois sévèrement limitée par son manque de chimiosélectivité. En effet, le nitrène libre réagit préférentiellement avec les hétéroatomes et les alcènes²⁰ plutôt qu'avec les liens C-H. De plus, bien qu'il y ait une activation pour les positions allyliques, benzyliques et voisines d'un hétéroatome ainsi qu'une certaine sélectivité du site d'insertion (tertiaire > secondaire > primaire), elle est modérée et un mélange de régioisomères est souvent obtenu.²¹ Enfin, puisque le nitrène libre sous sa forme triplet est plus bas en énergie, les produits dérivés de réactions radicalaires sont souvent observés dans les réactions d'amination. L'application pratique de cette méthode d'amination intermoléculaire est donc limitée aux systèmes ne possédant pas beaucoup de liens C-H non-équivalents.

Quelques exemples d'amination intermoléculaire avec des nitrènes libres formés par une réaction d' α -élimination de *N*-nosyloxycarbamates (**3**) en milieu basique ont aussi été rapportés (équation 2). Même si cette autre méthode de formation des nitrènes libres a pu fournir des informations importantes quant au fonctionnement de

¹⁷ (a) Shingaki, D.; Inagaki, M.; Torimoto, N.; Takebayashi, M. *Chem. Lett.* **1972**, *1*, 1181-1184. (b) Breslow, D. S.; Sloan, M. F.; Newburg, N. R.; Renfrow, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2273-2279. (c) Shi-zheng, Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6503-6504.

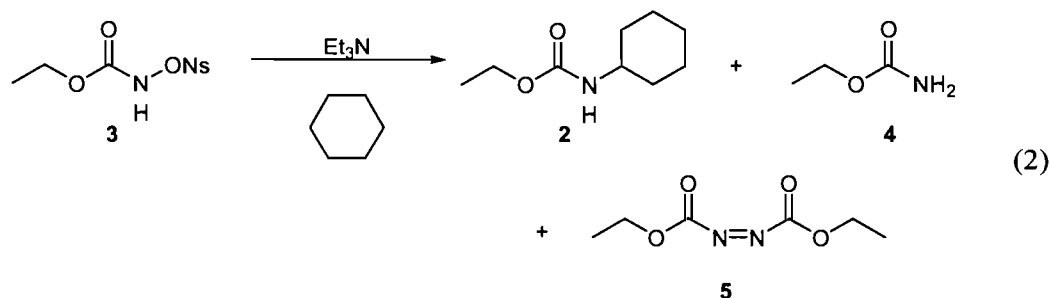
¹⁸ (a) Lwowski, W.; Rao, O. S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 727-730. (b) Anastassiou, A. G.; Simmons, H. E.; Marsh, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2296-2297. (c) Dabbagh, H. A.; Lwowski, W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3952-3957. (d) Anastassiou, A. G.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3177-3184.

¹⁹ Breslow, R.; Feiring, A.; Herman, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5937-5939.

²⁰ Lwowski, W. *Azides and Nitrenes*, Scriven, E. F., Ed.; Academic Press: Orlando, 1984; p. 231-241.

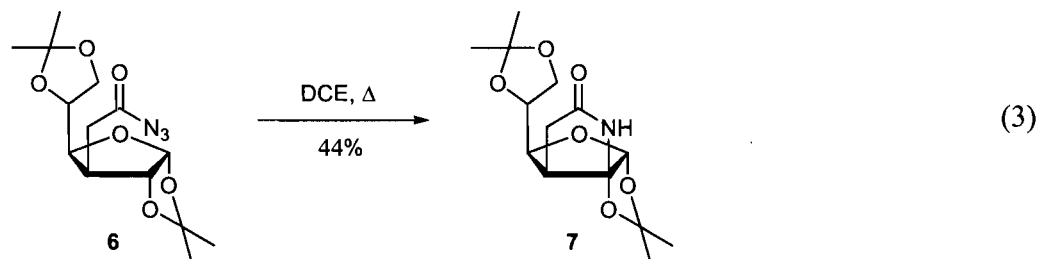
²¹ (a) Inagaki, M.; Shingaki, T.; Nagai, T. *Chem. Lett.* **1981**, 1419-1422. (b) Breslow, D. S.; Edwards, E. I.; Leone, R.; Schleyer, P. V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7097-7102. (c) Casagrande, P.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2725-2726. (d) Tardella, P. A.; Pellacani, L. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2034-2036. (e) Brinkman, M. R.; Bethell, D.; Hayes, J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 989-990.

la réaction, elle n'a permis d'améliorer ni les sélectivités ni les rendements et son utilisation se limite à quelques exemples.^{15c-e,22}



1.1.2 Insertion intramoléculaire

La version intramoléculaire de cette réaction a aussi été développée et exploitée pour la synthèse d'hétérocycles. Certains hétérocycles peuvent ainsi être préparés par l'insertion intramoléculaire d'un nitrène libre, souvent dérivé d'un azoture d'acyle,²³ de sulfonyle²⁴ ou d'aryle,²⁵ dans un lien C(sp³)-H. Un exemple récent est la fonctionnalisation du dérivé du furanose **6** par insertion intramoléculaire d'un nitrène libre dérivé d'un azoture d'acyle (équation 3).²⁶



²² Seno, M.; Namba, T.; Kise, H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3345-3348.

²³ (a) Schneider, G.; Hackler, L.; Szanyi, J.; Sohar, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 37-42. (b) Yuan, P.; Plourde, R.; Shoemaker, M. R.; Moore, C. L.; Hansen, D. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5360-5364. (c) Murata, S.; Tsubone, Y.; Tomioka, H. *Chem. Lett.* **1998**, 549-550.

²⁴ Abramovitch, R. A.; Hendi, S. B.; Kress, A. O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1087-1088.

²⁵ (a) Murata, S.; Yoshidome, R.; Satoh, Y.; Kato, N.; Tomioka, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1428-1434. (b) Moody, C. J.; Ward, J. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2895-2901. (c) Smolinsky, G. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4108-4110. (d) Smolinsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2489-2493. (e) Smolinsky, G.; Feuer, B. I. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3097-3098.

²⁶ Berndt, D. F.; Norris, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3961-3962.

Il faut cependant noter que dans ces cas, si plus d'une position est disponible pour l'insertion, un mélange de régioisomères est obtenu.

Les indoles,²⁷ les carbazoles²⁸ et certains autres hétérocycles aromatiques²⁹ peuvent aussi être préparés par l'insertion intramoléculaire de nitrènes aromatiques³⁰ ou vinyliques³¹ dans un lien C(sp²)-H (Figure 2).

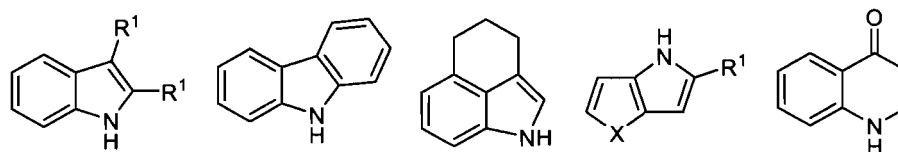


Figure 2: Exemples de produits de cyclisation de nitrènes aromatiques ou vinyliques

Dans ces cas, bien que les hétérocycles aromatiques obtenus soient les produits d'une insertion formelle dans un lien C-H, certains auteurs postulent que le mécanisme implique une électrocyclisation à six électrons qui engage le nitrène, suivie d'une migration d'hydrogène pour obtenir l'aromatisation.

Entre autres, la formation d'indoles à partir d'azotures vinyliques telle que développée par Isomura,³² Hemetsberger³³ et Rees,³⁴ est une méthode très répandue.³⁵

²⁷ (a) Rozhkov, V. V.; Kuvshinov, A. M.; Gulevskaya, V. I.; Chervin, I.; Shevelev, S. A. *Synthesis-Stuttgart* **1999**, 2065-2070. (b) Rozhkov, V. V.; Kuvshinov, A. M.; Shevelev, S. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, 32, 94-96. (c) Kim, P. T.; Cocolios, P.; Guilard, R. *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 2299-2103. (d) Hickey, D. M. B.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1113-1117. (e) Germeraad, P.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 774-780. (f) Ghosh, S. C.; De, A. *Chem. Commun.* **2000**, 979-980. (g) Hickey, D. M. B.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 3-4.

²⁸ (a) Smith, P. A. S.; Clegg, J. M.; Hall, J. H. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 524-529. (b) Smith, P. A. S.; Brown, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2438-2441. (c) Lee, S. P.; Moore, H. W. *Heterocycles* **1982**, 19, 2019-2025.

²⁹ (a) Eras, J.; Galvez, C.; Garcia, F. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 215-217. (b) Farnier, M.; Soth, S.; Fournari, P. *Can. J. Chem.* **1976**, 54, 1074. (c) Zanirato, P.; Spagnolo, P.; Zanardi, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 2551-2554. (d) Farnier, M.; Brost, M.; Hanquet, B.; Guilard, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 513-516. (e) Farnier, M.; Brost, M.; Hanquet, B.; Guilard, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 517-521. (f) Tapolicsanyi, P.; Krajsovsky, G.; Ando, R.; Lipcsey, P.; Horvath, G.; Matyus, P.; Riedl, Z.; Hajos, G.; Maes, B. U. W.; Lemiere, G. L. F. *Tetrahedron* **2002**, 58, 10137-10143. (g) Blake, A. J.; Clark, B. A. J.; McNab, H.; Sommerville, C. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1605-1608. (h) Harger, M. J. P.; Shimmin, P. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1187-1188.

³⁰ Smith, P. A. S. *Azides and Nitrenes*, Scriven, E. F., Ed.; Academic Press: Orlando, 1984; p. 95-197.

³¹ Hassner, A. *Azides and Nitrenes*, Scriven, E. F., Ed.; Academic Press: Orlando, 1984; p. 35-91.

Elle a d'ailleurs été utilisée avec succès dans un bon nombre de synthèses de produits, naturels ou non, tels que la murrayaquinone B,³⁶ la makaluvamine D,³⁷ la varioline B,³⁸ un cyclopropamitosene³⁹ et l'agent antitumoral CC-1065 (Figure 3).⁴⁰

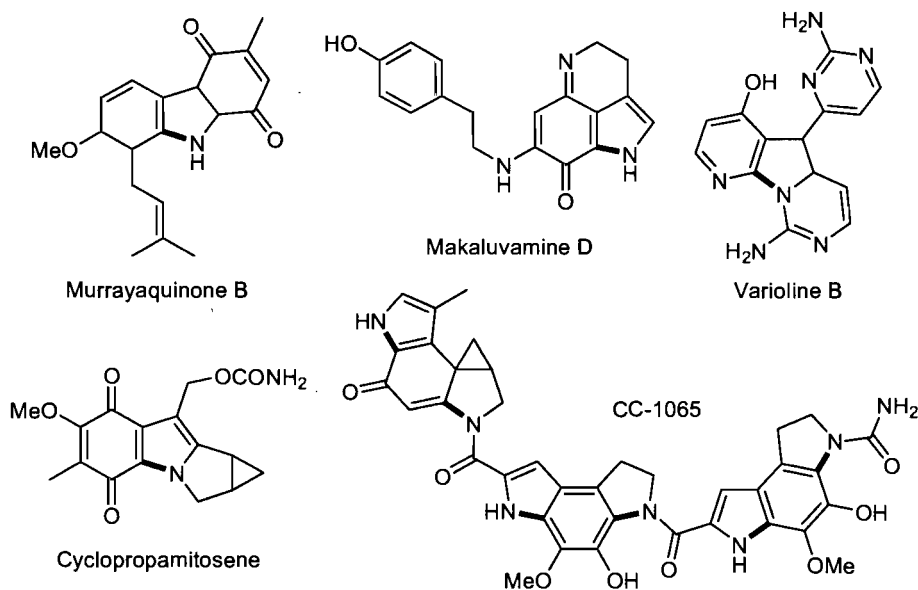


Figure 3: Utilisation de la réaction d'insertion d'un nitrène libre dans un lien C-H en synthèse totale

³² Isomura, K.; Kobayashi, S.; Taniguchi, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3499-3502.

³³ (a) Hemetsberger, H.; Knittel, D.; Weidmann, H. *Monatsh. Chem.* **1969**, *100*, 1599. (b) Hemetsberger, H.; Knittel, D.; Weidmann, H. *Monatsh. Chem.* **1970**, *101*, 161. (c) Hemetsberger, H.; Knittel, D. *Monatsh. Chem.* **1972**, *103*, 194. (d) Knittel, D.; Hemetsberger, H.; Leipert, R.; Weidmann, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1459.

³⁴ Mackenzie, A. R.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1372-1373.

³⁵ Pour des exemples récents, voir: (a) Borza, I.; Kolok, S.; Gere, A.; Agai-Csogor, E.; Agai, B.; Tarkanyi, G.; Horvath, C.; Barta-Szalai, G.; Bozo, E.; Kiss, C.; Bielik, A.; Nagy, J.; Farkas, S.; Domany, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3859-3861. (b) Hong, F.; Zaidi, J.; Cusack, B.; Richelson, E. *Biorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3849-3858. (c) Milkiewicz, K. L.; Parks, D. J.; Lu, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4257-4260.

³⁶ (a) Martin, T.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 241-246. (b) Martin, T.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1391-1392.

³⁷ Sadanandan, E. V.; Pillai, S. K.; Lakshminantham, M. V.; Billimoria, A. D.; Culpepper, J. S.; Cava, M. P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1800-1805.

³⁸ Molina, P.; Fresneda, P. M.; Delgado, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 489-499.

³⁹ Jones, G. B.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 186-187.

⁴⁰ (a) Bolton, R. E.; Moody, C. J.; Rees, C. W.; Tojo, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 931-935. (b) Bolton, R. E.; Moody, C. J.; Pass, M.; Rees, C. W.; Tojo, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2491-2499.

En fait, les exemples d'application en synthèse sont limités à l'insertion intramoléculaire et donc, à la formation d'hétérocycles azotés. La réactivité élevée associée avec les nitrènes libres peut rendre la fonctionnalisation contrôlée de liens C-H très difficile et mener à des mélanges de produits. Le manque de sélectivité de la méthode d'amination intermoléculaire avec des nitrènes libres ajouté aux conditions parfois particulières de dégradation d'azotures et les risques qui y sont associés⁴¹ sont des facteurs qui réduisent considérablement l'usage que l'on peut en faire en synthèse organique. De plus, le contrôle de la chiralité par réactifs ou ligands chiraux non-intrinsèques au substrat n'est tout simplement pas envisageable dans un tel procédé non catalytique.

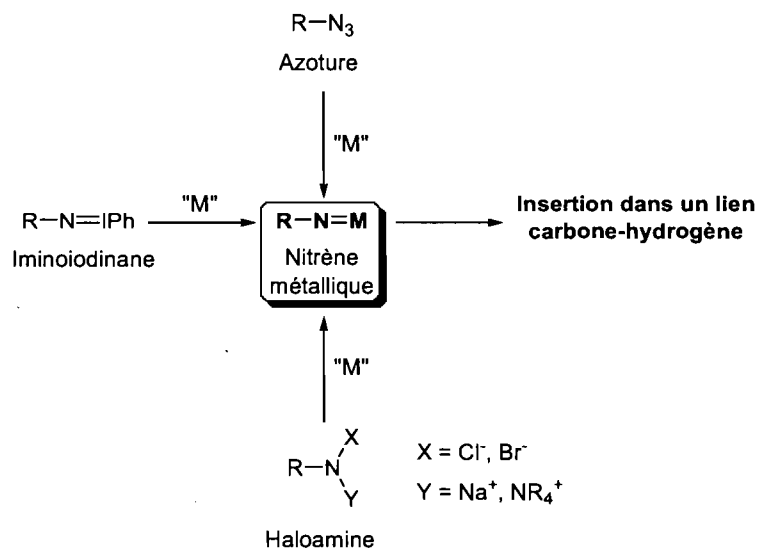
1.2 Les nitrènes métalliques

Plus récemment, la réaction d'amination de liens C-H catalysée par des complexes métalliques a été étudiée de façon intensive.⁴² La présence du métal permet de stabiliser l'espèce nitrène en atténuant son électrophilie et de mieux gérer et diriger sa réactivité. Ces efforts ont mené à la découverte de différents procédés sélectifs et efficaces de transfert de nitrènes métalliques. Ces derniers peuvent être générés à partir d'azotures, d'amines halogénées ou de composés d'iode hypervalent en présence d'un métal de transition (Schéma 2).

⁴¹ Pour une discussion sur les risques associés aux procédés impliquant des azotures, voir: Wiss, J.; Fleury, C.; Onken, U. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 349.

⁴² Pour de récentes revues, voir: (a) Bernd, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3802-3803. (b) Davies, H. M. L.; Long, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3518-3520. (c) Halfen, J. A. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 657-669. (d) Espino, C. G.; Du Bois, J. *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*; Evans, P. A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; p. 379-416. (e) Davies, H. M. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6422-6425.

Schéma 2: Sources de nitrènes métalliques



Malgré les limites associées à la stabilité des azotures, il demeure que d'un point de vue pratique, économique et écologique, ils sont des précurseurs idéaux pour les nitrènes métalliques puisque le seul produit secondaire dérivé de cette réaction est l'azote moléculaire. Bien que la préparation et l'activation d'azoture avec des complexes métalliques soient bien documentées,⁴³ l'utilisation de cette fonction dans les réactions d'amination catalytiques de liens C-H a été très peu développée.

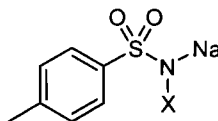
Les amines halogénées telles que la chloramine-T (TsNNaCl) (**8**) ou son analogue bromé, la bromamine-T (TsNNaBr) (**9**) sont également des sources d'azote très propres puisque le seul sous-produit généré lors de leur utilisation est le chlorure ou le bromure de sodium.⁴⁴ De plus, on peut noter que contrairement à la bromamine-T qui doit être préparée sous sa forme anhydre à partir de la tosylamine,⁴⁵ la chloramine-T est commercialement disponible et peu coûteuse sous sa forme

⁴³ Pour de récentes revues, voir: (a) Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1304-1309. (b) Cenini, S.; Gallo, E.; Caselli, A.; Ragaini, F.; Fantauzzi, S.; Piangiolino, C. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1234-1253.

⁴⁴ (a) Agnihotri, G. *Synlett* **2005**, *18*, 2857-2858. (b) Campbell, M. M.; Johnson, G. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 65-79. (c) Bremner, D. H. *Synthetic Reagents*; Pizey, J. S., Ed.; Wiley: New York, 1985, Vol. 6, p. 9-59.

⁴⁵ Nair, C. G. R.; Indrasenan, P. *Talanta* **1976**, *23*, 239.

trihydratée. Ce type de composés n'a cependant qu'une très faible solubilité dans les solvants organiques et peut être explosif sous sa forme anhydre.⁴⁶



8 Chloramine-T X = Cl

9 Bromamine-T X = Br

Figure 4: Structure de la chloramine-T et de la bromamine-T

Bien que l'existence d'un nitrène métallique dérivé de la chloramine-T soit connue depuis plusieurs années,⁴⁷ son application aux réactions catalytiques d'amination de liens C-H n'a été développée qu'au cours des dernières années. Aussi, il a été démontré que l'utilisation de la bromamine-T, plutôt que la chloramine-T, comme source de nitrènes dans les réactions d'aziridination permettait d'en améliorer les résultats.⁴⁸

Les iminoiodinanes ($\text{ArI=NSO}_2\text{R}$) constituent la classe de précurseurs de nitrènes la plus utilisée pour les réactions d'amination catalysée par un métal de transition. C'est une source de nitrènes très réactive, versatile et efficace. De nombreuses méthodes générales en font usage et pourtant, ils sont très capricieux. Entre autres, les iminoiodinanes ont tendance à polymériser et sont difficiles à isoler avec une bonne pureté.⁴⁹ Ils sont peu solubles dans les solvants organiques usuels et sont trop instables pour être entreposés de sorte qu'ils doivent être fraîchement préparés pour obtenir une reproductibilité optimale.

Comparativement aux autres précurseurs de nitrènes métalliques, l'inconvénient majeur relié à l'utilisation des iminoiodinanes est la génération d'une quantité

⁴⁶ Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123-1178.

⁴⁷ Quelques exemples d'insertion de liens C-H avec des nitrènes métalliques dérivés de la chloramine-T ont été rapportés utilisant une quantité stœchiométrique de chlorure de fer: Barton, D. H. R.; Haymotherwell, R. S.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 445-451.

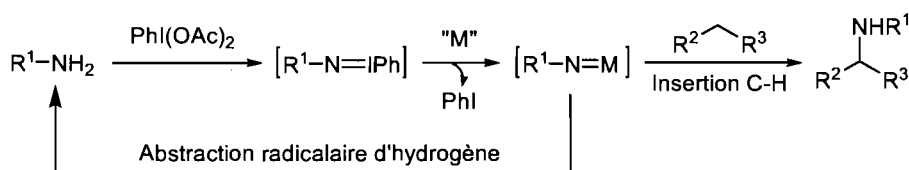
⁴⁸ Vyas, R.; Chanda, B. M.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4715-4716.

⁴⁹ Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett* **2003**, 1571-1586.

stœchiométrique d'iodobenzène. En effet, contrairement à l'azote moléculaire ou à un sel, l'iodobenzène est un produit qui s'avère être nocif pour l'environnement, potentiellement toxique et qui peut parfois être difficile à séparer du produit désiré.

Une des contributions les plus importantes au domaine des aminations est sans doute le développement d'une procédure de formation *in-situ* de l'espèce iminoiodinane à partir de sources simples d'azote. Ce type de procédure permet d'éviter l'isolement des iminoiodinanes et donc de simplifier et d'améliorer l'efficacité des procédés. Une telle méthode a été élaborée par le groupe de Chi-Ming Che en 2000.⁵⁰ Un iminoiodinane était obtenu par oxydation d'une sulfonamine avec $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ à même le milieu réactionnel, ce qui permettait d'isoler les produits dérivés de l'insertion dans un lien C-H (Schéma 3).

Schéma 3: Génération *in-situ* de l'iminoiodinane



Un point important à mentionner à propos de ce type de réactions concerne les produits de décomposition associés aux nitrènes métalliques. Ceux-ci ont tendance à donner des produits qui résultent de la transformation du nitrène métallique à l'état triplet par une réaction radicalaire d'abstraction d'hydrogène. Ce type de réactions de décomposition conduit de fait à la régénération de l'amine de départ (Schéma 3). Cette dernière peut de nouveau réagir avec le réactif d'iode hypervalent. Il s'agit possiblement d'une des raisons pour laquelle un excès d'oxydant est souvent utilisé par rapport au substrat aminé.

Cette nouvelle approche a renouvelé l'intérêt porté aux réactions d'amination catalytique utilisant les iminoiodinanes et plusieurs méthodologies faciles à mettre en

⁵⁰ (a) Au, S. M.; Huang, J. S.; Che, C. M.; Yu, W. Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7858-7864. (b) Yu, X. Q.; Huang, J. S.; Zhou, X. G.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233-2236.

œuvre ont été développées au cours des années suivantes. D'un point de vue synthétique, cet avancement considérable a entre autres permis de diversifier les groupements portés par le nitrène dérivé d'iminoiodinanes (R^1 dans le schéma 3)⁵¹ et, par le fait même, a ouvert la voie aux méthodes d'amination intramoléculaire. De plus, il permet d'éviter l'isolement de l'iminoiodinane et les problèmes qui y sont associés, cependant l'iodobenzène est toujours généré en quantité stœchiométrique lors de la formation de l'espèce nitrène métallique.

1.2.1 Insertion intermoléculaire

Le premier exemple d'insertion dans un lien C-H par un nitrène métallique a été rapporté par Kwart et Khan en 1967.⁵² Une quantité stœchiométrique de cuivre en poudre avait été utilisée afin d'activer et de décomposer l'azoture de benzènesulfonyle (PhSO_2N_3) dans le cyclohexène. Un mélange complexe de plusieurs produits avait alors été obtenu incluant une faible proportion (3%) d'amine allylique résultant d'une insertion dans le lien C-H. Les auteurs avaient alors évoqué la formation d'une espèce azoture-cuivre qui évoluerait en un nitrène de cuivre. Cependant, une réaction radicalaire catalysée au cuivre semble aussi être une hypothèse raisonnable.⁵³

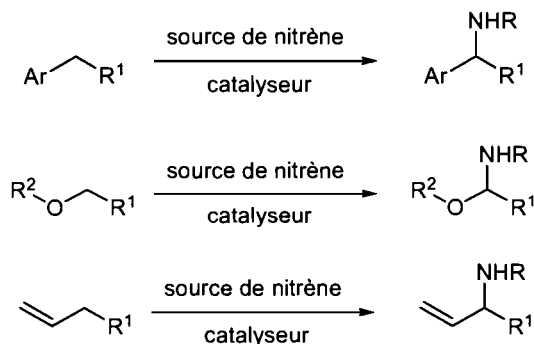
Depuis, le processus intermoléculaire d'insertion de nitrènes dans un lien C-H a été le sujet de nombreuses études et quelques grandes lignes peuvent en être tirées. La régiosélectivité de la réaction est principalement dictée par la capacité d'une position à stabiliser une charge positive ou un radical. Ainsi, les positions benzyliques, allyliques, tertiaires ou voisines d'un hétéroatome seront plus activées qu'une position secondaire ou primaire (Schéma 4).

⁵¹ Liang, J. L.; Huang, J. S.; Yu, X. Q.; Zhu, N. Y.; Che, C. M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1563-1572.

⁵² Kwart, H.; Khan, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951-1953.

⁵³ Breslow, D. S., *Nitrenes*, Lwowski, W., Ed.; Interscience Publishers, New York, 1970, p. 284 et les références incluses.

Schéma 4: Schéma général des insertions intermoléculaires d'un nitrène dans un lien C-H



La chimio- et la régiosélectivité varient cependant selon la méthode et les substrats utilisés ce qui influence la distribution des produits obtenus.

Les sources de nitrènes pouvant être employées dans les réactions intermoléculaires sont limitées à deux types de composés (Figure 5). Quelques méthodes générales utilisent les haloamines (**8** et **9**) comme source de nitrènes mais les exemples d'insertion avec des dérivés d'iode hypervalent (**10-14**) sont de loin les plus fréquents.

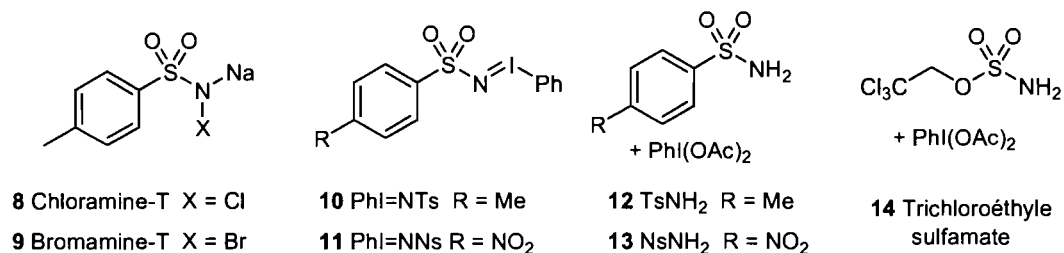


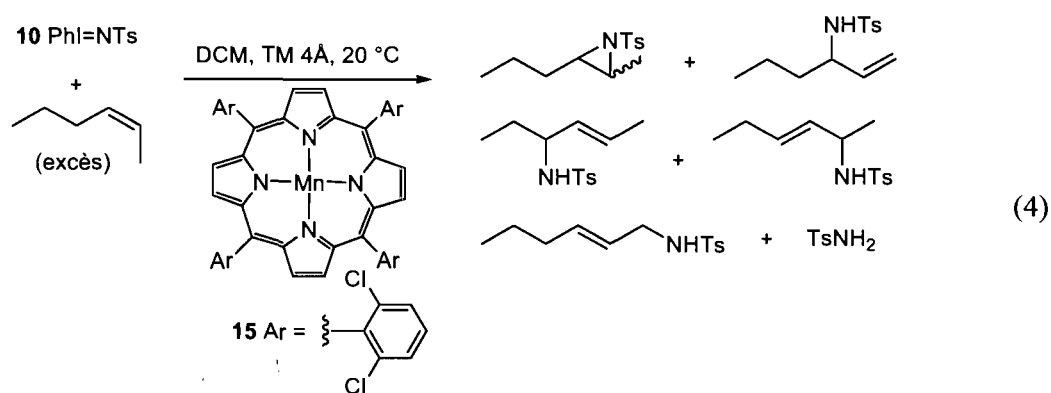
Figure 5: Sources de nitrènes couramment employées dans les réactions intermoléculaires d'insertion dans un lien C-H

Une limite synthétique sévère vient du nombre limité de composés azotés appropriés pour la préparation de ces iminoiodinanes. Les amines formées par insertion intermoléculaire à partir de ces sources de nitrènes sont substituées par un groupement sulfonyle généralement aromatique tel qu'un tosylo ou un nosylo. Parmi les complexes métalliques pouvant générer des nitrènes métalliques conduisant à une réaction d'amination de liens C-H, on retrouve les complexes de porphyrines (Mn,

Fe, Co, Ru), les dimères de rhodium, les complexes de cuivre, de ruthénium ou d'argent.

1.2.1.1 Insertion dans un lien C(sp³)-H

Dans les années 1980, les travaux de Breslow⁵⁴ et Mansuy⁵⁵ ont démontré que certains complexes métalliques de porphyrines dérivés du manganèse ou du fer avaient un potentiel catalytique intéressant pour les réactions d'amination avec l'iminoiodinane **10**. Ils obtiennent avec succès les produits d'insertion dans plusieurs substrats tels que le cyclohexane ou l'adamantane. Toutefois, lorsque des insaturations sont présentes, plusieurs produits sont obtenus incluant l'aziridine, l'amine allylique désirée ainsi que d'autres produits d'amination (équation 4).

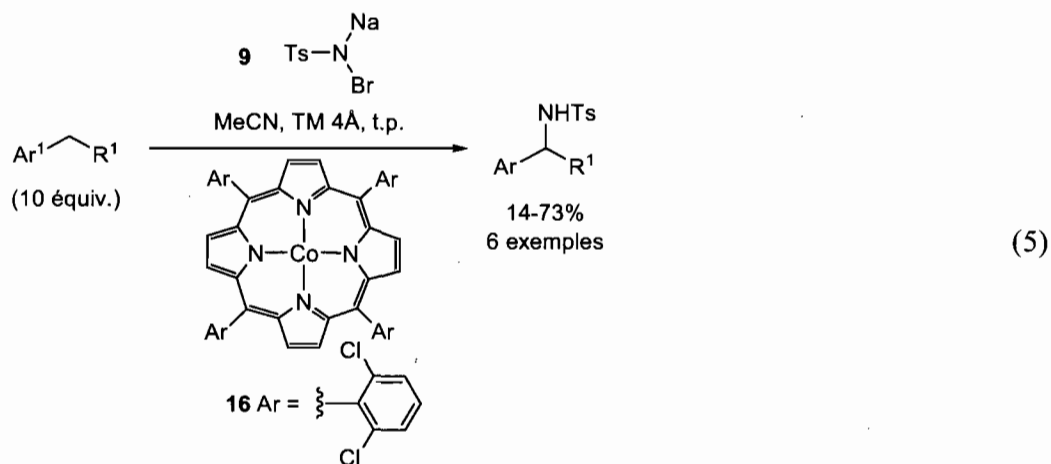


Un mécanisme radicalaire passant par une espèce nitrène métallique de manganèse^{IV} a été proposé afin d'expliquer les résultats obtenus. Ce procédé a évolué par la suite et cette même porphyrine, employée en association avec le cobalt (**16**) et la bromamine-T (**9**) forment maintenant un système catalytique beaucoup plus général

⁵⁴ (a) Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1400-1401. (b) Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728-6729. (c) Yang, J.; Weinberg, R.; Breslow, R. *Chem. Commun.* **2000**, 531-532.

⁵⁵ (a) Mahy, J. P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1927-1930. (b) Mahy, J. P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *New J. Chem.* **1989**, *13*, 651-657.

(équation 5).⁵⁶ Un bon nombre d'amines benzyliques secondaires peuvent être ainsi générées avec des rendements généralement acceptables.



La chloramine-T sous forme de sel d'ammonium $[\text{TsN}(\text{NR}_4)\text{Cl}]$ avait été employée quelques années auparavant par le groupe de Cenini comme source de nitrènes dans un procédé d'amination catalysé par un complexe métallique de porphyrine dérivé du fer ou du manganèse.⁵⁷ Dans ce contexte, on avait utilisé le sel d'ammonium dans le but de résoudre le problème de solubilité des haloamines mais les amines désirées avaient été obtenues avec de faibles rendements (7-22%), le produit majoritaire étant la tosylamine (**12**).

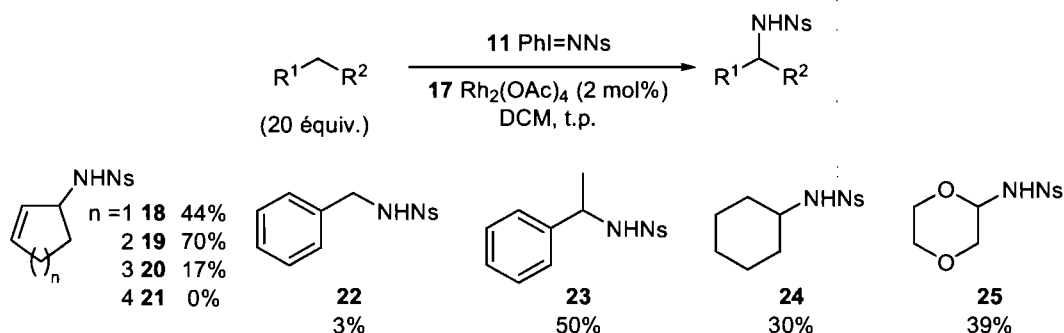
Au cours des années 1990, la chimie des carbènes a grandement évolué ce qui a entraîné la préparation, caractérisation et utilisation de nombreux dimères de rhodium dérivés de carboxylates ou de carboxamidates. Le groupe de Müller a voulu mettre à profit l'essor des dimères de rhodium en l'appliquant à la chimie des nitrènes. Vers la fin des années 1990, il a mis au point une méthode d'amination catalysée par ce type de complexe. Il a alors rapporté que la décomposition de l'iminoiodinane $\text{PhI}=\text{NNs}$ (**11**) catalysée par $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**17**) résulte en l'amination intermoléculaire de liens C-

⁵⁶ Harden, J. D.; Ruppel, J. V.; Gao, G. Y.; Zhang, X. P. *Chem. Commun.* **2007**, 4644-4646.

⁵⁷ Cenini, S.; Penoni, A.; Tollari, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *124*, 109-113.

H activés par un groupement aryle, vinyle ou un substituent oxygéné (Schéma 5).⁵⁸ Plusieurs substrats ont été engagés dans cette réaction, tels que l'adamantane, des cycloalkanes, des éthers, des composés aromatiques et des cycloalcènes. Ces derniers ont fourni un mélange d'amine allylique et d'aziridine dont le ratio varie selon la taille du cycle. Le succès de la transformation semble très dépendant du substrat: elle est favorisée par la présence de substituents électrodonneurs et défavorisée par l'encombrement stérique. Suite à l'étude mécanistique incluse dans ces travaux, un mécanisme concerté impliquant un nitrene métallique de type singulet a été proposé.

Schéma 5: Insertion intermoléculaire de liens C-H avec un nitrene de rhodium dérivé de sulfonamides



Il a fallu attendre 2007 pour qu'une autre méthode générale d'insertion intermoléculaire de nitrenes dans un lien C(sp³)-H catalysée par un dimère de rhodium soit mise au point. Le groupe de Du Bois a récemment publié un procédé intermoléculaire catalysé par le Rh₂(esp)₂ (26) et qui génère l'espèce iminoiodinane par oxydation du sulfamate 14⁵⁹ (Schéma 6).⁶⁰ Le PhI(O₂Ct-Bu)₂ a été utilisé en tant qu'espèce oxydante dans cette méthode plutôt que le PhI(OAc)₂ pour sa solubilité accrue dans les solvants organiques peu polaires tel que le benzène. Contrairement aux résultats de Müller qui fait usage de PhI=NNs (11), Du Bois a démontré que

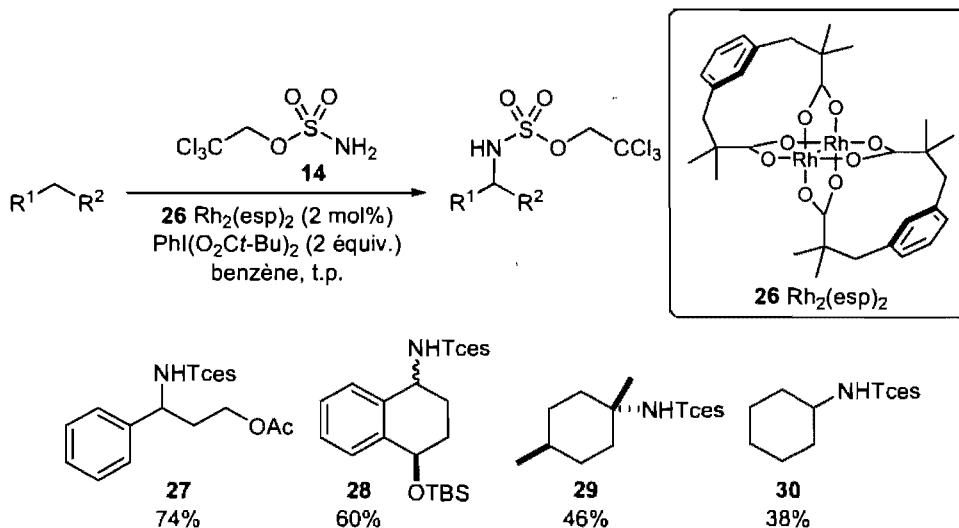
⁵⁸ (a) Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y.; Moran, M.; Nageli, I. *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, *9*, 341-347. (b) Müller, P.; Nageli, I.; Baud, C.; Bernardinelli, G.; Jacquier, Y.; Moran, M. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1087-1105. (c) Mueller, P.; Baud, C.; Naegeli, I. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 597-601.

⁵⁹ Le sulfamate 14 avait déjà été utilisé par le groupe de Che afin d'isoler un complexe de porphyrine lors d'une étude mécanistique, voir référence 80b.

⁶⁰ Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 562-568.

l'utilisation d'arènesulfonamines (ArSO_2NH_2) comme produits de départ ne donne que de faibles conversions.

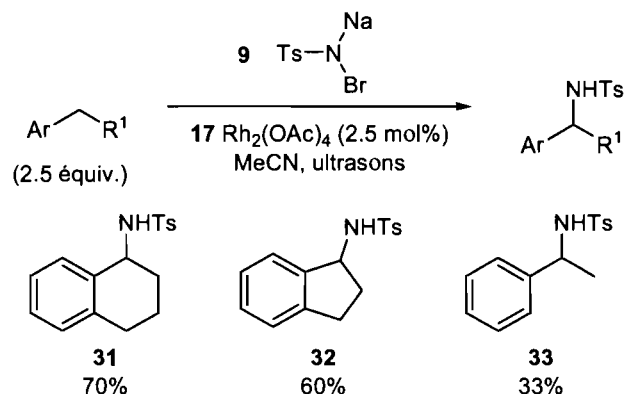
Schéma 6: Insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec un nitrene de rhodium dérivé d'un sulfamate



La réaction d'insertion fonctionne bien pour les sites benzyliques secondaires mais les sites tertiaires plus encombrés ou secondaires moins activés donnent des rendements plus modérés. Il s'agit d'une des rares méthodes d'aminations où le substrat est le réactif limitant. Il faut cependant noter que l'addition lente (4 heures) de l'oxydant est essentielle pour l'obtention de bons rendements. La bromamine-T (**9**) a également été testée comme source de nitrenes en présence d'un dimère de rhodium mais seulement trois amines benzyliques secondaires (**31-33**) ont été préparées et un traitement aux ultrasons s'est avéré nécessaire afin d'obtenir des rendements acceptables (Schéma 7).⁶¹

⁶¹ Chanda, B. M.; Vyas, R.; Bedekar, A. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 30-34.

Schéma 7: Insertion intermoléculaire de liens C-H avec un nitrène de rhodium dérivé de la bromamine-T



La chloramine-T (**8**) a connu plus de succès en tant que source de nitrènes que son équivalent bromé puisque l'amination d'un lien C-H par un nitrène de cuivre dérivé de celle-ci a récemment été rapporté par trois groupes différents. Une première méthode a été publiée en 2005 par le groupe de Taylor utilisant la chloramine-T (**8**) sous sa forme trihydratée avec le chlorure de cuivre (Schéma 8).⁶² Puis deux autres méthodes ont paru en 2006 et 2007 faisant usage du sel de cuivre cationique **34**⁶³ ou du complexe de cuivre **35** avec un ligand tridentate dérivé du bore⁶⁴ conjointement avec la chloramine-T anhydre (Schéma 8). Ce même complexe métallique est aussi apte à former des nitrènes métalliques à partir de $\text{PhI}=\text{NTs}$ (**10**).^{64,65} Ces trois méthodes d'amination catalysées au cuivre sont générales et efficaces à des positions activées telles que les carbones voisins des oxygènes pour les éthers ou à la position benzylique de substrats aromatiques. La tosylamine (**12**), probablement dérivée d'une réaction radicalaire, est un produit secondaire commun aux trois procédés.

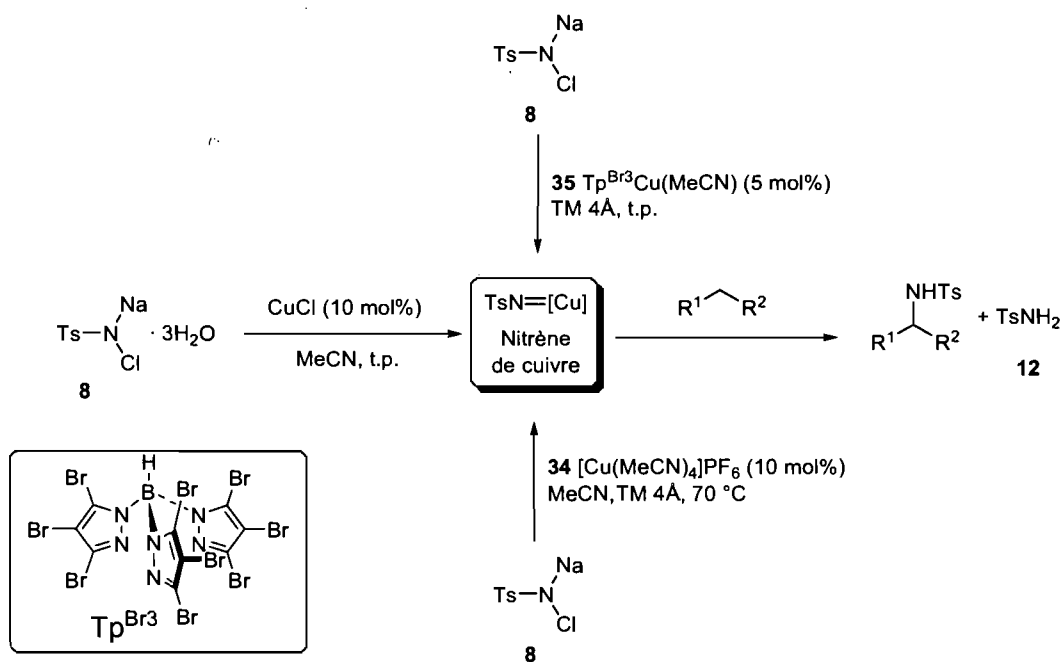
⁶² (a) Albone, D. P.; Challenger, S.; Derrick, A. M.; Fillery, S. M.; Irwin, J. L.; Parsons, C. M.; Takada, H.; Taylor, P. C.; Wilson, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 107-111. (b) Albone, D. P.; Aujla, P. S.; Challenger, S.; Derrick, A. M.; Taylor, P. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9569-9571.

⁶³ Bhuyan, R.; Nicholas, K. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3957-3959.

⁶⁴ Fructos, M. R.; Trofimenko, S.; Diaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11784-11791.

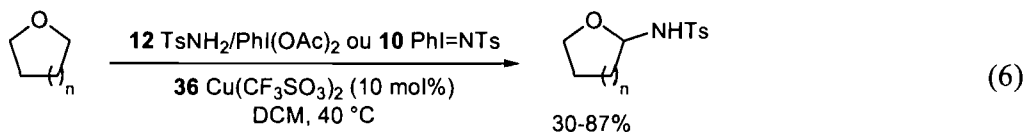
⁶⁵ Diaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12078-12079.

Schéma 8: Insertion intermoléculaire de liens C-H avec des nitrènes de cuivre dérivés de la chloramine-T (**8**)



Un autre point important à mentionner est la quantité relative de chloramine-T (**8**) et de substrat utilisée. La méthode développée par Pérez utilise un large excès (~250 équivalents) de substrat par rapport à la chloramine-T alors que les deux autres procédés utilisent un léger excès de chloramine-T (1.3 équivalents).

Une autre méthode catalysée au cuivre permet la préparation d' α -aminoalcools par insertion intermoléculaire d'un nitrene avec le trifluorométhanesulfonate de cuivre(II) (**36**) comme catalyseur.⁶⁶ La méthode est simple et facile à mettre en œuvre à partir de produits commercialement disponibles (équation 6).

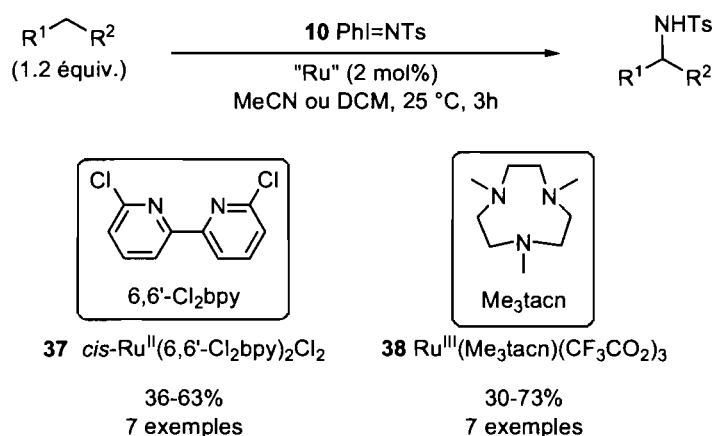


⁶⁶ He, L.; Yu, J.; Zhang, J.; Yu, X. Q. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2277-2280.

La transformation est régiosélective et efficace mais le choix de substrats est jusqu'à maintenant limité aux éthers cycliques.

Les iminoiodinanes ont été utilisés dans quelques méthodes générales exploitant des systèmes catalysés au ruthénium (Schéma 9).

Schéma 9: Insertion intermoléculaire de liens C-H avec des nitrènes de ruthénium dérivés d'iminoiodinanes



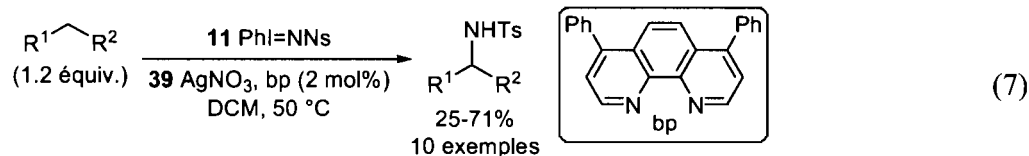
La transformation peut être catalysée par un complexe de ruthénium de type bipyridine (**37**)⁶⁷ ou triazacyclononane (**38**).⁶⁸ Une vaste gamme de produits d'insertion ont ainsi été produits avec une efficacité toutefois modeste. L'utilisation d'autres sources de nitrènes telles que le méthyl sulfonamide (MeSO₂NH₂) permet d'élargir davantage l'éventail d'amines secondaires pouvant être produit par ces méthodes.

La formation du nitrène métallique à partir d'un iminoiodinane et son insertion dans un lien C-H peuvent également être catalysées par un complexe d'argent, utilisé sous

⁶⁷ (a) Au, S. M.; Huang, J. S.; Che, C. M.; Yu, W. Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7858-7864. (b) Hamilton, C. W.; Laitar, D. S.; Sadighi, J. P. *Chem. Commun.* **2004**, 1628-1629.

⁶⁸ Au, S. M.; Zhang, S. B.; Fung, W. H.; Yu, W. Y.; Che, C. M.; Cheung, K. K. *Chem. Commun.* **1998**, 2677-2678.

forme de dimère, en association avec des ligands de type bipyridine (**39**) (équation 7).⁶⁹



Sous ces conditions réactionnelles, l'insertion du nitrene d'argent dans les liens C-H benzyliques fonctionne relativement bien (57-71%) alors que les rendements chutent de façon significative avec des cycloalkanes (33-40%). De plus, cette méthode d'amination requiert un iminoiodinane isolé comme source de nitrene afin de conserver son efficacité.

1.2.1.2 Insertion dans un lien C(sp²)-H

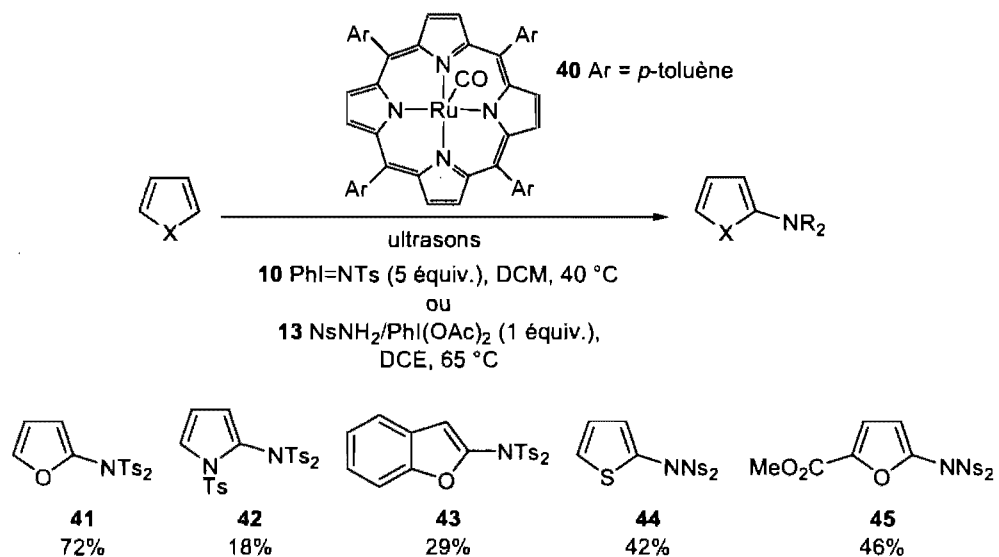
Le groupe de Che a fourni une contribution plus que considérable au domaine des aminations catalysées par des complexes de porphyrines. Il a d'abord démontré l'efficacité des complexes de ruthénium-porphyrines dans ces réactions de transfert de nitrenes et développé des méthodes générales et efficaces d'insertion intermoléculaire de nitrenes dérivés d'iminoiodinanes catalysé par ce type de complexes déficients en électrons.⁷⁰ Son étude des réactions d'amination catalysée par des complexes de porphyrines a ensuite conduit à une extension intéressante de la gamme de substrats potentiels. Ce type de systèmes catalytiques permet non seulement d'insérer des nitrenes métalliques dans des liens C(sp³)-H mais aussi dans des liens C(sp²)-H aromatiques. Un certain nombre d'amines aromatiques dérivées de la réaction d'insertion d'un nitrene dans un lien C-H ont été isolées avec des rendements variant de modérés à bons (Schéma 10).⁷¹

⁶⁹ (a) Li, Z. G.; Capretto, D. A.; Rahaman, R.; He, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5184-5186. (b) Li, Z. G.; He, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4313-4322.

⁷⁰ (a) Au, S. M.; Huang, J. S.; Yu, W. Y.; Fung, W. H.; Che, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9120-9132. (b) Leung, S. K. Y.; Huang, J. S.; Liang, J. L.; Che, C. M.; Zhou, Z. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 340-343.

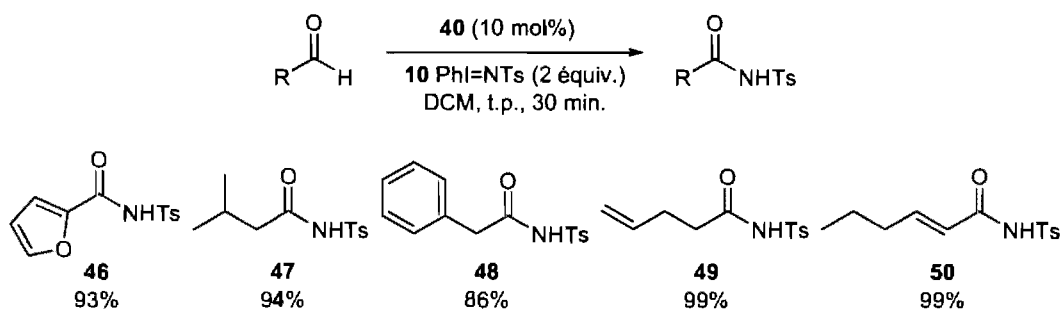
⁷¹ He, L.; Chan, P. W. H.; Tsui, W. M.; Yu, W. Y.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2405-2408.

Schéma 10: Insertion de nitrènes dans des liens C-H aromatiques catalysée par un complexe de ruthénium-porphyrine



Un protocole très semblable, utilisant le même catalyseur a été rapporté en 2008 pour insérer dans le lien C(sp²)-H d'une fonction aldéhyde menant à la formation de l'amide correspondant de façon très efficace (Schéma 11).⁷²

Schéma 11: Insertion d'un nitrène dans un lien C-H d'aldéhyde catalysée par un complexe de ruthénium-porphyrine

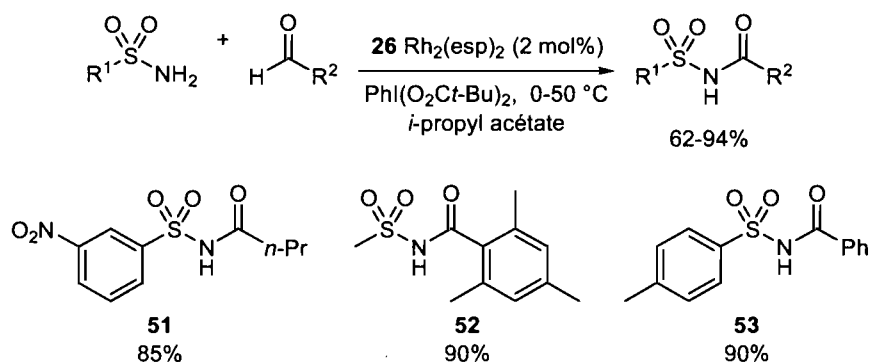


Aucun autre produit d'insertion n'a été observé lors de cette étude. Il semble donc que les autres sites potentiels d'insertions soient moins activés que la fonction aldéhyde et que celle-ci participe donc à l'insertion du nitrène.

⁷² Chang, J. W. W.; Chan, P. W. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1138-1140.

Une version équivalente catalysée par un dimère de rhodium a aussi été rapportée en 2007.⁷³ Le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (**26**) est alors utilisé pour catalyser l'insertion de nitrènes métalliques formés à partir d'une variété de sulfonamides dans le lien C-H d'aldéhydes variés (Schéma 12). Comme c'était le cas avec les complexes de porphyrines, aucun autre produit d'amination n'a été observé dans ces réactions.

Schéma 12: Insertion d'un nitrène dans un lien C-H d'aldéhyde catalysée par un dimère de rhodium



1.2.1.3 Conclusion

En résumé, l'amination intermoléculaire d'un lien C-H par insertion d'un nitrène métallique a beaucoup évolué au cours des dernières années. Des méthodes générales et chimiosélectives sont maintenant à la portée des chimistes de synthèse mais les substrats utilisés demeurent relativement simples. Par le moyen de nombreux exemples, il a été démontré qu'une bonne régiosélectivité pouvait être obtenue due à la réactivité accrue des sites benzyliques, allyliques et tertiaires par rapport aux positions secondaires et primaires. Les haloamines et les iminoiodinanes sont les deux types de sources de nitrènes qui sont couramment utilisées dans ces procédés. Les méthodes faisant usage d'amines halogénées sont propres et pratiques puisque le seul autre produit généré est un sel. Il faut cependant noter qu'elles requièrent souvent un large excès de substrat ou un traitement aux ultrasons afin d'obtenir des rendements acceptables. De plus, aucun sel d'haloamine n'a été développé afin de

⁷³ Chan, J.; Baucom, K. D.; Murry, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14106-14107.

pouvoir réagir de façon intramoléculaire et cette source de nitrène est donc exclusivement réservée à la version intermoléculaire.

Bien qu'ils soient plus difficiles à préparer et à manipuler, les iminoiodinanes sont la source de nitrènes la plus utilisée dans ces transformations. Certains procédés contournent ces difficultés en les générant *in-situ* tout en conservant la même réactivité. Cependant, l'inconvénient majeur relatif à l'usage des iminoiodinanes est la quantité stœchiométrique d'iodobenzène qui est générée lors de la formation du nitrène métallique. Que la source de nitrène utilisée soit une haloamine ou un iminoiodinane, les amines formées sont substituées par un groupement sulfonyle qui requière souvent des conditions difficiles pour la déprotection. Celle-ci est généralement réalisée par une réaction radicalaire⁷⁴ ou en chauffant dans un acide fort.⁷⁵

Il est à noter qu'il existe aussi des exemples d'amination dont le mécanisme passe par l'insertion d'un complexe d'or dans un lien C-H suivi de l'attaque de l'iminoiodinane.⁷⁶ Ce type de réactions n'implique pas l'insertion d'un nitrène métallique et possède une chimiosélectivité très différente. On retrouve aussi un nombre restreint de méthodes d'amination de liens C-H n'impliquant pas la formation d'une espèce nitrène métallique. Les sources d'azote dans ces cas peuvent être des composés nitroaromatiques,⁷⁷ des azotures aromatiques,⁷⁸ ou encore des peroxy-carbamates.⁷⁹

⁷⁴ (a) Chang, M. Y.; Lin, C. Y.; Ong, C. W. *Heterocycles* **2006**, *68*, 2031-2036. (b) Smith, A. B.; Kim, D. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2547-2557. (c) Duan, H. F.; Jia, Y. X.; Wang, L. X.; Zhou, Q. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2567-2569.

⁷⁵ (a) Maisonial, A.; Traikia, M.; Gautier, A.; Aitken, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8091-8093.

⁷⁶ Li, Z.; Capretto, D. A.; Rahaman, R. O.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12058-12059.

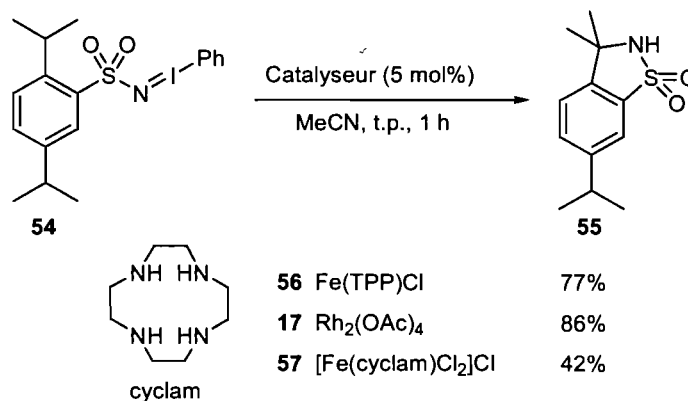
⁷⁷ (a) Cenini, S.; Ragaini, F.; Tollari, S.; Paone, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11964-11965. (b) Ragaini, F.; Cenini, S.; Tollari, S.; Tummolillo, G.; Beltrami, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 928-942. (c) Ragaini, F.; Cenini, S.; Turra, F.; Caselli, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4989-4994. (d) Srivastava, R. S. *Appl. Organomet. Chem.* **2006**, *20*, 851-854.

⁷⁸ (a) Cenini, S.; Tollari, S.; Penoni, A.; Cereda, C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *137*, 135-146. (b) Cenini, S.; Gallo, E.; Penoni, A.; Ragaini, F.; Tollari, S. *Chem. Commun.* **2000**, 2265-2266. (c) Ragaini, F.; Penoni, A.; Gallo, E.; Tollari, S.; Gotti, C. L.; Lapadula, M.; Mangioni, E.; Cenini, S.

1.2.2 Insertion intramoléculaire

Les tous premiers exemples d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H par un nitrène métallique ont été rapportés au début des années 1980 dans le cadre d'une étude sur le cytochrome P-450 par différents modèles. Un des rares exemples d'iminoiodinane dérivé d'une sulfonamide aromatique ayant été conçu pour réagir de façon intramoléculaire (**54**) avait été synthétisé par Breslow et Gellman.^{54b} Le pouvoir catalytique de quelques complexes organométalliques avait alors été testé pour cette transformation (Schéma 13).

Schéma 13: Premier exemple d'amination intramoléculaire utilisant un iminoiodinane comme précurseur de nitrène



Les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'utilisation d'un complexe de porphyrine de fer (**56**), d'un dimère de rhodium (**17**) et d'un complexe de fer comprenant un ligand polyazoté (**57**). Ces résultats sont représentatifs des trois types de systèmes catalytiques les plus utilisés en amination.

Puisque ces produits de départ (iminoiodinanes) ne sont pas faciles à obtenir et que leur pureté est souvent variable, les recherches portant sur la réaction d'amination intramoléculaire ont été délaissées. Ce n'est qu'au début des années 2000, que

Chem. Eur. J. **2003**, *9*, 249-259. (d) Caselli, A.; Gallo, E.; Ragaini, F.; Ricatto, F.; Abbiati, G.; Cenini, S. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 2924-2932.

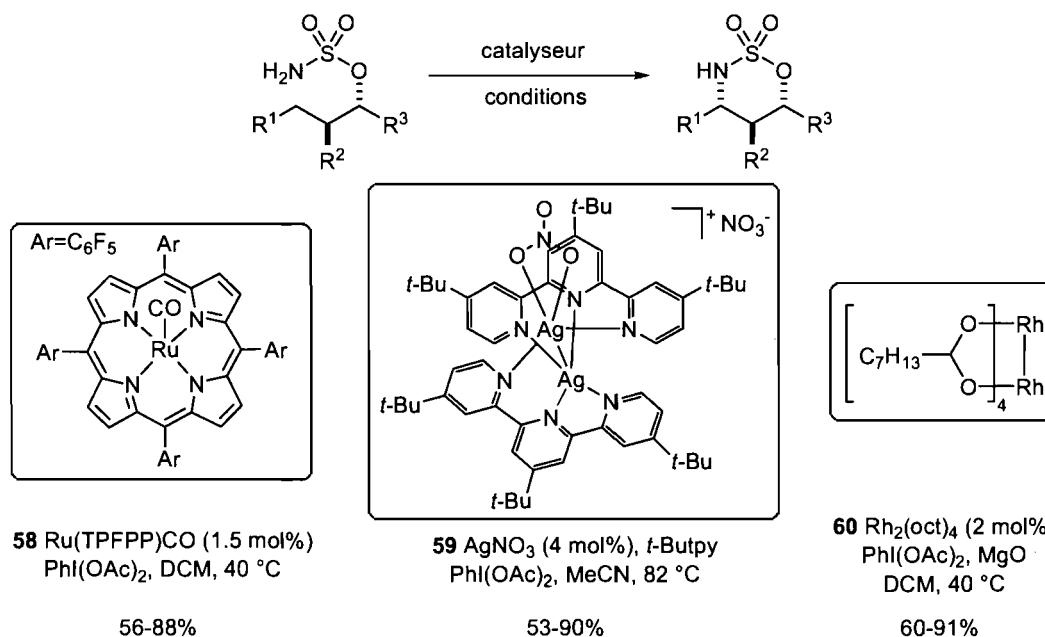
⁷⁹ (a) Kohmura, Y.; Kawasaki, K.; Katsuki, T. *Synlett* **1997**, 1456-1458. (b) Pelletier, G.; Powell, D. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6031-6034.

l'intérêt porté à ce type de réactions a été renouvelé avec la découverte de Che permettant la formation *in-situ* de l'espèce iminoiodinane.⁵⁰ Au cours des années suivantes, plusieurs méthodologies intramoléculaires faciles à mettre en œuvre et utilisant des sources d'azote simples ont été mises au point.

1.2.2.1 Insertion dans un lien C(sp³)-H

L'insertion intramoléculaire de nitrènes métalliques dans un lien C-H a entre autres été développée à partir de dérivés sulfamates (Schéma 14). Ils forment préférentiellement des hétérocycles à six membres et permettent donc la formation d'oxathiazinanes ou, par dérivatisation, de γ -aminoalcools. De plus, le niveau de diastéréosélection dépend des groupements (R¹, R² et R³) mais il est généralement très bon.

Schéma 14: Insertion intramoléculaire de nitrènes métalliques dérivés de sulfamates

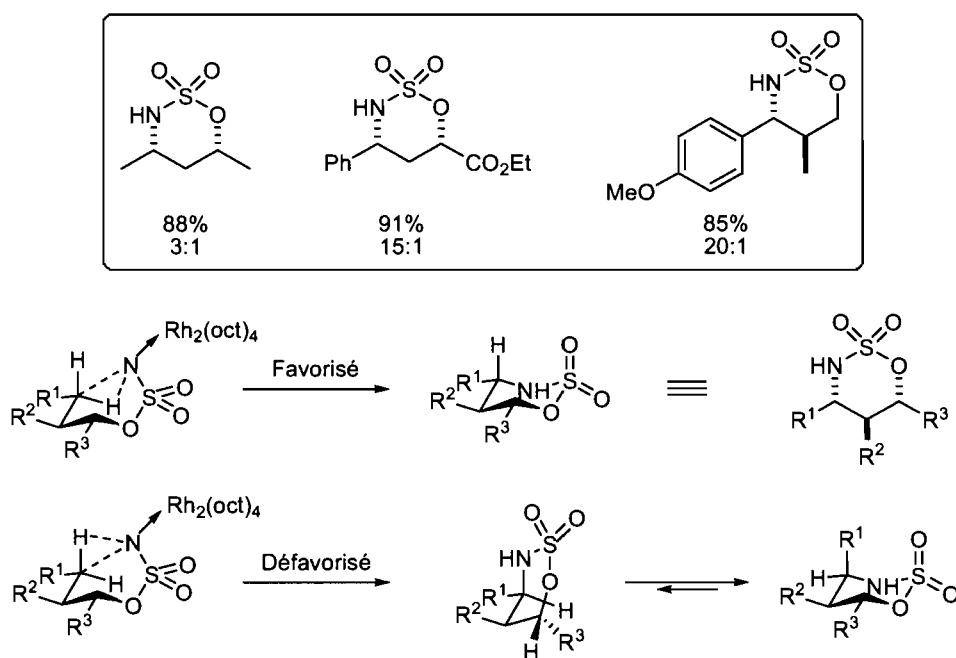


Trois systèmes catalytiques bien différents ont été rapportés pour cette transformation faisant usage d'un complexe ruthénium-porphyrine (**58**),⁸⁰ d'un dimère d'argent avec

⁸⁰ (a) Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Huang, J. S.; Yu, W. Y.; Che, C. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3465-3468. (b) Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Huang, J. S.; Che, C. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3610-3619.

des ligands terpyridines (**59**)⁸¹ ou d'un dimère de rhodium (**60**).⁸² Cette dernière méthode a été développée par le groupe de Justin Du Bois qui a adroitement exploité la génération *in-situ* des iminoiodinanes combiné à l'essor des dimères de rhodium. Il a entre autres élaboré le design de nouveaux dimères de rhodium capables d'améliorer les rendements des réactions d'amination.⁸³ Un modèle a été proposé pour expliquer la diastéréosélectivité observée selon les substituents du sulfamate (Schéma 15).⁸⁴

Schéma 15: Modèles proposés afin d'expliquer la diastéréosélectivité de la réaction



En plaçant le dérivé sulfamate dans un arrangement de type chaise pour minimiser les interactions gauches entre les substituents, l'insertion du nitrogène métallique dans le lien C-H équatorial mène à la formation de l'oxathiazinane dans une conformation chaise d'énergie relativement basse. Par contre, l'amination du lien C-H axial semble

⁸¹ Cui, Y.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4210-4212.

⁸² Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935-6936.

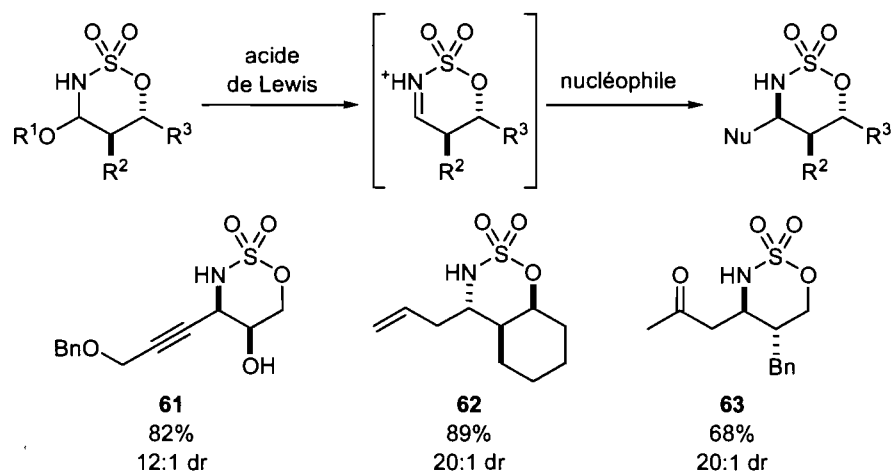
⁸³ (a) Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378-15379. (b) Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *Chem. Commun.* **2006**, 4715-4717.

⁸⁴ Wehn, P. M.; Lee, J. H.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4823-4826.

défavorisée par la torsion induite dans le produit formé et la chaise correspondante comporte un substituent axial (Schéma 15). Bien qu'il soit spéculatif, ce modèle fournit une explication rationnelle pour les préférences observées.

Enfin, quelques sulfamates ont été préparés afin de réaliser une étude de compétition intramoléculaire sur le site d'insertion. L'ordre de réactivité des positions benzyliques, allyliques ou tertiaires par rapport aux positions secondaires ou primaires est encore une fois respectée. L'activation du carbone voisin d'un atome d'oxygène pour l'insertion de nitrènes est significative et un bon nombre de produits dérivés de ce type d'insertions intramoléculaires sont préparés.⁸⁵ Le groupe de Du Bois a démontré que ces produits pouvaient être considérés équivalents à des ions iminiums et qu'ils constituent donc des intermédiaires synthétiques intéressants (Schéma 16).⁸⁶

Schéma 16: Dérivatisation des produits d'insertions intramoléculaires par attaque nucléophile



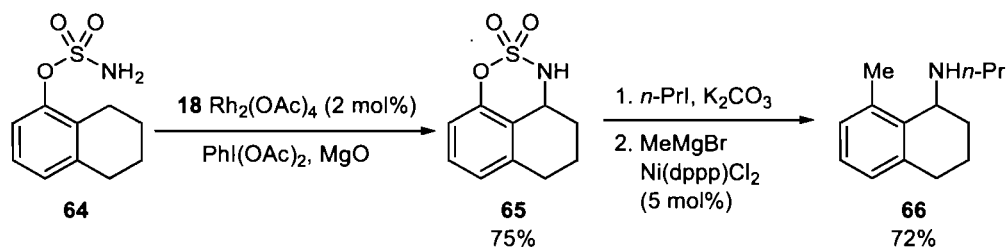
Une autre façon ingénieuse d'utiliser les oxathiazinanes dérivées de la réaction d'amination est de les engager dans un couplage au nickel avec un réactif de Grignard

⁸⁵ Fleming, J. J.; Fiori, K. W.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2028-2029.

⁸⁶ Fiori, K. W.; Fleming, J. J.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4349-4352.

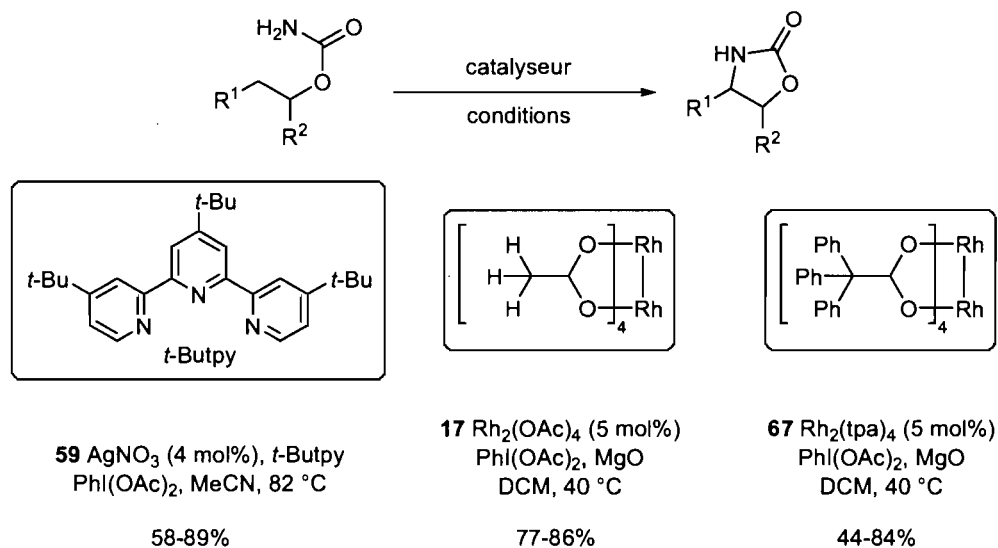
permettant d'accéder à des dérivés de type tétrahydronaphtalène-1-amine (Schéma 17).⁸⁷

Schéma 17: Dérivatisation des produits d'insertion intramoléculaire par couplage au nickel



En version intramoléculaire, les iminoiodinanes peuvent être générés à partir de différents types de substrats permettant donc de diversifier la gamme de précurseurs utilisés. Il a été démontré que les systèmes catalysés par un dimère de rhodium⁸⁸ ou d'argent⁸¹ peuvent aussi être utilisés avec des carbamates (Schéma 18).

Schéma 18: Insertion intramoléculaire de nitrènes métalliques dérivés de carbamates

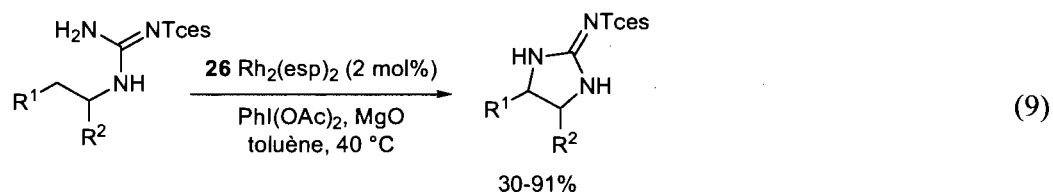
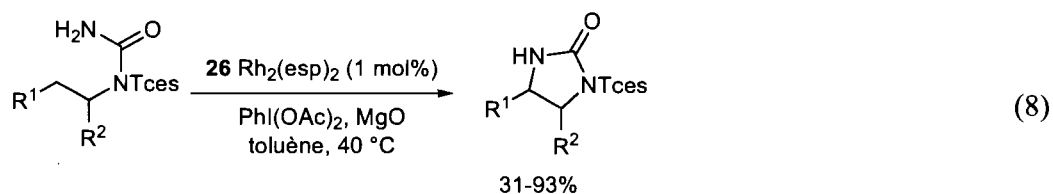


⁸⁷ (a) Wehn, P. M.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4685-4688. (b) La même année, des couplages semblables ont été réalisés à partir de sulfamates non cycliques : Macklin, T. K.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2519-2522.

⁸⁸ Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598-600.

Cette transformation s'avère être aussi stéréospécifique, mais la formation de cycles à cinq membres est maintenant favorisée permettant d'obtenir des oxazolidinones ou des β -aminoalcools.

Le groupe de Du Bois a élargi d'avantage l'éventail de produits de départ pour les réactions intramoléculaires en utilisant des urées et des guanidines (équations 8 et 9) qui forment aussi préférentiellement des cycles à cinq membres.⁸⁹



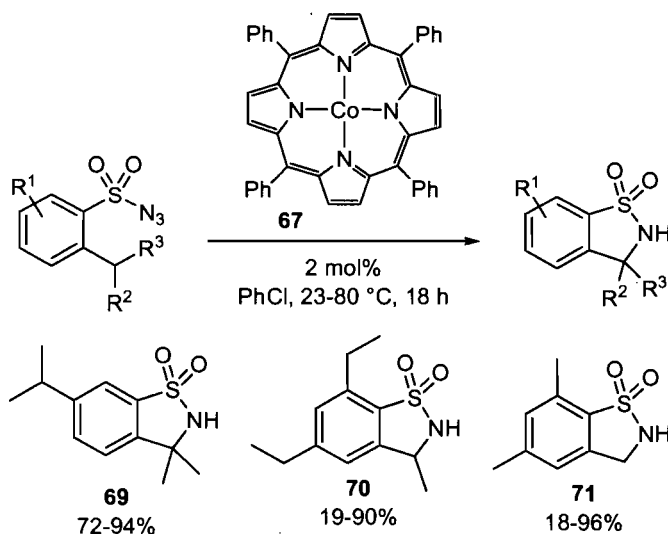
Seulement deux méthodes d'amination intramoléculaire parues en 2007 emploient une autre source de nitrènes que les iminoiodinanes. Des azotures sont alors utilisés pour générer des nitrènes métalliques et accomplir la réaction d'insertion.

Un azoture de sulfonyle aromatique a été employé pour former des dérivés benzosultames par insertion intramoléculaire (Schéma 19).⁹⁰

⁸⁹ Kim, M.; Mulcahy, J. V.; Espino, C. G.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073-1076.

⁹⁰ Ruppel, J. V.; Kamble, R. M.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4889-4892.

Schéma 19: Insertion intramoléculaire de nitrènes métalliques dérivés d'azotures de sulfonyle aromatiques



Les positions benzyliques tertiaires (**69**) ou secondaires (**70**) sont très activées par rapport aux positions primaires non benzyliques, ce qui résulte en la formation exclusive de cycles à cinq membres. L'insertion à une position benzylique primaire est aussi possible (**71**) mais le rendement est alors dépendant de la température (18-96%).

1.2.2.2 Insertion dans un lien C(sp²)-H

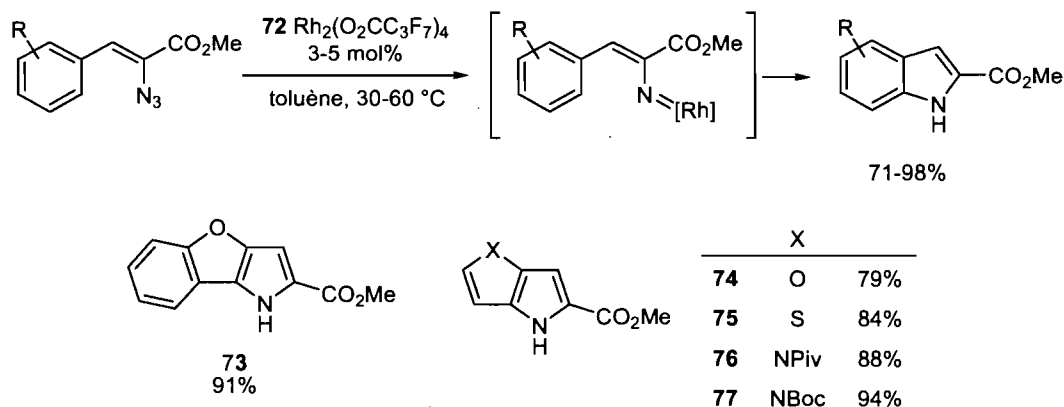
L'insertion d'un nitrène métallique dans un lien C-H aromatique mène à la formation d'indoles substitués et de d'autres hétérocycles aromatiques (Schéma 20).⁹¹ Cette méthode utilise des azotures vinyliques qui sont activés et décomposés par un dimère de rhodium pauvre en électrons et permet d'obtenir les produits d'insertion avec de bons rendements.⁹² Les auteurs rapportent que l'azoture vinylique ne se décompose qu'en présence de ce dimère de rhodium, aux températures utilisées pour la réaction.

⁹¹ Stokes, B. J.; Dong, H. J.; Leslie, B. E.; Pumphrey, A. L.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7500-7501.

⁹² La version thermique de cette transformation est connue depuis longtemps (voir les notes 27, 28 et 29) et le mécanisme présumé inclue une électrocyclisation impliquant un nitrène suivie d'une migration de proton pour aromatiser plutôt qu'une insertion réelle du nitrène dans le lien C-H.

De plus, ils présument que le mécanisme est similaire à celui proposé pour la fonctionnalisation de liens C-H à partir de α -diazotés catalysée au rhodium.⁹³

Schéma 20: Insertion intramoléculaire de nitrènes métalliques dérivés d'azotures vinyliques

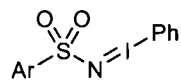


Bien qu'elles soient propres et écologiques, les méthodes catalytiques d'amination de liens C-H utilisant les azotures comme source de nitrène sont très peu nombreuses et limitées par l'éventail de produits accessibles. Les procédés d'insertions de nitrènes formés à partir d'iminoiodinanes ont été abondamment étudiés et des méthodes générales et pratiques en ont résulté. Ces méthodes permettent l'insertion du nitrène métallique dans un lien C-H de façon stéréospécifique, diastéréosélective et régiosélective. Des dérivés sulfamates, carbamates, urées ou guanidines peuvent donc être utilisés pour former les hétérocycles correspondants ou des aminoalcools.

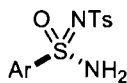
En quête d'un système énantiosélectif, de nombreux dimères de rhodium chiraux ou des complexes métalliques portant des ligands chiraux de type salen ou porphyrine ont été testés dans les réactions d'amination. Quelques unes de ces méthodes ont été publiées au cours des dernières années à partir de différentes sources de nitrènes (Figure 6) mais ce sujet sera étudié de façon plus approfondie dans le chapitre 4 de cet ouvrage.

⁹³ Pour une étude mécanistique et théorique relative aux transferts de carbènes catalysés au rhodium, voir respectivement: (a) Pirrung, M. C.; Liu, H.; Morehead, A. T., Jr *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1014. (b) Nakamura, E.; Yoshikai, N.; Yamanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181.

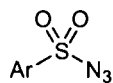
Insertion intermoléculaire



Iminoiodananes

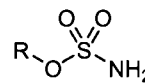


Sulfonimidamides

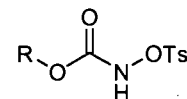


Azotures

Insertion intramoléculaire



Sulfamates



N-Tosylloxycarbamates

Figure 6: Sources de nitrènes métalliques utilisées dans les systèmes énantiosélectifs⁹⁴

1.3 Utilisation des réactions catalytiques d'insertion de liens C-H avec des nitrènes en synthèse

De façon générale, la réaction intermoléculaire d'amination catalytique de liens C-H avec des nitrènes de sources variées se trouve limitée par la chimio- et la régiosélectivité. En effet, les substrats engagés dans une telle transformation doivent être relativement simples et ne pas posséder un grand nombre de liens C-H non-équivalents. C'est pourquoi à ce jour, les exemples d'applications de ce type de réaction en synthèse organique n'utilisent que des processus intramoléculaires. La méthode d'amination intramoléculaire la plus générale et versatile est celle développée par le groupe de Du Bois à partir de sulfamates ou de carbamates et qui emploie un dimère de rhodium pour catalyser la formation et l'insertion du nitrène métallique. Il s'agit de la principale méthode utilisée pour les insertions C-H de nitrènes en synthèse organique.

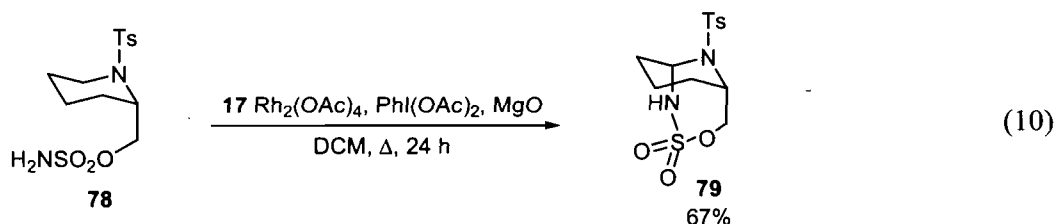
Ce type d'aminations intramoléculaires a d'ailleurs récemment été utilisé à quelques reprises afin de fonctionnaliser des composés tels que l'artémisinine,⁹⁵ l'adamantanol,⁹⁶ des dérivés de sucres⁹⁷ ou des substrats cycliques.⁹⁸ Sur ce dernier

⁹⁴ La formation de nitrènes métalliques dérivés de *N*-tosylloxycarbamates est le sujet du présent ouvrage et a été utilisée par un autre groupe de recherche dans le cadre du développement d'une méthode d'amination stéréosélective intramoléculaire (voir chapitre 4, page 94).

⁹⁵ Liu, Y. G.; Xiao, W. B.; Wong, M. K.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4107-4110.

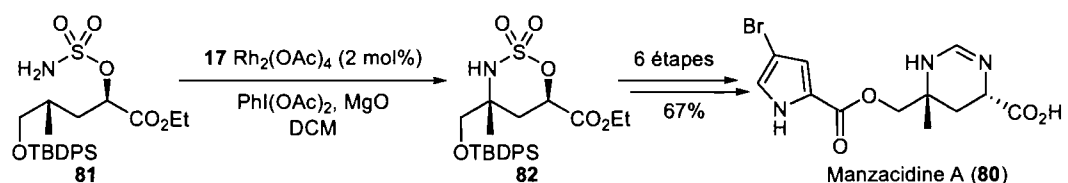
⁹⁶ Rohde, J. J.; Pliushchev, M. A.; Sorensen, B. K.; Wodka, D.; Shuai, Q.; Wang, J. H.; Fung, S.; Monzon, K. M.; Chiou, W. J.; Pan, L. P.; Deng, X. Q.; Chovan, L. E.; Ramaiya, A.; Mullally, M.; Henry, R. F.; Stolarik, D. F.; Imade, H. M.; Marsh, K. C.; Beno, W. A.; Fey, T. A.; Droz, B. A.; Brune, M. E.; Camp, H. S.; Sham, H. L.; Frevert, E. U.; Jacobson, P. B.; Link, J. T. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 149-164.

type de composés, l'insertion d'un lien C-H en position adjacente à l'atome d'azote a été favorisée par rapport aux autres positions, menant à la formation du cycle à sept chaînons (équation 10).



La réaction d'amination intramoléculaire à partir de dérivés sulfamates a été mise à profit dans seulement quelques synthèses de produits naturels: la (-)-cyctoxazone,⁹⁹ l'aconitine,¹⁰⁰ et la (+)-saxitoxine.¹⁰¹ Le groupe de Du Bois a exploité la stéréospécificité de la réaction dans la synthèse totale des manzacidines A (**80**) et C.¹⁰² En effet, l'insertion intramoléculaire du sulfamate à une position tertiaire chirale a permis d'y installer la fonction amine quaternaire désirée (Schéma 21).

Schéma 21: Amination stéréospécifique à partir d'un sulfamate dans la synthèse totale de la manzacidine A (**80**)



⁹⁷ Parker, K. A.; Chang, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1785-1788.

⁹⁸ (a) Toumieux, S.; Compain, P.; Martin, O. R.; Selkti, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4493-4496. (b) Morin, M. S. T.; Toumieux, S.; Compain, P.; Peyrat, S.; Kalinowska-Tluscik, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8531-8535. (c) Toumieux, S.; Compain, P.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2155-2162. (d) Toumieux, S.; Compain, P.; Martin, O. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4731-4735.

⁹⁹ Narina, S. V.; Kumar, T. S.; George, S.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 65-68.

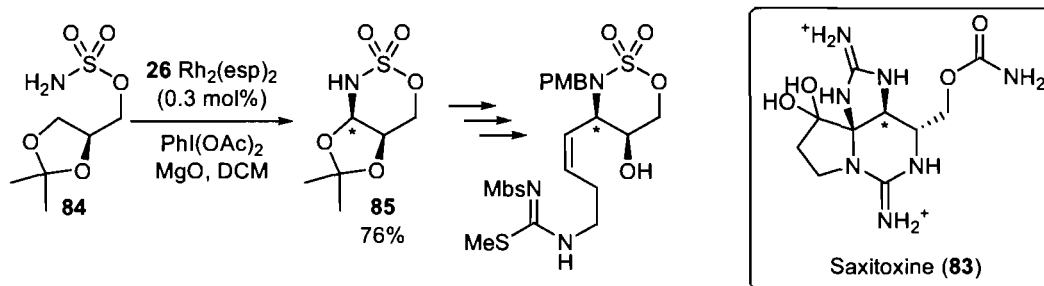
¹⁰⁰ Conrad, R. M.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5465-5468.

¹⁰¹ (a) Fleming, J. J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3926-3927. (b) Fleming, J. J.; McReynolds, M. D.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9964-9975.

¹⁰² Wehn, P. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950-12951.

C'est plutôt la diastéréosélectivité de la transformation qui a été exploitée dans les toutes premières étapes de la synthèse de la saxitoxine (**83**) pour former le γ -aminoalcool chiral qui se retrouve dans le produit final (Schéma 22).

Schéma 22: Amination diastéréosélective à partir d'un sulfamate dans la synthèse totale de la saxitoxine (**83**)



L'insertion intramoléculaire d'un nitrène métallique dérivé d'un carbamate est une méthode attirante en synthèse pour la formation d'oxazolidinones. Ces derniers peuvent être formés de façon diastéréosélective à partir de carbamates dérivés d'alcools chiraux. En fait, c'est cette transformation qui a été appliquée dans tous les autres exemples d'aminations catalytiques par des nitrènes en synthèse organique. Les groupes de Smith, Panek et Trost ont employé ce type d'insertion intramoléculaire pour former l'oxazolidinone présent dans la structure d'un composé inhibiteur de la protéase HIV-1 (**86**),¹⁰³ et de la callipeltoside A (**87**).¹⁰⁴ Dans ces cas, le site d'insertion est secondaire et une diastéréosélectivité totale est observée.

¹⁰³ Smith, A. B.; Charnley, A. K.; Harada, H.; Beiger, J. J.; Cantin, L. D.; Kenesky, C. S.; Hirschmann, R.; Munshi, S.; Olsen, D. B.; Stahlhut, M. W.; Schleif, W. A.; Kuo, L. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 859-863.

¹⁰⁴ (a) Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396-10415. (b) Huang, H.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1991-1993. (c) Huang, H.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4383-4385.

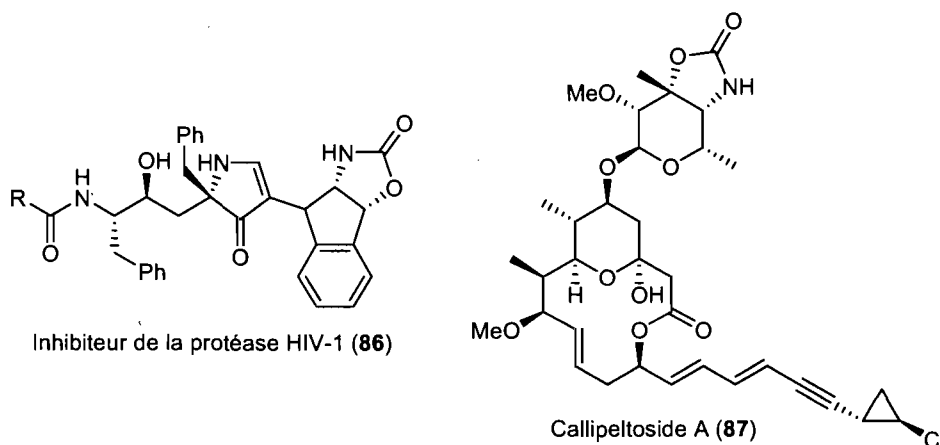


Figure 7: Structure des composés dont l'oxazolidinone a été formé par une réaction intramoléculaire d'insertion dans un lien C-H

Cette même transformation a aussi été utilisée dans le but d'obtenir un β -aminoalcool à partir de l'oxazolidinone. De par la stéréospécificité de la transformation, l'insertion d'un nitrene dans un centre tertiaire chiral permet la formation d'une amine quaternaire chirale. C'est d'ailleurs la stratégie employée respectivement par les groupes de Parker, Zhu et Yakura pour la synthèse d'analogues de la *L*-vancosamine (88),¹⁰⁵ de la fingolimode (89)¹⁰⁶ et de la (+)-conagéine (90)¹⁰⁷ (Figure 8).

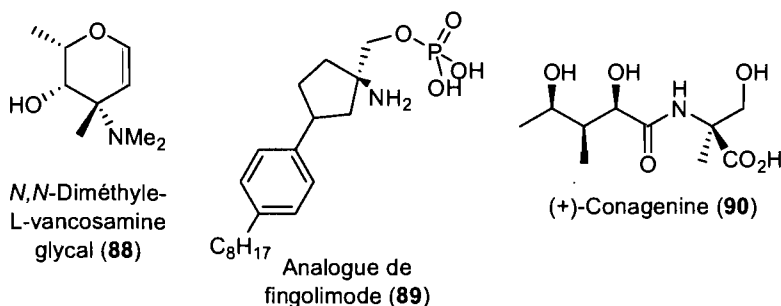


Figure 8: Structure des composés dont le β -aminoalcool a été formé par insertion intramoléculaire dans un lien C-H

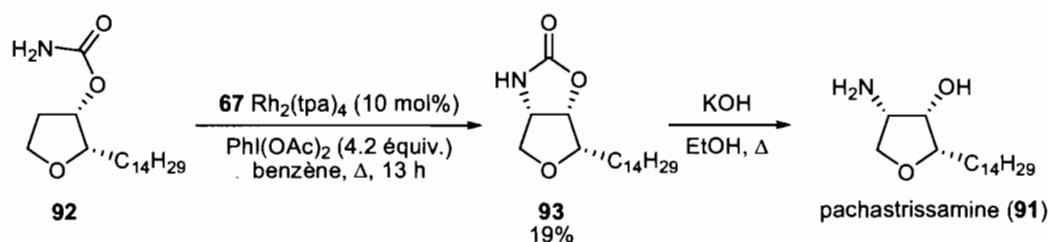
¹⁰⁵ Parker, K. A.; Chang, W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3891-3893.

¹⁰⁶ Zhu, R.; Snyder, A. H.; Kharel, Y.; Schaffter, L.; Sun, Q.; Kennedy, P. C.; Lynch, K. R.; Macdonald, T. L. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6428-6435.

¹⁰⁷ (a) Yakura, T.; Yoshimoto, Y.; Ishida, C.; Mabuchi, S. *Synlett* **2006**, 930-932. (b) Yakura, T.; Yoshimoto, Y.; Ishida, C. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1385-1389. (c) Yakura, T.; Yoshimoto, Y.; Ishida, C.; Mabuchi, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4429-4438.

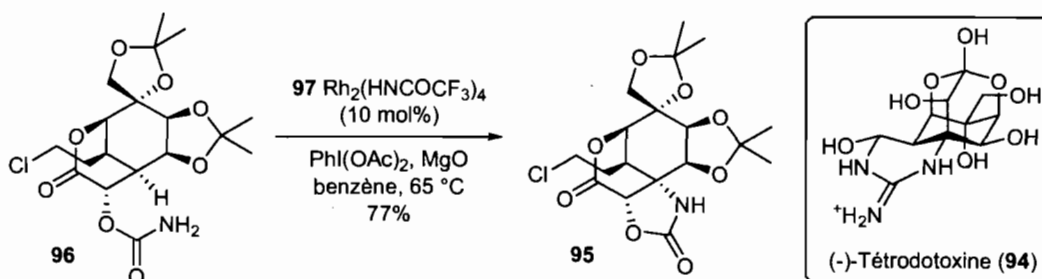
La diastéréosélectivité de la réaction a quant à elle été mise à profit dans la synthèse de la pachastrissamine (**91**) afin de préparer le β -aminoalcool de configuration *cis* (Schéma 23).¹⁰⁸

Schéma 23: Amination diastéréosélective à partir d'un carbamate dans la synthèse totale de la pachastrissamine (**91**)



Du Bois a appliqué de façon très intéressante cette méthode de formation d'une amine quaternaire chirale dans la synthèse de la (-)-tétrédoxine (**94**).¹⁰⁹ L'oxazolidinone **95** a été formé avec un bon rendement, ce qui est particulièrement satisfaisant compte tenu de la complexité de la molécule puisqu'il s'agit dans ce cas, d'une des dernières étapes de la synthèse (Schéma 24).

Schéma 24: Amination stéréospécifique à partir d'un carbamate dans la synthèse totale de la (-)-tétrédoxine (**94**)



Parmi les quelques exemples d'utilisation en synthèse totale, l'insertion intramoléculaire de carbamates catalysée par un dimère de rhodium est de loin la plus utilisée, produisant ainsi des intermédiaires très utiles.

¹⁰⁸ Yakura, T.; Sato, S.; Yoshimoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1284-1286.

¹⁰⁹ Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511.

1.4 Objectifs de recherche

La catalyse organométallique a permis d'élargir le champ d'utilisation des insertions de nitrènes dans un lien C-H. Quelques méthodes sont maintenant connues utilisant des azotures ou des haloamines comme source de nitrènes métalliques mais le type de substrats potentiellement accessible est très limité. De plus, les haloamines sont restreintes aux réactions intermoléculaires.

Des méthodologies beaucoup plus générales font usage d'iminoiodinanes comme source d'azote. Dans les réactions intermoléculaires, une certaine régiosélectivité peut être observée mais les substrats demeurent très simples et les amines formées sont toutes substituées par un groupement soufré. En version intramoléculaire, les possibilités sont assez larges puisqu'il est possible d'obtenir des hétérocycles variés par insertion intramoléculaire d'un carbamate, d'un sulfamate, d'une urée ou d'une guanidine. De plus, la majorité de ces transformations peuvent être utiles d'un point de vue synthétique puisqu'elles sont régiosélectives, stéréospécifiques et diastéréosélectives.

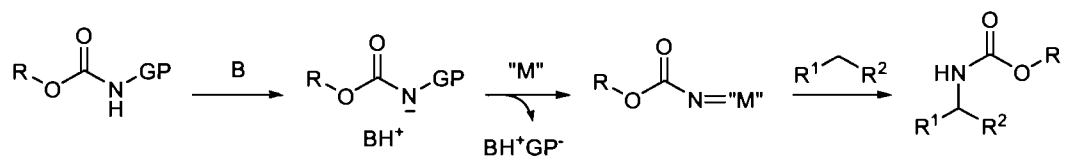
Un des inconvénients majeurs associés à ces méthodes vient de la source de nitrènes utilisée. Tel que mentionné auparavant, une quantité stœchiométrique d'iodobenzène est générée lors de la formation du nitrène métallique. Ce produit potentiellement toxique est tout à fait indésirable comme produit secondaire.

Nous avons donc entrepris le développement d'une méthodologie d'insertion de nitrènes dans des liens C-H qui utiliserait une nouvelle source d'azote. Les azotures, les haloamines et les iminoiodinanes ont été utilisés en tant que source de nitrènes métalliques dans les réactions d'amination de liens C-H. Les *N*-alkoxycarbamates ont démontré leur aptitude à générer des nitrènes libres par α -élimination mais n'ont jamais été utilisés dans des systèmes catalytiques. Pourtant, ils représentent une source de nitrènes facile à préparer, stable et sécuritaire. De plus, les produits secondaires générés lors de la formation du nitrène avec ce type de substrats sont des sels. Ils sont donc faciles à éliminer et ne représentent aucun risque pour l'expérimentateur et l'environnement.

Les carbamates étaient très attirants en tant que produits de départ dans cette réaction pour plusieurs raisons. Non seulement ils ont prouvé être de bons candidats pour la réaction d'insertion de liens C-H, ils sont aussi faciles à préparer et mènent à la formation de produits aminés protégés par un carbamate. L'application de la nouvelle méthode en version intermoléculaire permettra de former des amines différemment substituées par rapport aux méthodes existantes et très utiles en tant qu'intermédiaires synthétiques. Tel que démontré par les exemples ci-hauts, son application intramoléculaire pourra être employée en synthèse totale pour former des oxazolidinones ou des β -aminoalcools.

La nouvelle source de nitrène envisagée est donc un carbamate *N*-substitué capable de réaliser une réaction d' α -élimination en milieu basique. Le seul produit secondaire généré lors de la formation du nitrène métallique serait alors un sel.

Schéma 25: Nouvelle source de nitrènes métalliques



Dans cet ouvrage, nous verrons que les *N*-tosyloxycarbamates peuvent être utilisés en tant que source propre de nitrènes dans des réactions d'insertion dans des liens C-H catalysée par un dimère de rhodium. Le développement et l'optimisation de la méthode en version intramoléculaire et intermoléculaire seront décrits. De plus, nous ferons état des efforts consacrés afin de rendre cette méthode énantiosélective et finalement, nous tenterons d'expliquer le fonctionnement de cette transformation à l'aide d'une étude mécanistique.

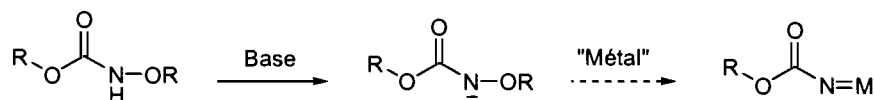
Chapitre 2

Développement de la méthode d'amination intramoléculaire

De nombreux procédés catalytiques d'insertion intramoléculaire de nitrènes métalliques dans un lien C-H sont maintenant connus. Ils sont généralement pratiques, efficaces et forment des structures hétérocycliques variées très utiles en synthèse organique. Cependant, la source de nitrènes dans la grande majorité de ces méthodes est un dérivé d'iode hypervalent qui génère de l'iodobenzène en quantité stœchiométrique.

Parmi les précurseurs utilisés pour ce type de transformation, les carbamates sont de loin les plus employés en synthèse totale afin de former des oxazolidinones ou des β -aminoalcools. Nous avons donc entrepris de développer une méthodologie d'insertion dans des liens C-H utilisant une nouvelle source de nitrènes dérivés de carbamates *N*-substitués. Plus précisément, la déprotonation de *N*-alkoxycarbamates en présence d'un complexe métallique a été envisagée comme nouvelle source de nitrènes métalliques (Schéma 26).

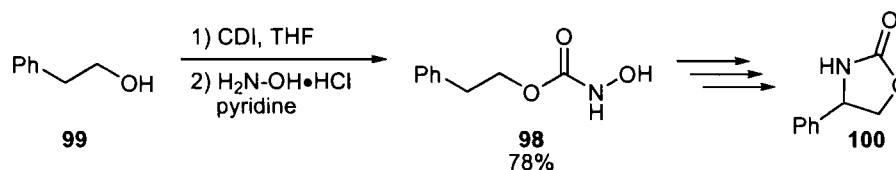
Schéma 26: *N*-Alkoxycarbamates comme source de nitrènes métalliques



2.1 Développement et optimisation de la méthode d'insertion intramoléculaire

L'hydroxycarbonate **98** dérivé du 2-phényléthanol (**99**) a été choisi comme substrat test (Schéma 27).

Schéma 27: Utilisation du 2-phényléthyl-*N*-hydroxycarbonate comme substrat test



Il est en fait un substrat idéal pour la réaction d'insertion intramoléculaire puisque le nitrène métallique correspondant est connu pour générer l'oxazolidinone.⁸⁸ De plus, comme les carbamates forment préférentiellement des cycles à cinq membres et que dans ce cas, le site d'insertion est une position benzylique, ce substrat est particulièrement activé.

2.1.1 Détermination du groupement partant optimal

Une variété de *N*-alkoxycarbamates a donc été préparée à partir de **99** afin d'être testée en tant que source de nitrènes (Figure 9).

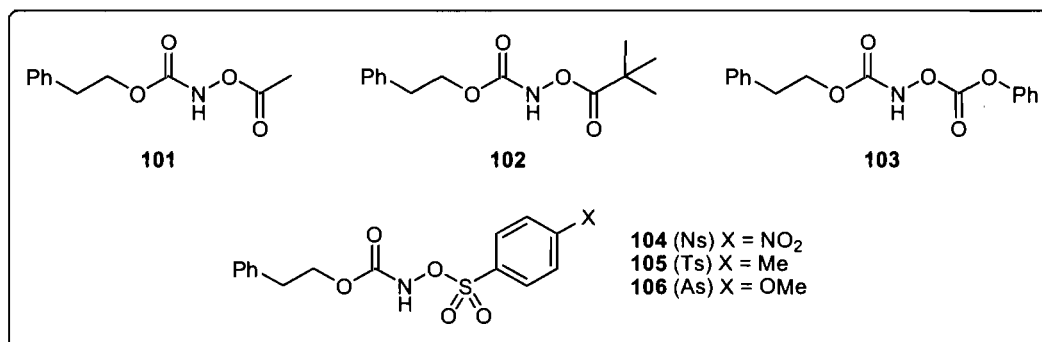
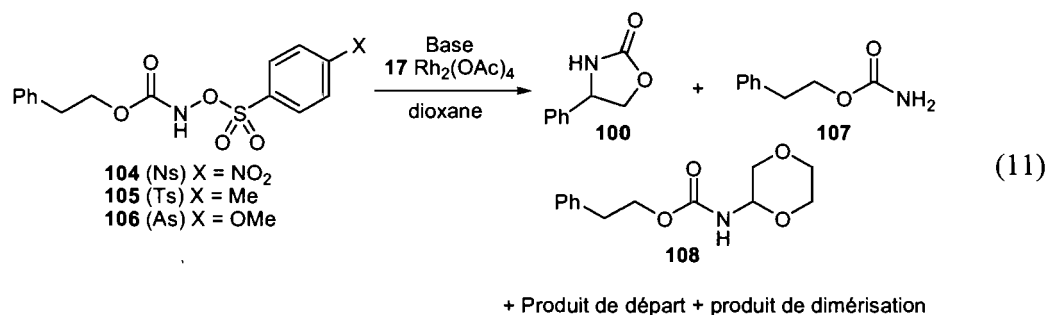


Figure 9: Variété de *N*-alkoxycarbamates substitués

Ces *N*-alkoxycarbamates ont ensuite été testés sous différentes conditions réactionnelles basiques en présence du dimère d'acétate de rhodium(II) (**17**). Ce dernier a été choisi puisqu'il est maintenant bien connu que ce type de complexe est capable de catalyser l'insertion d'un nitrène métallique dans un lien C-H.¹¹⁰ Les *N*-alkoxycarbamates sont seulement solubles dans les solvants relativement polaires, et le choix du solvant pour les premiers essais s'est arrêté sur le 1,4-dioxane. Des bases organiques telles que la pyridine ou la triéthylamine ont mené à la décomposition rapide des alkoxycarbamates. Un large éventail de bases inorganiques incluant MgO, *t*-BuOK, KH, K₂CO₃, NaOH et NaOAc a aussi été mis à l'essai dans la réaction d'insertion. Dans ces conditions, les alkoxycarbamates ayant un acétate (**101**), un

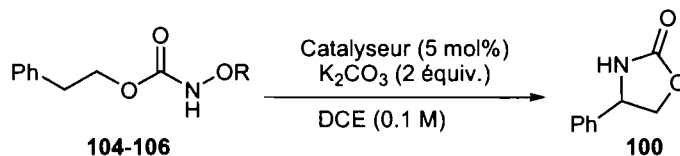
¹¹⁰ Pour des exemples de méthodologies catalysées par un dimère de rhodium, voir les références 58b, 60, 61, 82, 88 et 89 du chapitre 1.

pivaloate (**102**) ou un phényle carbonate (**103**) comme groupement partant étaient étonnamment stables et les produits de départ ont principalement été récupérés. Les sulfonyloxycarbamates **104** à **106** se sont avérés être beaucoup plus réactifs et un mélange de produits dérivés du nitrene singulet (**100**, **108**) et triplet (**107** et produit de dimérisation) a été obtenu dans la plupart des cas (équation 11).



Plusieurs paramètres tels que la température, l'ordre et la vitesse d'addition des produits ainsi que l'ajout d'additifs ont été variés afin de favoriser la formation de l'oxazolidinone **100** mais sans succès. Parmi les bases inorganiques testées, c'est le carbonate de potassium qui a donné une plus grande proportion de l'oxazolidinone **100** désiré et cette base a été retenue pour la suite de l'étude. Puisque le produit d'insertion intermoléculaire dans le dioxane (**108**) était observé, nous nous sommes tournés vers les solvants chlorés reconnus pour être inertes dans ce type de transformations et capables de solubiliser les alkoxycarbamates.¹¹¹ Dans le 1,2-dichloroéthane (DCE), seulement les produits **100** et **107**, tous deux dérivés du nitrene, ont été observés dans les réactions de dégradation des sulfonyloxycarbamates. Parmi les produits de départ étudiés, le tosyloxycarbamate **105** est celui qui a donné les meilleurs résultats permettant d'accéder à l'oxazolidinone désiré avec une conversion de 82% (Tableau 1, entrée 2).

¹¹¹ Pour des exemples de méthodologies utilisant un solvant chloré, voir les références 58b, 66, 67, 69a, 69b, 82 et 88.

Tableau 1: Détermination du groupement partant optimal

| Entrée | Produit de départ | Catalyseur | Conversion ^a |
|--------|----------------------------------|--|-------------------------|
| 1 | 104 (ONs) | 17 Rh ₂ (OAc) ₄ | 14% |
| 2 | 105 (OTs) | 17 Rh ₂ (OAc) ₄ | 82% |
| 3 | 106 (OAs) | 17 Rh ₂ (OAc) ₄ | 74% |
| 4 | 104 (ONs) | 67 Rh ₂ (tpa) ₄ | 15% |
| 5 | 105 (OTs) | 67 Rh ₂ (tpa) ₄ | >98% |
| 6 | 106 (OAs) | 67 Rh ₂ (tpa) ₄ | 95% |
| 7 | 101 (OAc) | 67 Rh ₂ (tpa) ₄ | <5% |
| 8 | 102 (OPiv) | 67 Rh ₂ (tpa) ₄ | <5% |
| 9 | 103 (OCO ₂ Ph) | 67 Rh ₂ (tpa) ₄ | <5% |

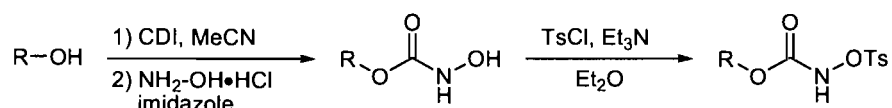
^aConversion par GC/MS.

L'utilisation du Rh₂(tpa)₄ (**67**) a permis d'améliorer ce résultat et l'oxazolidinone **100** a pu être formé avec une conversion totale (entrée 5).¹¹² De bonnes conversions ont aussi été observées avec le *p*-méthoxybenzène sulfonyloxycarbamate **106** mais elles demeurent toutefois inférieures à celles obtenues avec le dérivé tosylé (entrée 6 vs 5). De plus, ce dernier est beaucoup moins coûteux à préparer que son analogue substitué par un groupement méthoxy. De faibles conversions ont été observées avec le *N*-nosyloxycarbamate **104** et le produit majoritaire dans ces réactions était le carbamate **107** probablement dérivé du nitrène libre sous sa forme triplet. La formation de ce dernier à partir de *N*-nosyloxycarbamates est connue en l'absence de catalyseur. Cependant, des bases telles que la triéthylamine étaient alors utilisées.^{15c-e, 22} Même dans ces conditions réactionnelles, les dérivés **101** à **103** sont encore une fois très stables et les produits de départ sont généralement récupérés (Tableau 1, entrées 7-9).

¹¹² Ce dimère de rhodium a aussi été employé par le groupe de Du Bois lors d'insertion intramolécule de nitrènes dérivés de carbamates (voir référence 88).

Les *N*-arylsulfonyloxycarbamates sont une source de nitrènes intéressante puisque le seul sous-produit généré lors de la formation du nitrene métallique est un sel qui peut être facilement séparé. De plus, ce sont généralement des composés cristallins faciles à manipuler. Ils ont récemment été utilisés dans des réactions d'aminohydroxylation catalysée à l'osmium¹¹³ et dans des réactions d'aziridination catalysée au cuivre¹¹⁴ ou non catalysée.¹¹⁵ Ils peuvent être rapidement obtenus en deux étapes à partir d'alcools disponibles commercialement (Schéma 28).

Schéma 28: Préparation générale des *N*-tosyloxycarbamates



De plus, des analyses thermo-gravimétriques (TGA) ont démontré que les *N*-tosyloxycarbamates sont stables à des températures atteignant les 180 °C.¹¹⁶

¹¹³ Donohoe, T. J.; Chughtai, M. J.; Klauber, D. J.; Griffin, D.; Campbell, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2514-2515.

¹¹⁴ (a) Liu, R. M.; Herron, S. R.; Fleming, S. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5587-5591. (b) Lebel, H.; Lectard, S.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4797-4800.

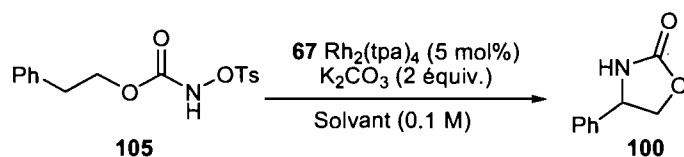
¹¹⁵ (a) Burini, E.; Fioravanti, S.; Morreale, A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Synlett* **2005**, 2673-2675. (b) Colantoni, D.; Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 197-200. (c) Colantoni, D.; Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9648-9650. (d) Colantoni, D.; Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6295-6297. (e) Del Signore, G.; Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4623-4627. (f) Fioravanti, S.; Colantoni, D.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3296-3298. (g) Fioravanti, S.; Morreale, A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1171-1173. (h) Fioravanti, S.; Morreale, A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3031-3034. (i) Fioravanti, S.; Olivieri, L.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *J. Chem. Res., Synop.* **1998**, 338-339. (j) Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Ramadori, F.; Tardella, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7821-7824. (k) Loreto, M. A.; Migliorini, A.; Tardella, P. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2163-2166.

¹¹⁶ Ces TGA ont été réalisées avec le 2,2,2-trichloroéthyl *N*-tosyloxycarbamate et le cyclohexylmethyl *N*-tosyloxycarbamate et seront présentées ultérieurement dans cet ouvrage.

2.1.2 Optimisation du solvant

Ayant déterminé que le *N*-tosyloxycarbamate **105** était la source de nitrène de choix lorsqu'utilisée avec le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (**67**) et le carbonate de potassium (entrée 5, Tableau 1), ces conditions ont été utilisées lors de l'optimisation du solvant. Il est important de noter que le choix du solvant est limité car il ne doit pas posséder de liens C-H aptes à réagir dans la réaction d'insertion avec le nitrène. Entre autres, les carbones porteurs d'un élément électroattracteur et les carbones aromatiques sont généralement des positions désactivées pour ce genre de transformation.

Tableau 2: Optimisation du solvant



| Entrée | Solvant | Conversion ^a | Entrée | Solvant | Conversion ^a |
|--------|---------|-------------------------|--------|---------|-------------------------|
| 1 | DCE | >98% | 6 | Benzène | 95% |
| 2 | DCM | >98% | 7 | Toluène | 66% |
| 3 | TCE | >98% | 8 | MeCN | <5% |
| 4 | PhCl | 97% | 9 | DME | <5% |

^aConversion par GC/MS.

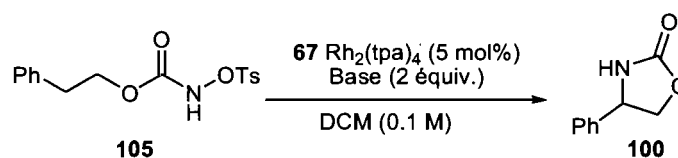
La transformation a très bien fonctionné dans les solvants chlorés tels que le 1,2-dichloroéthane (DCE), le dichlorométhane (DCM) et le 1,1,2,2-tétrachloroéthane (TCE) fournissant des conversions complètes. Les solvants aromatiques tels que le chlorobenzène (PhCl) et le benzène peuvent aussi être utilisés dans cette réaction permettant de maintenir de bonnes conversions. Les concentrations du produit de départ peuvent varier entre 0.05 M et 0.1 M sans impact significatif sur les conversions. Il a aussi été démontré que la réaction n'est pas sensible à l'eau puisque des conditions anhydres ne sont pas nécessaires au succès de la réaction. En fait, la présence d'eau a pour effet d'accélérer le processus d'insertion qui peut alors être

complété en moins de 45 minutes.¹¹⁷ Parmi les solvants qui ont bien fonctionné, le DCM est le plus pratique et est couramment utilisé pour ce type de transformation. Il sera donc le solvant employé pour la suite du développement de la méthode d'amination.

2.1.3 Optimisation de la base

Jusqu'à ce point, seul le carbonate de potassium a été utilisé dans les solvants chlorés. Nous avons donc poursuivi le développement de la méthode avec l'optimisation de la base utilisée.

Tableau 3: Optimisation de la base



| Entrée | Base | Conversion ^a | Entrée | Base | Conversion ^a |
|--------|---------------------------------|-------------------------|--------|--------------------|-------------------------|
| 1 | K ₂ CO ₃ | >98% | 6 | NaHCO ₃ | 17% |
| 2 | Cs ₂ CO ₃ | >98% | 7 | MgO | 18% |
| 3 | Na ₂ CO ₃ | 19% | 8 | <i>t</i> -BuOK | 95% |
| 4 | BaCO ₃ | 14% | 9 | Et ₃ N | <5% |
| 5 | CaCO ₃ | 11% | 10 | Pyridine | <5% |

^aConversion par GC/MS.

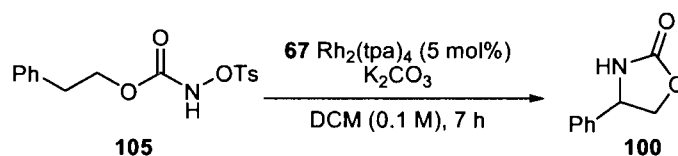
Dans ces conditions, les bases inorganiques sont encore une fois les plus efficaces. En fait, seuls les carbonates de potassium ou de césium sont capables de mener à la conversion totale du produit de départ en oxazolidinone **100**. Le contre-ion et donc la force de la base a une influence sur la réaction puisque des conversions inférieures à 20% sont obtenues avec les carbonates de sodium, de barium et de calcium. La réaction a aussi bien fonctionné avec le *tert*-butoxyde de potassium sans toutefois

¹¹⁷ À notre connaissance, il s'agit du premier exemple d'une telle transformation qui ne requiert pas de conditions anhydres.

atteindre la conversion complète. Il est possible que la faible solubilité de la base dans le milieu réactionnel mène à la formation du nitrène de façon lente et continue et par conséquent, à une sélectivité réactionnelle accrue.

Pour des raisons d'ordre économique et pratique, le DCM et le K_2CO_3 ont été retenus pour la suite du développement de la méthodologie. Depuis le début de l'étude, 2 équivalents de base ont été utilisés dans les réactions d'insertions C-H. Cette quantité avait été choisie afin de s'assurer qu'une quantité suffisante de base était présente dans le milieu pour permettre la formation complète du nitrène. Ce paramètre doit être étudié à son tour.

Tableau 4: Optimisation de la stœchiométrie de la base sur une échelle de 0.5 mmol

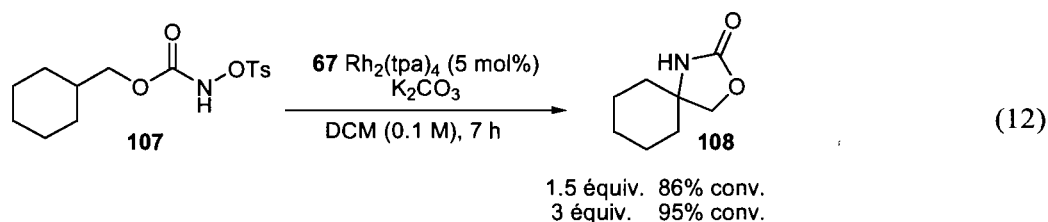


| Entrée | K_2CO_3 | Conversion ^a | Rendement isolé |
|----------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| 1 | 1 équiv. | 90% | --- |
| 2 | 1.5 équiv. | 93% | 78% |
| 3 | 2 équiv. | >98% | 82% |
| 4 | 3 équiv. | >98% | 83% |
| 5 | 5 équiv. | >98% | 83% |

^aConversion par GC/MS.

Toujours en utilisant le composé **105** en présence de $Rh_2(tpa)_4$, des conversions totales sont obtenues en moins de 7 heures avec 2 équivalents ou plus de base. Le rendement isolé de l'oxazolidinone **100** s'avère être légèrement supérieur lorsque 3 équivalents de base sont mis en réaction plutôt que 2 (Tableau 4, entrée 4 vs 3). Augmenter davantage la quantité de base n'apporte cependant pas d'amélioration (entrée 5). La différence subtile mais significative entre les entrées 3 et 4 du tableau 4 devient beaucoup plus évidente lorsque des substrats moins activés tels que le composé **107**, sont mis en réaction (équation 12). En fait, tel que décrit ultérieurement

dans ce chapitre (page 61), un seul équivalent de base est nécessaire à la réaction et ces résultats peuvent être associés directement à la solubilisation des espèces et à la présence plus ou moins importante d'eau dans le milieu.



2.1.4 Optimisation du catalyseur

Les catalyseurs testés dans cette réaction sont tous des dimères de rhodium. Cette classe de complexes métalliques a généré une histoire riche et mérite qu'on y accorde quelques lignes.¹¹⁸ Les dimères de rhodium(II) sont des composés diamagnétiques de 16 électrons qui ont une structure caractéristique dans laquelle on retrouve quatre ligands anioniques de trois atomes, qui sont pontants entre les deux atomes de rhodium, reliés entre eux par un lien simple (Figure 10).¹¹⁹

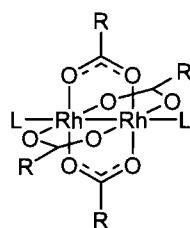


Figure 10: Structure générale des dimères de rhodium(II)

La structure de ces complexes peut varier selon les propriétés électroniques et les angles de morsure des quatre ligands équatoriaux. De plus, la coordination de bases de Lewis aux positions axiales mène généralement à l'élongation du lien Rh-Rh. Cette élongation est significativement accrue par la présence de ligands π -accepteurs

¹¹⁸ Une revue a récemment été publiée portant sur les propriétés structurales, électroniques et catalytiques des complexes de rhodium(II) : Doyle, M. P.; Ren, T. *Prog. Inorg. Chem.* **2001**, *49*, 113-168.

¹¹⁹ La structure rigide de ces complexes résulte en un lien Rh-Rh simple très court (~ 2.4 Å).

en position axiale comparativement aux simples σ -donneurs, ce qui suggère la rétrodonation π dans ces complexes.¹²⁰ Il a d'ailleurs été proposé que cette rétrodonation soit responsable en grande partie de la stabilisation des carbènes de rhodium et détermine donc l'efficacité et la sélectivité des réactions.¹²¹ De la même façon, il est possible que l'action des dimères de rhodium atténue l'électrophilie d'un nitrène lié à un site axial et puisse ainsi moduler la réactivité de ce dernier menant à des transformations sélectives (Figure 11).

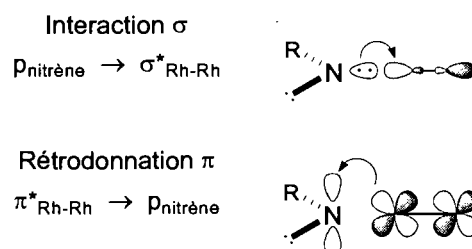
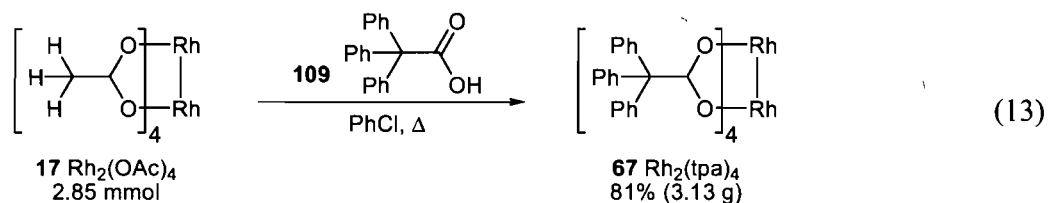


Figure 11: Interactions possibles d'un nitrène avec un dimère de rhodium

Jusqu'à ce point, notre réaction a évolué avec le dimère de rhodium **67** comme catalyseur. Ce composé organométallique est très facile à préparer sur une échelle relativement importante, par échange de ligands à partir du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ **17** et de l'acide triphénylacétique (**109**) tous deux disponibles commercialement (équation 13).¹²²



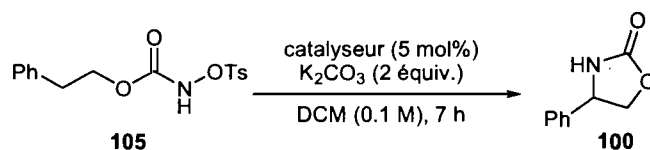
¹²⁰ (a) Chavan, M. Y.; Ahsan, M. Q.; Lifsey, R. S.; Bear, J. L.; Kadish, K. M. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 3218-3223. (b) Pirrung, M. C.; Morehead, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8991-9000. (c) Christoph, G. G.; Koh, Y. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1422-1434.

¹²¹ Wong, F. M.; Wang, J.; Hengge, A. C.; Wu, W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1663-1665.

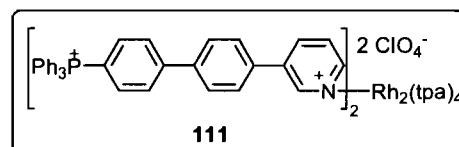
¹²² (a) Callot, H. J.; Metz, F. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4495-4501. (b) Huard, K.; Lebel, H. *Org. Synth.* soumis.

Il n'est pas sensible à l'humidité, il est très stable et peut être conservé pendant plusieurs mois sans décomposition apparente. Bien que des conversions complètes soient obtenues avec ce dimère de rhodium (**67**), nous avons tout de même réalisé une courte étude de catalyseurs mettant à l'essai quelques complexes commercialement disponibles.

Tableau 5: Optimisation du catalyseur



| Entrée | Catalyseur | Conversion ^a |
|--------|--|-------------------------|
| 1 | 17 Rh ₂ (OAc) ₄ | 82% |
| 2 | 110 Rh ₂ (tfa) ₄ ^b | <5% |
| 3 | 72 Rh ₂ (O ₂ CC ₃ F ₇) ₄ | 13% |
| 4 | 60 Rh ₂ (oct) ₄ ^c | 59% |
| 5 | 67 Rh ₂ (tpa) ₄ ^d | >98% |
| 6 | 111 Rh ₂ (tpa) ₄ (⁺ PAR ₄) ₂ | <5% |



^aConversion par GC/MS. ^btfa = trifluoroacétate.
^coct = octanoate. ^dtpa = triphénylacétate.

Tel que mentionné précédemment, le Rh₂(OAc)₄ (**17**) est capable de catalyser la formation et l'insertion du nitrène métallique à partir du *N*-tosyloxycarbamate **105** avec des conversions acceptables (Tableau 5, entrée 1). Les dimères de rhodium dérivés de l'acide trifluoroacétique Rh₂(tfa)₄ (**110**) ou de l'acide heptafluorobutyrique Rh₂(O₂CC₃F₇)₄ (**72**), se sont avérés inactifs pour cette transformation. Leur nature fortement électrophile les rend possiblement plus susceptibles à l'inhibition par une base de Lewis ce qui altérerait leur performance catalytique. Finalement, le dimère de rhodium dérivé de l'acide octanoïque Rh₂(oct)₄ (**60**), cette fois plus électrodonneur, n'a pas permis d'améliorer les résultats précédents (Tableau 5, entrée 4) et le Rh₂(tpa)₄ (**67**) demeure le catalyseur le plus actif pour cette réaction.

Les différents résultats obtenus selon le catalyseur utilisé méritent une discussion. Si les pK_a des acides carboxyliques correspondants aux ligands sont comparés entre

eux, le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ **67** devrait être plus électrophile que le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ **17** et le $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$ **60** (Figure 12). Le nitrène de rhodium du complexe **67** devrait donc aussi être plus électrophile, ce qui expliquerait la réactivité accrue de ce complexe.

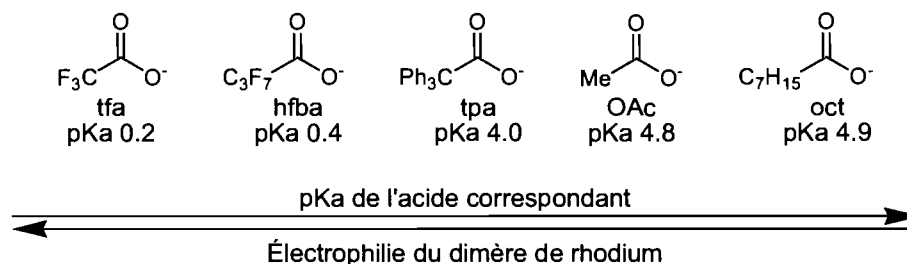


Figure 12: Influence de l'électronique des ligands carboxylates sur l'électrophilie du complexe métallique

Son importante activité catalytique peut aussi être attribuée à des effets stériques qui font de lui une exception dans la famille des dimères de rhodium.¹²³ En effet, le triphénylacétate est un des ligands les plus encombrants qu'on puisse retrouver sur les dimères de rhodium ce qui confère au $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (**67**) une réactivité particulière qui ne peut être expliquée seulement par des facteurs électroniques. Cet important encombrement stérique pourrait limiter des réactions bimoléculaires non-productives impliquant le nitrène métallique (dimérisation). Bien que le complexe **67** se démarque des autres dimères de rhodium à différents niveaux, nous ne pouvons expliquer avec certitude l'origine de son activité catalytique unique.

Une variante du $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ sous forme de sel de phosphonium (**111**) a également été mise à l'essai dans le but de pouvoir récupérer le complexe métallique à la fin de la réaction.¹²⁴ Il s'est toutefois avéré être inactif dans la réaction, probablement dû à la

¹²³ Toujours en comparant l'acidité relative des ligands sur les complexes, le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ **67** se démarque des autres par des liens Rh-Rh et Rh-carboxylate plus courts alors que le lien Rh-ligand axial est plus long : Cotton, F. A.; Daniels, L. M.; Kibala, P. A.; Matusz, M.; Roth, W. J.; Schwotzer, W.; Wang, W.; Zhong, B. *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *215*, 9-15.

¹²⁴ Ce sel de phosphonium a été préparé par le groupe d'André Charette dans le cadre d'un projet visant à préparer différents réactifs sous forme de sel afin de les récupérer facilement : (a) Marcoux, D.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 590-593. (b) Poupon, J. C.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1415-1420. (c) Poupon, J. C.; Marcoux, D.; Cloarec, J. M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3591-3594. (d) Stazi, F.; Marcoux, D.; Poupon, J. C.; Latassa, D.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5011-5014. (e) Zoute, L.; Lacombe, C.; Quirion, J.-C.; Charette, A. B.; Jubault, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7931-7933.

forte coordination de la pyridine sur le site actif du dimère de rhodium (Tableau 5, entrée 6).

Pour le développement de la méthode avec le produit **105**, 5 mol% de catalyseur par rapport au *N*-tosyloxycarbamate ont été utilisés. Une courte étude portant sur la quantité de catalyseur utilisée a démontré que 5 mol% de $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ étaient requises afin d'obtenir des conversions totales et que 6 mol% permettaient d'augmenter de façon significative les rendements isolés (Tableau 6). Cette quantité de catalyseur est acceptable pour la formation d'oxazolidinones par ce type de transformation puisque les méthodes existantes utilisent respectivement 4 ou 5 mol% de dimère d'argent ou de rhodium.^{81,88}

Tableau 6: Optimisation de la quantité de catalyseur sur une échelle de 0.5 mmol

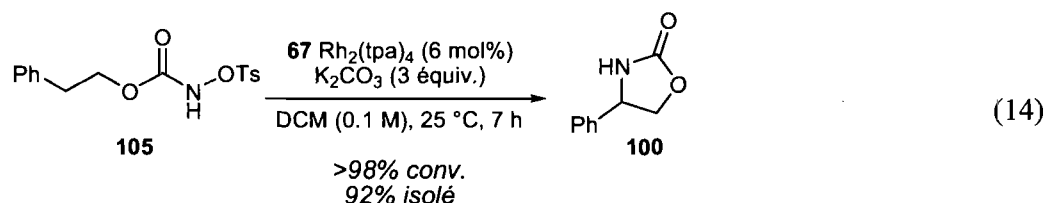
| Entrée | $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ | Conversion ^a | Rendement isolé |
|----------|-----------------------------|-------------------------|-----------------|
| 1 | 1 mol% | 24% | --- |
| 2 | 2 mol% | 84% | --- |
| 3 | 3 mol% | 89% | --- |
| 4 | 4 mol% | 93% | --- |
| 5 | 5 mol% | >98% | 83% |
| 6 | 6 mol% | >98% | 92% |
| 7 | 10 mol% | >98% | 98% |

^aConversion par GC/MS.

Les expériences contrôles démontrent que le carbonate de potassium et le dimère de rhodium sont essentiels au succès de la transformation puisque l'oxazolidinone n'est détectée que lorsqu'ils sont tous deux présents dans le milieu réactionnel. De plus, la réaction peut être effectuée à des températures variant de -10 °C à 25 °C en maintenant une conversion totale. Ceci illustre la facilité avec laquelle le nitrène métallique est formé à partir de *N*-tosyloxycarbamates comparativement aux

iminoiodinanes qui requièrent des températures plus élevées (40 à 82 °C).^{81,88} Aussi, il est important de mentionner que lorsque les réactions sont terminées, elles sont simplement filtrées sur célite puis concentrées mais que les sels peuvent également être éliminés par un simple lavage aqueux sans affecter le rendement final.

2.1.5 Conclusion



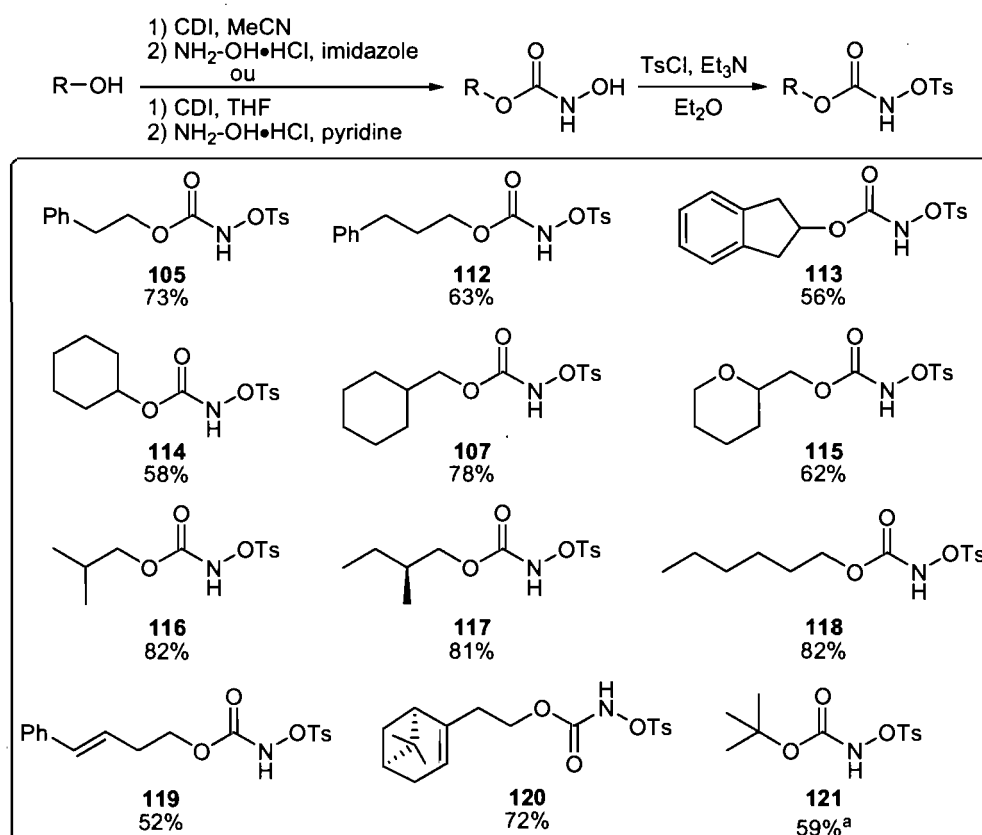
Nous avons donc développé et optimisé une méthode d'insertion dans un lien C-H d'un nitrène métallique dérivé d'un *N*-tosyloxycarbamate (équation 14). Ces derniers sont des produits cristallins très stables thermiquement, faciles à préparer et à manipuler. Contrairement aux espèces iodées, le seul sous-produit généré est un sel, le tosylate de potassium, que l'on peut éliminer facilement par filtration sur célite ou par un lavage aqueux. Dans cette réaction, l'espèce nitrène métallique est générée par l'action d'une base inorganique peu coûteuse en présence d'un dimère de rhodium qui n'est pas disponible commercialement mais facile à préparer. Cette réaction se distingue des autres méthodes existantes car elle ne requière pas de conditions réactionnelles anhydres et la réaction est complète en 6-8 heures à la température de la pièce.

2.2 Étendue et limitations de la méthode intramoléculaire

Une gamme variée de *N*-tosyloxycarbamates a été préparée à partir des alcools correspondants dans le but d'étudier l'étendue et les limitations de cette nouvelle méthode d'amination. L'alcool est d'abord mis en réaction avec le carbonyldiimidazole (CDI) puis l'ajout de l'hydroxylamine hydrochlorée mène à la formation du *N*-hydroxycarbamate qui est ensuite tosylé sous des conditions réactionnelles standards (Schéma 29). Au début de ces travaux, la première étape était réalisée dans le THF puis l'hydroxylamine hydrochlorée, qui est très peu soluble dans

les solvants organiques, devait être dissoute dans la pyridine pour pouvoir réagir. Nous avons ensuite développé une méthode utilisant l'acétonitrile pour ces deux étapes, ce qui évite l'utilisation de la pyridine comme solvant et permet une seule étape de purification du produit tosylé par chromatographie sur gel de silice. Les *N*-tosyloxycarbamates ont pu ainsi être obtenus avec des rendements variant de modérés à bons.

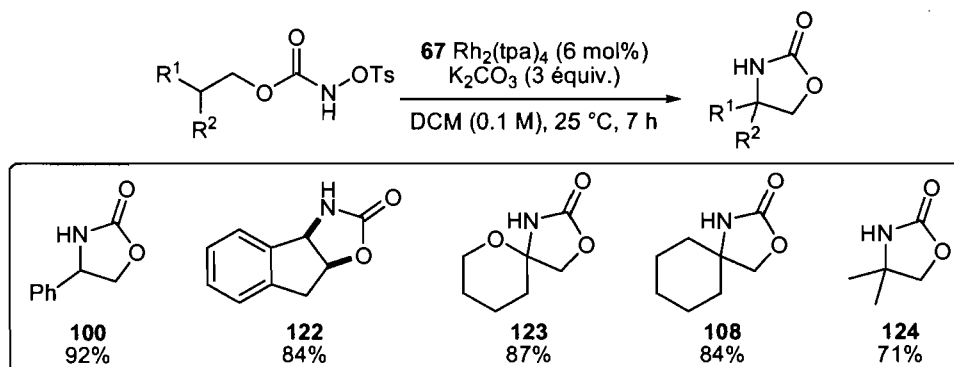
Schéma 29: Préparation de *N*-tosyloxycarbamates variés



^a Conditions réactionnelles: i) Boc_2O , $\text{NH}_2\text{-OH}\cdot\text{HCl}$, NaHCO_3 , DCM , H_2O . ii) TsCl , Et_3N , Et_2O .

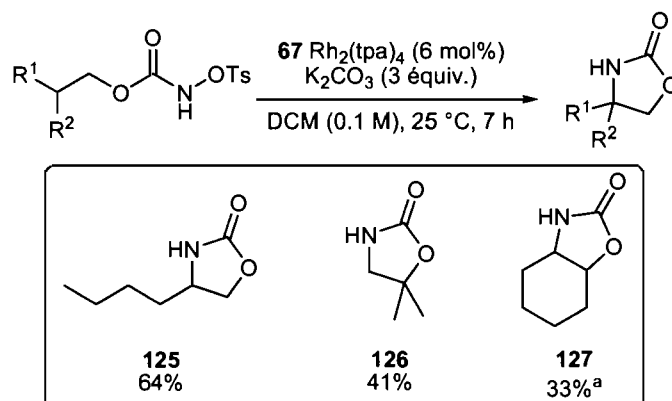
Tel que mentionné précédemment, les positions capables de stabiliser une charge positive sont activées pour ce type de transformation. L'insertion du nitrene a donc été efficacement accomplie dans les liens C-H benzyliques, tertiaires ou à la position voisine d'un hétéroatome fournissant l'oxazolidinone correspondant avec de bons rendements (Schéma 30).

Schéma 30: Insertion intramoléculaire de liens C-H à des positions benzyliques ou tertiaires



La formation de l'oxazolidinone **122**, dérivé d'un alcool secondaire, s'est avérée être très diastéréosélective et seul le produit *cis* a été isolé de cette réaction. D'un point de vue synthétique, la préparation de centres spiro (**123** et **108**) par insertion de nitrène métallique dans un lien C-H peut représenter une approche très intéressante.¹²⁵ De plus, les oxazolidinones résultants de l'insertion du nitrène dans un lien C-H désactivé secondaire ou primaire ont été isolés avec des rendements respectifs de 64% et 41% (Schéma 31).

Schéma 31: Insertion intramoléculaire à des positions secondaires et primaires non benzyliques



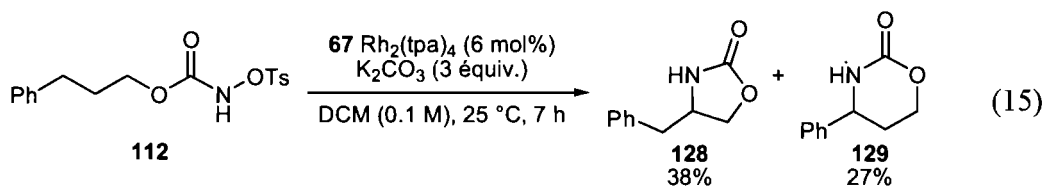
^a Conversions GC/MS. Réaction conduite à 40 °C pendant 24 hres.

¹²⁵ Pour des exemples de centres azaspiros en synthèse : (a) Simila, S. T. M.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5342-5349. (b) Faïza Diaba, G. P. J. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 3038-3044. (c) Dake, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3467-3492. (d) Puigbo, G.; Diaba, F.; Bonjoch, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2657-2665.

Il s'agit d'un des premiers exemples d'une telle insertion se produisant à un site primaire non benzylique, illustrant clairement le potentiel de cette nouvelle méthode d'amination de liens C-H.

Dans les conditions réactionnelles préalablement optimisées, l'oxazolidinone **127** n'a pu être isolé et une grande partie du produit de départ a été récupéré. Plusieurs tentatives ont été faites afin d'obtenir ce produit et une conversion maximale de 33% a été obtenue lorsque le milieu réactionnel était chauffé à 40 °C pendant 24 heures. Dans ce cas, l'encombrement stérique de l'alcool secondaire être la cause du mauvais résultat. Il est d'ailleurs important de mentionner qu'aucun exemple d'insertion sur ce type de substrat n'a été rapporté jusqu'à maintenant.¹²⁶ Les exemples illustrés dans le schéma 31 nous portent à croire que l'activation du lien C-H n'est pas le seul paramètre régissant la réaction d'insertion mais que la disponibilité et la proximité du lien C-H ont aussi une influence considérable.

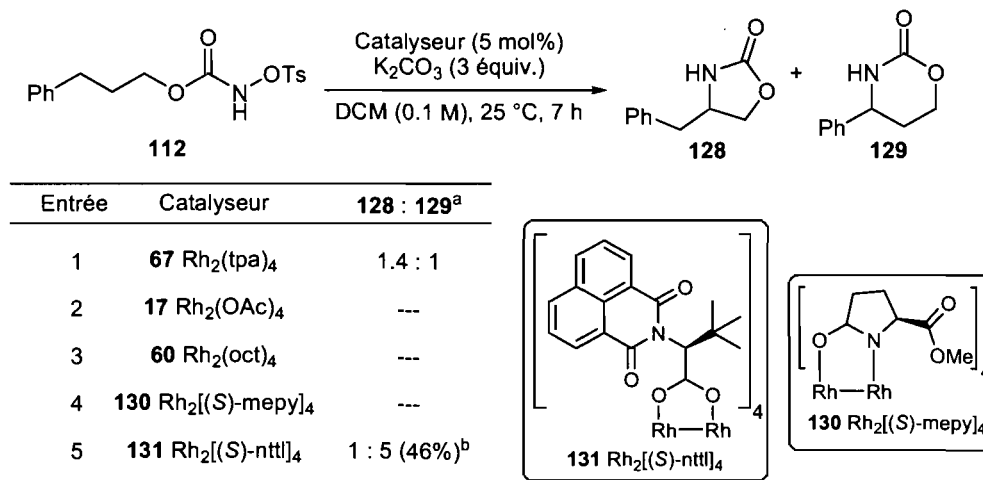
Le substrat **112** a été préparé afin d'étudier plus en profondeur l'influence de la disponibilité et proximité du lien C-H par rapport à son activation. Tel qu'observé dans tous les autres exemples, les *N*-tosyloxycarbamates forment préférentiellement des cycles à cinq membres. Par contre, les positions benzyliques sont considérablement plus activées que les positions secondaires. Dans ce cas-ci, l'oxazolidinone **128**, dérivé de l'insertion du nitrène en position secondaire et l'oxazinanone **129**, obtenu par réaction à la position benzylique, ont été formés avec des conversions respectives de 38% et 27% (équation 15).



¹²⁶ Il est important de mentionner que ce type de bicyclic peut être formé par insertion C-H de nitrène dérivés d'alcools tertiaires. Pour des exemples, voir l'utilisation des réactions catalytiques d'insertion de liens C-H avec des nitrènes en synthèse (chapitre 1).

Cet exemple démontre l'importance qu'occupent la disponibilité et la proximité du lien C-H au moment de l'insertion du nitrène. Différents catalyseurs ont ensuite été testés afin d'étudier leur influence sur la régiosélectivité de l'insertion du produit **112** (Tableau 7).

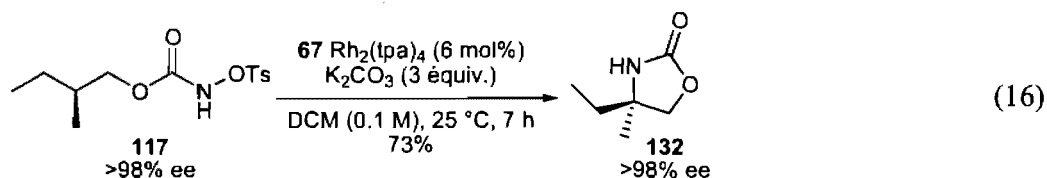
Tableau 7: Influence du dimère de rhodium sur la régiosélectivité de l'insertion



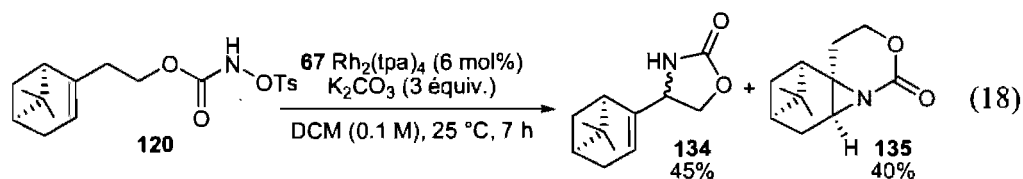
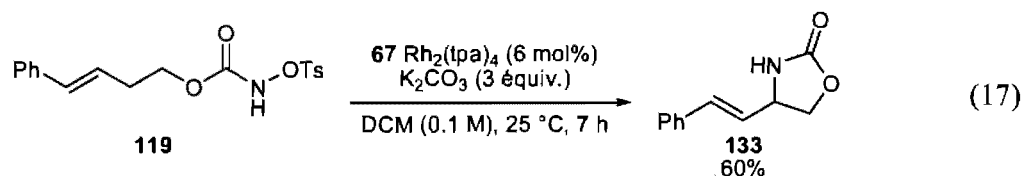
^aRatios déterminés par GC/MS. ^bRendement isolé.

Tel qu'illustré à l'équation 15, le Rh₂(tpa)₄ a permis de former l'oxazolidinone en léger excès par rapport à l'oxazinanone (Tableau 7, entrée 1). Aucun produit d'insertion n'a cependant été formé avec l'utilisation de Rh₂(OAc)₄ (**17**), Rh₂(oct)₄ (**60**) et Rh₂[(S)-mepy]₄ (**130**), tous commercialement disponibles. Dans ces cas, seuls le tosyloxycarbamate **112** et le carbamate correspondant ont été observés démontrant la réactivité réduite de ces dimères de rhodium par rapport au Rh₂(tpa)₄ (**67**). Lorsque le Rh₂[(S)-nttl]₄ (**131**) préparé à partir de la *tert*-leucine protégée, a été employé, la régiosélectivité de la réaction a été inversée et améliorée formant l'oxazinanone **129** en excès relativement à l'oxazolidinone **128**. Contrairement au Rh₂(tpa)₄, ce complexe de rhodium favorise donc l'activation du lien C-H benzylique relativement à celle de la position β.

Nous avons également démontré que la formation du lien C-N était stéréospécifique¹²⁷ puisque l'insertion du nitrène métallique dans un lien C-H chiral énantiomériquement enrichi s'est produite avec rétention complète de la configuration, fournissant l'oxazolidinone **132** sans racémisation (équation 16). Ce résultat est en accord avec l'insertion d'un nitrène de type singulet connu pour réagir de façon concertée.



Nous avons aussi étudié la chimiosélectivité de la réaction avec des *N*-tosyloxycarbamates dérivés d'alcools homoallyliques. En théorie, ces derniers peuvent mener aux produits d'insertion et d'aziridination. Dans le cas du *N*-tosyloxycarbamate **119**, seulement l'oxazolidinone **133** a été isolé avec un rendement de 60% sans aucune trace du produit d'aziridination (équation 17). À notre connaissance, il s'agit du premier exemple de formation d'un oxazolidinone par l'insertion d'un nitrène métallique dans un lien C-H à une position allylique.



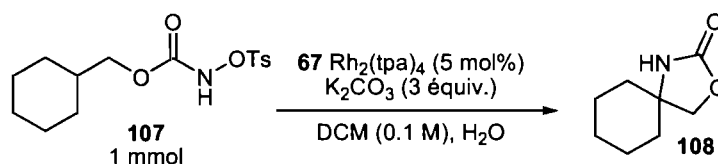
¹²⁷ L'amination de lien C-H avec un nitrène métallique est connue pour être stéréospécifique (voir les références 58, 81 et 88).

Cependant, les produits d'amination et d'aziridination dérivés du composé **120**¹²⁸ possédant une insaturation plus riche en électrons, ont été isolés avec des rendements similaires. Alors que l'aziridine **135** a été isolée sous forme d'un seul diastéréoisomère, un mélange des deux diastéréoisomères de l'oxazolidinone **134** a été produit (équation 18). Ces deux exemples illustrent bien que la chimiosélectivité de la réaction est dictée par le caractère nucléophile de la double liaison ce qui limite les substrats potentiels pour l'insertion intramoléculaire en position allylique.

2.3 Développement de protocoles selon l'échelle de la réaction

L'optimisation des conditions réactionnelles a été réalisée sur une échelle de 0.5 mmol. Le carbonate de potassium et le dimère de rhodium étaient alors ajoutés simultanément à une solution de *N*-tosyloxycarbamate dans le DCM et des conditions anhydres n'étaient pas requises. Lorsque la réaction a été réalisée sur une échelle de plus de 1 mmol, nous avons découvert que les conditions réactionnelles non anhydres étaient non seulement tolérées mais que l'addition d'eau était nécessaire au bon fonctionnement de la réaction (Tableau 8).

Tableau 8: Influence de l'eau dans le milieu réactionnel



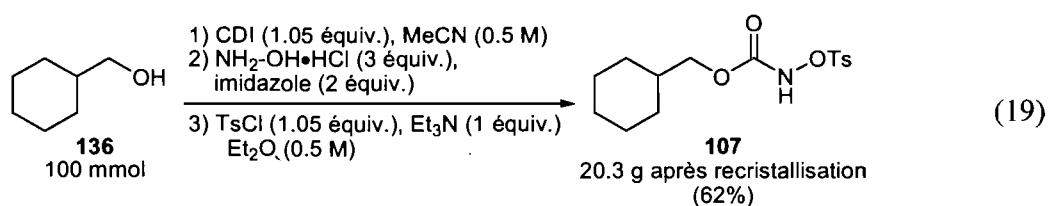
| Entrée | DCM | H ₂ O | Conversion ^a | Rendement isolé |
|--------|-------------|------------------|-------------------------|-----------------|
| 1 | anhydre | --- | 85% | --- |
| 2 | anhydre | 10% | 100% | 83% |
| 3 | non anhydre | --- | 93% | --- |
| 4 | non anhydre | 10% | 100% | 85% |

^aConversion par GC/MS.

¹²⁸ Le composé **120** a été préparé par Sylvain Lectard dans le cadre de ses travaux de Ph.D. dans notre groupe de recherche.

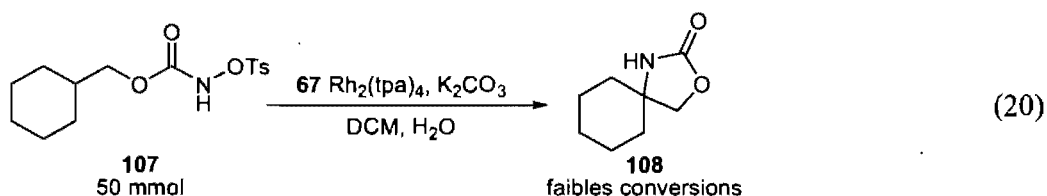
Sur une échelle de 0.5 mmol, la quantité d'eau présente dans le solvant non anhydre est suffisante puisque l'ajout d'eau dans ces réactions n'influence que la vitesse réactionnelle. De plus, en travaillant sur une échelle de 1 mmol et plus, nous avons observé que la réaction devenait relativement exothermique au moment de l'ajout de la base. Afin de contourner les complications liées à cette hausse de température, l'ordre d'addition des réactifs a été modifié. Une solution du *N*-tosyloxycarbamate dans le DCM est ajoutée lentement à la base et au catalyseur dans un mélange DCM/H₂O (8 :1). On peut aussi ajouter lentement une solution aqueuse de carbonate de potassium au *N*-tosyloxycarbamate et au catalyseur en solution dans le DCM.

Dans le but de réaliser la réaction d'insertion sur une plus grande échelle, un protocole de préparation de *N*-tosyloxycarbamates a été développé sur 100 mmol. Le cyclohexylméthyl-*N*-tosyloxycarbamate **107** a été retenu comme substrat test. Sa préparation à partir de l'alcool **136** a été accomplie par la voie décrite précédemment avec quelques modifications (équation 19).

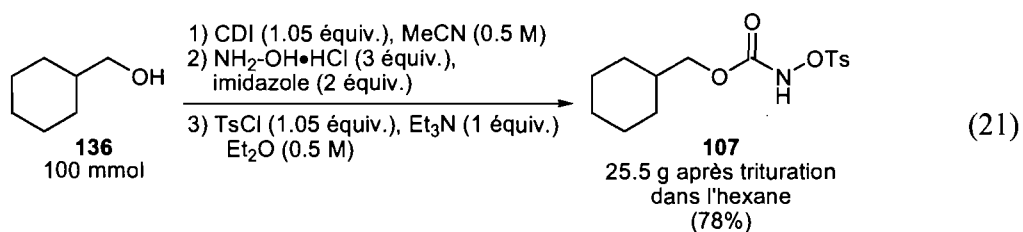


D'abord, la condensation de l'alcool sur le carbonyldiimidazole et l'attaque subséquente de l'hydroxylamine hydrochlorée sont effectuées dans l'acétonitrile comme précédemment. Cependant, le mélange réactionnel est maintenant plus concentré (0.5 M plutôt que 0.1 M) par souci d'économie de solvant. De plus, les excès d'hydroxylamine hydrochlorée et d'imidazole sont passés de 5 et 4 équivalents à 3 et 2 équivalents respectivement. Suite à un lavage aqueux, un mélange du *N*-hydroxycarbamate correspondant et de l'alcool de départ dans un ratio d'environ 9 : 1 est obtenu. Ce mélange peut être directement soumis aux conditions de tosylation qui sont aussi plus concentrées que précédemment. Le produit final est alors obtenu avec un rendement de 62% suite à une recrystallisation dans un mélange hexane/chloroforme.

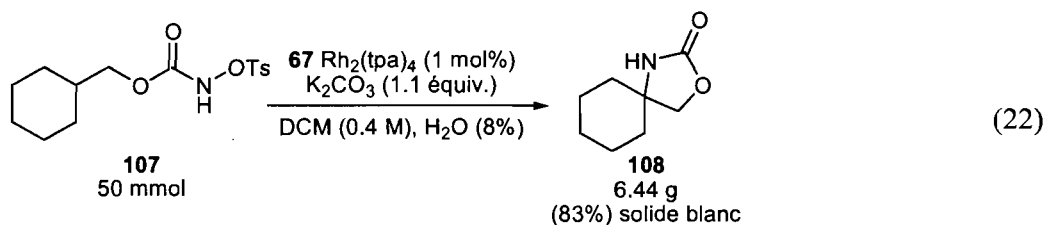
Le *N*-tosyloxycarbamate **107** a ensuite été soumis aux conditions d'insertion sur une échelle de 50 mmol mais la dégradation du dimère de rhodium était rapide et évidente due aux changements de couleur de la solution et aux faibles conversions (équation 20).



Plusieurs paramètres ont été modifiés tels que la concentration de la réaction, la quantité de base utilisée, les solvants de recristallisation, la température, la quantité d'eau relative au solvant ou l'ajout de composés pour piéger les radicaux mais sans succès. Le milieu réactionnel vert devenait toujours jaunâtre avant même que la solution de tosyloxycarbamate **107** dans le DCM ne soit complètement ajoutée au catalyseur et à la base dans un mélange DCM/H₂O. L'échange de ligands carboxylates par des carbonates sur ce type de complexes est connu mais il requiert généralement une température réactionnelle d'environ 100 °C. De plus, une expérience contrôlée a démontré que le carbonate de potassium ne réagissait pas avec le complexe dans les conditions utilisées pour la réaction d'insertion. La forme exacte du complexe lorsqu'il est de couleur jaune demeure inconnue jusqu'à maintenant mais il est évident qu'elle n'est pas active pour la réaction d'insertion. Nous nous sommes aperçus par la suite que la dégradation du catalyseur était causée par une impureté présente dans le *N*-tosyloxycarbamate **107**. Cette impureté se retrouve dans le produit de départ, même après une recristallisation. Elle y est présente en quantité indétectable par GC/MS et par RMN. La nature de cette impureté n'a pas été déterminée mais il est possible de s'en débarrasser en modifiant le mode de purification du *N*-tosyloxycarbamate. En effet, lorsque le *N*-tosyloxycarbamate **107** est filtré sur gel de silice et trituré dans l'hexane plutôt que recristallisé, l'impureté en question est éliminée et la dégradation du catalyseur dans la réaction d'insertion est ainsi évitée. De plus, le rendement de la synthèse du tosyloxycarbamate à partir de l'alcool se trouve amélioré par cette modification (équation 21).



Avec ce nouveau protocole de préparation du *N*-tosyloxycarbamate **107**, ce dernier a été soumis aux conditions réactionnelles pour l'insertion de lien C-H sur une échelle de 50 mmol. Suite à une courte optimisation, il a été possible de diminuer les quantités de catalyseur et de base respectivement à 1 mol% et 1.1 équivalent tout en conservant le rendement (équation 22).



Lors de l'addition lente de la solution de tosyloxycarbamate dans le DCM au milieu réactionnel, la température interne atteint 30 °C. Afin de s'assurer qu'aucun risque n'était relié à cette hausse de température, des études TGA ont été effectuées (Figure 13).

Celles-ci ont démontré que le *N*-tosyloxycarbamate **107** et le milieu réactionnel sont stables jusqu'à des températures de 180 °C et 150 °C respectivement. Cette réaction ne comporte donc aucun risque apparent, même lorsqu'elle est réalisée à une échelle importante.

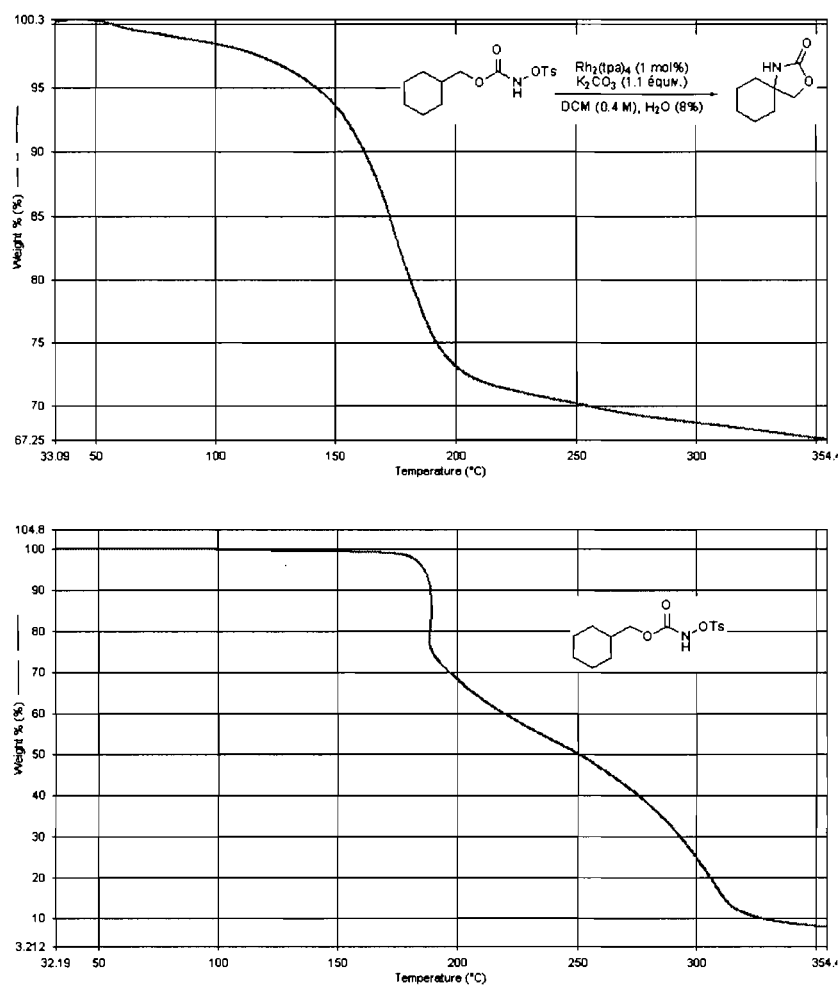


Figure 13: TGA du *N*-tosylloxycarbamate **107** et du milieu réactionnel

2.4 Conclusion

Nous avons donc mis au point une nouvelle méthode d'insertion intramoléculaire dans des liens C-H avec des nitrenes métalliques générés par dégradation de *N*-tosylloxycarbamates.¹²⁹ Ces composés cristallins sont stables, faciles à préparer et à manipuler. Cette nouvelle méthode emploie un dimère de rhodium en quantité catalytique et une base inorganique très peu coûteuse dans un solvant chloré. La présence d'eau est nécessaire pour la réaction qui est complétée en quelques heures à

¹²⁹ (a) Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-14199. (b) Lebel, H.; Leogane, O.; Huard, K.; Lectard, S. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 363-375.

la température de la pièce. Le seul sous-produit de la réaction est le tosylate de potassium qui peut être éliminé par une simple filtration sur célite ou un lavage aqueux. La réaction d'insertion peut également être exécutée à une échelle relativement importante sans risque notable.

L'insertion du nitrène métallique à des positions benzyliques, tertiaires ou voisines d'un hétéroatome est efficace et les oxazolidinones correspondants sont isolés avec de bons rendements. L'insertion à des positions allyliques est cependant restreinte aux alcènes relativement pauvres en électrons afin de limiter la réaction d'aziridination. Cette nouvelle méthode s'avère être puissante comparativement aux procédés existants puisqu'elle permet la formation d'oxazolidinones dérivés d'insertion du nitrène dans un lien C-H secondaire ou primaire avec des rendements acceptables. Elle semble cependant être relativement plus dépendante de la disponibilité et de la proximité du lien C-H que les autres méthodes dont les résultats sont dictés surtout par l'activation de ce lien. Il a aussi été démontré que la formation de centres chiraux est envisageable par cette méthode puisque l'insertion du nitrène à une position chirale énanti enrichie se produit de façon totalement stéréospécifique.

Puisque les résultats obtenus dans le cadre de ce travail (rendements, sélectivité, stéréospécificité) sont comparables ou supérieurs à ceux rapportés pour les autres méthodes existantes, ce nouveau procédé offre une alternative très intéressante pour les chimistes de synthèse. De plus, la stabilité des produits de départ, les conditions réactionnelles non-anhydres et la génération d'un sel de tosylate non toxique et facile à séparer font de cette réaction une méthode de choix pour des réactions à grosse échelle, voire au niveau industriel. Elle est jusqu'à maintenant limitée à la formation d'oxazolidinones ou de β -aminoalcools mais l'étendue de cette méthode pourrait être davantage élargie en employant des dérivés de type sulfamates ou autres.

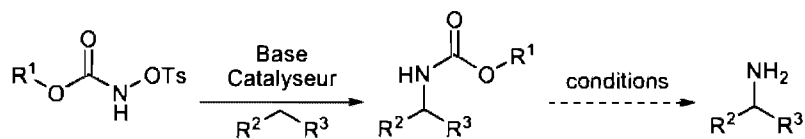
Chapitre 3

Développement de la méthode d'amination intermoléculaire

La catalyse organométallique a permis d'élargir le champ d'utilisation des insertions intermoléculaires de nitrènes dans un lien C-H et des méthodes générales sont maintenant à la portée des chimistes de synthèse. Il a été démontré qu'une certaine régiosélectivité pouvait être obtenue due à la réactivité accrue des sites benzyliques, allyliques et tertiaires par rapport aux positions secondaires et primaires. Les substrats utilisés demeurent toutefois relativement simples. Les haloamines et les iminoiodinanes sont les deux types de sources de nitrènes qui sont couramment utilisées dans ces procédés. Les nitrènes dérivés d'amines halogénées sont généralement moins réactifs et ceux dérivés d'iminoiodinanes sont donc les plus utilisés pour ce type de transformations. Encore une fois, l'inconvénient majeur relatif à l'usage des iminoiodinanes est la quantité stœchiométrique d'iodobenzène qui est générée lors de la formation du nitrène métallique. De plus, quelque soit la source de nitrènes utilisée (iminoiodinanes ou haloamines), les amines formées sont substituées par un groupement sulfonyle qui peut être difficile à cliver.

L'extension intermoléculaire de notre méthode d'insertion de nitrène métallique obtenu par α -élimination de *N*-tosyloxycarbamates permettrait de former des amines substituées par un carbamate plutôt que par un groupement soufré (Schéma 32).

Schéma 32: Insertion intermoléculaire de liens C-H avec nitrène dérivé de *N*-tosyloxycarbamate



Des amines libres pourraient donc être plus facilement obtenues par clivage du carbamate rendant la méthode encore plus attrayante pour la synthèse organique.

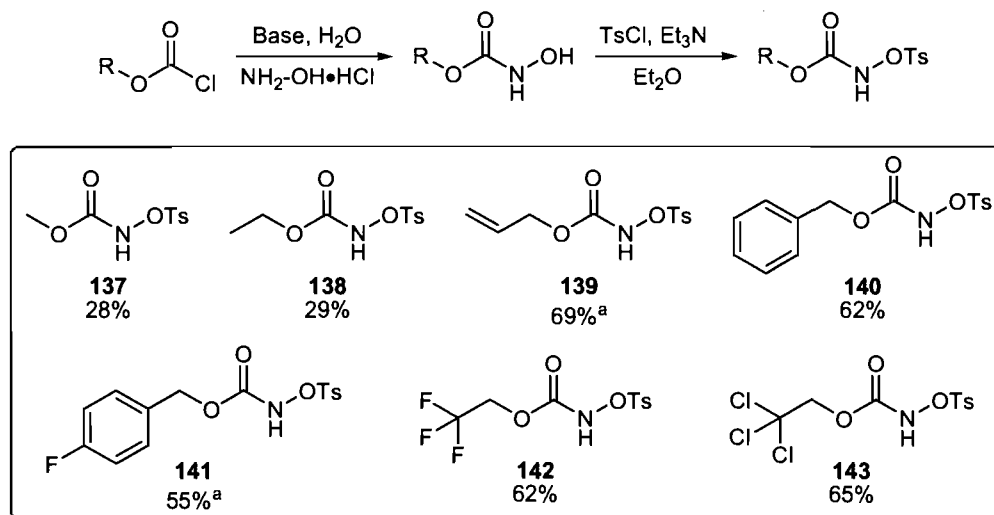
3.1 Développement et optimisation de la méthode d'insertion intermoléculaire

Les procédés d'insertion intermoléculaire de nitrènes constituent un défi puisque les nitrènes métalliques ont tendance à décomposer, principalement par abstraction radicalaire d'hydrogène.¹³⁰ De plus, la compétition entre les réactions intermoléculaire et intramoléculaire doit être évitée. C'est pourquoi le procédé intermoléculaire requiert l'utilisation de *N*-tosyloxycarbamates ne possédant pas de liens C-H aptes à réagir de façon intramoléculaire.

3.1.1 Détermination du *N*-tosyloxycarbamate optimal

Un certain nombre de carbamates *N*-substitués répondant à ces critères ont donc été préparés (Schéma 33). Ils ont généralement été obtenus par réaction du chloroformate correspondant avec l'hydroxylamine hydrochlorée, suivie de l'installation du groupement tosylo.

Schéma 33: Variété de *N*-tosyloxycarbamates préparés pour la réaction intermoléculaire



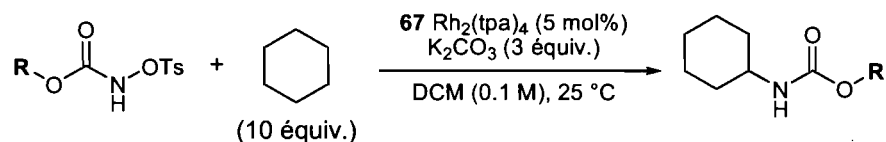
^a Préparé à partir de l'alcool correspondant selon la méthode décrite dans le chapitre précédent.

Ces *N*-tosyloxycarbamates ne possèdent pas de site C-H actif qui pourraient induire une réaction intramoléculaire. Ils ont ensuite été testés en tant que source de nitrènes

¹³⁰ C'est probablement la raison pour laquelle un excès de substrat ou d'iode hypervalent est généralement utilisé dans les méthodes existantes.

métalliques dans les réactions intermoléculaires d'insertion dans un lien C-H. Initialement, le cyclohexane a été utilisé en excès (10 équivalents) comme substrat d'insertion dans les conditions réactionnelles optimisées pour le procédé intramoléculaire (Tableau 9).

Tableau 9: Amination intermoléculaire avec divers *N*-tosyloxycarbamates



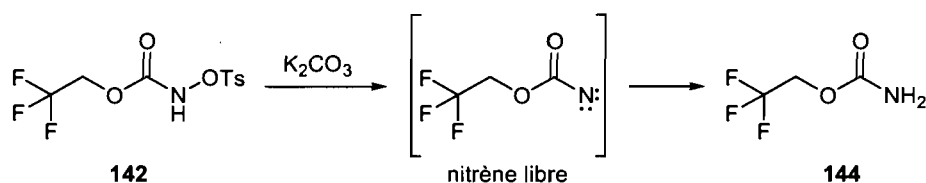
| Entrée | Produit de départ (R) | Rendement isolé |
|--------|--|-----------------|
| 1 | 137 (Me) | <5% |
| 2 | 138 (Et) | <5% |
| 3 | 139 (Allyl) | <5% |
| 4 | 140 (Bn) | <5% |
| 5 | 141 (<i>p</i> -FBn) | 10% |
| 6 | 142 (CF ₃ CH ₂) | 30% |
| 7 | 143 (CCl ₃ CH ₂) | 71% |

Sous ces conditions réactionnelles, les *N*-tosyloxycarbamates de méthyle (**137**) et d'éthyle (**138**) ont démontré être très instables et leur dégradation a rapidement pu être observée (Tableau 9, entrées 1-2). Le *N*-tosyloxycarbamate d'allyle (**139**) a mené à un mélange de divers produits (entrée 3). Aucune trace de la cyclohexylamine protégée n'a pu être observée lorsque le *N*-tosyloxycarbamate de benzyle (**140**) a été employé mais son homologue fluoré (**141**) a permis l'obtention du produit désiré avec un rendement de 10% (entrées 4 et 5). La présence d'un groupement électroattracteur sur le produit de départ semble donc favoriser la réaction d'insertion du nitrène dans un lien C-H.¹³¹ De meilleurs résultats ont pu être obtenus avec les dérivés comportant

¹³¹ Dans la chimie des carbènes, il est connu que la présence d'un groupement électroattracteur sur le composé diazo augmente la stabilité du carbène métallique : Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds : From Cyclopropanes to Ylides*, John Wiley & Sons : New York, 1998.

des halogénures en position β , soit les dérivés **142** et **143**. Le 2,2,2-trifluoroéthyl-*N*-tosyloxycarbamate (**142**) est cependant sujet à la décomposition et mène majoritairement au carbamate **144** probablement dérivé du nitrène libre triplet par abstraction radicalaire d'hydrogène (Schéma 34).

Schéma 34: Mode de dégradation possible du *N*-tosyloxycarbamate de 2,2,2-trifluoroéthyle (**142**)



Cette réaction indésirable est possiblement due à la forte électronégativité des atomes de fluor qui a pour effet de favoriser la déprotonation du produit de départ et former le nitrène libre, plus stable sous forme de triplet. L'utilisation du *N*-tosyloxycarbamate de 2,2,2-trichloroéthyle (**143**), qui contient des atomes de chlore moins électronégatifs, a conduit à de meilleurs résultats et le produit d'insertion a pu être isolé avec un rendement de 71% (Tableau 9, entrée 7). Le choix du *N*-tosyloxycarbamate pour la réaction intermoléculaire est donc limité puisqu'il doit posséder une électronégativité spécifique relativement importante. Le carbamate **143** répond à ces critères et sera donc la source de nitrènes utilisée pour la version intermoléculaire de ce nouveau procédé d'amination.

Le *N*-tosyloxycarbamate **143** est un produit cristallin, facile à préparer à partir du chloroformate correspondant. De plus, une étude TGA a permis de démontrer qu'il est stable à des températures pouvant atteindre les 150 °C (Figure 14).

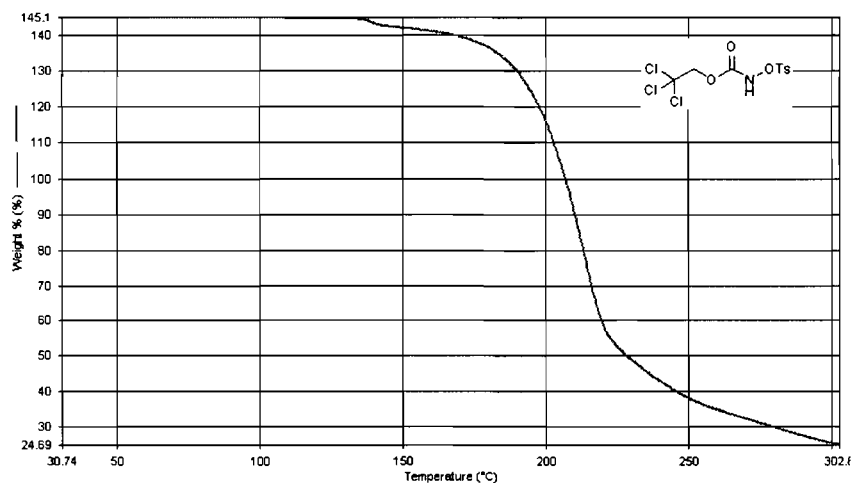


Figure 14: TGA du *N*-tosyloxycarbamate de 2,2,2-trichloroéthyle (**143**)

Il est intéressant de noter que le précurseur de nitrène optimal pour la réaction de sulfonamides en présence du dimère de rhodium $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (**26**) possède la même chaîne latérale (2,2,2-trichloroéthyle).⁶⁰ De toute évidence, le substituent électroattracteur du nitrène métallique est important dans les deux réactions pour réaliser efficacement l'insertion dans un lien C-H.

L'amine formée par la réaction d'insertion intermoléculaire du nitrène métallique dérivé de **143** est en fait une amine protégée par un groupement Troc. La génération de ce type d'amines est vraiment pratique puisque le groupement Troc peut être facilement et sélectivement clivé.¹³²

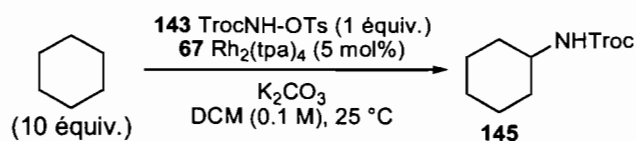
3.1.2 Optimisation de la base

Puisque le carbonate de potassium est une base très peu coûteuse, pratique à utiliser et qu'elle a fourni un bon résultat lors des premiers essais, nous n'avons pas testé

¹³² (a) Mineno, T.; Choi, S. R.; Avery, M. A. *Synlett* **2002**, 883-886. (b) Just, G.; Grozinger, K. *Synthesis* **1976**, 457-458. (c) Bergeron, R. J.; McManis, J. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3108-3111. (d) Van Hijfte, L.; Little, R. D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3940-3942. (e) Semmelhack, M. F.; Heinsohn, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5139-5140. (f) Overman, L. E.; Freerks, R. L. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2833-2835. (g) Hancock, G.; Galpin, I. J.; Morgan, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 249-252. (h) Dong, Q.; Eric Anderson, C.; Ciufolini, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5681-5682. (i) Lakshmikantham, M. V.; Jackson, Y. A.; Jones, R. J.; O'Malley, G. J.; Ravichandran, K.; Cava, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4687-4688.

d'autres types de bases. Une courte optimisation de la quantité de carbonate de potassium utilisée a démontré que, tout comme dans la version intramoléculaire, le meilleur résultat était obtenu avec 3 équivalents (Tableau 10).

Tableau 10: Optimisation de la quantité de base utilisée sur une échelle de 0.5 mmol



| Entrée | K ₂ CO ₃ | Rendement isolé |
|--------|--------------------------------|-----------------|
| 1 | 2 équiv. | 58% |
| 2 | 3 équiv. | 71% |
| 3 | 4 équiv. | 69% |

3.1.3 Optimisation du catalyseur

Quelques carboxylates ou carboxamidates de rhodium dimériques ont été testés dans la réaction d'insertion intermoléculaire sans toutefois pouvoir améliorer les résultats obtenus avec le Rh₂(tpa)₄ (**67**) (Figure 15).

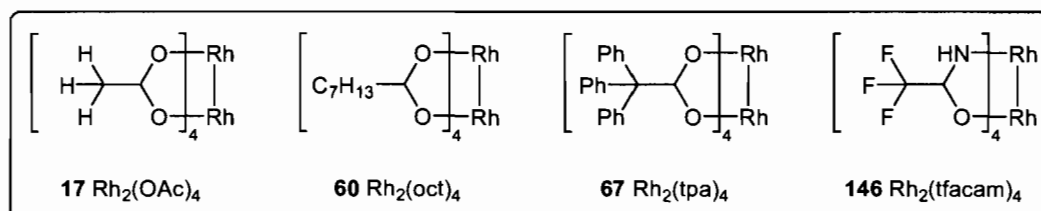
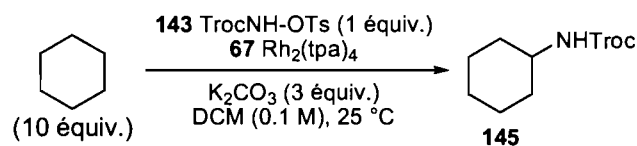


Figure 15: Structure des catalyseurs testés dans la réaction d'insertion intermoléculaire

La quantité de catalyseur employée a ensuite été rapidement étudiée. Tel que mentionné précédemment, la cyclohexylamine **145** a été isolée avec un rendement de 71% lorsque 5 mol% de Rh₂(tpa)₄ (**67**) étaient utilisées (Tableau 11, entrée 1).

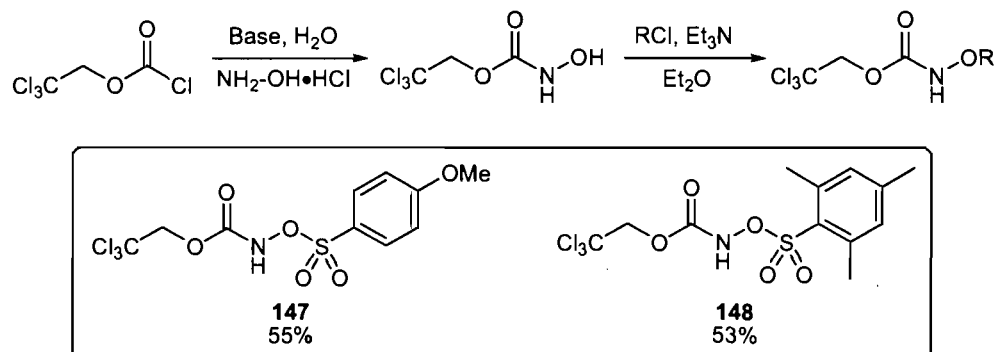
Tableau 11: Optimisation de la quantité de catalyseur sur une échelle de 0.5 mmol

| Entrée | 67 Rh ₂ (tpa) ₄ | Rendement isolé |
|--------|---------------------------------------|-----------------|
| 1 | 5 mol% | 71% |
| 2 | 6 mol% | 76% |
| 3 | 7 mol% | 77% |

Comme c'était le cas dans la version intramoléculaire, l'utilisation de 6 mol% permet d'augmenter ce rendement. Aucune amélioration significative n'a cependant été apportée par l'ajout supplémentaire de catalyseur. Cette quantité de catalyseur peut sembler importante mais de façon générale, les insertions C-H de carbamates requièrent une quantité de catalyseur plus importante (~ 5 mol%) que les sulfamates (~ 2 mol%).

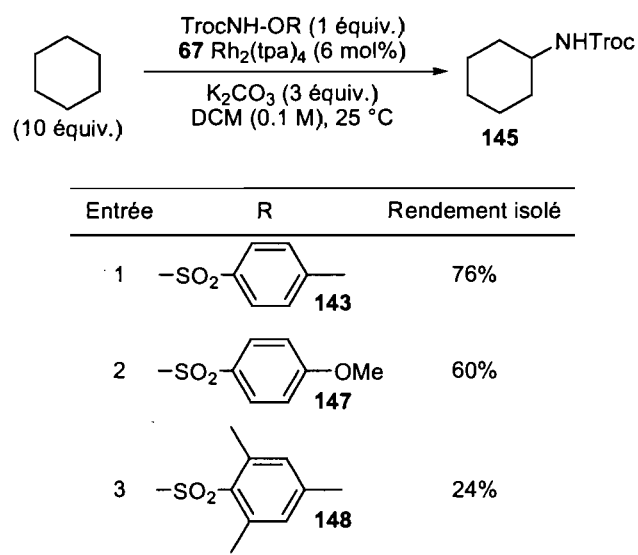
3.1.4 Optimisation du groupement partant

Afin de s'assurer que le tosylate était bien le groupement partant optimal pour la réaction intermoléculaire, des *N*-sulfonyloxycarbamates d'aryles différemment substitués ont été préparés (Schéma 35).

Schéma 35: Synthèse de *N*-arylsulfonyloxycarbamates substitués

Une substitution aromatique à caractère électrodonneur a été choisie afin de limiter la formation de nitrènes libres, tel que nous l'avons observé en réaction intramoléculaire avec le dérivé du nosylate (**104**). Ces substrats ont ensuite été testés dans les conditions réactionnelles sans toutefois pouvoir en améliorer les résultats (Tableau 12).

Tableau 12: Essais avec différents groupements partants



3.1.5 Étude portant sur la quantité proportionnelle de substrat et de tosyloxycarbamate

L'addition lente d'un des réactifs, la variation de température et l'ajout d'eau ou d'additifs n'ont pas permis d'améliorer davantage les résultats précédents. De plus, lorsque la quantité de cyclohexane a été diminuée à 5 équivalents, le rendement du produit d'insertion a chuté de façon significative, passant de 76% à 46% (Tableau 13, entrée 2). Heureusement, nous avons pu remédier partiellement à cette difficulté en modifiant la concentration du milieu réactionnel. En effet, lorsque la réaction a été conduite dans un milieu cinq fois plus concentré, la quantité de cyclohexane a pu être diminuée à 5 équivalents sans perte de rendement (entrée 3). Il n'est cependant pas possible de concentrer le milieu davantage puisqu'à 0.5 M, il est déjà très hétérogène.

Afin d'obtenir la cyclohexylamine **145** en quantité acceptable, nous sommes donc contraints d'utiliser un minimum de 5 équivalents de substrat.

Tableau 13: Étude de la quantité de substrat à employer en fonction de la concentration du milieu

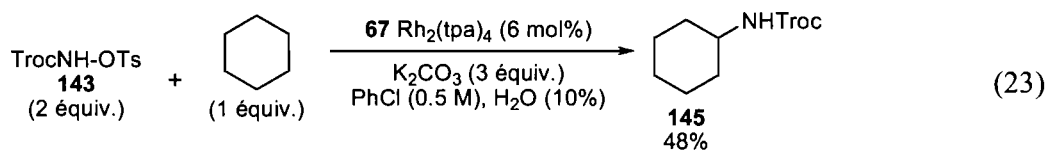
$\text{Cyclohexane} \xrightarrow[\text{DCM, 25 } ^\circ\text{C}]{\begin{array}{l} 143 \text{ TrocNH-OTs (1 \u00e9quiv.)} \\ 67 \text{ Rh}_2(\text{tpa})_4 \text{ (6 mol\%)} \\ \text{K}_2\text{CO}_3 \text{ (3 \u00e9quiv.)} \end{array}} \text{NHTroc (145)}$

| Entr\u00e9e | Cyclohexane | DCM | Rendement isol\u00e9 |
|-------------|----------------------|-------------|----------------------|
| 1 | 10 \u00e9quiv. | 0.1M | 76% |
| 2 | 5 \u00e9quiv. | 0.1M | 46% |
| 3 | 5 \u00e9quiv. | 0.5M | 80% |
| 4 | 2 \u00e9quiv. | 0.5M | 57% |

La majorit\u00e9 des m\u00e9thodes dont la source de nitr\u00e8ne est le r\u00e9actif limitant utilisent un exc\u00e8s de substrat variant de 2.5 \u00e0 environ 250 \u00e9quivalents. Il existe aussi un petit nombre de m\u00e9thodes utilisant des iminoiodinanes comme source de nitr\u00e8nes qui utilisent un seul \u00e9quivalent de substrat.^{60,66} Il faut cependant noter que dans ces cas, le produit secondaire de la r\u00e9action est en fait le sulfamate qui est aussi le produit de d\u00e9part. L'oxydant est alors employ\u00e9 en exc\u00e8s et est donc en mesure de g\u00e9n\u00e9rer plus d'un \u00e9quivalent de nitr\u00e8ne m\u00e9tallique par rapport au substrat.

Dans un autre ordre d'id\u00e9es, des efforts ont \u00e9t\u00e9 mis dans le d\u00e9veloppement d'une version de la r\u00e9action o\u00f9 le substrat serait le r\u00e9actif limitant.¹³³ Cette variante pourrait \u00eatre utile en synth\u00e8se totale avec de pr\u00e9cieux substrats. Plusieurs param\u00e8tres tels que le solvant, la concentration et la quantit\u00e9 de base ont \u00e9t\u00e9 vari\u00e9s sans pouvoir atteindre des r\u00e9sultats acceptables. Dans le meilleur cas, l'amine **145** a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9e avec un rendement maximal de 48% (\u00e9quation 23).

¹³³ Quelques m\u00e9thodes d'amination intermol\u00e9culaire utilisant la source de nitr\u00e8nes en exc\u00e8s sont connues (voir les r\u00e9f\u00e9rences 62a, 62b et 63).

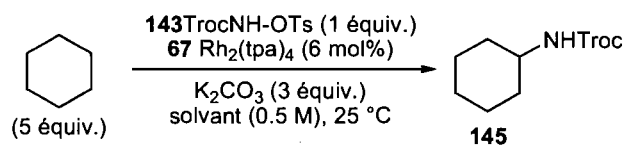


Dans la majorité des essais, le catalyseur avait tendance à décomposer dans le milieu réactionnel qui passait du vert au jaune. On peut donc penser qu'une fois le nitrène métallique formé, s'il n'y a pas de lien C-H disponible pour réagir à proximité, il entraîne la décomposition du catalyseur. Il s'agit d'un autre exemple où l'importance de la disponibilité du lien C-H pour la réaction d'insertion est mise en évidence.

3.1.6 Optimisation du solvant

Puisque le rendement de cyclohexylamine **145** obtenue par insertion intermoléculaire n'excédait pas 80% dans le DCM, nous avons procédé à une étude de solvants.

Tableau 14: Optimisation du solvant

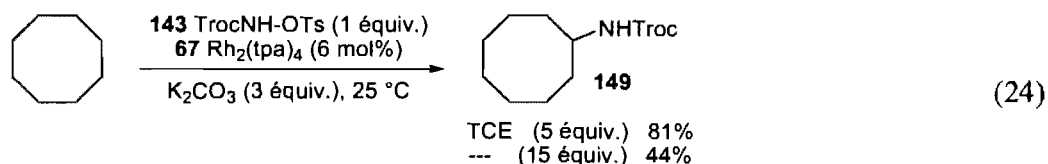


| Entrée | Solvant | Rendement isolé | Entrée | Solvant | Rendement isolé |
|--------|-------------------|------------------|--------|-------------------|-----------------|
| 1 | DCM | 80% | 5 | PhCl | 72% |
| 2 | DCE | 37% ^a | 6 | PhF | 77% |
| 3 | CHCl ₃ | 27% ^a | 7 | PhCF ₃ | 73% |
| 4 | TCE | 85% | 8 | --- ^b | 77% |

^a10 équivalents de cyclohexane ont été utilisés. ^bLa réaction a été conduite sans solvant avec 15 équivalents de cyclohexane.

La cyclohexylamine **145** n'a été formée qu'en faibles quantités dans les solvants chlorés tels que le dichloroéthane (DCE) et le chloroforme (CHCl₃), même en présence de 10 équivalents de cyclohexane (entrées 2 et 3). Pourtant, c'est un autre solvant chloré, le tétrachloroéthane (TCE), qui a donné le meilleur résultat et le produit d'insertion a pu alors être isolé avec un rendement de 85% (entrée 4). Pour ce type d'amination intermoléculaire de liens C-H, les solvants aromatiques tels que le

chlorobenzène (PhCl), le fluorobenzène (PhF) et le trifluorotoluène (PhCF₃) ont montré être aussi de bons candidats et offrent donc une alternative intéressante (entrées 5-7). Aussi, la réaction a été conduite avec 15 équivalents de cyclohexane sans solvant. Dans ce cas, un bon rendement a été obtenu mais il s'agit d'une exception. En fait, lorsque la réaction est conduite sans solvant, l'insertion du nitrène dans la majorité des substrats de type alcane fonctionne beaucoup moins bien (équation 24).



Nous avons donc mis au point une méthode d'insertion intermoléculaire de lien C-H avec un nitrène métallique dont la source est un *N*-tosyloxycarbamate. La transformation procède de façon efficace sous des conditions réactionnelles douces mais requiert un excès de substrat (minimum 5 équivalents). Il s'agit du premier procédé intermoléculaire d'amination de liens C-H avec des nitrènes dérivés de carbamates. Ainsi, cette nouvelle méthode permet la formation d'amines substituées par un groupement Troc qui peut facilement être retiré.

3.2 Étendue et limitations de la méthode d'amination intermoléculaire

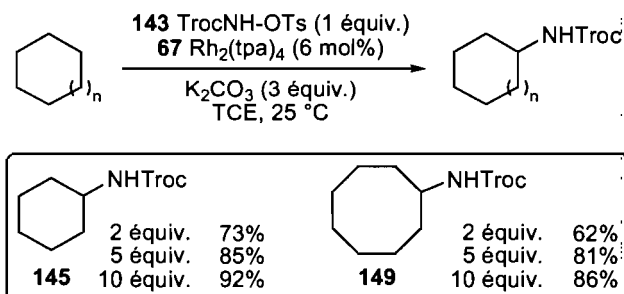
La majorité des méthodes d'insertion intermoléculaires de nitrènes métalliques dans un lien C-H requièrent un substrat possédant une position activée tels que les composés aromatiques ou les éthers cycliques.

3.2.1 Réaction avec des substrats de type alkyle

Les exemples d'insertion avec des cycloalcanes sont rares et des rendements modérés ont été obtenus (30-65%) puisque les positions secondaires sont peu réactives pour ce

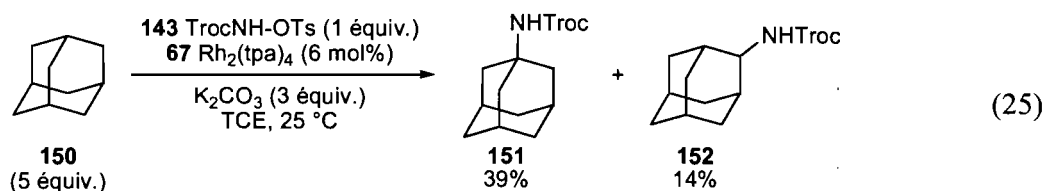
type de transformations.¹³⁴ Nous avons cependant démontré que notre méthode permet de former ce type de produits avec de bons rendements.

Schéma 36: Insertions intermoléculaires dans un lien C-H avec des cycloalcanes



Les cyclohexyl- et cyclooctylamines protégées par un groupement Troc ont pu être isolées avec de bons rendements lorsque 5 équivalents du cycloalcanes correspondant ont été utilisés (Schéma 36). Ces rendements isolés sont influencés par la stœchiométrie du substrat et de meilleurs résultats ont été obtenus avec 10 équivalents d'alcane. Au détriment du rendement, 2 équivalents peuvent aussi être utilisés.

Tel que mentionné dans l'introduction du présent sujet, la régiosélectivité de la réaction intermoléculaire est dictée par l'activation relative des liens C-H présents sur le substrat d'insertion. Lorsqu'un substrat possédant des liens C-H non-équivalents tel que l'adamantane (**150**) a été mis en réaction, un mélange des produits d'insertion aux positions tertiaires (**151**) et secondaires (**152**) a été obtenu dans un ratio de 3 pour 1 (équation 25).

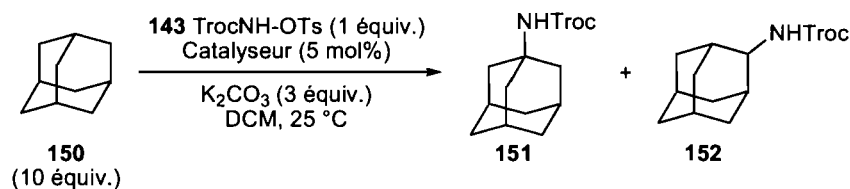


En version intramoléculaire, nous avons démontré à l'aide du composé **112**, que certains catalyseurs pouvaient favoriser l'influence de l'activation du lien C-H

¹³⁴ Les exemples de réactions intermoléculaires de nitènes métalliques avec le cyclohexane sont rares (voir les références 58b, 60, 64, 69a).

relativement à celle de la disponibilité et la proximité du lien C-H. La régiosélectivité de l'insertion s'en trouvait alors modifiée. Nous avons donc tenté d'améliorer la sélectivité du site d'insertion sur l'adamantane en testant une variété de dimères de rhodium (Tableau 15).

Tableau 15: Influence du dimère de rhodium sur la régiosélectivité



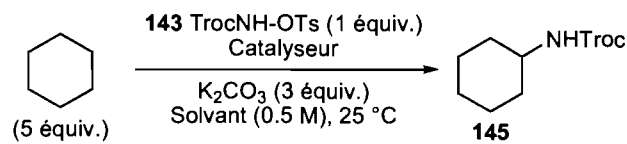
| Entrée | Catalyseur | Rendement isolé | Ratio 151:152 |
|--------|--------------------------------------|-----------------|----------------------|
| 1 | 67 $Rh_2(tpa)_4$ | 51% | 3:1 |
| 2 | 17 $Rh_2(OAc)_4$ | 31% | 7:1 |
| 3 | 60 $Rh_2(oct)_4$ | 49% | 6:1 |
| 4 | 130 $Rh_2[(S)\text{-mepy}]_4$ | --- | --- |
| 5 | 131 $Rh_2[(S)\text{-nttl}]_4$ | 75% | 14:1 |

Les acétates (**17**) et octanoates (**60**) de rhodium dimériques se sont avérés plus sélectifs que le $Rh_2(tpa)_4$ (**67**) mais se sont aussi montrés moins actifs et les produits d'insertion ont été isolés avec des faibles rendements (Tableau 15, entrées 2 et 3). La réactivité réduite de $Rh_2[(S)\text{-mepy}]_4$ (**130**) pour cette transformation a encore une fois été démontrée puisqu'aucun produit d'insertion n'a pu être isolé (entrée 4).¹³⁵ Le $Rh_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**131**) a quant à lui permis d'améliorer les précédents résultats et les adamantanamines **151** et **152** ont pu être isolées avec un rendement combiné de 75% lorsque 10 équivalents d'adamantane étaient utilisées (entrée 5). Comme c'était le cas en version intramoléculaire, ce catalyseur est capable d'amplifier l'influence qu'a l'activation du lien C-H par rapport à sa disponibilité et favorise ainsi l'insertion à la position tertiaire plutôt que secondaire (14 :1).

¹³⁵ Les dimères de rhodium dérivés de carboxamidates sont connus pour être moins réactifs et plus sélectifs que ceux ayant des ligands carboxylates : Doyle, M. P.; Winchester, W. R.; Hoorn, J. A. A.; Lynch, V.; Simonsen, S. H.; Ghosh, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9968-9978.

L'utilisation du complexe **131** dans les réactions d'insertion avec les cycloalcanes n'a toutefois pas permis d'améliorer les rendements isolés par rapport au $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (**67**) (Tableau 16). De plus, il faut noter que de meilleurs résultats sont obtenus lorsque le complexe **131** est utilisé dans le DCM plutôt que le TCE.

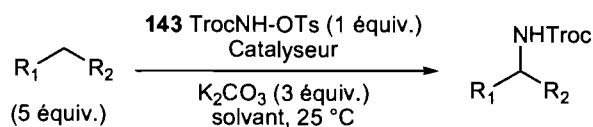
Tableau 16: Utilisation du $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**131**) avec des cycloalcanes

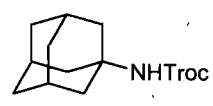
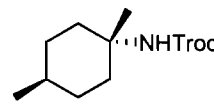
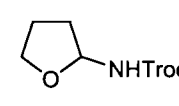


| Entrée | Catalyseur | Solvant | Rendement isolé |
|--------|---|---------|-----------------|
| 1 | 67 $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ | TCE | 85% |
| 2 | 131 $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ | TCE | 63% |
| 3 | 131 $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ | DCM | 80% |

La régiosélectivité accrue du complexe **131** a ensuite été mise à profit avec divers substrats possédant des liens C-H non-équivalents (Schéma 37).

Schéma 37: Insertions intermoléculaires de substrats possédant des liens C-H non-équivalents



| |  151 |  153 |  154 |
|---|---|--|---|
| 67 $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (6 mol%) TCE (0.5 M) | 39% (3:1) ^a | 45% (2:1) ^a | 68% |
| 131 $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (5 mol%) DCM (0.5 M) | 58% (12:1) ^a | 64% (9:1) ^a | 84% |

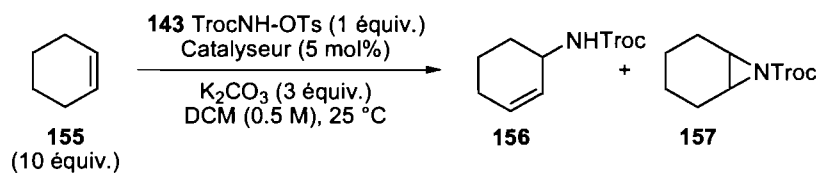
^a Rendement isolé du produit majoritaire et ratio des produits d'insertion aux positions tertiaires et secondaires entre parenthèses.

L'emploi du dimère de rhodium **131** a permis de quadrupler la sélectivité d'insertion au site tertiaire versus secondaire de l'adamantane et du *cis*-1,4-diméthyle cyclohexane. Les amines tertiaires correspondantes ont donc pu être isolées avec des

rendements supérieurs par rapport aux réactions conduites avec le complexe **67**. De plus, le produit d'insertion sur le tétrahydrofurane **154** a pu être isolé avec un bon rendement, le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**131**) favorisant l'insertion à la position 2.

Les positions allyliques sont connues pour être activées pour ce genre de réaction. Cependant, l'espèce nitrène peut aussi réagir avec l'insaturation pour former l'aziridine correspondante.^{58b} La chimiosélectivité de la réaction d'insertion intermoléculaire a donc été étudiée avec un substrat contenant une insaturation.¹³⁶ Pour ce faire, le cyclohexène a été utilisé comme substrat d'insertion (Tableau 17).

Tableau 17: Étude de la chimiosélectivité de la réaction intermoléculaire avec le cyclohexène



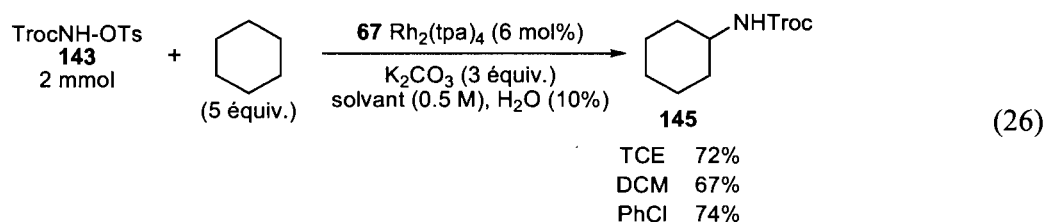
| Entrée | Catalyseur | Ratio 156:157 |
|--------|---|----------------------|
| 1 | 67 $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ | 1:1 |
| 2 | 17 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ | 3:1 |
| 3 | 60 $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$ | 3:1 |
| 4 | 130 $\text{Rh}_2[(S)\text{-mepy}]_4$ | --- |
| 5 | 131 $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ | 1:1 |

Le catalyseur majoritairement utilisé dans ce projet, le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (**67**), n'a aucunement été chimiosélectif dans la réaction avec le cyclohexène et les produits d'insertion et d'aziridination ont été formés en quantités égales. Les complexes **17** et **60** se sont avérés être légèrement plus sélectifs générant l'amine allylique en excès (Tableau 17, entrées 2 et 3). Le $\text{Rh}_2[(S)\text{-mepy}]_4$ (**130**) s'est encore une fois montré inactif ne formant aucun des produits (entrée 4). Contrairement aux autres situations, le complexe **131** n'a pas été en mesure d'améliorer les résultats, produisant l'amine allylique et l'aziridine dans un ratio de 1 : 1. Ces quelques essais ont démontré que la

¹³⁶ Quelques méthodes sont connues pour former l'amine allylique de façon sélective (voir les références 62b, 67, 68a).

réaction d'insertion intermoléculaire avec des nitrènes métalliques dérivés de *N*-tosyloxycarbamates et des cycloalcènes n'atteint pas un degré de chimiosélectivité utile ce qui limite son usage aux substrats ne possédant pas d'insaturations.

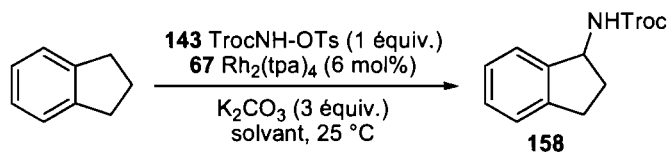
L'optimisation de la méthode intermoléculaire a été réalisée sur une échelle de 0.5 mmol. Le protocole développé précédemment pour les réactions intramoléculaires de plus de 1 mmol a aussi pu être appliqué à la version intermoléculaire de la réaction. Ainsi l'addition lente du carbonate de potassium, sous forme d'une solution aqueuse, au milieu réactionnel a permis l'obtention de l'amine désirée avec toutefois une légère baisse d'efficacité (équation 26).



3.2.2 Réaction avec des substrats de type aromatique

Les conditions décrites jusqu'à maintenant ont ensuite été appliquées à des substrats de type aromatique dans des réactions d'insertion intermoléculaire avec le *N*-tosyloxycarbamate de 2,2,2-trichloroéthyle (**143**). Une courte optimisation a été réalisée avec ce type de substrats. Nous avons remarqué que la stœchiométrie du substrat et la concentration du milieu réactionnel avaient la même influence sur la réaction avec l'indane qu'avec le cyclohexane. En effet, lorsque la concentration du milieu est 5 fois plus importante, la quantité de substrat peut passer de 10 à 5 équivalents sans perte de rendement (Tableau 18, entrées 1 et 2). Contrairement à la réaction avec le cyclohexane, l'emploi du TCE comme solvant n'a apporté aucune amélioration à ces résultats. Cependant, la solubilité du carbamate **143**, du complexe **67** et du carbonate de potassium dans l'indane est suffisante pour que l'usage de solvants ne soit pas requis et des rendements similaires sont obtenus (entrées 2, 3 et 5). L'insertion intermoléculaire d'un nitrène dérivé d'un tosyloxycarbamate dans un lien C-H benzylique se fait donc en l'absence de solvant.

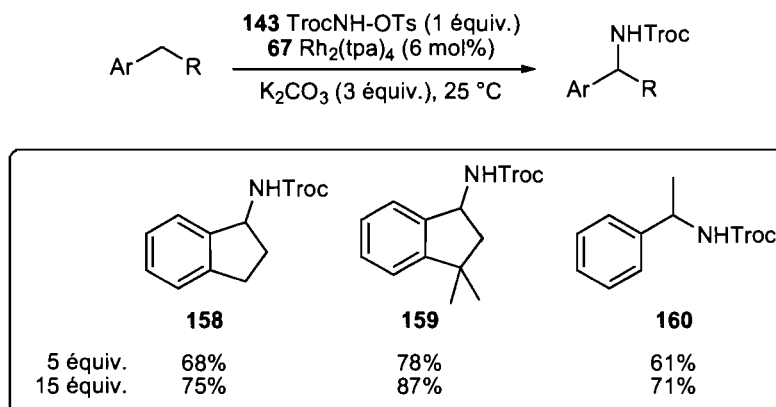
Tableau 18: Optimisation des conditions réactionnelles pour l'insertion intermoléculaire avec des substrats aromatiques



| Entrée | Indane | Solvant | Rendement isolé |
|--------|-----------|------------|-----------------|
| 1 | 10 équiv. | DCM (0.1M) | 64% |
| 2 | 5 équiv. | DCM (0.5M) | 67% |
| 3 | 5 équiv. | TCE (0.5M) | 64% |
| 4 | 15 équiv. | --- | 75% |
| 5 | 5 équiv. | --- | 68% |

Diverses amines benzyliques ont ensuite été préparées par cette approche. De meilleurs résultats ont été obtenus lorsque 15 équivalents du composé aromatique étaient mis en réaction mais les amines benzyliques ont pu être isolées avec de bons rendements en utilisant seulement 5 équivalents (Schémas 38 et 39). Ces dernières réactions sont cependant très hétérogènes.

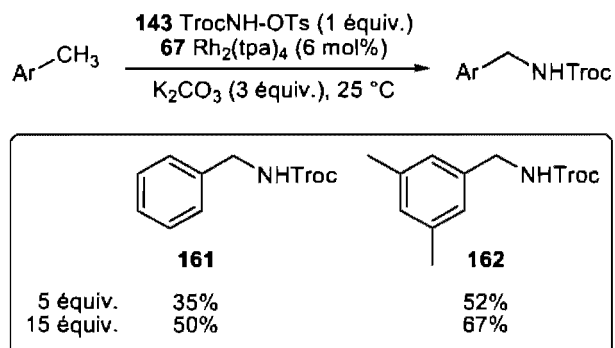
Schéma 38: Insertions intermoléculaires avec des composés aromatiques



Les positions benzyliques secondaires sont connues pour être particulièrement activées pour ce type de transformation. L'insertion dans un lien C-H à ces sites a donc été efficacement réalisée menant aux amines correspondantes avec de bons

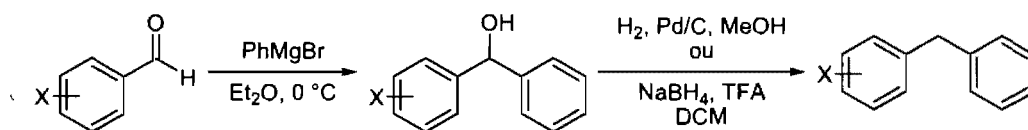
rendements (Schéma 38).¹³⁷ Par contre, l'insertion d'un nitrène métallique est généralement plus ardue sur des positions benzyliques primaires.¹³⁸ Celles-ci ont pourtant été assez réactives pour être fonctionnalisées et les amines **161** et **162** ont été obtenues avec des rendements respectifs de 50% et 67% (Schéma 39).

Schéma 39: Insertions intermoléculaires dans un lien C-H benzylique primaire



Les benzhydrylamines sont une classe importante de composés qui possèdent différentes propriétés pharmacologiques incluant une activité anticonvulsion.¹³⁹ Il est possible d'accéder facilement à ces composés par insertion dans le lien C-H benzylique du diphenylméthane correspondant.^{63,67a,68} Ces derniers peuvent être obtenus par réduction ou hydrogénation du diphenylméthanol correspondant, lui-même obtenu par réaction d'un réactif de Grignard aromatique avec un benzaldéhyde substitué (Schéma 40). Cependant, un bon nombre de ces substrats sont disponibles commercialement.

Schéma 40: Préparation de diphenylméthanes substitués



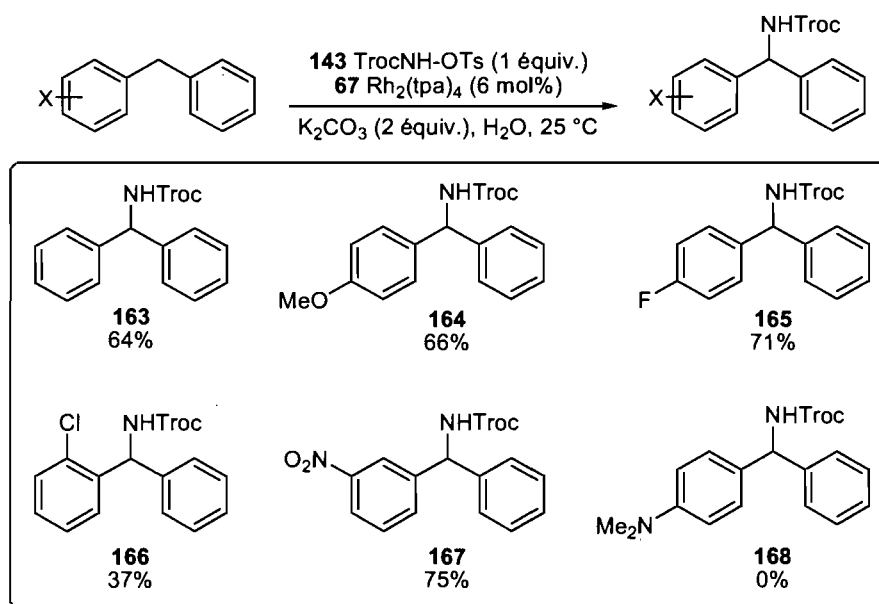
¹³⁷ Le diméthyle indane a été préparé par réaction de Friedel-Craft sur le 4-phényl-2-méthylbutan-2-ol. Voir l'annexe B pour les détails expérimentaux.

¹³⁸ Pour des exemples, voir les références 58b, 63, 64, 69a.

¹³⁹ (a) Bishop, M. J.; McNutt, R. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1311-1314. (b) Spencer, C.; Faulds, D.; Fitton, A. *Drug & Aging* **1993**, *3*, 556-584. (c) Sakurai, S.; Ogawa, N.; Suzuki, T.; Kato, K.; Ohashi, S.; Yasuda, S.; Kato, H.; Ito, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 765-777.

Ces substrats sont relativement plus denses et huileux que les autres composés aromatiques utilisés jusqu'à maintenant. Les réactions ont tout de même pu être conduites sans solvant mais l'ajout d'eau s'est avéré nécessaire pour solubiliser les sels et permettre une meilleure agitation du mélange réactionnel. Une courte optimisation des conditions réactionnelles pour ce type de substrat a permis de déterminer que l'ajout d'une solution quasi-saturée de carbonate de potassium aux autres réactifs combinés produisait l'amine benzylique avec de bons rendements (Schéma 41). Mener la réaction dans un solvant ou à température plus élevée n'a pas permis d'améliorer davantage les résultats obtenus.

Schéma 41: Formation de benzhydrylamines par insertion intermoléculaire dans un lien C-H



Sur ce type de substrats, la substitution en position *p* ou *m* par un groupement électroattracteur ou électrodonneur n'affecte pas la réaction puisque les amines **163** à **165** et **167** ont pu être isolées avec de bons rendements variant de 64 à 75%. Par contre, l'encombrement stérique créé par une *o*-substitution semble avoir un impact négatif sur l'amination de liens C-H et un rendement inférieur a été obtenu pour l'amine **166**. De plus, la tolérance aux groupements fonctionnels de cette réaction est assez large. Les substituents aromatiques tels que le groupement nitro, méthoxy ou un

halogène ne nuisent pas à la réaction. Pourtant, le groupement amino semble inhiber la réactivité du catalyseur puisqu'aucune trace de l'amine **168** n'a pu être observée. Lors de l'addition du 4-(*N,N*-diméthyle-amino)diphénylméthane à une solution de $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (**67**), la couleur du mélange est rapidement passée du vert foncé au violet, suggérant une coordination du groupe amino sur le site actif du catalyseur, ce qui inhiberait toute réactivité.

Il est important de mentionner que l'amine **164** est le produit principal obtenu par la réaction d'amination mais qu'elle était accompagnée d'autres produits d'insertion (Figure 16).

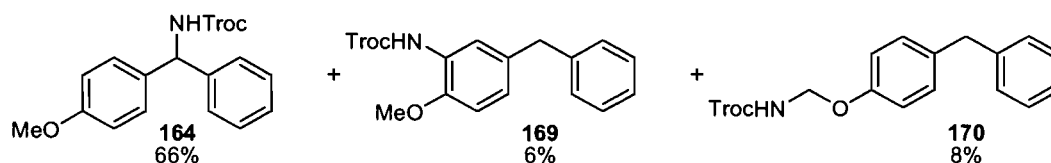
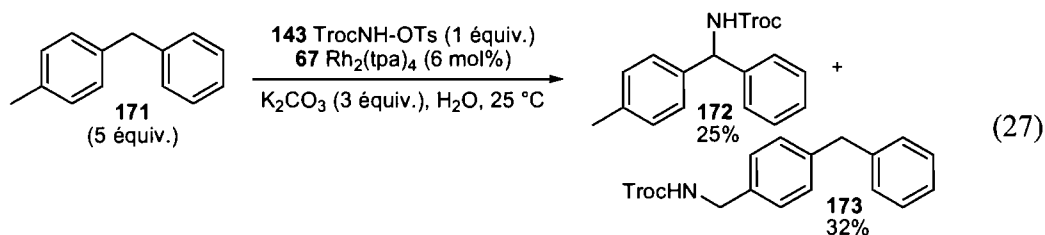


Figure 16: Distribution des produits obtenus par réaction avec le 4-méthoxydiphénylméthane

Puisque les positions adjacentes aux hétéroatomes sont activées pour la réaction d'insertion, la formation du produit **170** obtenu par insertion d'un lien C-H primaire était prévisible. Cependant, il semble que la présence du groupement méthoxy soit capable de diriger la réaction du nitrène métallique autrement puisque l'amine **169**, dérivée d'une insertion à une position aromatique voisine du substituant, est la seule de ce type qu'on ait pu observer.

La régiosélectivité de l'insertion a aussi été problématique lors de la réaction avec le 4-méthoxydiphénylméthane (équation 27). Dans ce cas, le produit d'insertion à la position primaire (**173**) était majoritaire par rapport à la benzhydrylamine **172**. Cette régiosélectivité inattendue pourrait être due à la disponibilité des liens C-H benzyliques puisque dans ce cas, la position primaire se trouve significativement moins encombrée que la position secondaire.

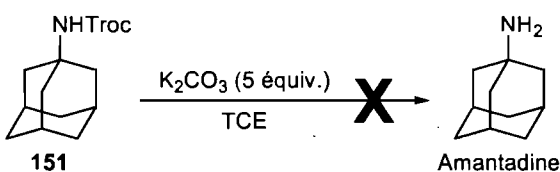


L'emploi de $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ n'a fait qu'augmenter la proportion du produit **173**.

3.3 Déprotection

La réaction d'insertion intermoléculaire de liens C-H avec des nitrènes métalliques dérivés de *N*-tosyloxycarbamates permet donc de former des amines protégées par un groupement Troc.¹⁴⁰ Celui-ci est reconnu pour pouvoir être clivé sous différentes conditions réactionnelles afin de générer l'amine libre.¹³² Puisque notre réaction a lieu en présence de carbonate de potassium et dans un solvant chloré, nous avons d'abord étudié ce type de conditions basiques pour la déprotection. L'adamantanamine **151** a donc été mise en réaction dans le TCE, en présence de K_2CO_3 et divers additifs susceptibles de cliver le groupement protecteur (Tableau 19).

Tableau 19: Essais pour la déprotection en milieu basique



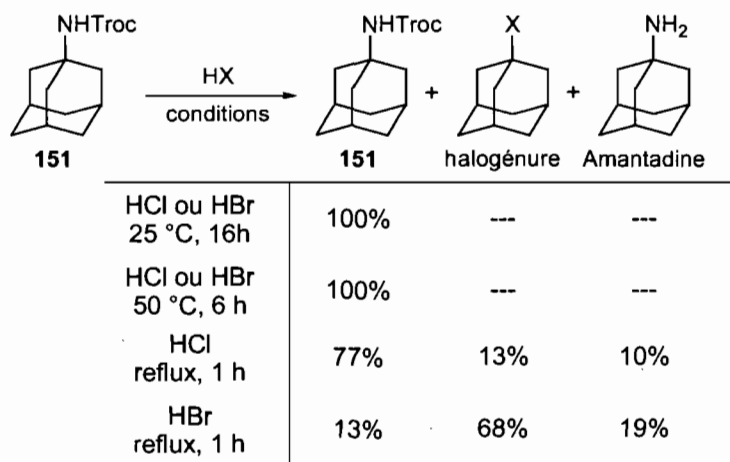
| Entrée | Additif | Conditions | Résultat |
|--------|------------------|-------------|----------------------|
| 1 | H ₂ O | 75 °C, 16 h | Produit de départ |
| 2 | LiOH | t.p., 16 h | Produit de départ |
| 3 | MeOH | 50 °C, 3h | Carbamate méthylique |

En présence de méthanol, le trichloroéthylcarbamate a été transformé en carbamate méthylique (entrée 3) mais aucune des conditions réactionnelles basiques testées n'a

¹⁴⁰ Lebel, H.; Huard, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 639-642.

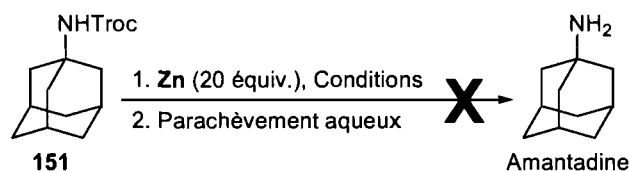
permis d'obtenir l'amine libre désirée. Des conditions acides ont ensuite été évaluées pour la déprotection (Schéma 42).

Schéma 42: Essais pour la déprotection en milieu acide



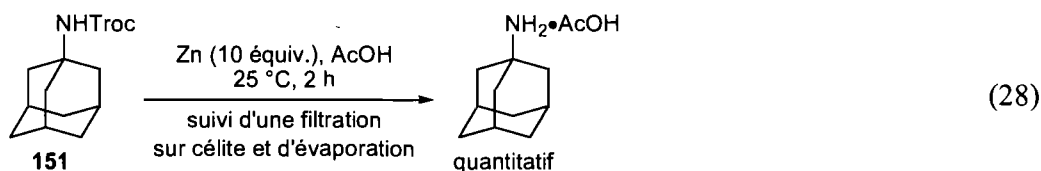
Dans un milieu acide, les conditions plutôt douces n'ont eut aucun effet sur le produit de départ qui a pu être récupéré. Des conditions réactionnelles assez rudes (HCl ou HBr à reflux pendant 1 heure) se sont avérées nécessaires afin de pouvoir observer l'amine libre. Dans ces cas, le produit désiré était cependant accompagné d'une importante quantité du bromo- ou chloroadamantane généré *via* la formation du carbocation. Nous nous sommes donc tournés vers une méthode plus douce faisant usage de zinc et connue pour cliver sélectivement le groupe Troc (Tableau 20). Tel que généralement rapporté pour ce type de déprotection, le zinc a été utilisé dans une solution tamponnée de THF ou dans l'acide acétique à la température ambiante.¹⁴¹ Dans ces cas, seulement une très petite quantité de produit a pu être extraite par des lavages avec des solvants organiques et la majeure partie du produit (déprotégé ou non) n'a pu être séparée du mélange réactionnel.

¹⁴¹ Windholz, T. B.; Johnston, D. B. R. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 2555-2557.

Tableau 20: Essais pour la déprotection en présence de 20 équivalents de zinc

| Entr\u00e9e | Conditions | Additif |
|-------------|------------------|--|
| 1 | THF, 25 \u00b0C | NH ₄ OAc |
| 2 | THF, 25 \u00b0C | NaH ₂ PO ₄ / Na ₂ HPO ₄ |
| 3 | THF, 25 \u00b0C | AcOH |
| 4 | AcOH, 25 \u00b0C | AcOH |
| 5 | MeOH, \u0394 | --- |

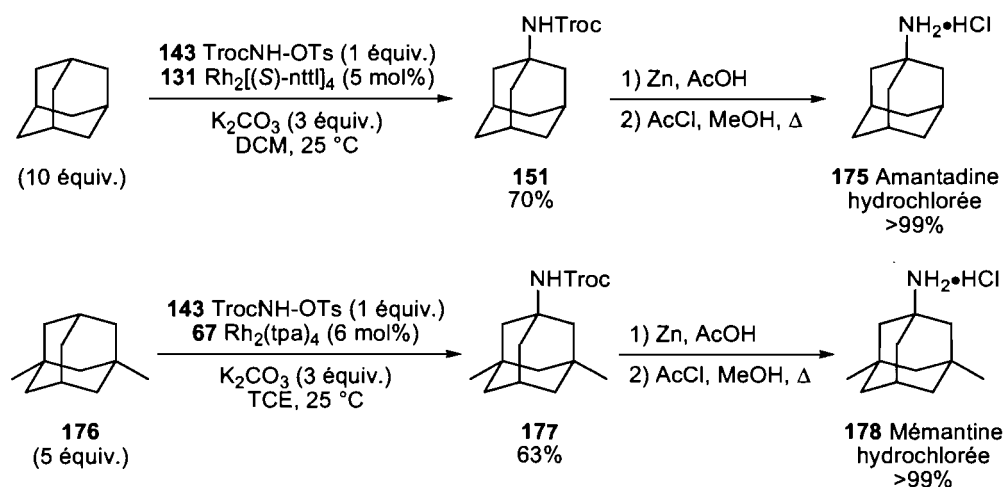
Lorsque l'amine prot\u00e9g\u00e9e et le zinc ont \u00e9t\u00e9 chauff\u00e9s dans le m\u00e9thanol (entr\u00e9e 5), une tr\u00e8s faible proportion du produit a encore une fois \u00e9t\u00e9 r\u00e9cup\u00e9r\u00e9e et aucune trace du carbamate m\u00e9thylique n'a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e suite aux extractions, ce qui sugg\u00e8re que la d\u00e9protection avait bien lieu mais que l'amine libre form\u00e9e n'\u00e9tait tout simplement pas isol\u00e9e. Le protocole a donc \u00e9t\u00e9 modifi\u00e9 et lorsque l'amine prot\u00e9g\u00e9e **151** est agit\u00e9e dans l'acide ac\u00e9tique en pr\u00e9sence de 10 \u00e9quivalents de zinc pendant 2 heures \u00e0 la temp\u00e9rature ambiante, que le zinc est ensuite retir\u00e9 par filtration sur c\u00e9lite et que le milieu r\u00e9actionnel est concentr\u00e9, l'amine libre est le seul produit observable avec l'acide ac\u00e9tique restant (\u00e9quation 28).



L'amine hydrochlor\u00e9e peut ensuite \u00eatre form\u00e9e ce qui permet d'isoler l'amine avec une bonne puret\u00e9 et un rendement quantitatif. Ainsi, l'amantadine hydrochlor\u00e9e (**175**), exploit\u00e9e pour son activit\u00e9 antivirale, peut \u00eatre obtenue avec un rendement de 70% \u00e0 partir de l'adamantane par insertion dans un lien C-H tertiaire suivie du clivage du groupement Troc dans ces conditions (Sch\u00e9ma 43). En employant la m\u00eame

séquence, la mémantine hydrochlorée (**178**), utilisée pour traiter la maladie d'Alzheimer,¹⁴² peut être obtenue avec un rendement de 63% à partir du diméthyladamantane **176**.

Schéma 43: Synthèse de la mémantine et de l'amantadine hydrochlorées par insertion de nitrènes dans un lien C-H



3.4 Conclusion

Nous avons donc mis au point une méthode d'insertion intermoléculaire de lien C-H avec un nitrène métallique dont la source est un *N*-tosyloxycarbamate. La transformation procède de façon efficace sous des conditions réactionnelles douces mais requiert un excès de substrat (minimum 5 équivalents). Il s'agit du premier procédé intermoléculaire catalytique d'amination de liens C-H avec des nitrènes dérivés de carbamates.

La réaction d'insertion intermoléculaire est efficace avec des substrats de type alcane qui sont peu activés pour ce genre de transformations. Une certaine régiosélectivité peut être atteinte parmi les positions non-équivalentes selon le dimère de rhodium utilisé. Il a cependant été démontré que la réaction d'insertion intermoléculaire avec des cycloalcènes n'atteint pas un degré de chimiosélectivité utile en synthèse, ce qui

¹⁴² (a) Madhra, M. K.; Sharma, M.; Khanduri, C. H. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 922-923. (b) Reddy, J. M.; Prasad, G.; Raju, V.; Ravikumar, M.; Himabindu, V.; Reddy, G. M. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 268-269.

limite son usage aux substrats ne possédant pas d'insaturations. La position benzylique des substrats aromatiques peut aussi être efficacement fonctionnalisée et ces réactions ne requièrent pas de solvant. De plus, cette nouvelle méthode tolère une importante gamme de groupements fonctionnels de nature électronique variée tels que les halogénures et les groupements nitro ou méthoxy. La fonction amine n'est cependant pas compatible avec cette transformation puisqu'elle inhibe la réactivité du catalyseur en se complexant au site actif.

Cette nouvelle méthode permet donc la formation efficace et sélective de diverses amines substituées par un groupement Troc. Contrairement aux autres sources de nitrènes utilisées pour ce type de transformations, l'amine libre peut facilement être obtenue par déprotection avec du zinc. En effet, la quasi-totalité des autres sources de nitrènes mène à des amines protégées par un groupement tosyloxy ou nosyloxy qui requiert des conditions beaucoup plus difficiles pour la déprotection. Ainsi, cette nouvelle méthodologie permet non seulement de former des amines comportant des groupements fonctionnels variés, elle permet aussi l'obtention de l'amine libre sous des conditions douces tolérées par la plupart des groupements fonctionnels.

Les résultats obtenus au cours de ce travail sont comparables à ceux rapportés pour les autres méthodes qui font usage de réactifs iodés dérivés de sulfonamines. D'ailleurs, l'utilité synthétique de ce procédé a été mise en évidence par la préparation d'une famille de benzhydrylamines, de l'amantadine et de la mémantine hydrochlorée, ayant toutes des propriétés pharmacologiques.

De façon générale, bien que les substrats utilisés dans ce type de réactions demeurent jusqu'à maintenant relativement simples et que beaucoup de travail reste à faire dans ce domaine, la réaction d'insertion intermoléculaire de nitrènes dans des liens C-H a un avenir brillant en synthèse organique.

Chapitre 4

Développement de la version énantiosélective de la méthode d'amination

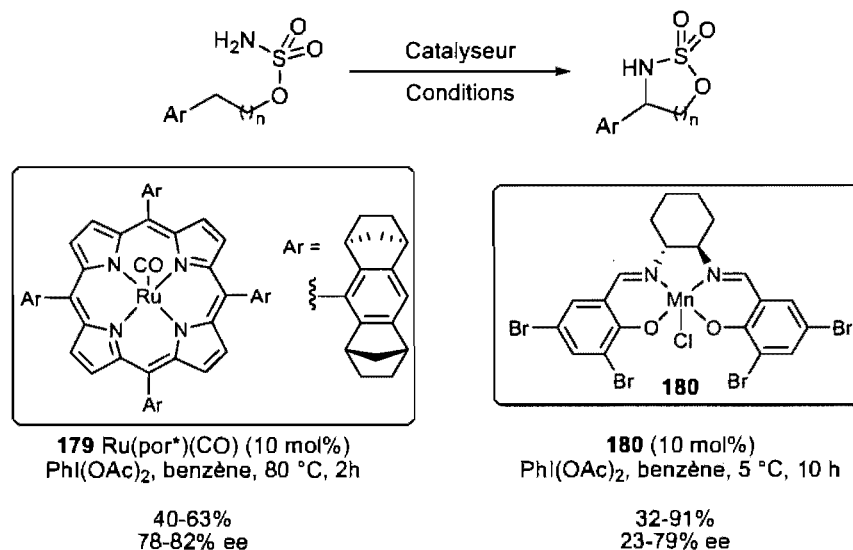
Il est maintenant bien connu que la réaction d'insertion d'un nitrène métallique dans un lien C-H est stéréospécifique et permet la formation d'amines tertiaires chirales par insertion dans un centre chiral enrichi.^{58b, 60, 69a, 81, 82, 88, 129a} L'accès à des β - ou γ -aminoalcools secondaires chiraux est également possible puisque la réaction intramoléculaire peut atteindre un degré élevé de diastéréosélectivité.^{80a,81,84} Dans ces cas, la source de chiralité est présente en quantité stœchiométrique dans la réaction. Logiquement, notre objectif suivant est de mettre au point une méthode énantiosélective dont la seule source de chiralité serait le complexe métallique présent en quantité catalytique. Les versions chirales des systèmes catalytiques connus pour la réaction d'insertion dans un lien C-H ont donc été testées et quelques méthodes d'aminations énantiosélectives en ont résulté. Des complexes métalliques avec des ligands de type porphyrine ou Salen et des dimères de rhodium sont les trois types de systèmes catalytiques utilisés. Dans la quasi-totalité des cas, les nitrènes métalliques sont formés à partir d'iminoiodinanes.

4.1 Insertions intramoléculaires et énantiosélectives de nitrènes métalliques dans un lien C-H

D'un point de vue global, le groupe de Che a apporté une contribution remarquable au domaine des insertions de nitrènes métalliques dans un lien C-H.¹⁴³ Il a d'ailleurs été l'un des pionniers dans le développement de méthodes énantiosélectives en synthétisant une porphyrine chirale pouvant être utilisée conjointement avec du ruthénium (**179**) dans les réactions d'aminations intramoléculaires avec des dérivés sulfamates (Schéma 44).⁸⁰

¹⁴³ (a) Liang, J. L.; Yu, X. Q.; Che, C. M. *Chem. Commun.* **2002**, 124-125. (b) Zhou, X. G.; Yu, X. Q.; Huang, J. S.; Che, C. M. *Chem. Commun.* **1999**, 2377-2378. (c) Lin, X. F.; Zhao, C. Y.; Che, C. M.; Ke, Z. F.; Phillips, D. L. *Chemistry-an Asian Journal* **2007**, 2, 1101-1108. (d) Lin, X.; Che, C. M.; Phillips, D. L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 529-537. (e) Thu, H. Y.; Yu, W. Y.; Che, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9048-9049. (f) Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Chan, P. W. H.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4507-4510. (g) Zhang, J.; Chan, P. W. H.; Che, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5403-5408. Voir aussi les références 50b, 51, 67a, 68, 70a, 70b, 71, 80a, 80b, 95.

Schéma 44: Insertions intramoléculaires et énantiosélectives de sulfamates catalysées par un complexe de ruthénium-porphyrine ou manganèse-Salen



Cette méthode d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H permet de former des hétérocycles à cinq ou six membres avec des rendements acceptables et de bons excès énantiomériques. Che a aussi rapporté que les complexes métalliques avec des ligands de type Salen tel le complexe de manganèse **180**, sont aptes à catalyser la réaction d'amination énantiosélective (Schéma 44).^{143g} Les résultats obtenus avec ce système pour la réaction intramoléculaire sont toutefois modestes et n'atteignent généralement pas le degré d'efficacité et de stéréocontrôle observé avec le système de porphyrine.

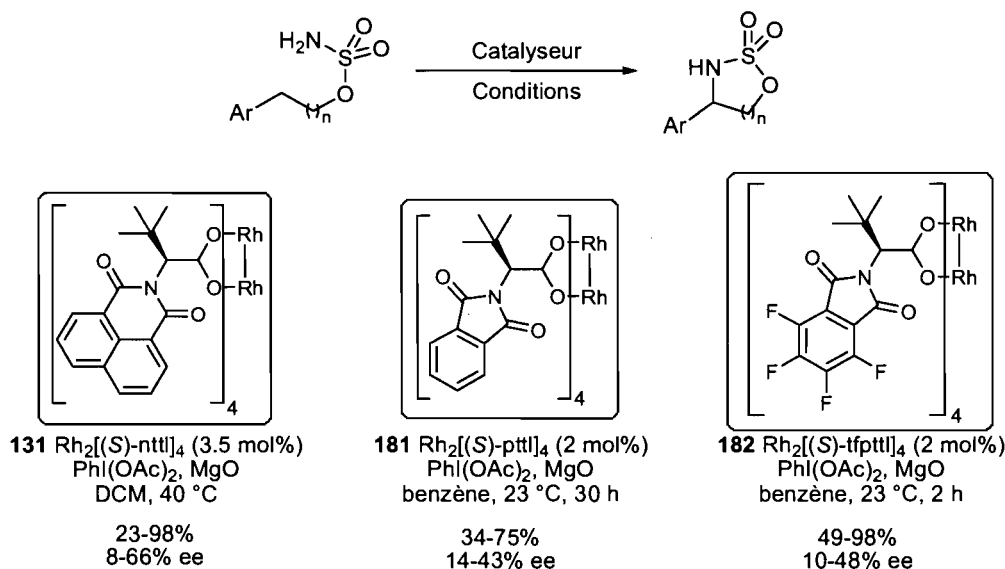
Les exemples d'utilisation de dimères de rhodium chiraux sont nombreux dans la littérature puisqu'ils sont fréquemment employés dans les réactions de cyclopropanation,¹⁴⁴ d'aziridination,^{144f,145} d'insertion dans des liens C-H avec des

¹⁴⁴ (a) Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919-939. (b) Lebel, H.; Marcoux, J. F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050.

¹⁴⁵ (a) Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Chan, P. W. H.; Che, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5917-5920. (bdans) Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Chan, P. W. H.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4507-4510.

carbènes¹⁴⁶ ou de réarrangement d'ylures.¹⁴⁷ Un bon nombre d'entre eux ont également été testés par les groupes de Müller et Hashimoto pour la réaction intramoléculaire d'amination de liens C-H avec des nitrènes métalliques dérivés de sulfamates. Ils ont mis à l'essai différents dimères de rhodium chiraux surtout dérivés d'acides aminés protégés. Dans ces cas, les meilleurs résultats ont été obtenus avec des catalyseurs dérivés de la *t*-leucine protégée par différents groupements: le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**131**),¹⁴⁸ le $\text{Rh}_2[(S)\text{-pttl}]_4$ (**181**)¹⁴⁹ et le $\text{Rh}_2[(S)\text{-tfpttl}]_4$ (**182**) (Schéma 45).

Schéma 45: Insertions dans un lien C-H intramoléculaires et énantiosélectives de sulfamates catalysées par un dimère de rhodium



La présence d'éléments électroattracteurs tels que les atomes de fluor sur les ligands semble augmenter l'activité du catalyseur et fournir de meilleurs rendements isolés. Le groupement encombré à la position chirale du ligand (*t*-butyle) est quant à lui, probablement impliqué dans la stéréosélectivité de la réaction. De façon générale, ces

¹⁴⁶ (a) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. *J. Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861-2904. (b) Doyle, M. P. *Topics in Organometallic Chemistry* **2004**, *13*, 203-222. (c) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 47-55. (d) Doyle, M. P.; Hu, W. *Chimica Oggi* **2003**, *21*, 54-55.

¹⁴⁷ (a) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Nitrogen, Oxygen and Sulfur Ylide Chemistry* **2002**, 141-153. (b) Kitagaki, S.; Hashimoto, S. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **2001**, *59*, 1157-1169.

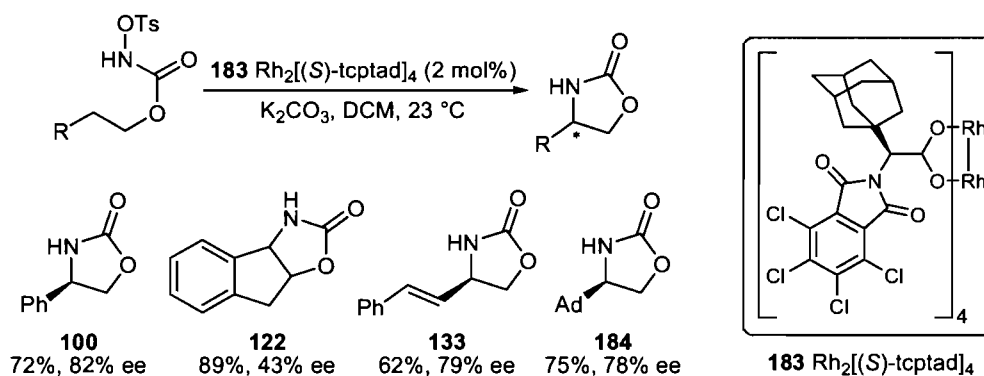
¹⁴⁸ (a) Fruit, C.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1607-1615. (b) Fruit, C.; Müller, P. *Tetrahedron-Asymmetry* **2004**, *15*, 1019-1026.

¹⁴⁹ Yamawaki, M.; Kitagaki, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Heterocycles* **2006**, *69*, 527-537.

systemes catalytiques ont permis d'isoler les heterocycles correspondants avec de bons rendements mais l'enantioselectivite de la reaction demeure modeste (Schéma 45).

Un dimere de rhodium chiral derive de l'adamantyle glycine (**183**) a ete synthetise dans les laboratoires du professeur Davies. Ce nouveau complexe metallique tend a ameliorer la stereoselectivite de la reaction d'insertion de carbenes dans des liens C-H.¹⁵⁰ Il a donc ete teste dans les reactions d'amination et a permis a ce meme groupe de rapporter la premiere et la seule methode enantioselective d'insertion intramolculaire dans un lien C-H a partir de derives carbamates (Schéma 46).¹⁵¹

Schéma 46: Insertions dans un lien C-H intramoléculaires et énantiosélectives de carbamates catalysées par un dimère de rhodium



Dans cette méthode, les auteurs ont choisi de générer les nitrenes métalliques à partir de *N*-tosyloxycarbamates sous les conditions réactionnelles décrites dans le présent ouvrage. Les oxazolidinones correspondants ont été isolés avec de bons rendements et des excès énantiomériques comparables aux meilleurs résultats obtenus avec les dérivés sulfamates (près de 80% ee). Dans ce cas-ci, une des raisons ayant pu pousser les auteurs à utiliser les *N*-tosyloxycarbamates, est que la réaction ne nécessite pas de chauffage comme c'est le cas pour la même transformation à partir d'iminoiodinanes (~40 °C). Puisque la formation d'oxazolidinones chirales à partir de *N*-

¹⁵⁰ Reddy, R. P.; Lee, G. H.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3437-3440.

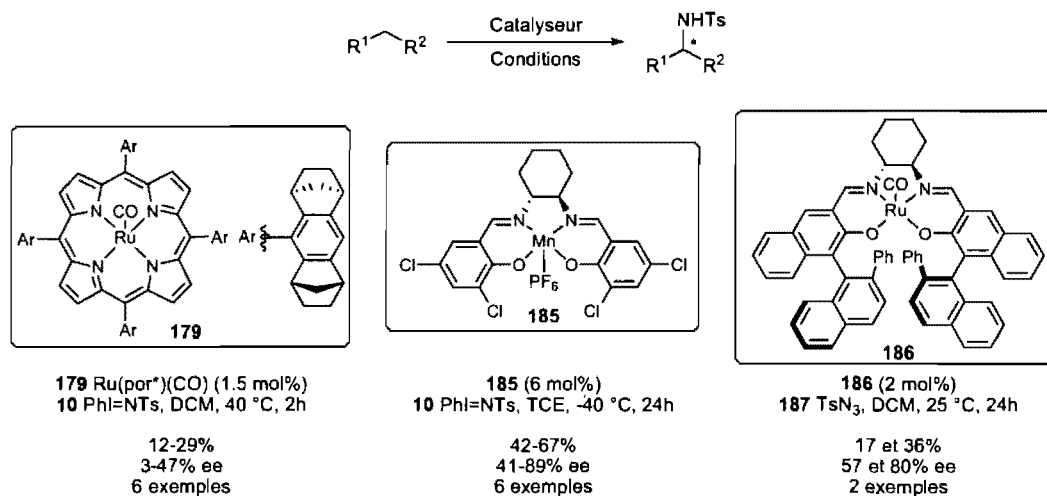
¹⁵¹ Reddy, R. P.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5013-5016.

tosyloxycarbamates a été étudiée par le groupe de Davies, nous ne nous pencherons pas davantage sur cette transformation.

4.2 Insertions intermoléculaires et énantiosélectives de nitrènes métalliques dans un lien C-H

Les méthodes intermoléculaires énantiosélectives d'insertion de nitrènes dans un lien C-H emploient les mêmes types de systèmes catalytiques que pour les versions intramoléculaires. En effet, les complexes chiraux de ruthénium-porphyrine et manganèse-Salen ont également été utilisés dans les réactions d'aminations intermoléculaires. L'utilisation du système de porphyrine chirale **179** développé par Che, n'a toutefois pas permis d'atteindre un niveau d'efficacité et d'énantiosélectivité comparable à celui observé en version intramoléculaire.⁸⁰ Les amines benzyliques tosylées ont alors été isolées avec des rendements et excès énantiomériques relativement faibles (Schéma 47).^{51, 70a}

Schéma 47: Insertions C-H intermoléculaires et énantiosélectives catalysées par un complexe de ruthénium-porphyrine ou manganèse-Salen



Le groupe de Katsuki a démontré que le complexe de manganèse-Salen **185** pouvait aussi catalyser la réaction d'amination intermoléculaire.¹⁵² Ce système catalytique s'est avéré relativement efficace et stéréosélectif et les amines tosylées benzyliques

¹⁵² Kohmura, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3339-3342.

ou allyliques énantiorenrichies ont pu être isolées avec de bons rendements (Schéma 47).

Une seconde méthode d'insertion intermoléculaire énantiosélective dans un lien C-H a été rapportée par le même groupe de recherche. Celle-ci est catalysée par un complexe de ruthénium avec un ligand de type Salen (**186**) (Schéma 47).¹⁵³ Parmi les procédés d'insertions intermoléculaires dans des liens C-H avec un nitrène métallique, celui-ci est particulier puisqu'il emploie un azoture comme source de nitrènes. En effet, les nitrènes métalliques ont alors été formés par dégradation de l'azoture de *p*-toluènesulfonyle (**187**). Cependant, de faibles conversions ont été observées et la méthode n'est pas générale puisque seulement deux exemples d'amines allyliques chirales ont été obtenus par ce procédé.

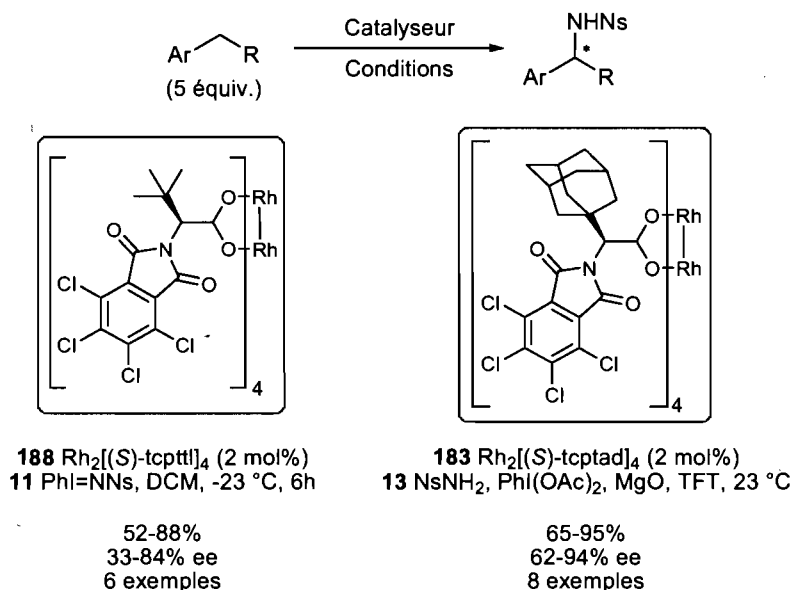
Les dimères de rhodium ont également été mis à contribution pour le développement de méthodes d'insertions intermoléculaires stéréosélectives. Deux procédés ont ainsi été développés faisant usage d'iminoiodinanes dérivés de la nosylamine (**13**) comme source de nitrènes (Schéma 48).

Parmi les dimères de rhodium chiraux qui ont été testés en 2002 par le groupe de Hashimoto, le $\text{Rh}_2[(S)\text{-tcpttl}]_4$ (**188**), dérivé de la *t*-leucine, constituait le catalyseur optimal pour cette transformation.¹⁵⁴ Les amines benzyliques chirales nosylées avaient alors pu être formées avec un degré d'efficacité et d'énantiosélectivité supérieur aux autres méthodes existantes.

¹⁵³ Omura, K.; Murakami, M.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2003**, 32, 354-355.

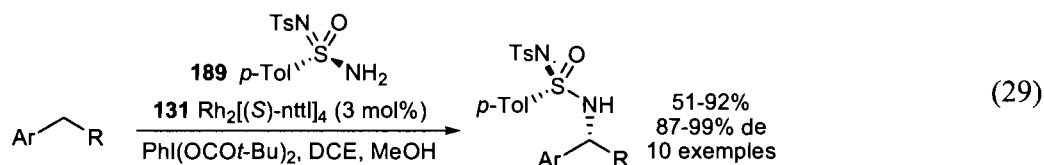
¹⁵⁴ Yamawaki, M.; Tsutsui, H.; Kitagaki, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9561-9564.

Schéma 48: Insertions dans un lien C-H intermoléculaires et énantiosélectives catalysées par un dimère de rhodium

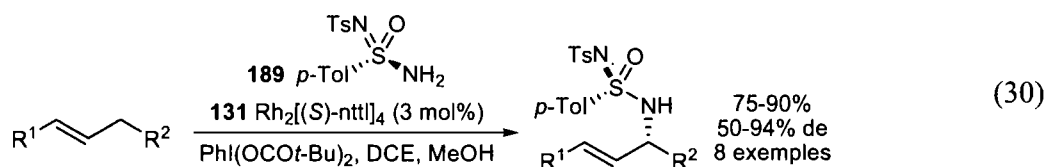


Quelques années plus tard, le catalyseur développé par le groupe de Davies (**183**) a permis d'améliorer davantage ces résultats (Schéma 48).¹⁵¹ Cette dernière méthode d'insertion intermoléculaire dans un lien C-H est jusqu'à maintenant celle qui permet d'atteindre le meilleur niveau d'énantiocontrôle pour ce type de transformations.

Les dimères de rhodium chiraux ont aussi été mis à profit dans une méthode diastéréosélective d'insertion intermoléculaire dans un lien C-H. Cette dernière utilise le dérivé sulfonimidamide chiral **189** comme source de nitrènes conjointement avec le dimère de rhodium chiral **131** dérivé de la *t*-leucine.¹⁵⁵



¹⁵⁵ (a) Liang, C. G.; Robert-Pedlard, F.; Fruit, C.; Muller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4641-4644. (b) Liang, C.; Collet, F.; Robert-Peillard, F.; Muller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343-350.



Les amines benzyliques et allyliques obtenues par ce procédé ont généralement des excès diastéréomériques supérieurs à 90% (équations 29 et 30). Il s'agit de la méthode permettant de former des amines énantiorenrichies à partir d'hydrocarbures avec le meilleur degré de stéréoinduction. Cependant, le sulfonimidamide énantiorenrichi **189** doit être préparé et cette méthode fait non seulement usage de ce réactif chiral en quantité stœchiométrique, mais elle requiert aussi un catalyseur chiral.

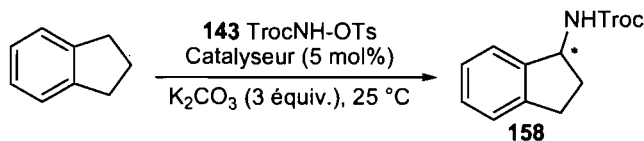
4.3 Développement d'une méthode intermoléculaire énantiosélective d'insertion de nitrènes métalliques dans un lien C-H à partir de *N*-tosyloxycarbamates

Avec ces résultats en tête, nous avons envisagé d'employer des dimères de rhodium chiraux dans la réaction intermoléculaire d'insertion dans un lien C-H avec des nitrènes métalliques dérivés de *N*-tosyloxycarbamates afin d'en développer une version énantiosélective. L'indane est un substrat idéal pour le développement d'une telle méthodologie puisqu'il possède deux positions benzyliques secondaires très activées pour ce type de transformations dont les deux substituents sont facilement différenciables. Il a d'ailleurs été utilisé pour optimiser la plupart des méthodes existantes et a généralement donné de bons résultats.

4.3.1 Étude de l'effet de solvant

Bien que la réaction intermoléculaire avec l'indane soit plus efficace lorsqu'elle est conduite sans solvant, nous avons tout de même cru bon d'étudier l'effet du solvant sur l'énantiosélectivité. Avant d'entreprendre une étude poussée quant à la nature du catalyseur optimal, nous avons donc testé quelques dimères de rhodium chiraux dans les conditions optimales, avec ou sans DCM (Tableau 21).¹⁵⁶

¹⁵⁶ Les structures des catalyseurs sont illustrées à la section suivante.

Tableau 21: Étude de l'effet du solvant sur l'énantiosélectivité de la réaction

| Entrée | Catalyseur | Sans solvant (15 équiv.) | DCM (10 équiv.) |
|--------|---|-----------------------------|--------------------|
| 1 | 130 Rh ₂ [(S)-mepy] ₄ | 24% ee | <5% ee |
| 2 | 190 Rh ₂ [(S)-mppim] ₄ | 35% ee | 30% ee |
| 3 | 191 Rh ₂ [(S)-dosp] ₄ | 12% ee | 6% ee |
| 4 | 192 Rh ₂ [(S)-ptpa] ₄ | 11% ee | 10% ee |
| 5 | 181 Rh ₂ [(S)-pttl] ₄ | 29% ee | 23% ee |

De façon générale, la présence du DCM dans les réactions d'insertion a un effet néfaste sur l'énantiosélectivité, dont l'intensité varie selon le complexe utilisé. Ni l'utilisation d'autres solvants tels que DCE ou TCE, ni l'ajout d'eau n'a permis d'améliorer ces résultats. L'étude portant sur la nature optimale du dimère de rhodium à utiliser sera donc conduite en l'absence de solvant. En étudiant les résultats du Tableau 21, nous pouvons observer que le degré d'énantiosélectivité de la réaction varie significativement selon les catalyseurs employés. Une analyse structurale approfondie portant sur ces complexes a donc été menée afin de déterminer le complexe optimal pour notre réaction d'amination intermoléculaire.

4.3.2 Optimisation du catalyseur

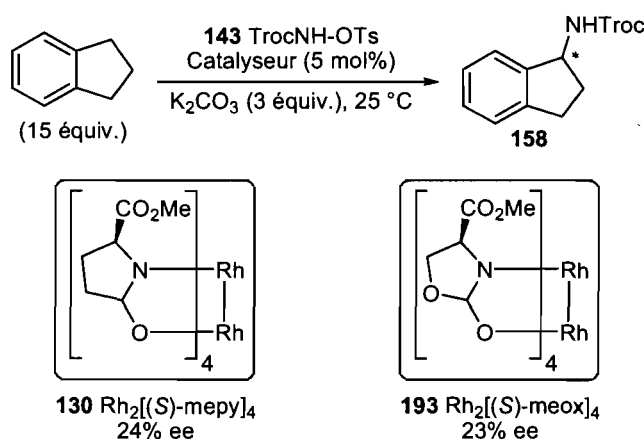
Les types de dimères de rhodium chiraux utilisés dans cette étude peuvent être divisés en trois grandes catégories selon leurs ligands : carboxamidates, carboxylates ou mixtes.

4.3.2.1 Dimères de rhodium dérivés de carboxamidates

Une famille relativement importante de dimères de rhodium chiraux dérivés de carboxamidates cycliques a été développée en grande partie par le groupe de

Doyle.¹⁵⁷ Contrairement aux carboxylates, ces ligands ne peuvent pas pivoter et leur structure cyclique les contraint dans une certaine conformation. Une partie du ligand se trouve alors dirigée vers le site axial afin d'induire la chiralité. Parmi ces complexes, les $\text{Rh}_2[(S)\text{-mepy}]_4$ (**130**) et $\text{Rh}_2[(S)\text{-meox}]_4$ (**193**) sont bien connus et ont largement été utilisés dans la littérature.¹⁵⁸ Ils ont donc été mis à l'essai dans nos conditions réactionnelles optimales pour les substrats aromatiques, c'est-à-dire sans solvant, à 25 °C avec respectivement trois et quinze équivalents de K_2CO_3 et d'indane. Ces premiers résultats étaient encourageants puisque le produit d'insertion a été isolé avec une énantiosélectivité modeste (Schéma 49).

Schéma 49: Insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec $\text{Rh}_2[(S)\text{-mepy}]_4$ (**130**) et $\text{Rh}_2[(S)\text{-meox}]_4$ (**193**)



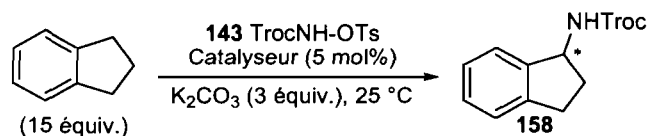
La présence de l'atome d'oxygène additionnel dans le cycle du complexe **193** n'a pas eu d'influence significative sur la stéréoinduction qui semble donc être simplement

¹⁵⁷ (a) Doyle, M. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9253-9260. (b) Doyle, M. P. *Chiral Dirhodium(II) Carboxamidates for Asymmetric Cyclopropanation and Carbon-Hydrogen Insertion Reactions*; Evans, P. A., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2005; pp 341-355. (c) Timmons, D. J.; Doyle, M. P. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 98-104.

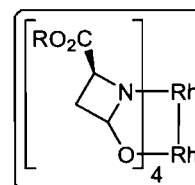
¹⁵⁸ (a) Doyle, M. P. *Enantiomer* **1999**, *4*, 621-632. (b) Berberich, S. M.; Cherney, R. J.; Colucci, J.; Courillon, C.; Geraci, L. S.; Kirkland, T. A.; Marx, M. A.; Schneider, M. F.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6819-6832. (c) Cossy, J.; Meyer, C.; Defosseux, M.; Blanchard, N. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1131-1137.

dictée par un effet stérique. Une autre gamme de dimères de rhodium dérivés d'azétidinones substituées a ensuite été mise à l'essai (Tableau 22).¹⁵⁹

Tableau 22: Insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec des dimères de rhodium dérivés d'azétidinones



| Entrée | Catalyseur | R | ee |
|--------|---|---------------|-----|
| 1 | 194 Rh ₂ [(S)-meaz] ₄ | Me | 20% |
| 2 | 195 Rh ₂ [(S)-ibaz] ₄ | <i>i</i> -Bu | 24% |
| 3 | 196 Rh ₂ [(S)-bnaz] ₄ | Bn | 24% |
| 4 | 197 Rh ₂ [(S)-fbnaz] ₄ | <i>p</i> -FBn | 19% |



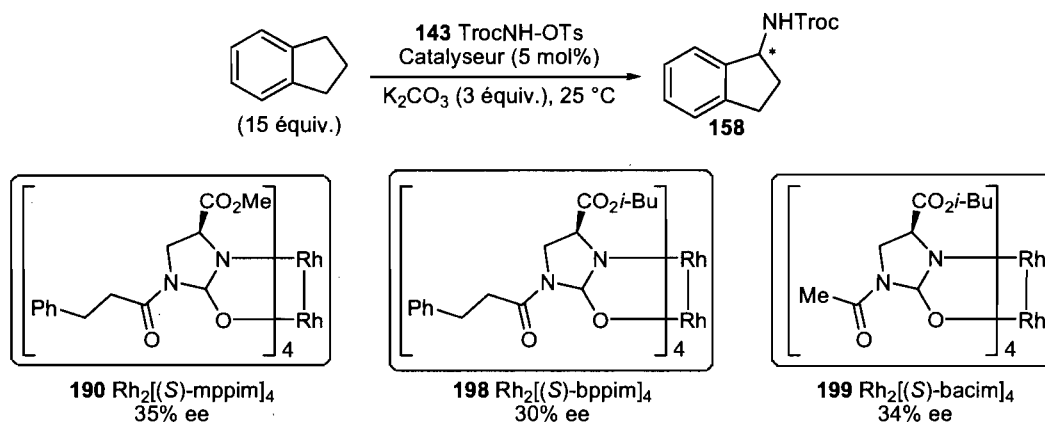
Ces résultats démontrent que ni la substitution de l'ester ni la taille du cycle de ce type de ligands n'ont pu apporter d'amélioration puisque le produit d'insertion a été obtenu avec des excès énantiomériques comparables à ceux observés avec le Rh₂[(S)-mepy]₄ (**130**) (Schéma 49). De plus, cette gamme de catalyseurs s'est avérée peu réactive formant le produit d'insertion avec de très faibles conversions.

Afin d'augmenter l'encombrement des sites actifs, nous avons ensuite testé les Rh₂[(S)-mppim]₄ (**190**), Rh₂[(S)-bppim]₄ (**198**) et Rh₂[(S)-bacim]₄ (**199**), également développés dans les laboratoires du professeur Doyle (Schéma 50).¹⁶⁰

¹⁵⁹ Ces dimères de rhodium ont été synthétisés par le groupe d'André B. Charette : (a) Doyle, M. P.; Davies, S. B.; Hu, W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1145-1147. (b) Wei Lin, André B. C. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1547-1552.

¹⁶⁰ Doyle, M. P.; Zhou, Q. L.; Raab, C. E.; Roos, G. H. P.; Simonsen, S. H.; Lynch, V. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 6064-6073.

Schéma 50: Insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec des dimères de rhodium dérivés d'imidazolidinones



En comparant les résultats obtenus avec les complexes **130** et **193** (Schéma 49) à ceux obtenus avec les complexes **190**, **198** et **199** (Schéma 50), nous pouvons conclure que la chaîne latérale présente sur les imidazolidinones participe au stéréocontrôle alors que le groupement de l'ester n'a que peu d'influence. L'amine benzylque a ainsi pu être obtenue avec un excès énantiomérique de 35% ce qui représente le meilleur résultat généré par les catalyseurs dérivés de carboxamidates.

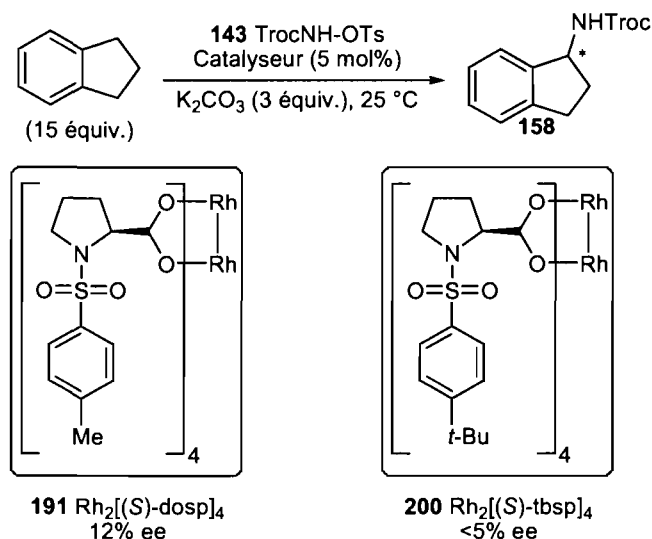
4.3.2.2 Dimères de rhodium dérivés de carboxylates

La quasi-totalité de ses dimères dérivés de carboxylates est obtenue à partir d'acides aminés protégés. Tout d'abord, la proline dont l'atome d'azote est protégé par un groupement sulfone a été utilisée par le groupe de Davies pour en faire des dimères de rhodium chiraux.¹⁶¹ Deux de ces complexes largement utilisés pour les réactions d'insertions de carbènes dans des liens C-H et les réactions de cyclopropanation,¹⁶² ont été testés dans notre réaction (Schéma 51).

¹⁶¹ Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897-6907.

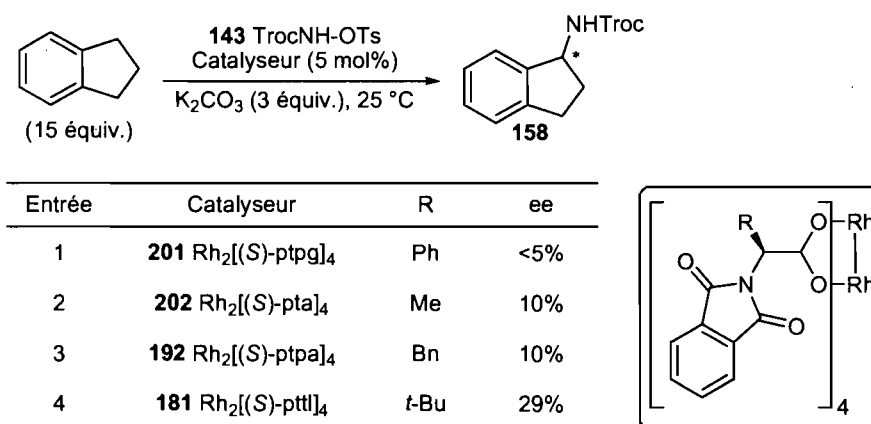
¹⁶² Pour des exemples, voir : (a) Davies, H. M. L.; Grazini, M. V. A.; Aouad, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1475-1477. (b) Davies, H. M. L.; Hansen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9075-9076. (c) Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063-3070. (d) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J.; Antoulinakis, E. G.; Jin, Q. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6126-6132.

Schéma 51: Insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec des dimères de rhodium dérivés de la proline



Malgré l'encombrement stérique relativement important au niveau du site actif, ces complexes de rhodium n'ont pas été en mesure de bien contrôler l'énantiosélectivité de la transformation produisant un mélange presque racémique de l'amine désirée. Afin d'accentuer davantage cet encombrement, divers acides aminés substitués par un groupement phthalimide ont été utilisés comme ligands (Tableau 23).¹⁶³

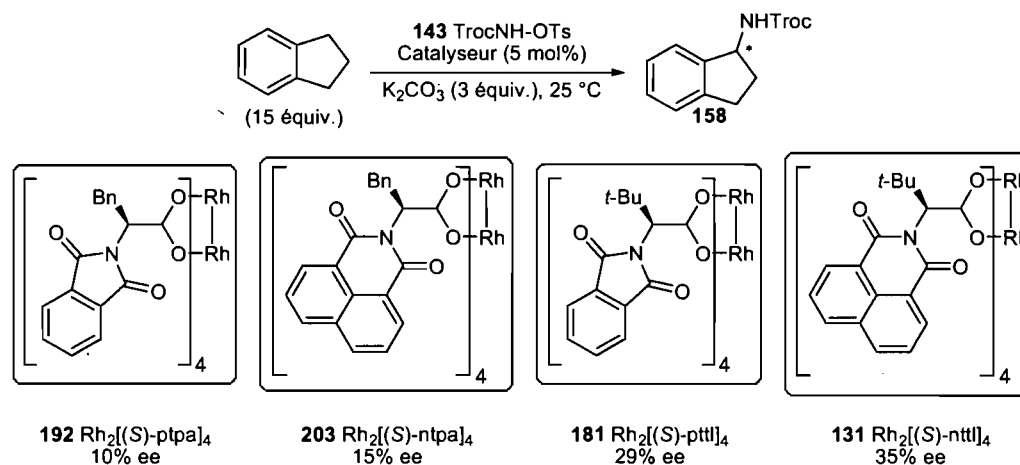
Tableau 23: Insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec des dimères de rhodium dérivés d'acides aminés protégés par un groupement phthaloyle



¹⁶³ Ces complexes ont été synthétisés par Ryan Wurz du groupe de recherche d'André B. Charette : Wurz, R. (2004) *The Development of an Expedient Method for the Synthesis of a Diverse Series of Cyclopropane α -Amino Acids*. Thèse de doctorat. Université de Montréal.

Ces complexes métalliques se sont tous montrés très actifs mais d'énantiosélectivité variable. En effet, ces derniers résultats mettent en évidence l'importance que possède la taille du groupement situé à la position chirale et donc, la nature de l'acide aminé utilisé. Le produit d'insertion a été isolé avec des excès énantiomériques supérieurs lorsque la *t*-leucine a été utilisée comme ligands (**181**) plutôt que l'alanine (**202**), la phénylalanine (**192**) ou la phénylglycine (**201**).¹⁶⁴ Cette observation est en accord avec les études de Müller, Hashimoto et Davies présentées précédemment. Müller a aussi observé que la taille du groupement utilisé pour protéger l'acide aminé avait une influence sur la stéréosélectivité de la réaction. Ce paramètre a donc été modifié afin d'augmenter davantage l'encombrement stérique au site actif et d'étudier son influence sur la stéréosélectivité de la réaction. Les résultats obtenus avec les complexes métalliques ayant un groupement phthaloyle ou naphthaloyle ont donc été comparés entre eux (Schéma 52).

Schéma 52: Insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec des dimères de rhodium dérivés d'acides aminés protégés par un groupement phthaloyle ou naphthaloyle



Une amélioration légère mais significative a été observée avec les dimères de rhodium préparés à partir d'acides aminés protégés par un groupement naphthaloyle.¹⁴⁹

¹⁶⁴ (a) Kitagaki, S.; Kinoshita, M.; Takeba, M.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 3855-3859. (b) Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Sato, T.; Shiro, M.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5109-5112. (c) Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *Synlett* **1994**, *1994*, 353-355. (d) Takahashi, T.; Tsutsui, H.; Tamura, M.; Kitagaki, S.; Nakajima, M.; Hashimoto, S. *Chem. Commun.* **2001**, 1604-1605.

Ceci vient appuyer l'hypothèse que l'induction de chiralité lors de l'insertion dans le lien C-H est gérée par un effet stérique et nécessite donc un site actif relativement encombré.

Les groupes de Hashimoto et Davies ont aussi rapporté que la nature électronique des ligands de ce type pouvait influencer les résultats. Nous avons donc étudié ce paramètre en utilisant des groupements phthaloyles ou naphthaloyles halogénés pour protéger les acides aminés à partir desquels les dimères de rhodium sont préparés (Tableau 24).¹⁶⁵

Tableau 24: Insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec des dimères de rhodium dérivés d'acides aminés protégés par un groupement halogéné

| Entrée | Catalyseur | R | X | ee |
|--------|---|--------------|----|-----|
| 1 | 192 Rh ₂ [(S)-ptpa] ₄ | Bn | H | 10% |
| 2 | 204 Rh ₂ [(S)-tbtpa] ₄ | Bn | Br | 7% |
| 3 | 205 Rh ₂ [(S)-tcptpa] ₄ | Bn | Cl | 3% |
| 4 | 206 Rh ₂ [(S)-tfptpa] ₄ | Bn | F | 3% |
| 5 | 181 Rh ₂ [(S)-pttl] ₄ | <i>t</i> -Bu | H | 29% |
| 6 | 188 Rh ₂ [(S)-tcpttl] ₄ | <i>t</i> -Bu | Cl | 28% |
| 7 | 131 Rh ₂ [(S)-nttl] ₄ | --- | H | 35% |
| 8 | 207 Rh ₂ [(S)-Br-nttl] ₄ | --- | Br | 32% |

¹⁶⁵ Certains de ces complexes ont été préparés par Ryan Wurz du groupe de recherche du professeur André B. Charette : (a) Wurz, R. (2004) *The Development of an Expedient Method for the Synthesis of a Diverse Series of Cyclopropane α -Amino Acids*. Thèse de doctorat, Université de Montréal. (b) Rh₂[(S)-tfptpa]₄ (**206**), Rh₂[(S)-tcptpa]₄ (**205**) Rh₂[(S)-tbtpa]₄ (**204**) : Tsutsui, H.; Yamaguchi, Y.; Kitagaki, S.; Nakamura, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 817-821.

Bien que la présence de groupements électroattracteurs sur les ligands permette d'obtenir le produit d'insertion avec de bonnes conversions, elle n'apporte aucune amélioration à la stéréosélectivité de la transformation. Les amines benzyliques ont donc été obtenues avec des excès énantiomériques semblables ou légèrement inférieurs pour un même acide aminé. Le meilleur résultat provenant des catalyseurs générés à partir de carboxylates a donc été obtenu avec les catalyseurs ayant les ligands les plus encombrés : $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**131**) et $\text{Rh}_2[(S)\text{-Br-nttl}]_4$ (**207**).¹⁶⁶

4.3.2.3 Dimères de rhodium mixtes

Les dimères de rhodium mixtes portent des ligands non-identiques de types variés qui peuvent s'organiser différemment sur les complexe dinucléaire. Au cours des dernières années, le groupe de Corey a développé une gamme de dimères de rhodium portant des ligands carboxylates et carboxamidates.¹⁶⁷ Ces complexes métalliques ont surtout été utilisés pour catalyser des cycloadditions [2+1].¹⁶⁷ Un autre complexe, dérivé de phosphines *o*-métallées en position *cis* (**210**) est aussi connu et utilisé pour ce type de réaction.¹⁶⁸ La caractéristique qui retient l'attention avec les dimères de rhodium possédant ce type de ligands *cisoides* est leur chiralité intrinsèque. De tels complexes peuvent être obtenus par déplacement sélectif de ligands carboxylates selon leur nature électronique relative.^{168b,169} De plus, l'organisation des ligands carboxamidates et des phosphines *o*-métallées sur le dimère, par rapport aux carboxylates, est dictée par l'effet « trans » de ces complexes ainsi que par

¹⁶⁶ Muller, P.; Ghanem, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347-4350.

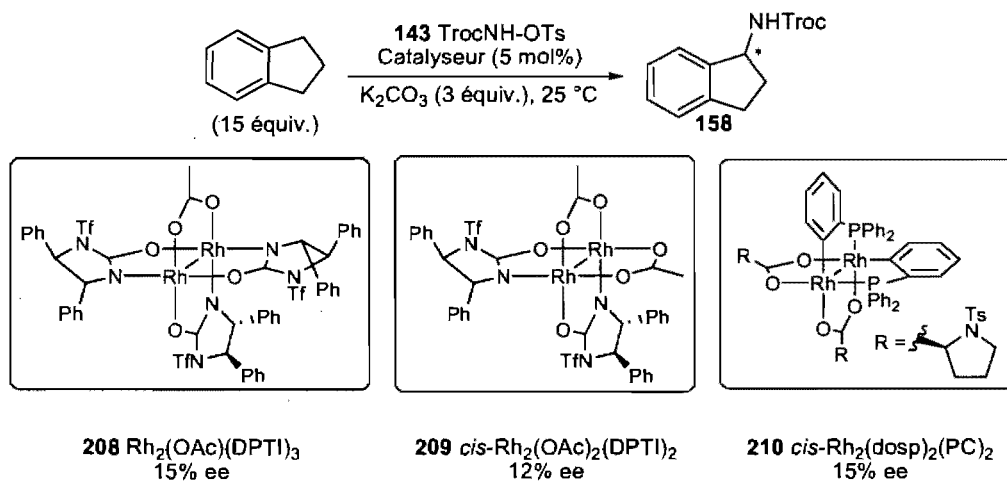
¹⁶⁷ (a) Lou, Y.; Horikawa, M.; Kloster, R. A.; Hawryluk, N. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8916-8918. (b) Lou, Y.; Remarchuk, T. P.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14223-14230.

¹⁶⁸ (a) Chakravarty, A. R.; Cotton, A.; Tocher, D. A.; Tocher, J. H. *Organometallics* **1985**, *4*, 8-13. (b) Estevan, F.; Lahuerta, P.; Pérez-Prieto, J.; Sanau, M.; Stiriba, S.-E.; Ubeda, A. *Organometallics* **1997**, *16*, 880-886. (c) Taber, D. F.; Malcolm, S. C.; Bieger, K.; Lahuerta, P.; Sanau, M.; Stiriba, S. E.; Perez-Prieto, J.; Monge, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 860-861. (d) Estevan, F.; Herbst, K.; Lahuerta, P.; Barberis, M.; Perez-Prieto, J. *Organometallics* **2001**, *20*, 950-957. (e) Barberis, M.; Perez-Prieto, J.; Herbst, K.; Lahuerta, P. *Organometallics* **2002**, *21*, 1667-1673.

¹⁶⁹ (a) Bear, J. L.; Kitchens, J.; Willcott, M. R. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1971**, *33*, 3479-3486. (b) Johnson, S. A.; Hunt, H. R.; Neumann, H. M. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 960-962.

l'encombrement stérique.^{157b} Trois complexes de ce type ont été testés dans notre réaction d'insertion dans un lien C-H avec des nitrènes (Schéma 53).

Schéma 53: Insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec des dimères de rhodium mixtes : carboxylates et carboxamidates ou phosphines *o*-métallées



Bien que ces dimères puissent efficacement catalyser la transformation, ils n'ont permis d'isoler le produit d'insertion qu'avec des excès énantiomériques n'excédant pas les 15%.

Nous avons donc testé un éventail de dimères de rhodium chiraux variés pour la réaction intermoléculaire d'insertion dans un lien C-H avec un nitrène métallique dérivé d'un *N*-tosyloxycarbamate. Le niveau d'énantiocontrôle atteint demeure toutefois modeste puisque le produit d'insertion sur l'indane a été isolé avec un excès énantiomérique maximal de 35%. Les deux types de complexes ayant fourni les meilleurs résultats sont dérivés d'imidazolidinones (**190**, **198** et **199**) ou de *t*-leucine protégée par un groupement naphthaloyl (**131** et **207**).

4.3.3 Étude de l'effet de la température sur l'énantiosélectivité de la réaction

Dans le but d'améliorer les résultats obtenus jusqu'à maintenant, nous avons étudié l'effet de la température sur l'énantiosélectivité de notre méthode d'amination de liens C-H. La réaction d'amination intermoléculaire avec l'indane a donc été réalisée à plus basse température avec les types de complexes de rhodium ayant fourni le niveau d'énantiosélectivité le plus élevé : $Rh_2[(S)\text{-bppim}]_4$ (**198**), $Rh_2[(S)\text{-bacim}]_4$

(**199**), $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**131**) et $\text{Rh}_2[(S)\text{-Br-nttl}]_4$ (**207**). Le graphique de la figure 17 démontre que, de façon générale, la température à laquelle la réaction est conduite a une influence significative sur l'énantiosélectivité de la transformation.

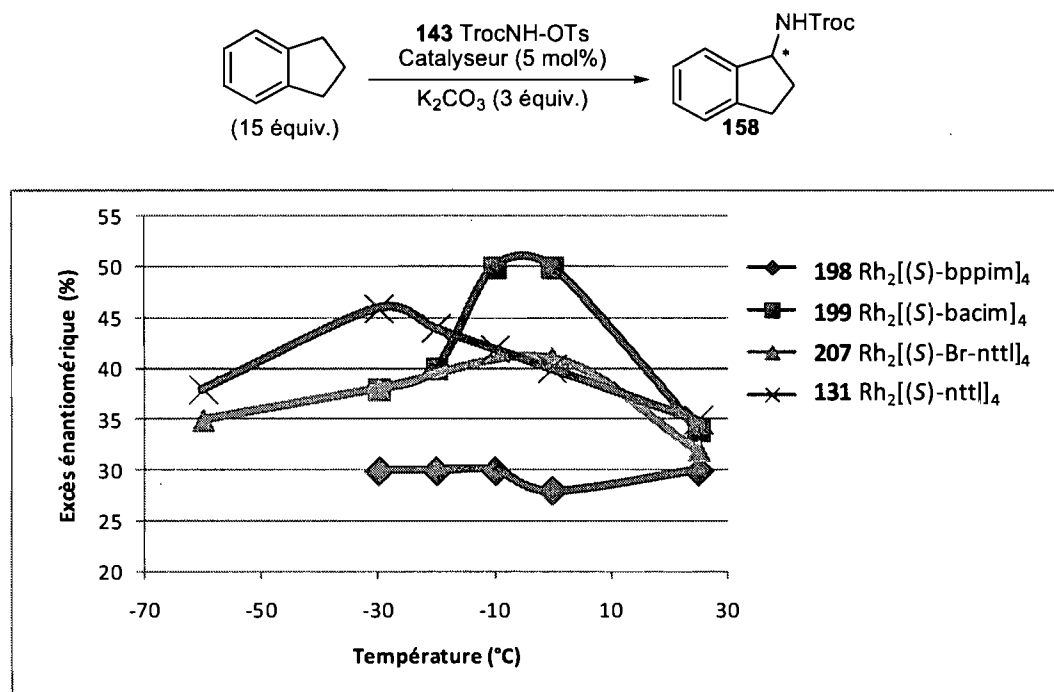


Figure 17: Étude de l'effet de la température sur l'énantiosélectivité de la réaction intermoléculaire d'insertion dans un lien C-H avec l'indane

Le $\text{Rh}_2[(S)\text{-bppim}]_4$ (**198**) fait exception puisque, mis à part une baisse de réactivité, aucune modification importante n'a été observée en faisant varier la température de 25 à -30 °C. Pour les autres complexes étudiés, l'énantiosélectivité des réactions variait selon la température atteignant un maximum dans des conditions précises. La présence d'un maximum sur ces courbes pourrait être attribuée à un effet de la température sur l'orientation des ligands carboxylates dans l'espace ou encore à l'implication d'intermédiaires différents tels le nitrène triplet par exemple. Le $\text{Rh}_2[(S)\text{-bacim}]_4$ (**199**) a permis d'obtenir le produit d'insertion avec le meilleur excès énantiomérique, soit 50% ee pour une température optimale située entre 0 et -10 °C. Cependant, à ces températures, l'amine benzylique a été isolée avec un faible rendement de 23% ce qui réduit grandement l'utilité de ce système. Les dimères de rhodium dérivés de la *t*-leucine se sont avérés beaucoup plus réactifs pour cette

transformation et la stéréosélectivité de la réaction a pu être étudiée à des températures aussi basses que $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le $\text{Rh}_2[(S)\text{-Br-nttl}]_4$ (**207**) a fourni une énantiosélectivité maximale à des températures avoisinant $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le produit d'insertion a alors pu être isolé avec un rendement de 76% et 41% ee. En réalisant la réaction avec le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**131**), les meilleurs résultats ont été obtenus à des températures autour de -20 à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'amine benzylique désirée a alors pu être isolée avec un rendement de 65% et un excès énantiomérique de 46%. Si l'on tient compte de la stéréosélectivité et de l'efficacité du système catalytique, ce dernier résultat est le meilleur que nous avons obtenu lors de cette étude. Une sélectivité et une efficacité réduites ont été observées en diminuant davantage la température réactionnelle.

4.3.4 Analyse de l'énantiosélectivité de la réaction avec d'autres substrats

Après avoir optimisé le dimère de rhodium et certaines conditions réactionnelles telles que le solvant et la température, la stéréosélectivité de la réaction semblait plafonner. Nous avons alors envisagé que les résultats pourraient être améliorés en utilisant un autre substrat que l'indane. Notre choix de substrats était cependant restreint aux composés aromatiques ayant une position secondaire benzylique pour les mêmes raisons que nous avons préalablement choisit l'indane (Figure 18).

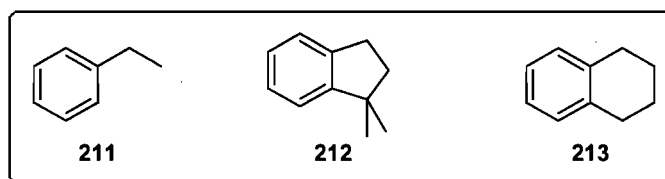


Figure 18: Autres substrats mis à l'essai dans la réaction énantiosélective d'insertion intermoléculaire

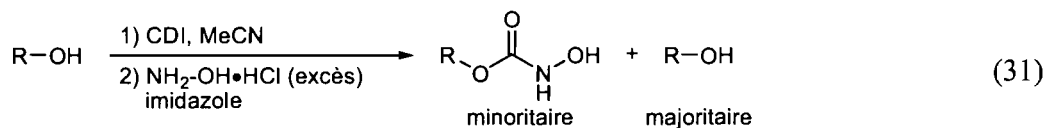
L'éthylbenzène (**211**) et le diméthylindane (**212**) ont donné de piètres résultats dans toutes les conditions réactionnelles étudiées. Avec des systèmes catalytiques qui avaient permis de former le produit d'insertion sur l'indane avec des excès énantiomériques supérieurs à 30%, les produits d'insertion sur **211** et **212** ont été formés avec 6% et 2% ee respectivement. De meilleurs résultats ont été obtenus avec le tétrahydronaphtalène (**213**) puisque le produit d'insertion a pu être formé avec une bonne conversion et 32% ee lorsque le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**131**) a été utilisé à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ce

n'est toutefois pas suffisant pour atteindre le niveau d'énantiosélectivité observé avec l'indane dans ces mêmes conditions (46% ee). Suite à ces quelques essais, nous avons conclu que la nature du substrat n'était pas la cause de la faible stéréosélectivité observée dans nos réactions.

4.3.5 Analyse de l'énantiosélectivité de la réaction avec d'autres *N*-tosyloxycarbamates

Un paramètre réactionnel qui n'a pas été modifié depuis le début de cette étude est le *N*-tosyloxycarbamate utilisé. En effet, le 2,2,2-trichloroéthyl-*N*-tosyloxycarbamate (**143**) a été identifié comme étant la source de nitrene optimale pour la réaction d'insertion intermoléculaire. Toujours dans le but d'améliorer l'énantiosélectivité du système, nous avons raisonné qu'un nitrene métallique portant un substituent plus encombré pourrait mener à de meilleurs résultats. Nous avons donc entrepris la synthèse de *N*-tosyloxycarbamates à partir d'alcools tertiaires plutôt que primaires. Lors du choix des alcools tertiaires utilisés, nous avons tenu compte de l'encombrement mais aussi de la nature électronique du substrat puisqu'il a été démontré qu'un groupement électroattracteur était nécessaire au bon fonctionnement de la transformation.

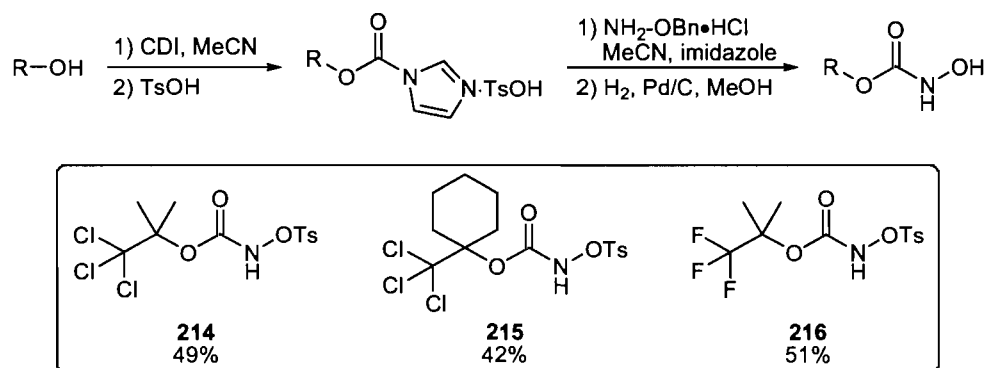
La voie synthétique développée pour préparer les tosyloxycarbamates à partir des alcools primaires a été appliquée à la préparation de ces nouveaux composés. L'alcool a donc été mis en réaction avec le carbonyldiimidazole (CDI) puis un excès d'hydroxylamine hydrochlorée a été ajouté au mélange réactionnel. Le *N*-hydroxycarbamate correspondant a cependant été formé en faible quantité, le produit majoritaire étant l'alcool de départ (équation 31).



Ce dernier a probablement été régénéré par addition multiple d'hydroxylamine ou par hydrolyse de l'intermédiaire carbonyle. Un excès d'hydroxylamine était employé pour contrer sa faible solubilité et sa pauvre nucléophilie. Réduire la quantité utilisée

n'a apporté aucune amélioration. Nous avons donc développé une nouvelle voie de synthèse pour les *N*-hydroxycarbamates dérivés d'alcools tertiaires (Schéma 54).

Schéma 54: Préparation de *N*-hydroxycarbamates à partir d'alcools tertiaires

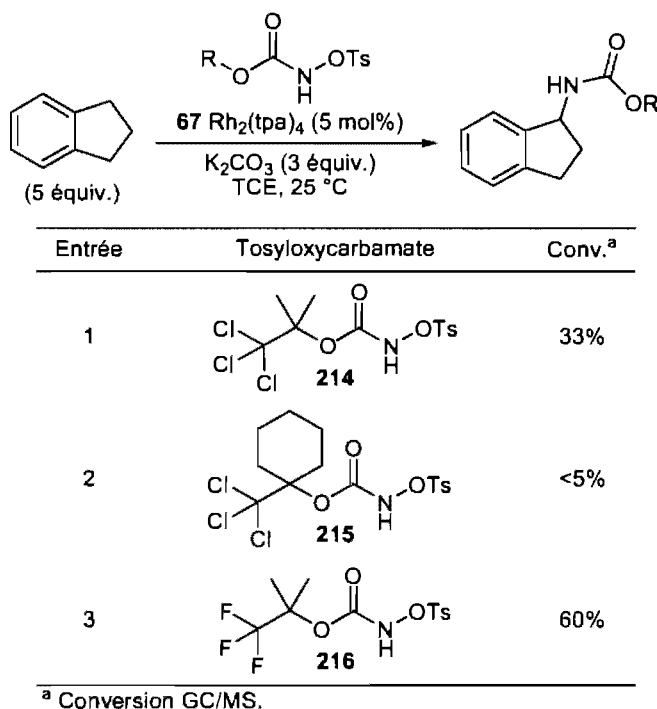


L'intermédiaire obtenu de la réaction de l'alcool tertiaire avec le CDI a été isolé sous forme de sel afin d'accroître son électrophilie.¹⁷⁰ De plus, la *O*-benzyle hydroxylamine a été utilisée pour sa meilleure solubilité et nucléophilie comparativement à l'hydroxylamine hydrochlorée. Cette nouvelle voie synthétique comporte cependant une étape supplémentaire pour retirer le groupement benzyle et générer le *N*-hydroxycarbamate. Ce dernier a ensuite été soumis aux conditions réactionnelles précédemment décrites pour installer le groupement tosyloxy et trois *N*-tosyloxycarbamates différents ont ainsi été préparés avec des rendements acceptables sur 5 étapes (Schéma 54). Dans les composés **214** à **216**, le trichlorométhyle ou le trifluorométhyle est présent afin de conserver la nature électronique pauvre requise par la réaction. La substitution du *gem*-diméthyle ou du cyclohexyle vient ajouter à l'encombrement stérique.

Les trois nouveaux candidats ont d'abord été mis en réaction avec l'indane et le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (**67**) afin d'évaluer leur potentiel en tant que source de nitrènes métalliques. Les composés **214** à **216** ne sont pas aussi solubles dans l'indane que ne l'était le dérivé du Troc **143** et l'ajout d'un solvant dans les réactions d'amination est requis (Tableau 25).

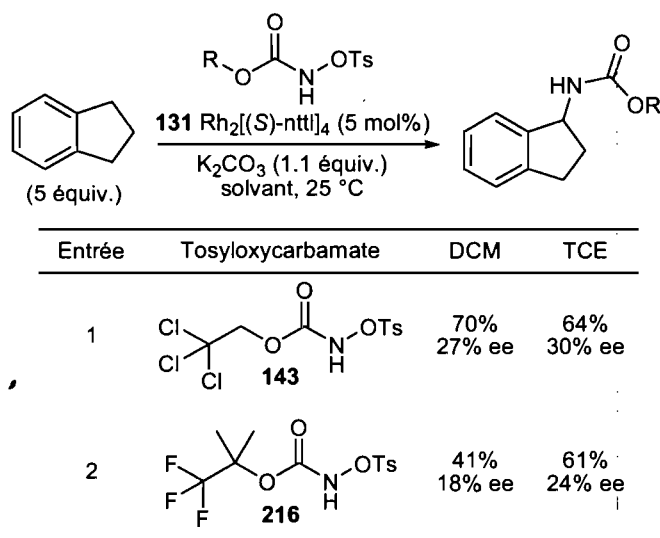
¹⁷⁰ Hankovszky, H. O.; Hideg, K.; Lex, L.; Tigyi, J. *Synthesis* **1979**, 1979, 530-531.

Tableau 25: Évaluation des nouveaux candidats en tant que source de nitrènes métalliques dans la réaction d'insertion dans un lien C-H avec l'indane



Le tosyloxycarbamate **215** s'est montré très instable dans ces conditions, il s'est rapidement décomposé et aucune trace du produit d'insertion n'a été observée. L'encombrement dû au cycle était alors peut-être excessive. Le composé **214** a quant à lui offert une meilleure performance et l'amine benzylique produite par l'insertion du nitrène correspondant a été formée avec une conversion de 33%. La substitution des atomes de chlore par des atomes de fluor plus électronégatifs a permis d'augmenter cette conversion à 60%. L'électronégativité accrue du groupement CF₃ par rapport à CCl₃ vient probablement contrer l'effet électrodonneur du *gem*-diméthyle. Étant le plus actif des trois *N*-tosyloxycarbamates testés, **216** a ensuite été testé dans la réaction d'insertion énantiosélective avec l'indane dans le TCE et le DCM puis comparé au dérivé du Troc (**143**) dans les mêmes conditions (Tableau 26).

Tableau 26: Insertion énantiosélective dans un lien C-H d'un nitrene métallique dérivé de **216**



Contrairement au raisonnement que nous avons fait, l'encombrement stérique du nitrene métallique ne joue pas en faveur de l'énantiosélectivité. Que ce soit dans le DCM comme dans le TCE, les produits d'insertion ont été obtenus avec des excès énantiomériques plus faibles lorsque le composé **216** a été employé comme source de nitrenes. De plus, l'efficacité de la réaction s'en trouve altérée puisque de meilleurs rendements isolés ont été obtenus avec le composé **143**.

4.4 Conclusion

Dans le cadre de cette étude, nous avons donc testé une gamme de dimères de rhodium chiraux. Les dimères de rhodium portant des ligands mixtes se sont avérés peu sélectifs. Cependant, les complexes portant des ligands de type carboxamidates ou carboxylates se sont montrés plus efficaces et sélectifs. L'analyse structurale des ligands nous a dirigés vers les complexes ayant des imidazolidinones ou les *t*-leucines protégées par des groupements naphthaloyles comme ligands. Les complexes $\text{Rh}_2[(S)\text{-bppim}]_4$ (**198**), $\text{Rh}_2[(S)\text{-bacim}]_4$ (**199**), $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**131**) et $\text{Rh}_2[(S)\text{-Br-nttl}]_4$ (**207**) ont en effet fourni le produit d'insertion sur l'indane avec les meilleures énantiosélectivités. Nous avons aussi observé que la température jouait un rôle significatif au niveau de la stéréosélectivité de la réaction permettant d'accéder à un excès énantiomérique atteignant les 50% pour la même transformation. Nous avons

ensuite étudié l'influence du substrat d'insertion et de l'encombrement du *N*-tosyloxycarbamate sans toutefois pouvoir égaler le précédent résultat. Le niveau d'énantiosélectivité atteint lors de cette étude n'est pas comparable aux méthodes connues employant des iminoiodinanes comme source de nitrènes et d'autres modifications devront être apportées au système catalytique afin d'y accéder. On pourrait entre autres envisager d'utiliser des produits de départ qui diffèrent des carbamates. Par exemple, les dérivés sulfamates ou phosphonates ont un encombrement stérique plus important que les carbamates au site adjacent à l'atome d'azote et pourraient permettre de mieux diriger les substrats au moment de l'insertion dans le lien C-H. Toujours dans l'optique de rendre ce processus utile en synthèse totale, il faudrait cependant utiliser une substitution qui peut être facilement clivée. De plus, le design et le développement de catalyseurs plus rigides et différemment encombrés au site actif est une option qu'il faudra sans doute explorer afin d'obtenir une meilleure énantiosélectivité mais aussi afin de pouvoir diminuer la quantité de catalyseur utilisée.

Chapitre 5

Étude mécanistique de la réaction d'amination

Les efforts voués à l'amélioration de notre méthode, par le développement de nouveaux catalyseurs et protocoles, sont intimement reliés à notre compréhension des détails mécanistiques. En approfondissant nos connaissances sur le fonctionnement du processus, une optimisation logique et orientée pourra être conduite afin d'obtenir de meilleurs résultats tant au niveau de l'efficacité de la réaction que de la régio-, chimio- ou stéréosélectivité de celle-ci. Le mécanisme de la réaction d'insertion de nitrènes dans un lien C-H a déjà fait l'objet de plusieurs interrogations, principalement axées sur la nature des intermédiaires réactionnels et de l'état de transition. Les études qui ont été réalisées à ce sujet proposent des modes d'action qui diffèrent selon le système catalytique employé.

5.1 Métallo-porphyrines

Au cours de la dernière décennie, le groupe de Che a su tirer profit du pouvoir catalytique des complexes de type métallo-porphyrines, entre autres, dans le domaine des réactions de transfert de nitrènes. Il a d'ailleurs développé des méthodes d'insertion dans des liens C-H avec des nitrènes en version intra-⁸⁰ ou intermoléculaire,^{50b,71} diastéréo-⁸⁰ et énantiosélective.^{51,143b} Comprendre le mécanisme de ce type de transformation semble être une priorité pour lui puisque chacune des méthodologies publiées par son groupe est accompagnée d'éléments mécanistiques^{143g} et théoriques.^{143d}

5.1.1 Étude des intermédiaires réactionnels

Le groupe de Che a d'abord orienté ses travaux sur l'intermédiaire réactionnel proposé, soit le nitrène métallique. Puisqu'ils font usage d'iminoiodinanes comme source de nitrènes, l'espèce réactive pourrait également être un nitrénoïde de ruthénium (Figure 19).

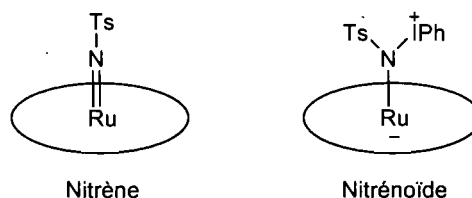
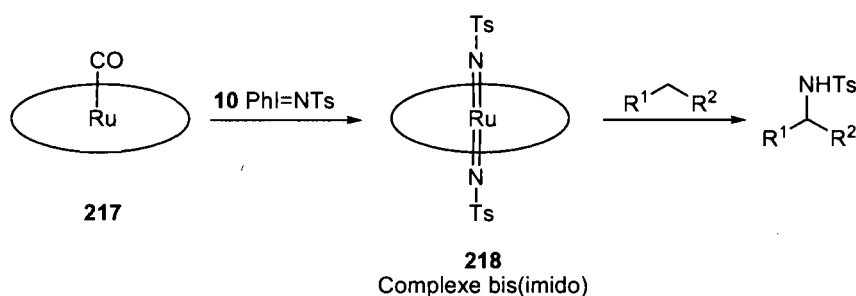


Figure 19: Nitrène métallique vs nitrénoïde

En mettant un complexe de porphyrine-ruthénium **217** en présence de $\text{PhI}=\text{NTs}$ (**10**), le dérivé bis(tosylimido)ruthénium(VI) **218** a rapidement été produit et isolé (Schéma 55). Des réactions d'insertion dans des liens C-H à partir d'une quantité stœchiométrique de **218** sans ajout d'iminoiodinane supplémentaire ont démontré que ce dérivé était capable de transférer le groupement azoté.^{70a,80b}

Schéma 55: Isolement de l'intermédiaire bis(imido)ruthénium(VI)



Lorsque la porphyrine chirale **179**¹⁷¹ a été utilisée, les produits d'insertion ont été obtenus avec des rendements et des excès énantiomériques comparables à ceux obtenus avec le procédé catalytique (**217** avec $\text{PhI}=\text{NTs}$).⁵¹ Ces observations, ajoutées à la formation aisée et rapide de **218** à partir de **217** et $\text{PhI}=\text{NTs}$, suggèrent fortement l'implication de **218** en tant qu'intermédiaire actif dans la réaction d'amination catalytique.

Il est bien connu que l'espèce nitrène peut exister sous forme de singulet ou de triplet. Ce dernier est plus stable pour les nitrènes libres puisque les orbitales 1π et 2π de l'atome d'azote sont presque dégénérées (Figure 20).⁸ En se basant sur une étude

¹⁷¹ Voir chapitre 4, Schéma 44, page 92.

théorique, le groupe de Che a conclu à une différence importante à ce niveau avec les nitrènes métalliques. Les diagrammes d'énergie de la figure 20 montrent que les orbitales $2\pi^*$ et $1\pi^*$ du nitrène métallique ne sont pas dégénérées. L'énergie requise pour paier les électrons dans l'orbitale $2\pi^*$ (état singulet) est à peu près équivalente à la différence d'énergie calculée entre les niveaux $2\pi^*$ et $1\pi^*$.^{143d}

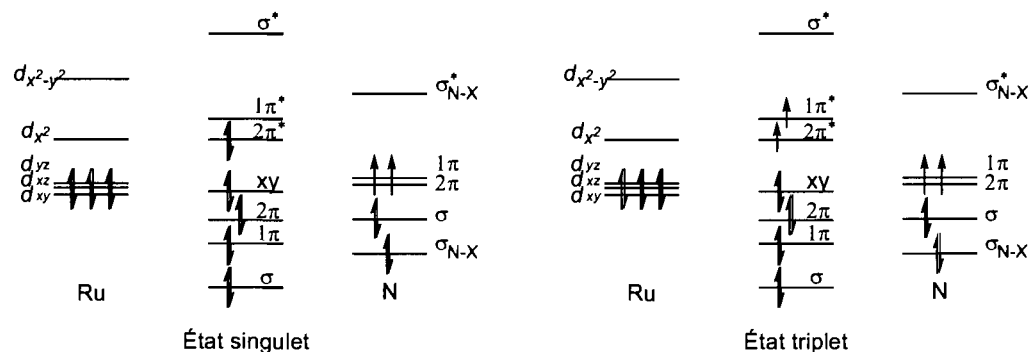


Figure 20: Diagrammes d'énergie de la configuration des électrons de valence de la liaison Ru-N du complexe Ru-(por)(CO)-NX dans son état singulet ou triplet

Les niveaux d'énergie calculés pour les nitrènes de ruthénium avec un système de porphyrine sont donc presque identiques pour les états singulet et triplet. Ainsi, ils seraient présents en quantités égales dans le milieu réactionnel et leur réactivité relative dépendrait donc de l'énergie d'activation des procédés typiques de chacun des états.

5.1.2 Étude de l'état de transition de l'étape d'insertion dans le lien C-H

Différentes expériences ont ensuite été conduites afin d'étudier la nature électronique des intermédiaires formés à l'étape cinétiquement déterminante de la réaction d'amination. L'effet de substitution a d'abord été examiné en mesurant les vitesses de réaction avec des éthylbenzènes substitués lorsque la réaction est réalisée avec les complexes Ru(TPP) (219)^{70a} ou Ru(por*) (179)^{51,143b} (Figure 21).

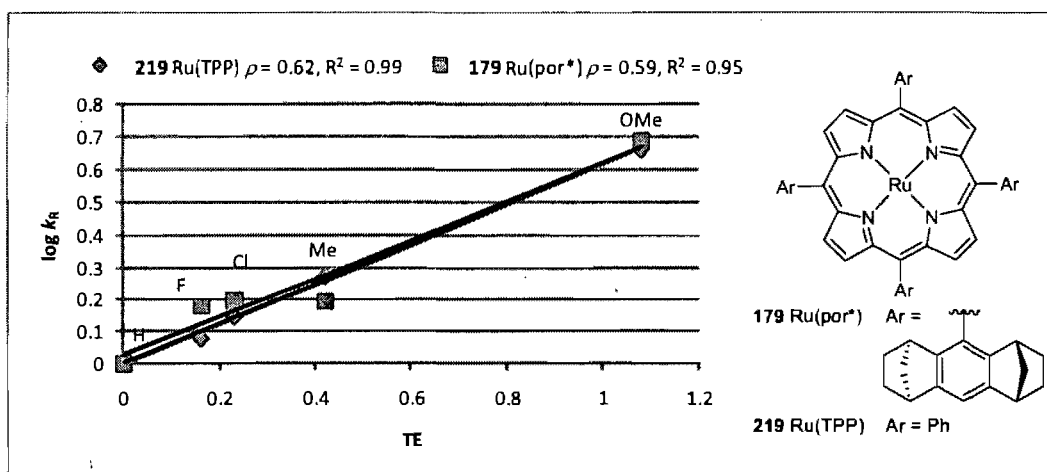


Figure 21: Corrélation linéaire de $\log k_R$ vs TE pour la réaction d'insertion dans un lien C-H d'une série d'éthylbenzènes *p*-substitués réalisée avec Ru(TPP) ou Ru(por*)

L'analyse de ces résultats a révélé que les substituents électrodonneurs comme électroattracteurs favorisent le processus d'amidation. Dans ce cas, tracer le $\log k_R$ en fonction des constantes de Hammett σ résulterait en une courbe concave plutôt que droite, ce qui suggère l'intervention d'un intermédiaire radicalaire dans le procédé d'amidation. De plus, une excellente linéarité ($R^2 = 0.95$ et 0.99) a pu être obtenue en utilisant le paramètre TE qui représente l'effet de la substitution sur l'énergie de dissociation du lien C-H (Figure 21).¹⁷² L'influence globale des substituents est toutefois mineure ($\rho_{\text{TE}} = 0.59$ et 0.62) ce qui est incompatible avec l'existence d'un intermédiaire carbocation à l'état de transition. En effet, plus la charge développée au site d'insertion est grande, plus l'influence électronique des substituents sera marquée et plus la pente de la courbe sera raide. Dans ce cas, les petites valeurs de ρ (pente) témoignent de la présence d'une faible charge partielle et non d'un carbocation. Ces données suggèrent la formation cinétiquement déterminante d'un intermédiaire

¹⁷² Les paramètres TE (*total effect*) ont été calculés par Wu pour une série de toluènes *p*-substitués qui sont en fait la différence entre l'effet du substituent sur la stabilité du radical (RE) et le niveau d'énergie fondamentale (GE) : Wu, Y. D.; Wong, C. L.; Chan, K. W. K.; Ji, G. Z.; Jiang, X. K. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 746-750.

radical benzylique qui résulterait probablement d'une abstraction d'hydrogène par bris homolytique du lien C-H.

Ensuite, l'examen de la réaction d'amidation intermoléculaire d'une variété d'hydrocarbures avec NsNH_2 (**13**) et $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ et $\text{Ru}(\text{TPFPP})(\text{CO})$ (**58**) a révélé que les vitesses relatives d'amidation de ces substrats, évaluées par réaction de compétition avec l'éthylbenzène, sont en corrélation avec l'énergie de dissociation du lien C-H (Figure 22).^{80b}

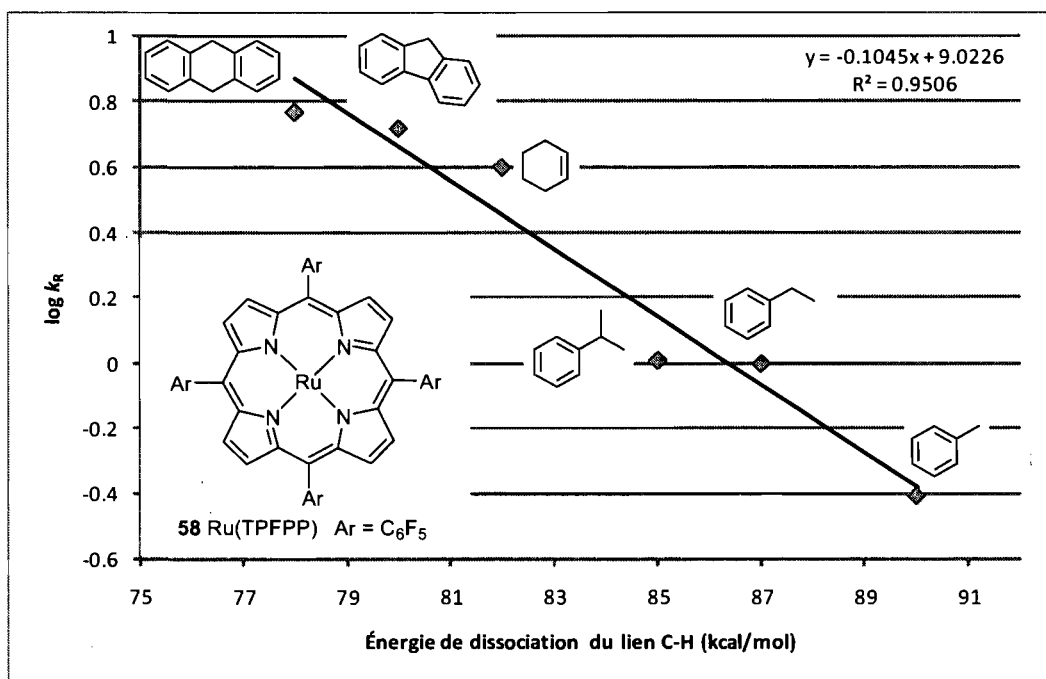
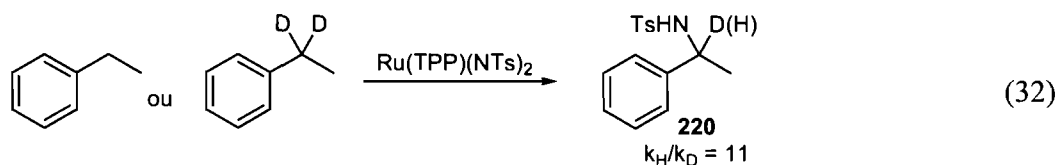


Figure 22: Corrélation entre les vitesses relatives d'amidation et les énergies de dissociation du lien C-H

Ces résultats supportent l'hypothèse qu'une abstraction radicalaire de l'atome d'hydrogène soit impliquée dans le mécanisme de la réaction d'amidation intermoléculaire catalysée par un complexe de ruthénium-porphyrine.

De plus, un large effet isotopique primaire de $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 11$ a été mesuré pour la réaction d'insertion intermoléculaire de l'éthylbenzène avec le complexe bis(imido) dérivé de **220** $[\text{Ru}(\text{TPP})(\text{CO})]$ et $\text{PhI}=\text{NTs}$ (équation 32).^{70a}

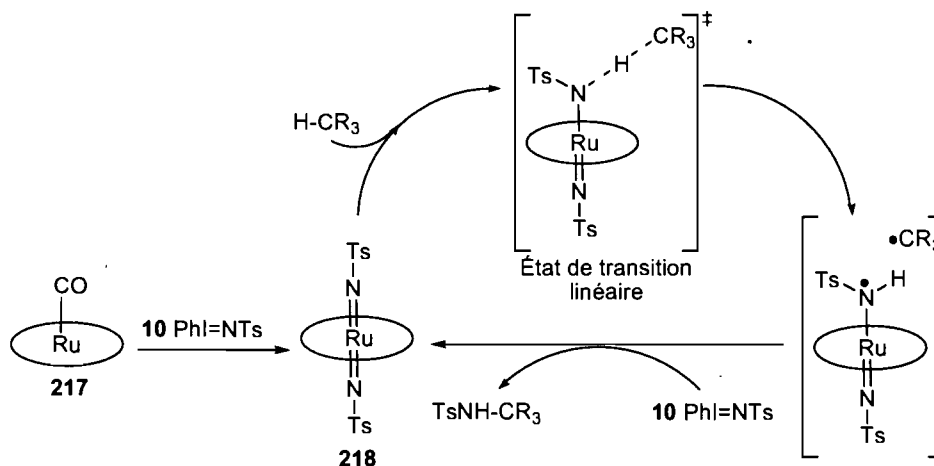


Une telle valeur a été interprétée comme étant typique d'un état de transition linéaire et donc, d'une réaction d'abstraction d'hydrogène pour former un intermédiaire carboradical suivi d'une recombinaison rapide.

5.1.3 Conclusion

En se basant sur l'ensemble de ces résultats, un mécanisme a été proposé pour la réaction intermoléculaire de tosylamidation catalysée par les complexes de ruthénium-porphyrine (Schéma 56).

Schéma 56: Mécanisme proposé pour la réaction d'amidation intermoléculaire catalysée par un complexe de ruthénium-porphyrine

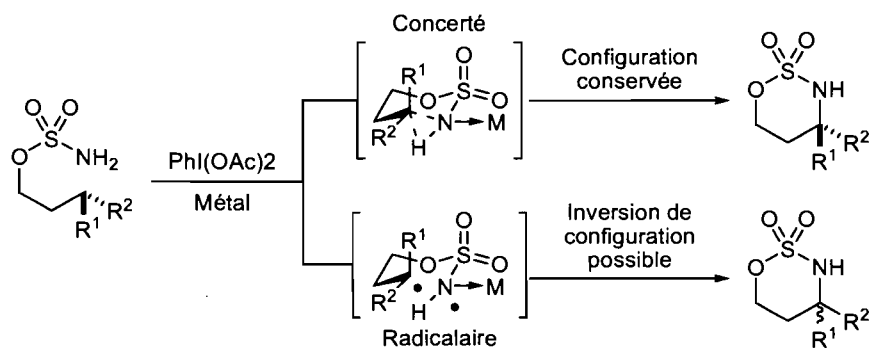


Le complexe imido est tout d'abord formé par réaction de $\text{PhI}=\text{NTs}$ (**10**) avec le complexe de porphyrine. L'abstraction d'un atome d'hydrogène par bris homolytique d'un lien C-H se produit ensuite en périphérie du complexe **218** pour former une paire de radicaux stabilisés par le complexe métallique. Les importants effets isotopiques supportent un état de transition symétrique pour cette étape d'abstraction

d'hydrogène.¹⁷³ La recombinaison rapide des radicaux permet la formation du produit d'insertion qui peut être déplacé du site actif par une autre espèce **10** régénérant le complexe **218**.

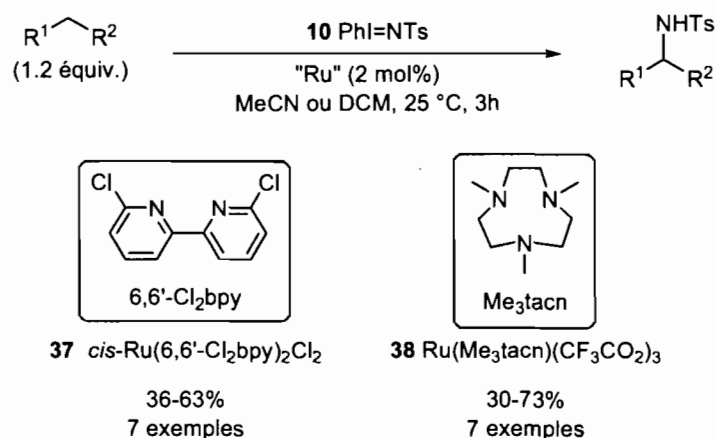
La version intramoléculaire de la réaction d'amination catalysée par un complexe de métal-porphyrine a aussi été étudiée. Dans ce cas, certains indices tels que la stéréospécificité, semblaient pointer vers un mécanisme plutôt concerté. Les auteurs ont cependant conclu à un mécanisme de type radicalaire dont la recombinaison serait plus rapide que l'inversion de configuration (Schéma 57).^{80b}

Schéma 57: Deux mécanismes possibles pour l'insertion de nitrènes métalliques dans un lien C-H



Deux autres méthodes d'insertion dans des liens C-H avec des nitrènes catalysées au ruthénium ont été rapportées par Che, l'une emploie un ligand de type bipyridine (**37**) et l'autre, le triméthyle-1,4,7-triazacyclononane (**38**) (Schéma 58).

¹⁷³ (a) Che, C.-M.; Leung, W.-H.; Li, C.-K.; Poon, C. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1991**, 379-384.
 (b) Che, C. M.; Tang, W.-T.; Wong, K.-Y.; Li, C.-K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1991**, 3277-3280.
 (c) Cheng, W.-C.; Yu, W.-Y.; Li, C.-K.; Che, C.-M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6840-6846.

Schéma 58: Autres systèmes catalytiques développés et étudiés par le groupe de Che

Suite à l'analyse de l'effet de substituents et de l'effet isotopique, le groupe de Che a suggéré qu'un mécanisme de type radicalaire semblable à celui des systèmes de porphyrines serait impliqué avec ces nouveaux systèmes.

5.2 Dimères de rhodium

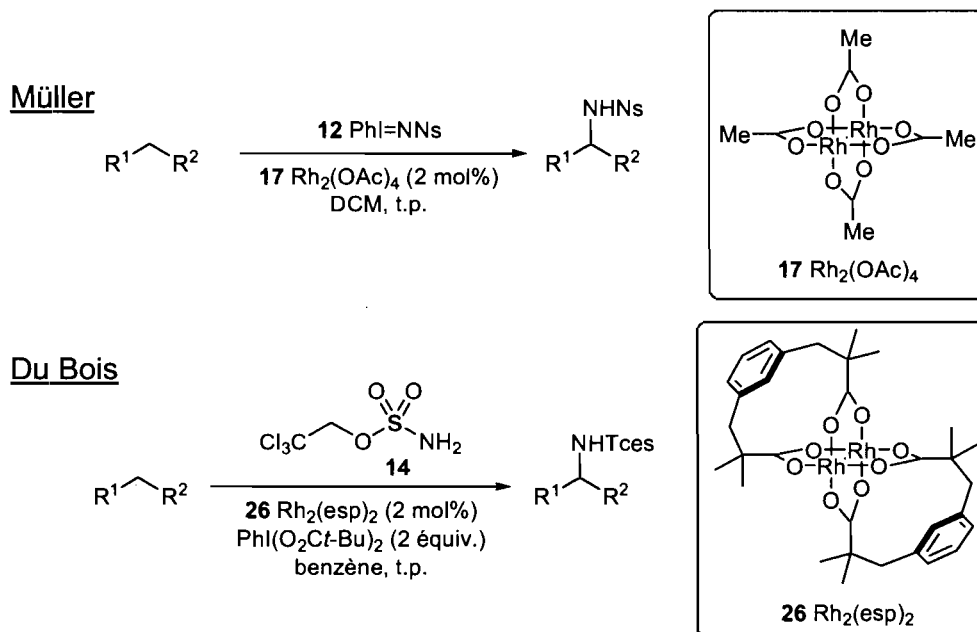
Bien que de nombreuses méthodologies d'insertion dans un lien C-H avec un nitrène catalysées par un dimère de rhodium soient connues, les études mécanistiques qui y sont associées sont plutôt rares.

5.2.1 Réactions d'aminations à partir de dérivés iodés

Les travaux majeurs dans ce domaine ont été réalisés par les groupes de Müller^{58b} et Du Bois⁶⁰ avec leur système catalytique intermoléculaire respectif (Schéma 59). Le groupe de Du Bois a également réalisé quelques expériences dans le but de comprendre mieux la réaction d'insertion intramoléculaire.¹⁷⁴

¹⁷⁴ (a) Espino, C.G. (2004) *C-H Amination Reactions for Organic Synthesis: Discovery, Scope, and Mechanism*. Thèse de doctorat, Stanford University. (b) Fiori, K.W. (2007) *Rhodium-Catalyzed C-H Amination: Mechanistic Insights and Application to New Reaction Development*. Thèse de doctorat, Stanford University.

Schéma 59: Les deux systèmes catalytiques intermoléculaires dont le mécanisme a été étudié



Les carbènes et les nitrènes ont plusieurs propriétés en commun dues à leur nature isoélectronique. Ces deux espèces possèdent 6 électrons de valence et leur déficience électronique fait en sorte qu'ils réagissent de façon très similaire. De plus les dimères de rhodium sont largement utilisés dans la chimie des carbènes et des études mécanistiques complètes ont été réalisées à ce sujet.^{93,131,175} Il est généralement accepté que l'étape cinétiquement déterminante est alors la formation du carbène métallique singulet qui réalise l'insertion dans le lien C-H de façon concertée mais non-synchronisée *via* un état de transition cyclique à trois membres. De nombreux parallèles entre la chimie des nitrènes et celle des carbènes peuvent être tracés et ont d'ailleurs été mis en évidence par le groupe de Du Bois lors de son étude mécanistique.

Aussi, une étude théorique de la réaction intramoléculaire d'insertion dans un lien C-H à partir de carbamates a été rapportée par le groupe de Che.^{143c} Il est rapporté que la formation d'un nitrene métallique à partir d'un iminoiodinane est énergétiquement

¹⁷⁵ Jones, M. J.; Moss, R. A. "Singlet Carbenes." *Reactive Intermediate Chemistry*, Moss, R. A., Platz, M. S. and Jones, M. J., Ed., 2004, 273-328.

favorisée. De plus, comme c'était le cas avec les complexes de porphyrines, les orbitales HOMO de l'espèce nitrène ne sont plus dégénérées due à l'interaction avec le métal. La stabilité thermodynamique des états singulet et triplet est donc presque identique, et ils sont présents en concentrations similaires dans le milieu réactionnel. Aussi, selon les barrières énergétiques calculées pour l'insertion, le nitrène singulet réagirait *via* un état de transition concerté alors que le triplet, emprunterait plutôt une voie radicalaire.

5.2.1.1 Étude des intermédiaires réactionnels

Bien qu'aucun intermédiaire réactif de type nitrène ou nitrénoïde de rhodium n'ait été isolé ou observé dans ces réactions, les groupes de Müller et Du Bois fondent leurs études mécanistiques sur l'implication d'une telle espèce dans la réaction d'insertion dans les liens C-H. Cette hypothèse est entre autres basée sur de nombreux parallèles qui peuvent être tracés entre les réactions d'insertion de liens C-H avec des nitrènes ou des carbènes de rhodium.¹⁷⁴ De plus, un certain degré de stéréoinduction est observé lorsque des dimères de rhodium chiraux sont utilisés dans les réactions d'amination. L'insertion dans le lien C-H doit donc être réalisée à proximité du complexe métallique.

Dans leurs études mécanistiques, Müller et Du Bois ont établi qu'il est très peu probable qu'une espèce radicalaire soit impliquée. Ils ont d'abord démontré que la transformation est stéréospécifique puisqu'un seul énantiomère des composés **132** et **221** à **224** a été isolé suite à la réaction d'insertion à partir du substrat correspondant sous sa forme énantiopure (Figure 23). L'insertion du nitrène s'est alors produite avec une rétention de configuration totale.

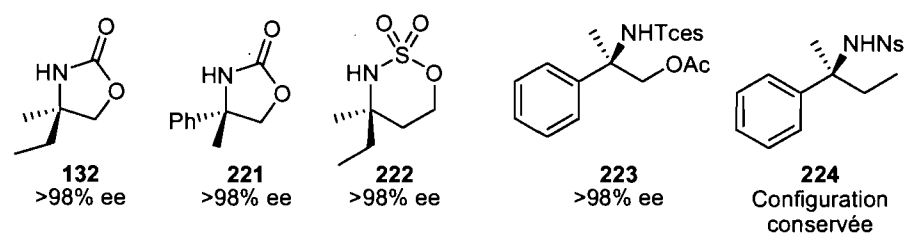
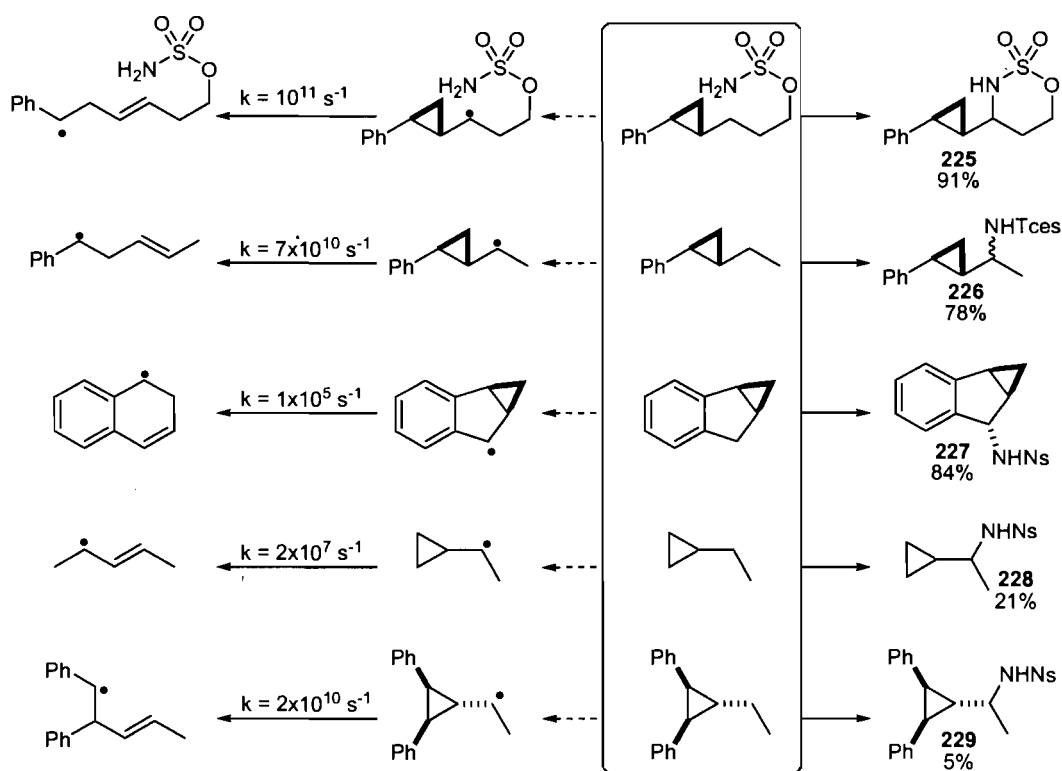


Figure 23: Étude de la stéréospécificité de la réaction

Bien que l'insertion stéréospécifique dans un lien C-H à un centre tertiaire chiral soit en accord avec une espèce nitrene ou nitrenoïde qui réagirait selon un mécanisme concerté, ceci n'exclue pas la possibilité d'une abstraction radicalaire d'hydrogène suivie d'une recombinaison très rapide.¹⁷⁶ Afin de faire la distinction entre ces deux scénarios, la réaction d'insertion dans un lien C-H a été réalisée avec des substrats agissant comme une horloge radicalaire (Schéma 60).

Schéma 60: Insertions C-H avec des horloges radicalaires



Avec ces substrats, le temps de demi-vie d'une espèce radicalaire hypothétique au site d'insertion serait extrêmement court et l'ouverture du cyclopropane aurait lieu plus rapidement que la recombinaison.¹⁷⁷

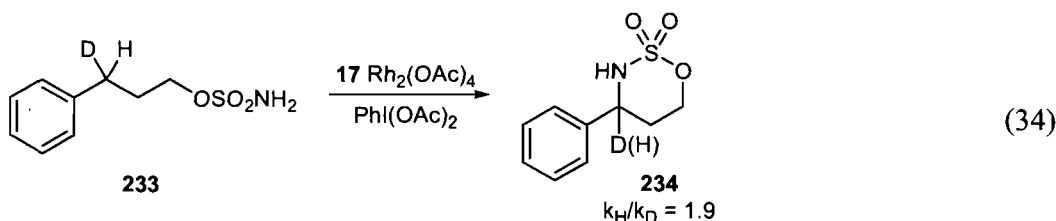
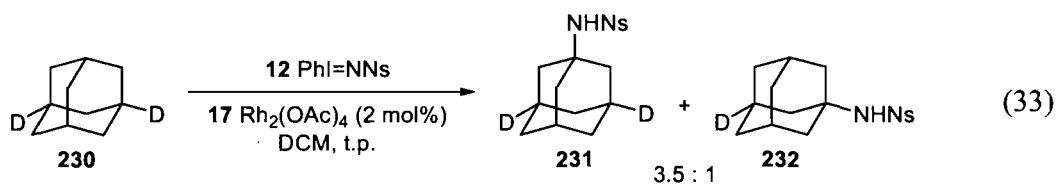
¹⁷⁶ Pour des discussions générales sur les mécanismes d'hydroxylation de liens C-H, voir : (a) Groves, J. T. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 434-447. (b) Newcomb, M.; Toy, P.H. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 449-455.

¹⁷⁷ (a) Toy, P. H.; Newcomb, M.; Hollenberg, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7719-7729. (b) Toy, P. H.; Newcomb, M.; Hager, L. P. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 816-823. (c) Simakov, P. A.; Choi, S.

Puisqu'aucun produit dérivé de l'ouverture de cycle n'a été observé, il est donc très peu probable qu'un mécanisme radicalaire soit impliqué. Ces résultats suggèrent plutôt un mécanisme concerté impliquant un nitrène métallique singulet.

5.2.1.2 Étude de l'état de transition de l'étape d'insertion dans le lien C-H

Afin d'étudier l'état de transition de l'insertion dans le lien C-H, les groupes de Müller et Du Bois ont respectivement réalisé la réaction d'amination inter- et intramoléculaire avec les substrats **230** et **233**. Ces substrats possèdent un nombre égal de liens C-H et C-D équivalents aux positions activées pour l'oxydation (équations 33 et 34). Ces réactions de compétition intramoléculaire ont permis de déterminer respectivement les effets isotopiques de $k_H/k_D = 3.5$ et 1.9 pour les réactions inter- et intramoléculaire.



Puisqu'aucune autre donnée de ce genre impliquant l'adamantane n'a été rapportée auparavant, ce résultat n'a pu être comparé. Cependant, la valeur déterminée pour la réaction intramoléculaire est comparable à celle obtenue pour le même type de réaction avec des carbènes de rhodium ($k_H/k_D = 1.2-2.0$).¹⁷⁸ Les faibles valeurs des effets isotopiques cinétiques déterminées lors de ces réactions suggèrent que

Y.; Newcomb, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8187-8190. (d) Choi, S. Y.; Toy, P. H.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8609-8613. (e) Newcomb, M.; Johnson, C. C.; Manek, M. B.; Varick, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10915-10921.

¹⁷⁸ Wang, P.; Adams, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3296-3305.

l'insertion dans le lien C-H a lieu *via* un état de transition cyclique dans lequel l'angle entre les liens C-H-N est beaucoup plus petit que 180 °.

Comme Che l'avait fait avec les systèmes de porphyrines, la nature électronique de l'état de transition a ensuite été étudiée davantage par réactions de compétition entre des éthylbenzènes substitués dans les réactions inter- et intramoléculaires (équations 35 et 36).

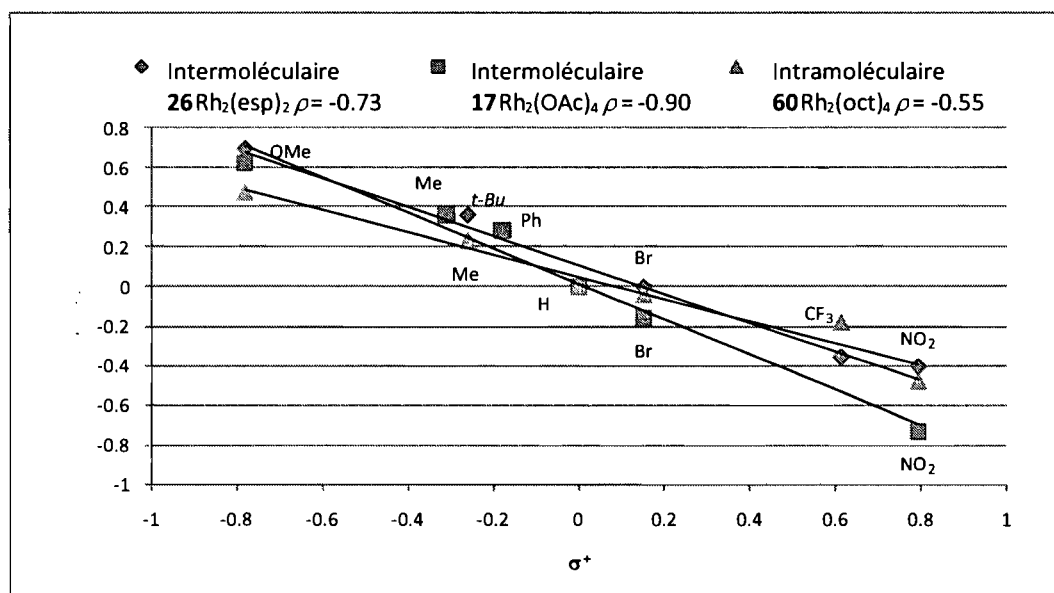
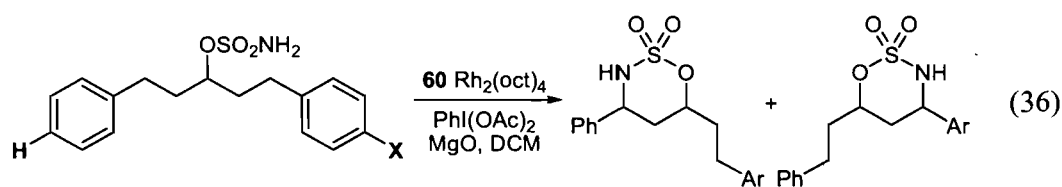
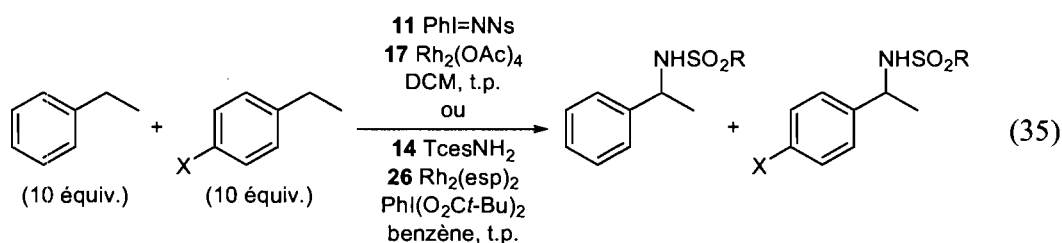


Figure 24: Analyse de Hammett pour les réactions inter- et intramoléculaire d'amination selon les conditions de Müller et Du Bois

Sous ces conditions réactionnelles, les expériences de compétition ont confirmé une préférence subtile mais significative pour l'amination des substrats électroniquement riches : $\rho = -0.90$ et -0.73 pour les réactions intermoléculaires et $\rho = -0.55$ pour l'insertion intramoléculaire dans un lien C-H (Figure 24). L'excellente linéarité obtenue par la corrélation des valeurs avec σ^+ ainsi qu'une pente négative de faible magnitude indiquent que la résonance contribue à la stabilisation d'une charge cationique partielle (δ^+) développée au site d'insertion à l'état de transition. De plus, les valeurs obtenues pour les réactions inter- et intramoléculaires sont similaires entre elles et comparables à celles obtenues pour l'insertion intra- et intermoléculaire de carbènes de rhodium ($\rho = -0.78$ et -1.27 respectivement).¹⁷⁹ Ces données cumulées suggèrent qu'une espèce commune de type nitrène métallique soit impliquée dans les réactions d'amination intra- et intermoléculaires.

D'ailleurs, une étude de cinétique a démontré que la vitesse réactionnelle d'insertion intramoléculaire est indépendante de la concentration de catalyseur (ordre zéro) alors qu'elle est influencée par la concentration de sulfamate et d'oxydant (ordre 1) :^{174b}

$$\text{vitesse} = k[\text{substrat}]^1[\text{oxydant}]^1[\text{catalyseur}]^0$$

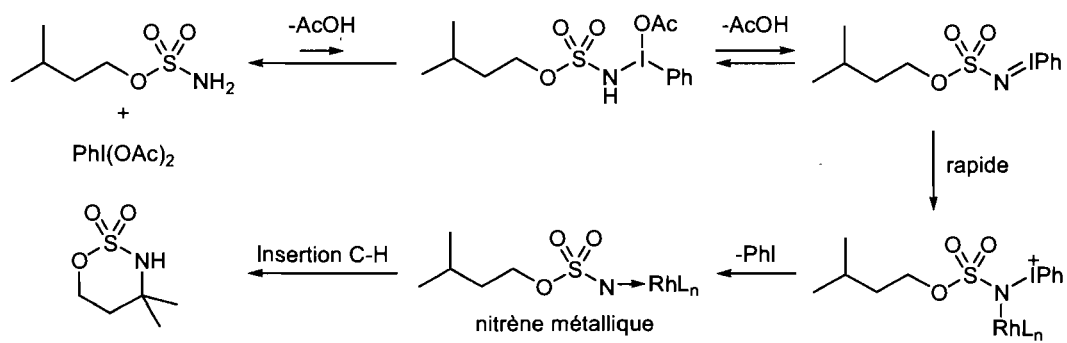
L'étape cinétiquement déterminante n'implique donc pas le dimère de rhodium et par conséquent, ne peut pas être l'insertion du lien C-H.

5.2.1.3 Conclusion

Les résultats obtenus dans le cadre de ces analyses mécanistiques ont fourni des preuves convaincantes qu'un état de transition concerté non-synchronisé convient bien pour la réaction d'insertion dans un lien C-H avec des nitrènes catalysée au rhodium. De plus, la compilation des données a permis de proposer un mécanisme possible (Schéma 61).^{174b}

¹⁷⁹ (a) Wang, J.; Chen, B.; Bao, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1853-1862. (b) Davies, H. M. L.; Jin, Q.; Ren, P.; Kovalevsky, A. Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4165-4169.

Schéma 61: Mécanisme proposé pour l'insertion dans un lien C-H de nitrènes dérivés d'iminoiodinanes



Tout d'abord, l'oxydation réversible du sulfamate par le réactif iodé permet la génération de l'espèce iminoiodinane. Celui-ci peut ensuite se complexer au dimère de rhodium et former un nitrene métallique avec le départ d'une molécule d'iodobenzène. C'est l'espèce nitrene ainsi formée qui serait responsable de l'étape d'insertion dans le lien C-H. Selon les études mécanistiques réalisées dans le groupe de recherche du professeur Du Bois, le complexe métallique ne serait pas impliqué à l'étape cinétiquement déterminante qui serait donc une des étapes d'oxydation du sulfamate.

5.2.2 Réactions d'amination à partir de *N*-tosyloxycarbamates

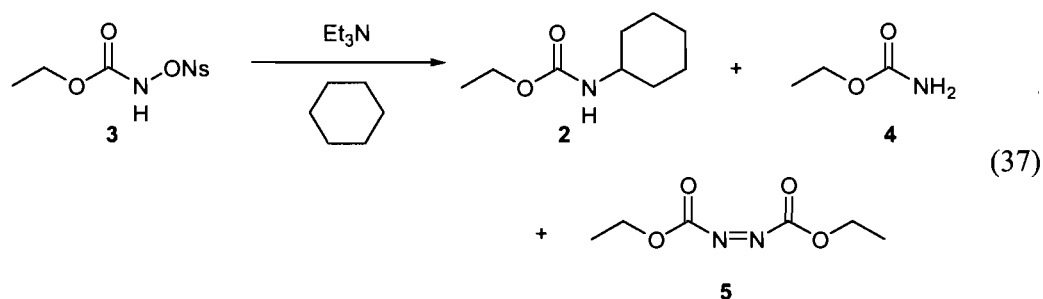
Les études mécanistiques décrites jusqu'à maintenant font usage d'iminoiodinanes comme source de nitrènes. Nous avons donc entrepris une série d'expériences ayant pour but de clarifier le mécanisme et le cycle catalytique de l'amination catalysée au rhodium à partir de *N*-tosyloxycarbamates.¹⁸⁰

5.2.2.1 Étude des intermédiaires réactionnels

Encore une fois, un des points importants à étudier est l'identité des intermédiaires réactionnels qui peut inclure un nitrene libre et/ou métallique. En effet, Lwowski a rapporté l'utilisation du nosyloxycarbamate **3** (NsO-NHCO₂Et) et d'une base pour

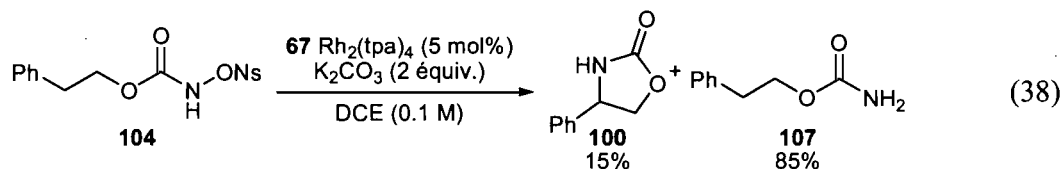
¹⁸⁰ Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, accepté.

générer des nitrènes libres ce qui a mené à différentes réactions non-sélectives, incluant l'insertion dans un lien C-H et la formation de l'éthylcarbamate **4** ($\text{NH}_2\text{CO}_2\text{Et}$) (équation 37).^{15c-e,22}



Dans ce cas, la déprotonation du nosyloxycarbamate suivie du départ de NsO^- a mené d'abord à un nitrène libre singulet qui peut réaliser l'insertion dans un lien C-H mais qui peut aussi relaxer rapidement pour former le nitrène triplet, plus stable thermodynamiquement. Ce dernier semble être responsable de la formation du carbamate **4** *via* une réaction radicalaire.

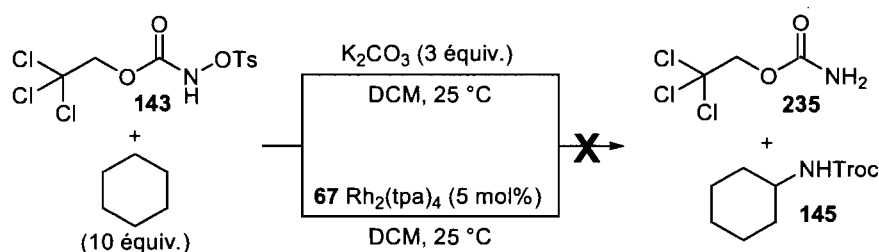
Des réactions similaires ont été observées avec le nosyloxycarbamate **104** en présence de $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ puisqu'un mélange du produit d'insertion **100** et du carbamate correspondant (**107**) avait alors été obtenu (équation 38).



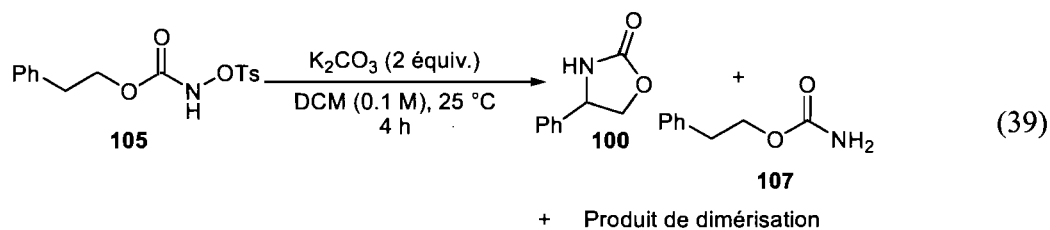
Nous avons postulé que la déprotonation du composé **104** avec le carbonate de potassium a eut lieu avant sa coordination au complexe métallique, menant à la formation d'un nitrène libre et aux réactions non-sélectives. Cependant, il semble peu probable qu'une telle espèce soit impliquée dans les réactions avec les *N*-tosyloxycarbamates puisqu'ils mènent à des réactions très sélectives et stéréospécifiques. Dans le but de confirmer cette hypothèse, nous avons traité le TrocNH-OTs (**143**) et le cyclohexane dans le DCM avec du carbonate de potassium pour 16 heures, en absence de $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ **67** (Schéma 62). Non seulement le produit de

départ a été récupéré, mais aucun autre produit n'a été formé incluant le carbamate **235**. De plus, aucune réaction n'a eut lieu en l'absence de base mais en présence du complexe **67**.

Schéma 62: Expériences contrôles



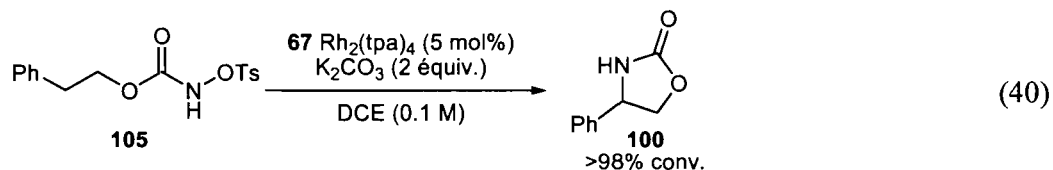
Ces expériences contrôles ont montré que le catalyseur de rhodium ainsi que la base sont tous deux requis pour que le composé **143** puisse réagir. La coordination du tosyloxycarbamate **143** avec le dimère de rhodium est donc nécessaire pour la déprotonation avec la base. Nous avons cependant démontré au moyen d'une expérience contrôle que le nitrène libre pouvait être formé dans nos réactions intramoléculaires en l'absence de catalyseur (équation 39).¹⁸¹



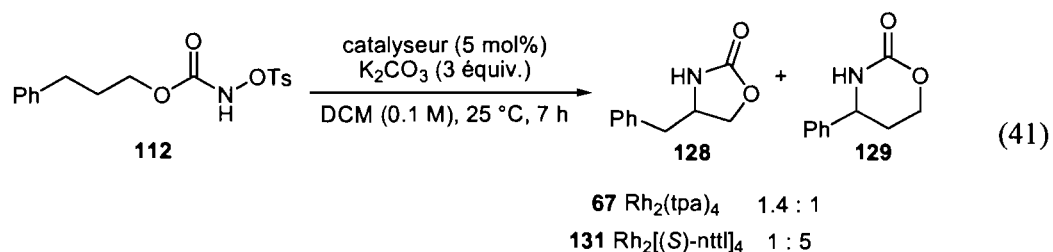
En effet, lorsque le *N*-tosylphénylcarbamate **105** est agité dans le DCM en présence de carbonate de potassium, il se décompose complètement pour former le nitrène libre et un mélange de produits dérivés de celui-ci est alors obtenu. Ces résultats contradictoires sont difficiles à expliquer et d'autres expériences seront nécessaires à ce sujet. Il est cependant très peu probable qu'une telle espèce soit impliquée dans la

¹⁸¹ Les quantités relatives des produits obtenus dans l'expérience contrôle ne peuvent cependant être calculées avec précision par analyse RMN du mélange brut.

réaction catalytique avec le composé **105** puisqu'aucune trace du carbamate **107** n'a été observée en présence du dimère de rhodium (équation 40).



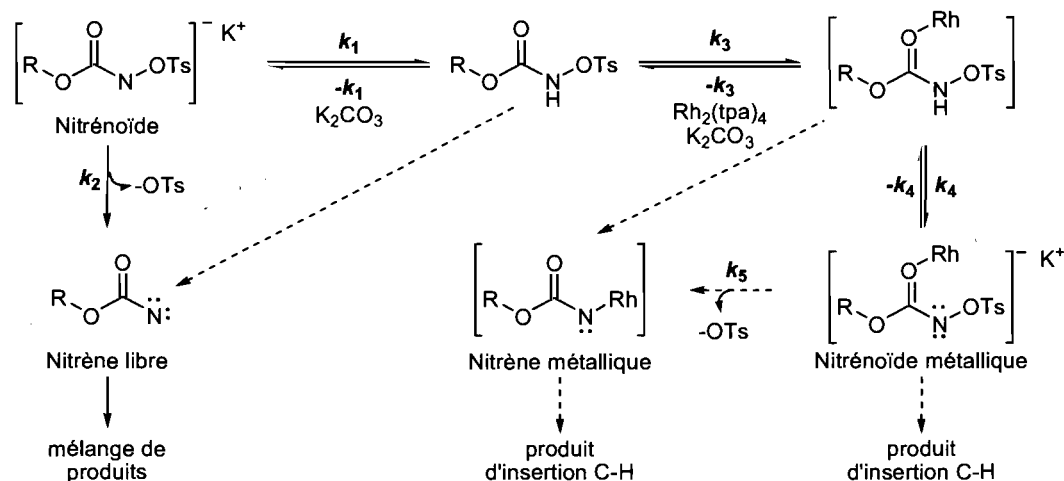
De plus, tel que mentionné au chapitre précédent, un niveau modeste mais significatif de stéréoinduction a été observé pour l'amination de l'indane avec des catalyseurs chiraux. La même observation a été faite par le groupe de Davies concernant la réaction intramoléculaire.¹⁵¹ La présence du catalyseur à l'étape d'insertion dans le lien C-H a d'autant plus été mise en évidence par son influence sur la régiosélectivité de la réaction avec le composé **112** (équation 41).



Nous pouvons en conclure que le complexe métallique n'agit pas seulement comme acide de Lewis au moment de la déprotonation du tosyloxycarbamate mais qu'il est toujours présent à l'étape d'insertion dans le lien C-H et que le changement de complexe influence la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction. Nous postulons donc que la déprotonation du tosyloxycarbamate complexé au dimère de rhodium est facilitée par rapport à celle du tosyloxycarbamate libre, favorisant ainsi la formation d'une espèce de type nitrénoïde métallique par rapport au nitrénoïde libre (Schéma 63). Ce nitrénoïde métallique peut ensuite former le nitrene métallique par perte de tosylate de potassium. Il est aussi possible que la déprotonation et le départ du tosylate surviennent au cours d'un seul et même événement. Dans cette éventualité, l'espèce nitrénoïde ne serait pas générée dans le milieu réactionnel mais

jusqu'à maintenant, nous n'avons pas de données nous permettant de conclure quant à ces hypothèses.

Schéma 63: Postulat concernant la déprotonation des *N*-tosyloxycarbamates



Les données accumulées jusqu'à maintenant indiquent seulement que le métal est présent à l'étape d'insertion dans le lien C-H et nous permet de proposer l'implication d'une espèce nitroène ou nitroénoïde métallique dans la réaction d'amination (Figure 25).

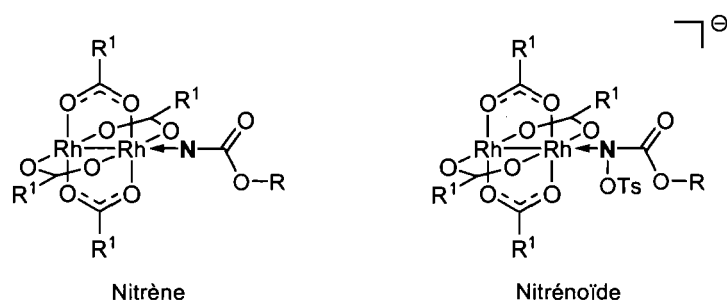
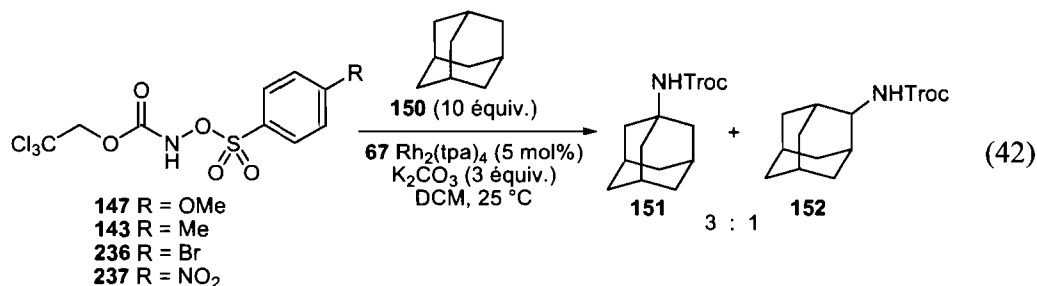


Figure 25: Nitrène métallique vs nitroénoïde

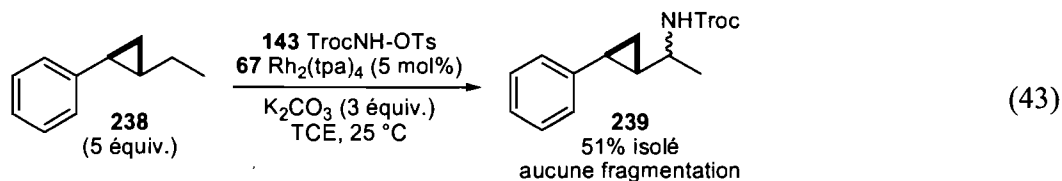
Si un nitroène métallique est l'espèce réactive dans la réaction d'amination, le mécanisme à l'étape d'insertion du lien C-H devrait être complètement indépendant du type de groupement partant utilisé. Afin de distinguer entre les deux espèces proposées (Figure 25), nous avons testé différents *N*-arylsulfonyloxycarbamates dans

la réaction d'insertion intermoléculaire dans un lien C-H avec l'adamantane (équation 42).

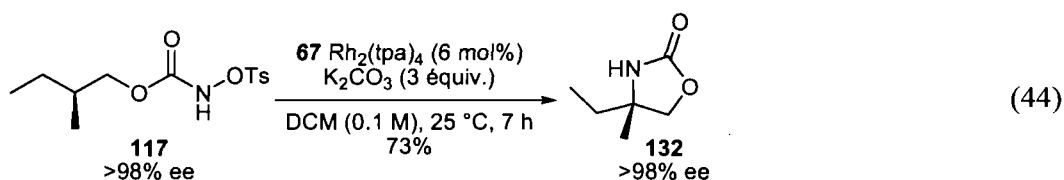


Que le groupement partant soit électrodonneur ou électroattracteur, les produits d'insertion ont été obtenus avec une chimiosélectivité identique (3° vs 2°) de 3 : 1. Ainsi, le groupement partant n'a aucune influence notable sur l'étape d'insertion dans le lien C-H. Il est donc peu probable qu'une espèce de type nitrenoïde soit impliquée et ces résultats suggèrent plutôt l'intervention d'un nitrène métallique. Les données accumulées jusqu'à maintenant ne permettent cependant pas de conclure par rapport à la formation probable de l'intermédiaire nitrenoïde métallique.

Tel que mentionné précédemment, les nitrènes métalliques sont connus pour exister dans des états singulet et triplet. Il est généralement accepté que le nitrène singulet tend à réagir en une seule étape alors que le nitrène triplet tend plutôt à réagir comme un diradical électrophile. De plus, Che a rapporté dans son étude théorique, que la stabilité thermodynamique des nitrènes de rhodium singulet et triplet est presque identique et qu'ils sont donc en concentrations similaires dans le milieu réactionnel. Comme l'avaient fait Müller et Du Bois pour distinguer lequel de ces deux scénarios est le plus probable, la réaction d'insertion a été réalisée avec le substrat **238**, agissant comme une horloge radicalaire (équation 43).

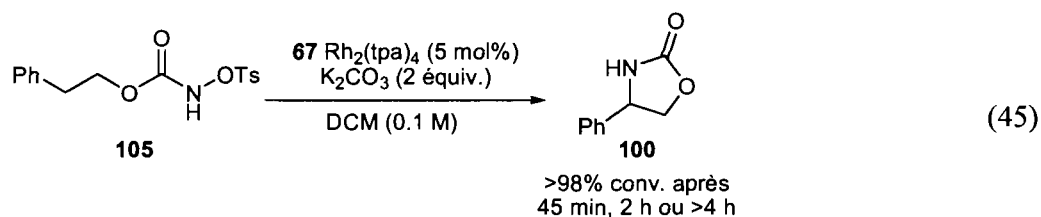


Un rendement modéré du produit d'insertion **239** a été obtenu lors de cette réaction et aucune trace du produit résultant de la fragmentation du cyclopropane n'a été observée. Puisque le temps de survie d'un radical hypothétique au site d'insertion serait extrêmement court (~200 fs), ce résultat suggère qu'un nitrène métallique singulet est l'intermédiaire réactif.^{177d} Cette hypothèse est d'ailleurs supportée par la stéréospécificité observée dans la réaction avec le substrat chiral **117** (équation 44).



5.2.2.2 Étude de la cinétique réactionnelle

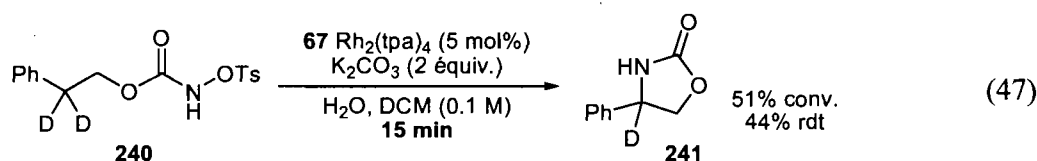
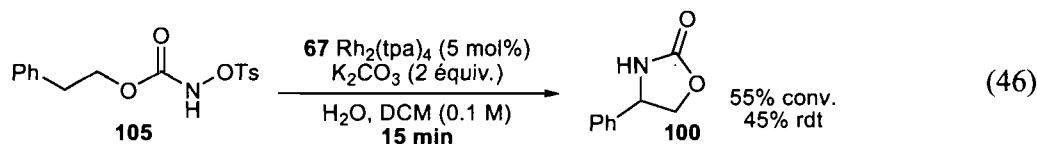
Nous avons ensuite tenté d'étudier la cinétique de la réaction. Pour ce faire, des échantillons de la réaction d'amination ont été recueillis à des intervalles de temps réguliers pour en suivre l'évolution. Dans tous les cas étudiés, la réaction s'est avérée très lente au début puis, après un certain temps, elle démarrait puis était très rapidement complétée. Ce temps de latence variait d'un essai à l'autre et ce, pour un même substrat, dans les mêmes conditions (équation 45).



Nous avons pensé que cet effet pouvait être relié à l'eau présente dans le milieu puisqu'il a été démontré que la réaction requiert une quantité minimale d'eau pour fonctionner convenablement. Il est donc possible que la réaction mette un certain temps avant d'acquérir la quantité d'eau nécessaire à la réaction et ce, même si des conditions anhydres ne sont pas utilisées. Nous avons donc refait le même exercice d'échantillonnage avec des réactions contenant une quantité connue d'eau. Sous ces

conditions, la réaction d'insertion dans un lien C-H s'est avérée très rapide et une conversion totale a été observée en moins de 45 minutes.

Dans le but de déterminer l'étape cinétiquement déterminante de la réaction, les composés **105** et **240** ont été soumis aux conditions d'amination intramoléculaire puis les réactions ont été arrêtées après seulement 15 minutes (équations 46 et 47).¹⁸²



Aucune différence notable n'a alors été observée et les oxazolidinones **100** et **241** ont été formés et isolés en quantités similaires. Ce résultat suggère un effet isotopique à peu près nul et donc, que l'insertion du lien C-H ne serait pas impliqué à l'étape cinétiquement déterminante de la réaction intramoléculaire.

Par la suite, nous avons reproduit les réactions d'insertion C-H illustrées par les équations 46 et 47 mais à différentes concentrations (0.1, 0.02 et 0.01 M). L'analyse RMN des mélanges bruts après 5 minutes de réaction a montré clairement que la concentration avait une influence sur la conversion et donc sur la vitesse réactionnelle.¹⁸³ Cet effet de dilution suggère que l'étape cinétiquement déterminante n'est pas unimoléculaire et que, considérant le nitrène métallique comme étant l'espèce réactive, l'insertion du lien C-H ne peut être cette étape. Une analyse cinétique plus détaillée n'a cependant pas été réalisée et permettrait sûrement

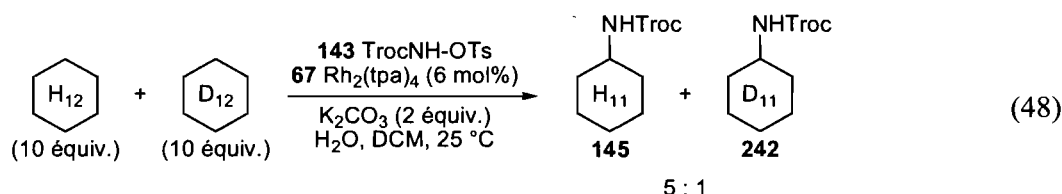
¹⁸² Dans ces cas, une quantité d'eau connue (5% par rapport au solvant) avait été ajoutée aux réactions afin de pouvoir en comparer les vitesses réactionnelles.

¹⁸³ Il nous est malheureusement difficile de quantifier ces résultats par analyse RMN puisque des espèces autres que le *N*-tosyloxycarbamate et le produit d'insertion sont observés.

d'éclaircir davantage le fonctionnement de la réaction et d'identifier avec certitude l'étape cinétiquement déterminante.

5.2.2.3 Étude de l'état de transition de l'étape d'insertion dans le lien C-H

Nous avons aussi réalisé une série d'expériences dans le but d'analyser l'état de transition. Tout d'abord, une réaction de compétition entre le cyclohexane et son analogue deutéré a été effectuée (équation 48). Un effet isotopique cinétique de $k_H/k_D = 5$ a été observé, nous menant à conclure que le lien C-H est au moins partiellement brisé à l'état de transition de l'étape d'insertion.



Cette valeur diffère significativement des effets isotopiques cinétiques déterminés pour les réactions de type radicalaire caractérisées par des k_H/k_D généralement plus élevés. Notre résultat est plutôt comparable à l'effet isotopique cinétique mesurée pour l'insertion de liens C-H des mêmes substrats avec des carbènes de rhodium ($k_H/k_D = 2.0-2.1$).^{162c,178} Cette valeur est en accord avec un état de transition non-linéaire à trois centres et supporte davantage l'hypothèse que la formation du lien C-N et le bris du lien C-H soient concertés. La mesure de l'effet isotopique calculé pour l'étape d'insertion dans le lien C-H par compétition intramoléculaire est probablement plus précise et notre résultat pourrait être confirmé avec le composé **243**.

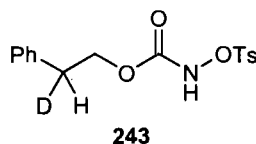


Figure 26: Structure du composé **243**

Une analyse de Hammett similaire à celle conduite par Müller et Du Bois a également été réalisée dans le but d'approfondir nos connaissances sur la nature électronique de l'état de transition. Une série d'éthylbenzènes substitués à la position 4 par des groupements électroattracteurs et électrodonneurs a donc été étudiée par réaction de compétition intermoléculaire avec l'éthylbenzène en présence du tosyloxycarbamate **143** et de $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (Figure 27).

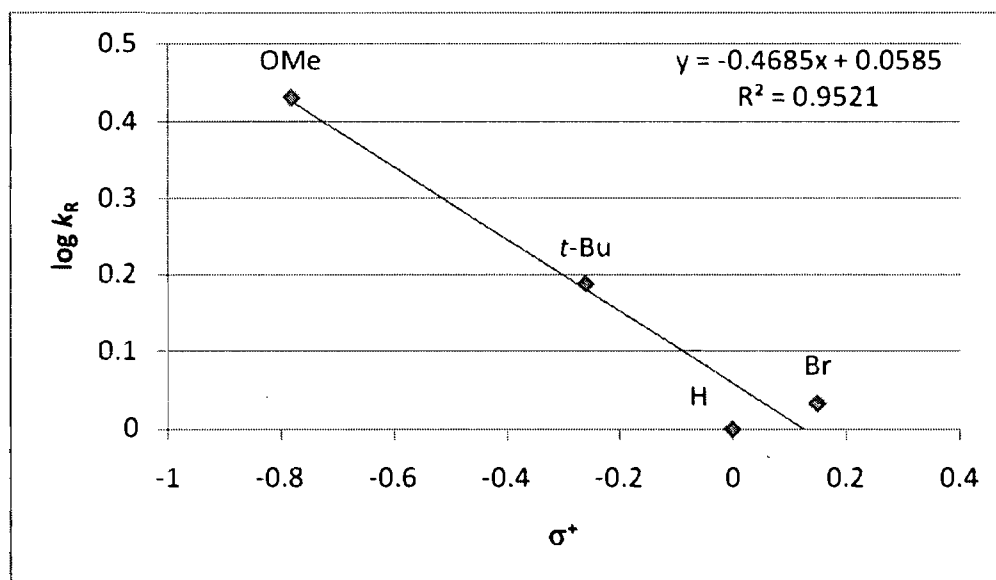
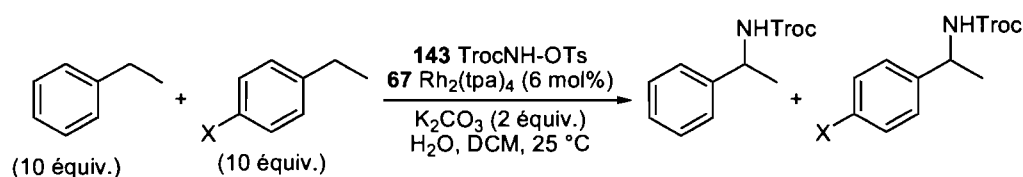


Figure 27: Réactions de compétition entre l'amination de l'éthylbenzène et d'éthylbenzènes 4-substitués avec le *N*-tosyloxycarbamate **143**

Une préférence légère mais significative pour les substrats riches en électrons a été établie ($\rho = -0.47$). De plus, avec un mélange d'éthylbenzène et de 4-nitroéthylbenzène, aucune réaction n'a été observée avec ce dernier.¹⁸⁴ Comme c'était le cas lors de l'étude des réactions de Müller et Du Bois, l'excellente linéarité

¹⁸⁴ Cette donnée n'est pas incluse dans le graphique de Hammett puisque $k_R = 0$.

obtenue par la corrélation des valeurs avec σ^+ ainsi qu'une pente négative de faible magnitude indiquent que la résonance contribue à la stabilisation d'une charge cationique partielle (δ^+) développée au site d'insertion à l'état de transition. La valeur de ρ obtenue pour l'insertion de liens C-H avec des nitrènes à partir de *N*-tosyloxycarbamates est toutefois inférieure à celles obtenues avec les iminoiodinanes ($\rho = -0.90$ et -0.73) ainsi qu'avec les carbènes de rhodium ($\rho = -1.27$).^{180b} Il est donc suggéré que les facteurs électroniques sont moins importants avec les nitrènes de rhodium dérivés de carbamates comparativement aux carbènes de rhodium et aux nitrènes dérivés de sulfamates.

La compilation des résultats obtenus au cours de cette étude mécanistique suggère fortement que la réaction intermoléculaire d'insertion de liens C-H avec des nitrènes à partir de *N*-tosyloxycarbamates a lieu *via* un état de transition concerté non-synchronisé (Figure 28).

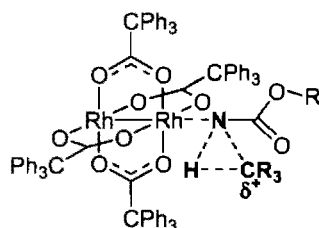
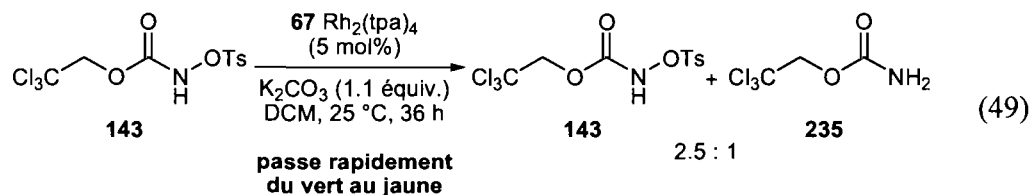


Figure 28: Type d'état de transition possible pour l'insertion dans un lien C-H de nitrènes de rhodium dérivés de *N*-tosyloxycarbamates

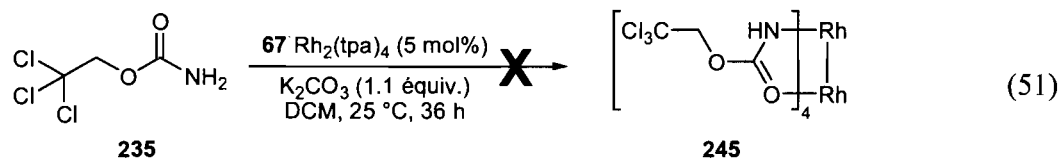
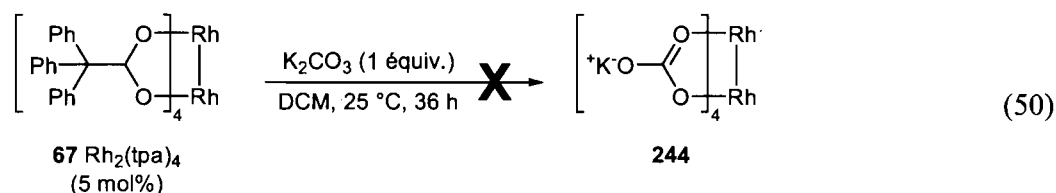
5.2.2.4 Étude portant sur la dégradation du catalyseur

Dans un autre ordre d'idées, nous avons voulu étudier les réactions secondaires responsables de la dégradation du catalyseur. Tel que mentionné précédemment, lorsque les conditions requises pour la formation du nitrène métallique sont présentes mais qu'il n'y a pas de lien C-H disponible pour la réaction, le complexe métallique passe du vert au jaune. La forme exacte du complexe lorsqu'il est de couleur jaune demeure inconnue jusqu'à maintenant mais il est évident qu'elle n'est pas active pour

la déprotonation du tosyloxycarbamate **143** (équation 49) ni pour la réaction d'insertion dans un lien C-H.



La dégradation du catalyseur pourrait survenir par clivage d'un des ligands carboxylates. L'échange de ce type de ligands avec des carbonates ou des carboxamidates sur ce type de complexes est connu mais il requiert généralement une température réactionnelle d'environ 100 °C.¹⁸⁵ De plus, des expériences contrôles ont démontré que le carbonate de potassium et le carbamate **235** ne réagissaient pas avec le complexe dans les conditions utilisées pour la réaction d'insertion (équations 50 et 51). Dans ces deux cas, seuls les produits de départ inchangés ont été récupérés.



La nature du complexe sous sa forme jaunâtre n'a pu être identifiée mais nous pouvons maintenant exclure l'implication directe du carbonate de potassium et du produit secondaire **235**. De plus, le seul produit obtenu à l'équation 49 est le carbamate **235** qui est probablement dérivé d'une réaction radicalaire du nitrene métallique. En tenant compte du fait que les nitrenes métalliques singulet et triplet sont probablement en concentrations égales dans le milieu réactionnel, nous

¹⁸⁵ Roos, G. H. P.; McKervey, M. A. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 1751 - 1756.

proposons que la réaction favorisée soit l'insertion de l'espèce singlet dans le lien C-H. Cependant, lorsque le nitrène métallique est formé et qu'aucun lien C-H n'est disponible pour réagir rapidement, des réactions radicalaires impliquant le nitrène triplet peuvent avoir lieu produisant le composé **235** et entraînant la décomposition du catalyseur.

5.2.2.5 Conclusion

Finalement, l'analyse complète de ces résultats nous a permis de proposer un cycle catalytique pour la réaction intermoléculaire d'amination à l'étude (Figure 29). Les expériences contrôles ont démontré que l'activation du produit de départ par le dimère de rhodium (intermédiaire **A**) est requise avant la déprotonation. Cette activation est illustrée par une connexion N-Rh mais pourrait aussi se produire *via* une coordination sur un atome d'oxygène.

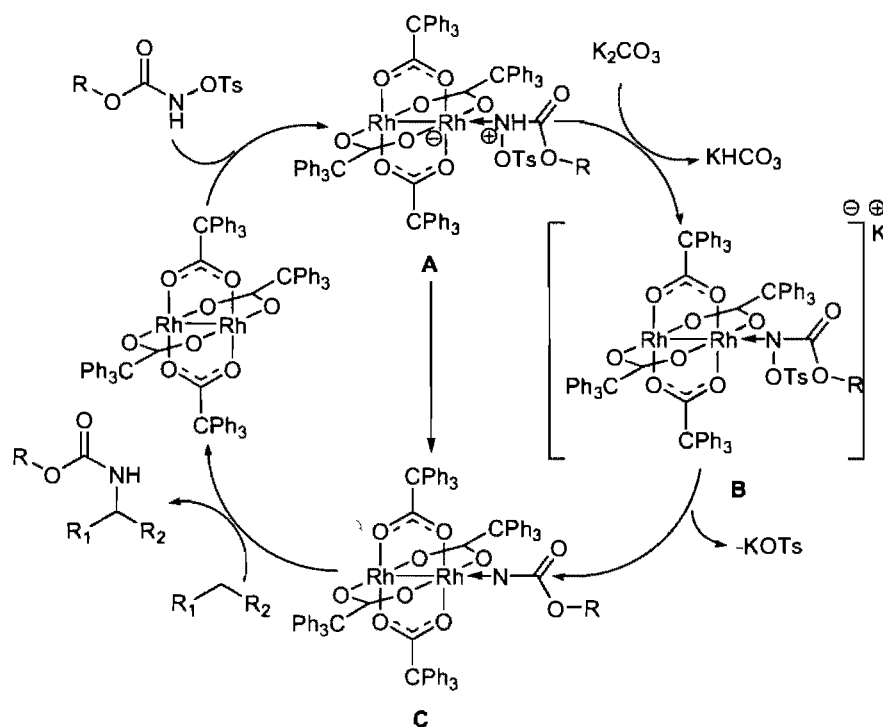


Figure 29: Mécanisme proposé pour la réaction d'insertion dans un lien C-H de nitrènes de rhodium dérivés de *N*-tosyloxycarbamates

L'intermédiaire **B** peut ensuite être obtenu par déprotonation avec le carbonate de potassium et la stabilisation d'une charge négative par le complexe métallique pourrait engendrer le bris du lien Rh-Rh ou le clivage partiel d'un ligand. Puisque les résultats généraux de la réaction (régiospécificité, stéréospécificité, caractère électronique) sont semblables à ceux observés avec les méthodes précédemment décrites impliquant un nitrène métallique, l'intermédiaire **C** est proposé comme étant l'espèce responsable de l'insertion dans le lien C-H. Cette proposition est appuyée par le fait que la nature électronique du groupement partant n'a aucune influence sur l'étape d'insertion dans le lien C-H. Il est aussi possible que le nitrène métallique **C** soit formé directement à partir de l'espèce complexée **A** si la déprotonation et le départ du tosylate surviennent en un seul et même événement. Finalement, la dissociation du produit d'insertion et la régénération du catalyseur viennent compléter le cycle catalytique.

Globalement, les résultats obtenus au cours de l'étude mécanistique avec les *N*-tosyloxycarbamates sont comparables à ceux obtenus avec les dérivés d'iode hypervalent et des mécanismes similaires pourraient être opérationnels dans ces réactions catalysées au rhodium. Ces quelques résultats laissent croire que les réactions d'insertion intra- et intermoléculaire dans un lien C-H impliquent un nitrène de rhodium singulet qui réagirait *via* un état de transition cyclique à trois membres, donc de façon concertée mais non synchronisée. De plus, il a été démontré que dans les insertions intramoléculaires de nitrènes dérivés de tosyloxycarbamates ou d'iminoiodinanes, l'étape d'insertion dans le lien C-H n'est pas l'étape cinétiquement déterminante mais que celle-ci serait plutôt liée à la formation du nitrène métallique. Cette étude est cependant incomplète et une analyse plus approfondie de la réaction intramoléculaire et de la cinétique réactionnelle devra être conduite avant de pouvoir tirer des conclusions nettes à ce sujet.

Cette étude a permis de mieux comprendre le mécanisme de la réaction et d'identifier les intermédiaires possiblement impliqués dans ce processus. Nous n'avons toutefois pas d'idée précise quant à la disposition du nitrène métallique par rapport au substrat dans l'espace au moment de l'insertion dans le lien C-H. Ce type d'informations

pourrait probablement être obtenu lors d'une étude théorique et permettrait de mieux diriger le design de nouveaux ligands chiraux. De plus, une telle étude théorique pourrait tenter d'expliquer l'effet que les autres espèces présentes dans le milieu réactionnel peuvent avoir sur la réaction, par exemple en tant que ligand axial.

Conclusion et perspectives futures

L'activation et la fonctionnalisation de liens carbone-hydrogène est un sujet d'actualité en chimie organique et organométallique. La formation directe d'un lien C-N à partir d'un simple lien C-H sélectionné est une stratégie très attrayante en synthèse. Les nitrènes sont parfaitement appropriés pour cette tâche et un certain nombre de protocoles ont été rapportés.

Les méthodologies employant des nitrènes libres obtenus par dégradation d'azotures donnent généralement lieu à un mélange de divers produits aminés. Lwowski a reproduit ces résultats en employant des sulfonyloxycarbamates comme source d'azote démontrant ainsi qu'un nitrène libre est bien l'intermédiaire réactif. Il n'a cependant pu améliorer ni les rendements ni les sélectivités de la réaction et aucun autre usage de ce type de substrats comme source de nitrènes n'a été rapporté.

Par la suite, des procédés catalysés par divers complexes métalliques ont vu le jour. Les iminoiodinanes en sont la principale source de nitrènes et représentent une limitation majeure. En effet, ils sont très réactifs, versatiles et efficaces en tant que source d'azote mais ils sont connus pour être des espèces difficiles à isoler avec une bonne pureté due à leur tendance à polymériser. De plus, ils sont peu solubles dans les solvants organiques usuels et sont trop instables pour être entreposés de sorte qu'ils doivent être fraîchement préparés pour obtenir une reproductibilité optimale. De plus, l'inconvénient majeur relié à l'utilisation des iminoiodinanes est la génération d'une quantité stœchiométrique d'iodobenzène qui s'avère être nocif pour l'environnement, potentiellement toxique et qui peut parfois être difficile à séparer du produit désiré.

Tel que rapporté dans cet ouvrage, nous avons donc mis au point une méthode d'insertion dans des liens C-H avec des nitrènes dérivés de *N*-tosyloxycarbamates. Ces derniers sont des précurseurs très intéressants puisque le seul sous-produit généré lors de la formation du nitrène métallique est le tosylate de potassium qui peut être facilement éliminé par filtration. De plus, ce sont généralement des composés cristallins et faciles à manipuler qui peuvent être rapidement obtenus en deux étapes à

partir des alcools correspondants. Ils sont stables et peuvent être entreposés pour plusieurs mois sans dégradation apparente.

Cette nouvelle méthodologie procède de façon très efficace sous des conditions réactionnelles douces. La réaction s'effectue en présence de 3 équivalents de carbonate de potassium, 5 mol% de $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ et d'un solvant chloré. La transformation a lieu à la température ambiante, en présence d'eau et est complétée très rapidement. Ces caractéristiques font d'elle une méthode très facile à mettre en œuvre et elle a été réalisée sur des échelles variant de 0.5 à 50 mmol (environ 60 mg à 6.0 g).

L'étude mécanistique de la réaction d'amination catalysée par le rhodium suggère fortement qu'un nitrène métallique soit l'intermédiaire responsable de l'insertion dans le lien C-H. L'étude des effets de dilution ou effets isotopiques a permis de conclure que l'étape cinétiquement déterminante de la transformation n'implique pas le lien C-H. De plus, des expériences de compétition ont permis de proposer que l'insertion du lien C-H a lieu *via* un état de transition cyclique concerté mais non-synchronisé dans lequel une charge partielle positive serait développée au site d'insertion. En compilant toutes ces données, un cycle catalytique a d'ailleurs pu être proposé. Une étude de cinétique réactionnelle plus approfondie serait toutefois nécessaire afin de mieux comprendre l'influence de chacun des réactifs sur la vitesse de réaction et de permettre l'identification précise de l'étape cinétiquement déterminante.

La version intramoléculaire de la réaction permet de former des oxazolidinones variés avec de bons rendements, semblables à ceux obtenus avec les autres méthodes connues. Encore une fois, les conditions réactionnelles sont cependant plus douces puisqu'aucun oxydant fort n'est requis et la réaction a lieu à la température ambiante comparativement aux autres méthodes qui requièrent un chauffage à 40 ou 82 °C. La réaction d'insertion est efficace à des positions benzyliques, tertiaires et adjacentes à un hétéroatome. Elle permet aussi d'isoler les produits d'insertion dans des liens C-H moins activés telles les positions secondaires et primaires non benzyliques. Les exemples de telles insertions sont presque inexistantes dans la littérature du au manque

de réactivité. De plus, l'insertion à une position allylique est également possible mais la chimiosélectivité de la transformation (insertion C-H vs aziridination) dépend alors de la nature électronique de la liaison double. La synthèse d'amines chirales peut aussi être envisagée par insertion à un centre tertiaire énantiomériquement enrichi puisque cette méthode est totalement stéréospécifique. Bref, une panoplie d'oxazolidinones substituées potentiellement utiles en synthèse est facilement accessible par cette nouvelle méthode.

La version intermoléculaire de cette réaction a également été développée à partir du *N*-tosyloxycarbamate de 2,2,2-trichloroéthyle. Il s'agit de la première méthode d'insertion intermoléculaire d'un nitrène dans un lien C-H à partir de carbamates et non de dérivés soufrés. Elle permet donc de former des amines protégées par un groupement Troc qui peut être facilement retiré pour générer l'amine libre. Il s'agit d'un avancement important par rapport aux méthodes connues jusqu'à maintenant qui mènent à la formation de sulfonamides et qui requièrent des conditions de déprotection très dures, incompatibles avec la majorité des groupements fonctionnels. Notre procédé intermoléculaire est efficace avec des substrats de type alcane ou aromatique et une régiosélectivité accrue peut être atteinte parmi les positions non-équivalentes en employant le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ comme catalyseur. De plus, elle tolère une importante gamme de groupements fonctionnels de nature électronique variée. Il faut cependant noter qu'un excès de substrat (5 équivalents) est nécessaire afin d'obtenir de bonnes conversions.

Les *N*-tosyloxycarbamates dérivés d'alcools primaires ont donc démontré être une source de nitrènes pratique pour la réaction d'insertion dans un lien C-H catalysée au rhodium et permettent de former efficacement des oxazolidinones et des amines protégées par un groupement Troc par réaction intra- et intermoléculaire. Afin d'élargir le potentiel synthétique de cette réaction, il serait intéressant de diversifier le type de substrats pouvant être employé dans cette réaction. Par exemple, l'utilisation d'urées, de guanidines ou de composés dérivés du soufre, du phosphore ou encore d'alcools tertiaires peut être envisagée pour la réaction d'amination (Figure 30).

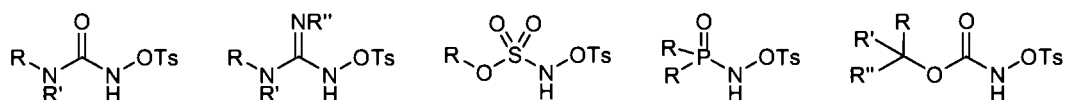


Figure 30: Propositions de nouveaux réactifs pour la réaction d'amination

L'application de ces nouveaux substrats à la réaction d'amination permettrait d'élargir l'éventail de produits accessibles et, en version intramoléculaire, de former des cycles de tailles variées. Les produits ainsi obtenus pourraient être utilisés en tant qu'intermédiaires en synthèse mais il s'agit de motifs pouvant aussi se retrouver dans la molécule cible, entre autres en chimie médicinale.

Des efforts ont été déployés afin de fonctionnaliser des positions secondaires de façon énantiosélective. Une optimisation orientée sur l'énantiosélectivité de la réaction d'amination avec l'indane a donc été réalisée. Plusieurs dimères de rhodium chiraux ont d'abord été mis à l'essai, certains dérivés d'acides aminés protégés, d'autres, d'amides cycliques ou de phosphines ortho-métallées. Les deux types de complexes ayant fourni les meilleurs résultats sont dérivés d'imidazolidinones ou de *t*-leucine protégée par un groupement naphthaloyle. Ces derniers se sont avérés beaucoup plus réactifs que les autres types de catalyseurs et de meilleures conversions ont été obtenues. Plusieurs paramètres ont ensuite été analysés et nous avons observé que la température jouait un rôle significatif dans cette transformation. En effet, lorsque la réaction est conduite à environ -20 °C avec le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$, le produit d'insertion sur l'indane a pu être isolé avec un rendement de 65% et un excès énantiomérique de 46%. D'autres substrats aromatiques tels que l'éthylbenzène, le diméthylindane et le tétrahydronaphtalène ont également été mis à l'essai sans toutefois pouvoir améliorer les résultats obtenus avec l'indane. Finalement, des *N*-tosyloxycarbamates dérivés d'alcools tertiaires ont ensuite été préparés et testés dans les conditions réactionnelles, mais encore une fois, aucune amélioration n'a pu être observée. Le niveau d'énantiosélectivité atteint lors de cette étude n'est pas comparable aux méthodes connues employant des iminoiodinanes comme source de nitrènes et d'autres modifications devront être apportées au système catalytique afin d'y accéder.

Une amélioration envisageable concernant ce système catalytique concerne le complexe métallique. Au cours des dernières années, un certain nombre de dimères de rhodium dans lesquels une paire de sites *cis* sont occupés par un ligand de type dicarboxylate ont été rapportés (Figure 31).¹⁸⁶

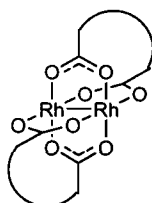


Figure 31: Structure générale d'un dimère de rhodium avec des ligands dicarboxylates

Tout d'abord, ces complexes sont reconnus comme étant plus robustes face à la décomposition. Ils ont démontré être en mesure d'engendrer un plus grand nombre de cycles catalytiques que les autres types de dirhodiums, ce qui pourrait permettre d'abaisser la quantité de catalyseur employée dans notre réaction. De plus, les configurations que ces ligands dicarboxylates peuvent adopter sur le dimère sont restreintes et un groupement encombrant peut donc être dirigé vers les sites axiaux de façon plus prévisible. Cette caractéristique permet de mieux gérer l'encombrement stérique du site actif. D'ailleurs, dans le cas de ligands chiraux, la rigidité accrue des ligands dicarboxylates pourrait aussi faciliter la modélisation des intermédiaires responsables de l'induction asymétrique lors de l'insertion dans le lien C-H, permettre le design rationnel de nouveaux ligands et mener possiblement à la découverte de nouveaux catalyseurs permettant d'améliorer l'énantiosélectivité de notre méthode.

L'amination de liens C-H est une réaction puissante pour la construction de dérivés azotés versatiles et utiles en synthèse. La fonctionnalisation sélective de liens C-H, la tolérance aux divers groupements fonctionnels et la dérivatisation aisée des produits

¹⁸⁶ (a) Taber, D. F.; Meagley, R. P.; Louey, J. P.; Rheingold, A. L. *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *239*, 25-28. (b) Davies, H. M. L.; Knong, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4203-4206. (c) Davies, H. M. L.; Panaro, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5287-5290. (d) Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378-15379.

d'insertion en font une méthode unique et efficace pour la préparation rapide de dérivés complexes et hautement fonctionnalisés. Bien qu'elle soit encore jeune, une telle transformation a le potentiel de changer fondamentalement l'approche rétrosynthétique de molécules complexes.

Partie expérimentale

Notes générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous une atmosphère d'argon, dans de la verrerie séchée un minimum de huit heures à 110 °C ou à la flamme, et refroidie sous courant d'argon en utilisant les techniques standard pour la manipulation de réactifs sensibles à l'air.¹⁸⁷ Les rendements rapportés sont des rendements isolés qui, à moins d'une indication contraire, réfèrent aux produits purs obtenus après distillation, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

Les solvants usuels sont de qualité ACS et proviennent de la compagnie VWR. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés à l'aide d'un système de colonnes de type GlassContour (Irvine, Californie). Tous les produits chimiques utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals Inc., Fluka et Riedel-de Haën et sont de qualité *reagent*. Ces produits sont utilisés directement sans purification supplémentaire à moins d'avis contraire.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre (EMD Silica Gel F₂₅₄, 250 µm d'épaisseur) qui sont imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants: lampe UV, solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO₄), solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse d'acide phosphomolibdique (PMA), solution de ninhydrine dans le *n*-butanol, solution de vanilline dans l'éthanol. Les chromatographies sur colonne de type *flash* ont été réalisées selon la procédure décrite par W. C. Still¹⁸⁸ en utilisant un gel de silice de la compagnie Silicycle (40-63 µm; 230-240 mesh; diamètre de spores 60 Å et aire spécifique 500m²/g). L'hexane, le dichlorométhane et l'acétate d'éthyle utilisés comme gradient lors des chromatographies proviennent de chez EMD Chemicals Inc. Et sont de qualité *Omnisolv*.

¹⁸⁷ Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*, 2e édition; Wiley: New York, 1986.

¹⁸⁸ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ^1H , ^{13}C , ^2H , et ^{19}F ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz (^1H), 75 MHz (^{13}C)), AV-300 (300 MHz (^1H), 75 MHz (^{13}C)), ARX-400 (400 MHz (^1H), 100 MHz (^{13}C)) et AV-400 (400 MHz (^1H), 100 MHz (^{13}C), 282 MHz (^{19}F)) avec un découplage proton complet dans le cas du ^{13}C . Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré pour les spectres ^1H et ^{13}C . L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système suivi de sa multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet et br = large), de sa ou ses constantes de couplage exprimées en Hz, de son intégration et de son assignation. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes du premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes a été appuyée par des expériences de type DEPT135, HMQC, COSY, NOESY.

Les chromatographies analytiques en phase gazeuse couplées avec un spectromètre de masse (GC/MS) ont été effectuées à l'aide d'un chromatographe Hewlett Packard 6890 *series* GC System, équipé d'un injecteur automatique HP 7683 *series injector* et d'un détecteur de masse HP 5973 *Mass Selective Detector* à ionisation EI (Electron Impact). Les produits sont injectés sur une colonne capillaire HP 5-MS. La température des injecteurs et des détecteurs étaient de 250 °C, et le débit total du gaz porteur (hydrogène) était de 2 mL/min. Dans tous les cas, les résultats rapportés de la façon suivante : méthodes d'analyse et temps de rétention. Deux méthodes d'analyse ont été utilisées pour la mesure des conversions réactionnelles (substrat/produit) :

- *Faster 40* : débute à 40 °C pendant 2 minutes suivi de 10 °C par minutes jusqu'à 140 °C puis 20 °C par minute jusqu'à 300 °C.
- *HTemp* : débute à 40 °C puis 20 °C par minute jusqu'à 300 °C pendant 5 minutes.

Les analyses par chromatographie en phase liquide de haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un HPLC Hewlett Packard 1100 muni d'une pompe à

gradient quaternaire avec un détecteur UV à iode. Les valeurs sont rapportées selon : le type de colonne, le débit d'élution, l'éluant et le temps de rétention (t_R).

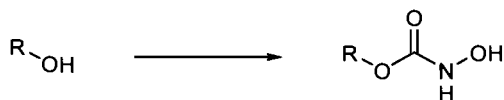
Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre FT-IR, Perkin-Elmer *Spectrum One* équipé d'un ATR *Golden Gate Diamond*. Seules les bandes d'absorption les plus intenses ou les plus caractéristiques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

Les procédures générales décrivant les protocoles expérimentaux sont placés en annexe de même que la caractérisation de l'ensemble des produits synthétisés. D'ailleurs, cette partie du manuscrit est rédigée exclusivement en anglais.

Annexe A

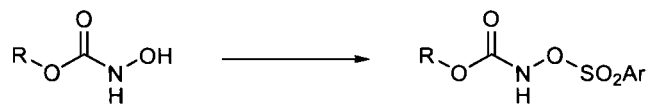
General procedures

General procedure A for the synthesis of aliphatic *N*-hydroxycarbamates.¹⁸⁹



The aliphatic alcohol (7 mmol) was slowly added to a solution of 1,1'-carbonyldiimidazole (1.25 g, 7.7 mmol) in THF (70 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was washed with saturated aqueous NH_4Cl (30 mL) and brine (30 mL), then dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure. The product was dissolved in pyridine (35 mL), hydroxylamine hydrochloride (1.45 g, 21 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6 h. Most of the pyridine was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in DCM (70 mL). The mixture was washed with NH_4Cl (3 x 30 mL) and brine (30 mL), then dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the desired *N*-hydroxycarbamate was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/DCM as eluent.

General procedure B for the preparation of *N*-sulfonyloxycarbamates.

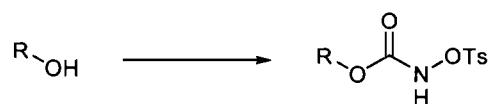


To a solution of *N*-hydroxycarbamate (3.13 g, 15.0 mmol) in ether (150 mL) at 0 °C was added the sulfonyl chloride (16.5 mmol). Triethylamine (2.10 mL, 15.0 mmol)

¹⁸⁹ Davies, G.; Russell, A. T.; Sanderson, A. J.; Simpson, S. J., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4391-4394.

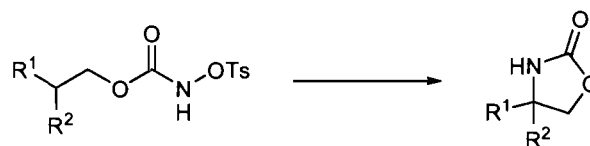
was then slowly added to the solution. The resulting white suspension was stirred at room temperature for 2 hours. Water (25 mL) was added to the solution and the two layers were separated. The aqueous phase was extracted with ether (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure to afford the desired *N*-sulfonyloxycarbamate.

General procedure C for the preparation of *N*-tosyloxycarbamates.



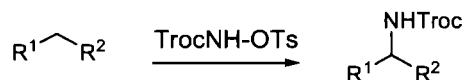
The aliphatic alcohol (7 mmol) was slowly added to a solution of 1,1'-carbonyldiimidazole (1.25 g, 7.7 mmol) in MeCN (70 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. To the mixture was then added hydroxylamine hydrochloride (1.95 g, 28.0 mmol) followed by imidazole (1.43 g, 21 mmol) and vigorous stirring was continued for 3.5 h. The suspension was concentrated by rotary evaporation and the white residue was dissolved in a 1:1 mixture of ethyl acetate and hydrochloric acid 10% (50 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with a saturated sodium chloride solution (50 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the *N*-hydroxycarbamate was submitted to general procedure **B** without further purification.

General procedure D for the intramolecular C-H insertion.



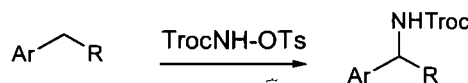
To a solution of the *N*-tosyloxycarbamate (0.500 mmol) in DCM (5.0 mL), were added tetrakis(triphenylacetate)dirhodium (0.040 g, 0.030 mmol) and potassium carbonate (0.210 g, 1.50 mmol). The resulting green suspension was stirred at room temperature for 6 h. The mixture was then diluted with DCM, filtered through a celite pad, rinsed with DCM and the solvent was removed under vacuum. The corresponding oxazolidinone was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/DCM as eluent.

General procedure E for the intermolecular C-H insertion with aliphatic alkanes.



To a solution of 2,2,2-trichloroethyl-*N*-tosyloxycarbamate (0.500 mmol) and the alkane (2.50 mmol) in the required solvent (TCE or DCM) (1 mL), were added the catalyst ($\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ or $\text{Rh}_2[(S)\text{-NTTL}]_4$) and potassium carbonate (0.210 g, 1.50 mmol). The resulting green suspension was stirred overnight at room temperature. The mixture was then diluted with DCM, filtered through a celite pad, rinsed with DCM and the solvent was removed under vacuum. The corresponding Troc-protected amine was purified by flash chromatography on silica gel.

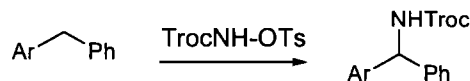
General procedure F for the intermolecular C-H insertion with aromatic alkanes.



To a solution of 2,2,2-trichloroethyl-*N*-tosyloxycarbamate (0.500 mmol) and the aromatic substrate (2.50 or 7.50 mmol), were added tetrakis(triphenylacetate)dirhodium (0.040 g, 0.030 mmol) and potassium carbonate (0.210 g, 1.50 mmol). The resulting green suspension was stirred overnight at room

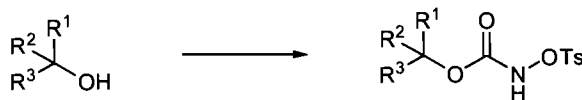
temperature. The mixture was then filtered through a celite pad, rinsed with DCM and the solvent was removed under vacuum. The corresponding Troc-protected amine was purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure G for the intermolecular C-H insertion reaction with substituted diphenylmethanes or for intermolecular reactions of ≥ 1 mmol.



To the substituted diphenylmethane (2.5 mmol) was added 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.181 g, 0.500 mmol) and $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ (0.041 g, 0.030 mmol). Potassium carbonate (0.183 g, 1.00 mmol) dissolved in water (0.2 mL) was added dropwise over a 15 min period. The heterogeneous mixture was stirred overnight at room temperature. It was then diluted with dichloromethane, filtered through a celite pad and rinsed with dichloromethane. Pyridine¹⁹⁰ (0.10 mL) was added and the solvent was removed under vacuum. The corresponding Troc-protected amine was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/hexanes as eluent.

General procedure H for the preparation of *N*-tosyloxycarbamates from tertiary alcohols.



The alcohol (15.0 mmol) was slowly added to a solution of 1,1'-carbonyldiimidazole (2.55 g, 15.7 mmol) and potassium hydroxide (0.063 g, 1.12 mmol) in MeCN (50 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2 h and the solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in Et₂O, washed with saturated aqueous NH₄Cl, brine, and then dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The product was then dissolved in acetone (10 mL) and *p*-toluenesulfonic acid (2.95 g, 15.5 mmol) was added. The resulting mixture was

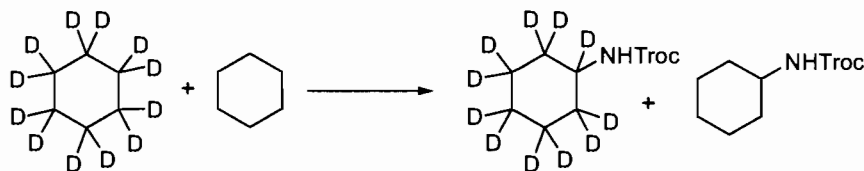
¹⁹⁰ Pyridine is added to liberate completely the product from the catalyst.

stirred at room temperature for 30 min. Et₂O (90 mL) was added to the solution and the precipitated salt was filtered and dried under vacuum for 30 min. The imidazolium salt was used without further purification.

O-Benzylhydroxylamine (1.86 g, 11.7 mmol) and imidazole (0.794 g, 11.7 mmol) were stirred in MeCN (100 mL) at room temperature for 1 h. The previously prepared imidazolium salt (8.54 mmol) was then added to the mixture and stirred at 60 °C for 2 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and Et₂O (100 mL) was added to precipitate the salts which were filtered off. The solvent of the filtrate was then removed under reduced pressure to afford the corresponding *N*-benzyloxycarbamate.

The residue was dissolved in MeOH (30 mL) and DCM (15 mL). Pd/C 10% wt (0.23 g, 0.2 mmol) was added to the solution which was stirred under a H₂ atmosphere for 16 h. The mixture was filtered through a celite pad and the solvent was removed under reduced pressure to afford the *N*-hydroxycarbamate which was submitted to the general procedure **B** without further purification.

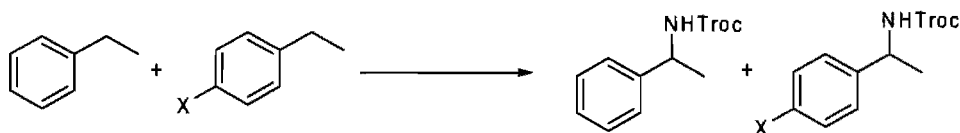
Experimental procedure for the isotopic effect determination.



To a solution of 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.073 g, 0.20 mmol), cyclohexane (0.22 mL, 2.0 mmol) and deuterated cyclohexane (0.22 mL, 2.0 mmol) in DCM (0.4 mL) was added Rh₂(TPA)₄ (0.014 g, 0.010 mmol). Potassium carbonate (0.055 g, 0.40 mmol) dissolved in water (0.1 mL) was then added dropwise over a 15 minutes period. The resulting green suspension was stirred overnight at room temperature. The mixture was diluted with DCM, filtered through a celite pad and the solvent was removed under vacuum. The corrected product ratio (5:1) was

determined by GC/MS analysis of the unpurified reaction mixture. The reaction was performed in triplicate.

Experimental procedure for electronic analysis.

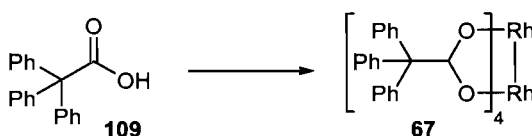


To a mixture of 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.073 g, 0.20 mmol), 4-ethylbenzene (0.25 mL, 2.0 mmol) and 4-substituted ethylbenzene (2.0 mmol) in DCM (0.2 mL) was added $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ (0.014 g, 0.010 mmol). Potassium carbonate (0.055 g, 0.40 mmol) dissolved in water (0.1 mL) was then added dropwise over a 15 minutes period. The resulting green suspension was stirred overnight at room temperature. The mixture was filtered through a celite pad and the solvent was removed under vacuum. The corrected product ratios were determined by GC/MS analysis of the unpurified reaction mixture. The reactions were performed in triplicate and the average product ratio used to generate the graph.

Annexe B

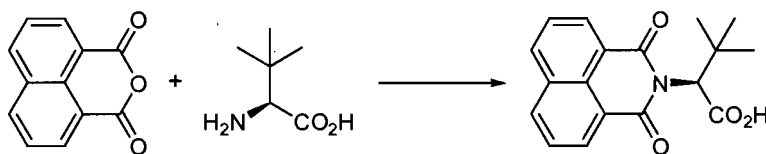
Synthesis and characterization of the products

Preparation and characterization of Dirhodium(II) tetrakis(triphenylacetate), Rh₂(tpa)₄ (67).



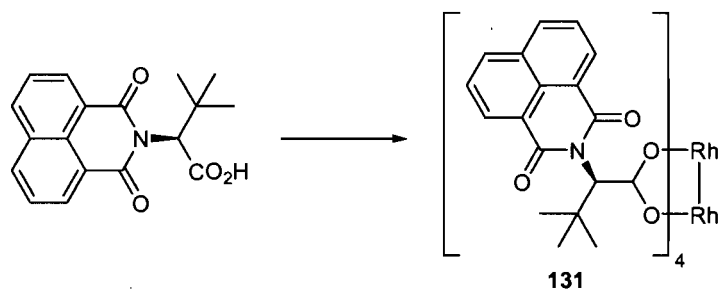
A solution of triphenylacetic acid (6.55 g, 22.7 mmol) in chlorobenzene (120 mL) was placed in a round-bottomed flask equipped with a short-path distillation apparatus. Rhodium II acetate dimer (1.26 g, 2.85 mmol) was added to the solution which was heated with an oil bath that was set to a temperature at which the solvent distills at a rate of 10 mL/hour (approximately 155 °C). The green mixture became homogeneous upon heating. After 7 h, the reaction was cooled to 25 °C and the residual solvent was concentrated by rotary evaporation. The solid residue was dissolved in dichloromethane (200 mL). The solution was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (3 x 200 mL), brine (100 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated by rotary evaporation. The desired rhodium dimer **67** **Error! Bookmark not defined.** (3.13 g, 81%) was obtained as a green solid after recrystallization from MeOH/DCM: R_f 0.19 (10% ethyl acetate/hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (t, *J* = 7 Hz, 12H), 6.86 (t, *J* = 8 Hz, 24H), 6.63 (d, *J* = 7 Hz, 24H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.3, 142.9, 130.5, 127.3, 126.7; IR (neat) 3060, 1590, 1580, 1365 cm⁻¹; Analysis calc. for C₈₀H₆₀O₈Rh₂: C 70.90, H 4.46; found: C 70.31, H 4.98 %.

Synthesis and characterization of *N*-Naphthaloyl *t*-leucine.¹⁹¹



1,8-Naphthalic anhydride (0.555 g, 2.80 mmol) was added to a solution of *t*-leucine (0.328 g, 2.50 mmol) in DMF (10 mL). The resulting mixture was stirred at 150 °C for 1 h. The solvent was then removed under reduced pressure and the desired *N*-naphthaloyl *t*-leucine (0.686 g, 88%) was isolated as a white solid after flash chromatography (2-10% MeOH/DCM): R_f 0.53 (10% MeOH/DCM); $[\alpha]_D^{25}$ -87 (c 0.50, CHCl₃); mp 169-171 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75-8.48 (m, 2H, Ar_α), 8.22 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar_γ), 7.76 (t, J = 8 Hz, 2H, Ar_β), 5.61 (s, 1H, CHN), 1.20 (s, 9H, *t*-Bu); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.7, 164.4, 164.0, 134.2, 132.0, 131.6, 128.1, 127.0, 122.5, 59.6, 36.0, 28.4.

Synthesis and characterization of Dirhodium(II) tetrakis[*S*-naphthaloyl-*t*-leucinate], Rh₂[(*S*-nttl)]₄ (**131**).¹⁹¹

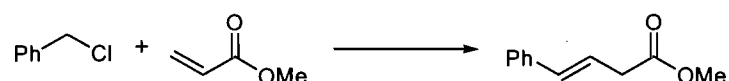


A solution of *N*-Naphthaloyl *t*-leucine (0.578 g, 1.56 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (0.0820 g, 0.185 mmol) in chlorobenzene (15 mL) was stirred at 135 °C for 24 h in a flask equipped with a soxhlet extractor containing a mixture of sand and NaHCO₃ (1:1). The solvent was removed under reduced pressure and the desired chiral catalyst was

¹⁹¹ Müller, P.; Allenbach, Y.; Robert, E. *Tetrahedron Asym.* **2003**, *14*, 779-785.

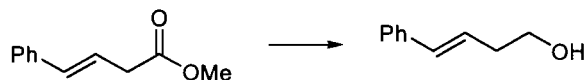
obtained as a green solid (0.161 g, 60%) after flash chromatography (100% Et₂O) on neutral alumina: *R_f* 0.77 (100% Et₂O); [α]_D²⁵ +65 (*c* 0.10, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, *J* = 7 Hz, 1H, Ar), 8.22 (d, *J* = 6 Hz, 1H, Ar), 7.91 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.82 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.72 (t, *J* = 7 Hz, 1H, Ar), 7.31 (d, *J* = 7 Hz, 1H, Ar), 5.84 (s, 1H, CHCO₂), 1.30 (s, 9H, *t*-Bu); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 187.3, 164.7, 163.0, 133.4, 133.2, 132.0, 130.9, 130.6, 127.6, 127.3, 126.3, 122.6, 122.4, 61.9, 36.3, 28.9.

(*E*)-Methyl 4-phenylbut-3-enoate.¹⁹²



To a stirred mixture of benzyl chloride (6.50 mL, 56.5 mmol), methyl acrylate (6.50 mL, 72.2 mmol) and tributylamine (13.8 mL, 57.8 mmol) was added Pd(OAc)₂ (0.129 g, 0.570 mmol). The mixture was heated at 110 °C for 18 h and then cooled to r.t. The mixture was acidified with HCl 1M, extracted with Et₂O. The organic layer was washed with NaHCO₃, brine and was then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The desired ester (7.43 g, 75%) was obtained as a colorless oil after distillation: *R_f* 0.40 (5% EtOAc/Hexane); bp 109-111 °C at 3 mmHg; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.03 (m, 5H, Ph), 6.52 (d, *J* = 16 Hz, 1H, PhCH), 6.33 (td, *J* = 16, 7 Hz, 1H, CHCH₂), 3.75 (s, 3H, Me), 3.28 (dd, *J* = 7, 1 Hz, 2H, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 136.8, 133.5, 128.5, 127.5, 126.3, 121.7, 51.9, 38.2.

(*E*)-Methyl 4-phenylbut-3-en-1-ol.¹⁹²

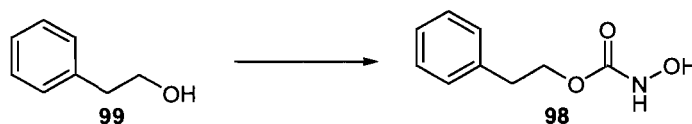


¹⁹² Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943-11952.

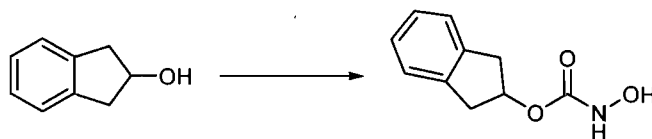
A solution of (*E*)-methyl 4-phenylbut-3-enoate in Et₂O (25 mL) was added dropwise to a suspension of LiAlH₄ (1.47 g, 39.0 mmol) in Et₂O (80 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 h and 30 min at r.t. The reaction mixture was poured on a saturated aqueous solution of Rochelle salt and this mixture was stirred at r.t. for 16 h. The layers were then separated, the organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The desired alcohol (5.24 g, 91%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (25% EtOAc/Hexane): R_f 0.30 (30% EtOAc/Hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.04 (m, 5H, Ph), 6.53 (d, *J* = 16 Hz, 1H, PhCH), 6.23 (td, *J* = 16, 7 Hz, 1H, CHCH₂), 3.78 (q, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂OH), 2.52 (dq, *J* = 6, 1 Hz, 2H, CHCH₂), 1.75-1.39 (m, 1H, OH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ m 137.2, 132.8, 128.5, 127.3, 126.3, 126.0, 62.0, 36.4.

Preparation and characterization of *N*-hydroxycarbamates for intramolecular insertion.

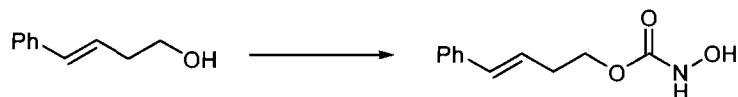
Phenethyl *N*-hydroxycarbamate (98).



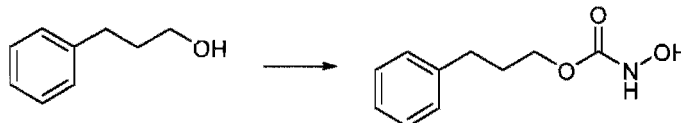
The title compound was prepared from 2-phenylethanol (3.00 mL, 25.0 mmol) according to the general procedure A. The desired hydroxycarbamate (3.53 g, 78%) was obtained as a white solid after flash chromatography (10% EtOAc/DCM): R_f 0.46 (30% EtOAc/DCM); mp 71-72 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (s (br), 1H, OH), 7.48 (s, 1H, NH), 7.32-7.20 (m, 5H, Ph), 4.35 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂O), 2.95 (t, *J* = 7 Hz, 2H, PhCH₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.3, 137.2, 128.8, 128.4, 126.5, 66.4, 35.1; IR (neat) 3315, 2925, 1715, 1500, 1280, 1120, 750, 700 cm⁻¹; Analysis calc. for C₉H₁₁NO₃: C 59.66, H 6.12, N 7.73; found: C 59.44, H 6.33, N 7.71 %.

2,3-Dihydro-1*H*-inden-2-yl *N*-hydroxycarbamate.

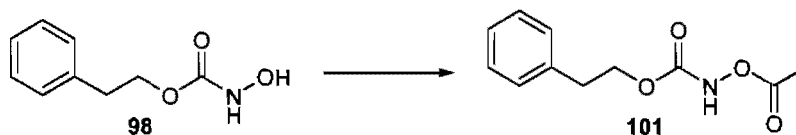
The title compound was prepared from indanol (0.810 g, 6.00 mmol) according to the general procedure A. The desired *N*-hydroxycarbamate (0.77 g, 68%) was obtained as a white solid after flash chromatography (10% EtOAc/DCM): R_f 0.39 (30% EtOAc/DCM); mp 220-222 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.40-7.15 (m, 4H, Ar), 7.09 (s, 1H, NH), 6.18 (s (br), 1H, OH), 5.80-5.46 (m, 1H, CHO), 3.33 (dd, $J = 17, 6$ Hz, 2H, CH_2CHCH_2), 3.07 (dd, $J = 17, 3$ Hz, 2H, CH_2CHCH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 13C NMR (101 MHz, Solvent) δ ppm 158.9, 140.1, 126.9, 124.7, 77.6, 39.7; IR (neat) 3310, 3020, 2945, 1680, 1550, 1300, 1280, 1190, 1150, 1140, 740 cm^{-1} ; Analysis calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: C 62.17, H 5.74, N 7.25; found: C 61.96, H 5.52, N 7.14 %.

(*E*)-4-Phenylbut-3-enyl *N*-hydroxycarbamate.

The title compound was prepared from (*E*)-4-phenylbut-3-enol (1.15 g, 7.80 mmol) according to the general procedure A. The desired *N*-hydroxycarbamate (1.16 g, 72%) was obtained as a white solid after flash chromatography (10% EtOAc/DCM): R_f 0.51 (30% EtOAc/DCM); mp 88-90 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.18 (m, 7H, Ph, NH et OH), 6.49 (d, $J = 16$ Hz, 1H, PhCH), 6.17 (dt, $J = 16, 7$ Hz, 1H, CHCH_2), 4.30 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2O), 2.59 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CHCH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 136.9, 132.6, 128.4, 127.2, 125.9, 124.9, 65.3, 32.4; IR (neat) 3285, 3025, 2975, 1710, 1485, 1465, 1275, 1120, 970, 740; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 230.0788; found: 230.0788.

3-Phenylpropyl *N*-hydroxycarbamate.

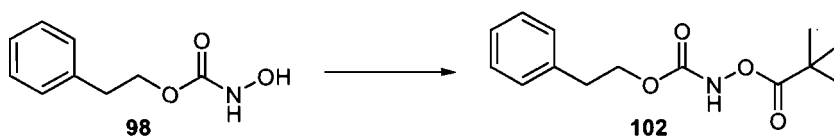
The title compound was prepared from 3-phenylpropan-1-ol (0.30 mL, 2.22 mmol) according to the general procedure A. The desired *N*-hydroxycarbamate (0.323 g, 75%) was obtained as a white solid after flash chromatography (30% EtOAc/DCM): R_f 0.41 (30% EtOAc/DCM); mp 92 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.06 (m, 6H, Ph et NH), 6.65 (s, 1H, OH), 4.21 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2O), 2.71 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2), 2.25-1.86 (m, 2H, PhCH_2CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 13C NMR (101 MHz, *Solvent*) δ ppm 159.3, 141.0, 128.5, 128.4, 126.1, 65.7, 32.0, 30.3; IR (neat) 3320, 3220, 3025, 2920, 1690, 1530, 1500, 1310, 1136, 1120, 1010, 745. 705, 600; Analysis calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C 61.53, H 6.71, N 7.18; found: C 61.73, H 6.58, N 7.22 %.

Preparation and characterization of *O*-substituted *N*-hydroxycarbamates for intramolecular insertion.**Phenethyl *N*-acetyloxycarbamate (101).**

Acetyl chloride (0.41 mL, 5.77 mmol) was added to a solution of phenethyl *N*-hydroxycarbamate (0.948 g, 5.23 mmol) in DCM (50 mL). Sodium bicarbonate (0.484 g, 5.76 mmol) was then added and the resulting white suspension was stirred for 12 h at r.t. The mixture was filtered on a pad of celite and the solvent was removed under reduced pressure. The desired *N*-acetyloxycarbamate (0.961 g, 82%) was obtained as a white solid after flash chromatography (4% EtOAc/DCM): mp 31

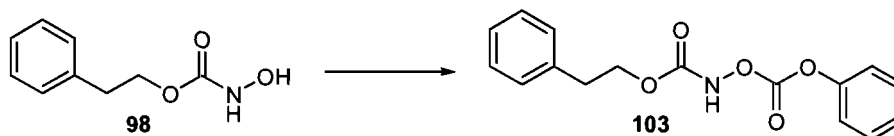
$^{\circ}\text{C}$; R_f 0.45 (5% EtOAc/DCM); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H, NH), 7.37-7.18 (m, 5H, Ph), 4.41 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2O), 2.98 (t, $J = 7$ Hz, 2H, PhCH_2), 2.19 (s, 3H, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 156.3, 137.1, 128.9, 128.6, 126.7, 67.1, 35.1, 18.3; IR (neat) 3260, 3030, 2960, 1790, 1735, 1455, 1255, 1180, 1105, 855, 700; Analysis calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C 59.19, H 5.87, N 6.27; found: C 59.14, H 6.10, N 6.22 %.

Phenethyl *N*-pivaloyloxycarbamate (102).



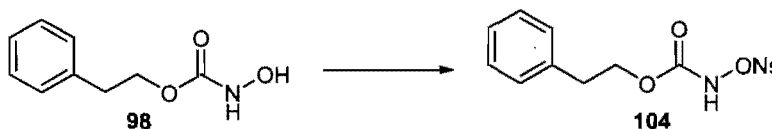
Pivaloyl chloride (0.24 mL, 1.65 mmol) was added to a solution of phenethyl *N*-hydroxycarbamate (0.300 g, 1.65 mmol) in DCM (16 mL). Sodium bicarbonate (0.153 g, 1.82 mmol) was then added and the resulting white suspension was stirred for 12 h at r.t. The mixture was filtered on a pad of celite and the solvent was removed under reduced pressure. The desired *N*-pivaloyloxycarbamate (0.258 g, 60%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/DCM): R_f 0.69 (5% EtOAc/DCM); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H, NH), 7.42-7.15 (m, 5H, Ph), 4.40 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2O), 2.98 (t, $J = 7$ Hz, 2H, PhCH_2), 1.29 (s, 9H, *t*-Bu); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.5, 156.5, 137.1, 128.9, 128.6, 126.7, 67.0, 38.2, 35.1, 26.; IR (neat) 3270, 3030, 2975, 1775, 1740, 1480, 1455, 1240, 1105, 700; Analysis calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C 63.38, H 7.22, N 5.28; found: C 63.29, H 7.66, N 5.24 %.

Phenethyl *N*-phenoxy-carbonyloxycarbamate (103).

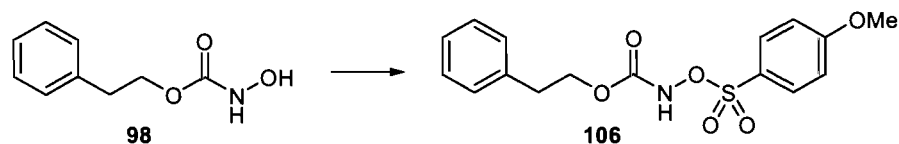


Pyridine was added to a solution of phenethyl *N*-hydroxycarbamate (0.113 g, 0.62 mmol) in THF (8 mL) and the resulting mixture was stirred for 5 min at r.t. Phenyl chloroformate (0.078 mL, 0.62 mmol) was then added to the solution and stirring was continued for 16 h. The mixture was then diluted with EtOAc and hexane, washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the desired product (0.0917 g, 51%) was obtained as a white solid after flash chromatography (1% EtOAc/DCM): mp 67-69 °C; R_f 0.65 (5% EtOAc/DCM); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H, NH), 7.48-7.15 (m, 10H, 2Ph), 4.46 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂O), 3.01 (t, *J* = 7 Hz, 2H, PhCH₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 153.9, 150.8, 137.0, 129.7, 128.9, 128.6, 126.8, 126.7, 120.5, 67.4, 35.; IR (neat) 3250, 3030, 2960, 1800, 1740, 1490, 1455, 1270, 1210, 1115, 1025, 700; Analysis calc. for C₁₆H₁₅NO₅: C 63.78, H 5.02, N 4.65; found: C 63.59, H 5.18, N 4.56 %.

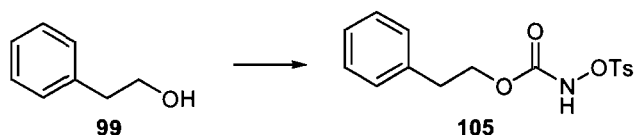
Phenethyl *N*-nosyloxycarbamate (104).



The title compound was prepared from phenethyl *N*-hydroxycarbamate (0.656 g, 3.62 mmol) and *p*-nitrobenzenesulfonyl chloride (0.959 g, 4.33 mmol) according to the general procedure **B**. The desired *N*-nosyloxycarbamate (1.17 g, 90%) was obtained as a white solid after flash chromatography (2% EtOAc/DCM): R_f 0.53 (5% EtOAc/DCM); mp 115 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ns), 8.14 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ns), 7.93 (s, 1H, NH), 7.40-7.22 (m, 3H, Ph), 7.13 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 4.26 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂O), 2.85 (t, *J* = 7 Hz, 2H, PhCH₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.9, 151.3, 139.0, 136.6, 130.9, 128.8, 128.7, 126.9, 124.1, 67.7, 34.9; IR (neat) 3295, 3110, 1745, 1535, 1405, 1390, 1350, 1190, 1090, 755, 745; Analysis calc. for C₁₅H₁₄N₂O₇S: C 49.18, H 3.85, N 7.65, S 8.75; found: C 49.41, H 3.81, N 7.65, S 8.44 %.

Phenethyl *N*-(*p*-methoxybenzenesulfonyloxy)carbamate (106).

The title compound was prepared from phenethyl *N*-hydroxycarbamate (0.406 g, 2.24 mmol) and *p*-methoxybenzenesulfonyl chloride (0.507 g, 2.45 mmol) according to the general procedure **B**. The desired *N*-sulfonyloxycarbamate (0.589 g, 75%) was obtained as a white solid after flash chromatography (2% EtOAc/DCM): *R_f* 0.60 (5% EtOAc/DCM); mp 69-71 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H, NH), 7.91 (d, *J* = 8 Hz, 2H, ArOMe), 7.41-7.22 (m, 3H, Ph), 7.20-7.14 (m, 2H, Ph), 7.01 (d, *J* = 8 Hz, 2H, ArOMe), 4.24 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂O), 3.90 (s, 3H, OMe), 2.85 (t, *J* = 7 Hz, 2H, PhCH₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.6, 155.4, 136.8, 131.8, 128.8, 128.6, 126.8, 124.3, 114.3, 67.3, 55.7, 34.9; IR (neat) 3275, 2950, 1740, 1595, 1575, 1495, 1375, 1265, 1190, 1170, 1090, 1022, 805, 735, 700; HMRS (ESI) calc. for C₁₆H₁₇NO₆SNa [M+Na]⁺: 374.0669; found: 374.0669.

Preparation and characterization of *N*-tosyloxycarbamates for intramolecular insertion.**Phenethyl *N*-tosyloxycarbamate (105).**

The title compound was prepared from phenethyl alcohol (1.80 mL, 15.0 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (3.15 g, 16.5 mmol) according to the general procedure **C**. The desired *N*-tosyloxycarbamate (3.67 g, 73%) was obtained as a white solid after flash chromatography (2% EtOAc/DCM): *R_f* 0.53 (5% EtOAc/DCM); mp 78-80 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts), 7.75 (s, 1H, NH), 7.35-7.25 (m, 5H, Ph), 7.14 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts), 4.22 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂O), 2.82 (t, *J* = 7

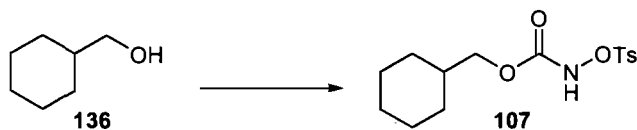
Hz, 2H, CH_2O), 2.46 (s, 3H, Ts); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.2, 146.0, 136.7, 130.2, 129.6, 129.4, 128.7, 128.5, 126.7, 67.2, 34.7, 21.6; IR (neat) 3275, 3003, 2960, 1740, 1600, 1380, 1190, 1180, 740 cm^{-1} ; Analysis calc. for $C_{16}H_{17}NO_5S$: C 57.30, H 5.11, N 4.18, S 9.56; found: C 57.39, H 5.42, N 4.19, S 9.06 %.

2,3-Dihydro-1*H*-inden-2-yl *N*-tosyloxycarbamate (113).



The title compound was prepared from 2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl hydroxycarbamate (0.690 g, 3.60 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (0.755 g, 3.96 mmol) according to the general procedure **B**. The desired *N*-tosyloxycarbamate (1.02 g, 83%) was obtained as a white solid after flash chromatography (1.5 EtOAc/DCM): R_f 0.58 (5% EtOAc/DCM); mp 101-103 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82-7.76 (m, 3H, Ts et NH), 7.28-7.22 (m, 6H, Ar et Ts), 5.41-5.37 (m, 1H, *CHO*), 3.23 (dd, $J = 17, 6$ Hz, 2H, CH_2CHCH_2), 2.84 (dd, $J = 17, 6$ Hz, 2H, CH_2CHCH_2), 2.44 (s, 3H, Ts); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.1, 145.9, 139.6, 130.1, 129.5, 129.4, 126.8, 124.4, 78.3, 39.2, 21.7; IR (neat) 3285, 1740, 1600, 1380, 1190, 1180, 740 cm^{-1} ; Analysis calc. for $C_{17}H_{17}NO_5S$: C 58.78, H 4.93, N 4.03, S 9.23; found: C 58.98, H 4.93, N 4.04, S 8.35 %.

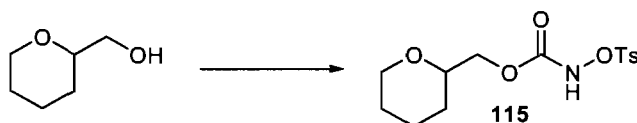
Cyclohexylmethyl *N*-tosyloxycarbamate (107).



The title compound was prepared from cyclohexylmethanol (0.76 mL, 6.2 mmol) according to the general procedure **C**. The desired *N*-tosyloxycarbamate (1.59 g,

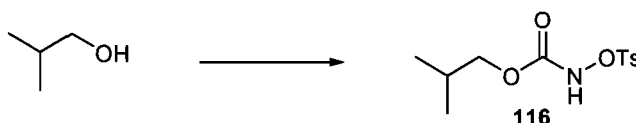
78%) was obtained as a white solid after flash chromatography (1.5% EtOAc/DCM): R_f 0.68 (5% EtOAc/DCM); mp 89-91 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.88 (s, 1H, NH), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 3.85 (d, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2O), 2.48 (s, 3H, Ts), 1.72-1.66 (m, 3H, cy), 1.59- 1.44 (m, 3H, cy), 1.26-1.08 (m, 3H, cy), 0.85 (q, $J = 12$ Hz, 2H, cy); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 145.7, 130.0, 129.4, 129.2, 71.7, 36.6, 28.8, 25.8, 25.1, 21.5; IR (neat) 3230, 2925, 2855, 1740, 1600, 1380, 1190, 1180 cm^{-1} ; Analysis calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$: C 55.03, H 6.47, N 4.28, S 9.79; found: C 55.11, H 6.41, N 4.28, S 9.326 %.

(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl *N*-tosyloxycarbamate (115).



The title compound was prepared from (tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methanol (0.57 mL, 5.0 mmol) according to the general procedure C. The desired *N*-tosyloxycarbamate (1.01 g, 62%) was obtained as a white solid after flash chromatography (10% EtOAc/DCM): R_f 0.24 (5% EtOAc/DCM); mp 107-110 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s (br), 1H, NH), 7.91 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 4.04-3.92 (m, 3H, OCHCH_2O), 3.44-3.35 (m, 2H, OCH_2CH_2), 2.48 (s, 3H, Ts), 1.90-1.85 (m, 1H, cycle), 1.54-1.43 (m, 4H, cycle), 1.28-1.18 (m, 1H, cycle); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 145.8, 130.3, 129.6, 129.5, 74.9, 69.1, 68.1, 27.2, 25.4, 22.6, 21.7; IR (neat) 3150, 2940, 2860, 1770, 1600, 1380, 1190, 1180, 1075, 1045, 730 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 352.08253; found: 352.08267.

Isobutyl *N*-tosyloxycarbamate (116).

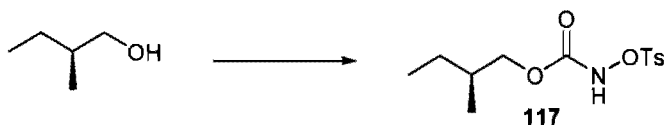


The title compound was prepared from isobutanol (1.38 mL, 15 mmol) according to the general procedure C. The desired *N*-tosyloxycarbamate (3.51 g, 82%) was obtained as a white solid after flash chromatography (5% EtOAc/DCM): R_f 0.62 (5% EtOAc/DCM); mp 56-58 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.79 (s, 1H, NH), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 3.84 (d, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2O), 2.48 (s, 3H, Ts), 1.83 (septuplet, $J = 7$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.85 (d, $J = 7$ Hz, 6H, Me); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.7, 146.0, 130.2, 129.6, 129.4, 72.9, 27.5, 21.6, 18.5; IR (neat) 3270, 2960, 1740, 1600, 1380, 1190, 1180, 740 cm^{-1} ; Analysis calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$: C 50.16, H 5.96, N 4.87, S 11.12; found: C 50.11, H 6.17, N 4.87, S 10.72 %.

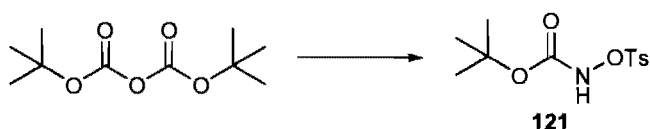
***n*-Hexyl *N*-tosyloxycarbamate (118).**



The title compound was prepared from *n*-hexanol (2.0 mL, 16.1 mmol) according to the general procedure C. The desired *N*-tosyloxycarbamate (4.11 g, 82%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1.5% EtOAc/DCM): R_f 0.60 (5% EtOAc/DCM); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.76 (s (br), 1H, NH), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 4.03 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2O), 2.47 (s, 3H, Ts), 1.50 (qn, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.35-1.23 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.91 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 146.0, 130.2, 129.6, 129.4, 67.2, 31.1, 28.2, 25.0, 22.3, 21.7, 13.8; IR (neat) 3280, 2930, 2860, 1740, 1600, 1380, 1190, 1180, 745 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 316.12132; found: 316.12110; Analysis calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$: C 53.32, H 6.71, N 4.44, S 10.17; found: C 53.31, H 6.83, N 4.94, S 9.19 %.

(S)-2-Methylbutyl N-tosyloxycarbamate (117).

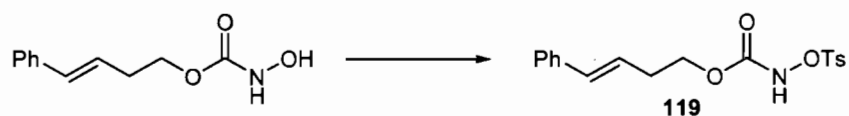
The title compound was prepared from (*S*)-2-methylbutanol (0.54 mL, 5.0 mmol) according to the general procedure C. The desired *N*-tosyloxycarbamate (1.07 g, 81%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/DCM): R_f 0.67 (5% EtOAc/DCM); $[\alpha]_D^{25} +2.2$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.69 (s (br), 1H, NH), 7.39 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 3.94 (dd, $J = 10, 6$ Hz, 1H, CH_2O), 3.87 (dd, $J = 10, 6$ Hz, 1H, CH_2O), 2.49 (s, 3H, Ts), 1.66-1.56 (m, 1H, CH_3CH), 1.37-1.26 (m, 1H, CH_3CH_2), 1.16-1.05 (m, 1H, CH_3CH_2), 0.87 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 0.84 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3CH); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 146.0, 130.1, 129.6, 129.3, 71.3, 33.9, 25.3, 21.5, 15.7, 10.9; IR (neat) 3270, 2960, 2880, 1740, 1600, 1380, 1190, 1180, 740 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 324.08761; found: 324.08689.

***t*-Butyl N-tosyloxycarbamate (121).**

Sodium bicarbonate (6.53g, 77.8 mmol) was added portionwise to a solution of hydroxylamine hydrochloride (3.00 g, 43.2 mmol) in water (40 mL) and DCM (30 mL) at 0 °C. After stirring for 10 minutes, Boc_2O (7.53 g, 34.8 mmol) was added to the mixture was stirred for 3 h. A solution of NaHCO_3 (10 mL) was added to the reaction mixture, the aqueous layer was washed with DCM (3 x 20 mL), the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the *N*-hydroxycarbamate (3.71 g, 80%) was submitted to general procedure B without further purification. The desired *N*-

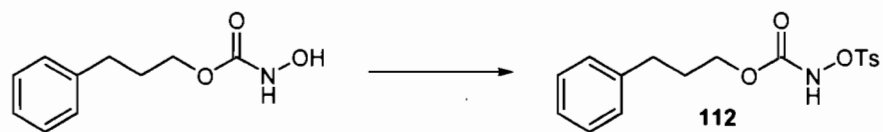
tosyloxycarbamate (5.67 g, 71%) was obtained as a white solid after recrystallization from hexanes and chloroform: R_f 0.65 (5% EtOAc/DCM); mp 96 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.66 (s, 1H, NH), 7.36 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 2.46 (s, 3H, Ts), 1.30 (s, 9H, *t*-Bu); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.1, 145.9, 130.5, 129.7, 129.6, 83.9, 27.7, 21.7; IR (neat) 3290, 2980, 2935, 1730, 1710, 1600, 1455, 1370, 1190, 1180, 1155, 740 cm^{-1} ; HMRS (ESI $^+$) calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 310.0720; found: 310.0721.

(*E*)-4-Phenylbut-3-enyl *N*-tosyloxycarbamate (119).



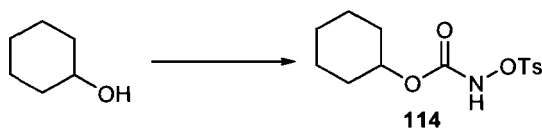
The title compound was prepared from (*E*)-4-phenylbut-3-enyl hydroxycarbamate (1.15 g, 7.81 mmol) according to the general procedure **B**. The desired *N*-tosyloxycarbamate (1.16 g, 72%) was obtained as a white solid after flash chromatography (2% EtOAc/DCM): R_f 0.58 (5% EtOAc/DCM); mp 93-95 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.73 (s, 1H, NH), 7.35-7.19 (m, 7H, Ph et Ts), 6.45 (d, $J = 16$ Hz, 1H, PhCH), 6.05 (dt, $J = 16, 7$ Hz, 1H, CHCH $_2$), 4.15 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH $_2$ O), 2.44 (s, 3H, Ts), 2.44 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CHCH $_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 146.0, 136.9, 132.8, 130.2, 129.6, 129.4, 128.5, 127.3, 126.0, 124.4, 66.2, 32.0, 21.7; IR (neat) 3280, 3030, 2920, 1740, 1380, 1190, 1180, 1090, 745, 660 cm^{-1} , HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 384.08761; found: 384.08748.

3-phenylpropyl *N*-tosyloxycarbamate (112).

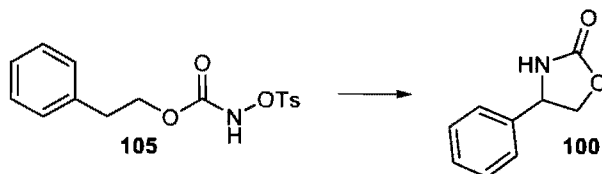


The title compound was prepared from 3-phenylpropyl hydroxycarbamate (0.506 g, 2.59 mmol) according to the general procedure **B**. The desired *N*-tosyloxycarbamate (0.753 g, 84%) was obtained as a white solid after flash chromatography (2% EtOAc/DCM): R_f 0.63 (5% EtOAc/DCM); mp 83 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.83 (s, 1H, NH), 7.42-7.19 (m, 5H, Ph), 7.14 (d, $J = 7$ Hz, 2H, Ts), 4.07 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2O), 2.58 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2), 2.43 (s, 3H, Ts), 2.10-1.64 (m, 2H, PhCH_2CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.5, 146.2, 140.7, 130.3, 129.7, 129.5, 128.5, 128.3, 126.1, 66.4, 31.6, 30.0, 21.7; IR (neat) 3270, 2925, 1740, 1455, 1380, 1190, 1180, 1090, 910, 735cm^{-1} ; Analysis calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$: C 58.44, H 5.48, N 4.01, S 9.18; found: C 58.15, H 5.63, N 4.06, S 8.47 %.

Cyclohexyl *N*-tosyloxycarbamate (114).



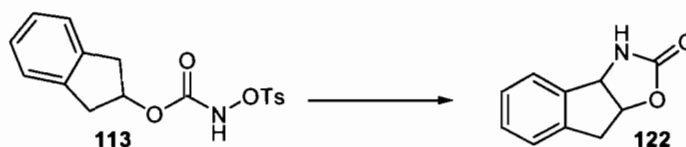
The title compound was prepared from cyclohexanol (1.00 mL, 9.45 mmol) according to the general procedure **C**. The desired *N*-tosyloxycarbamate (1.69 g, 57%) was obtained as a white solid after flash chromatography (15% EtOAc/DCM): R_f 0.64 (5% EtOAc/DCM); mp 92-94 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.83 (s, 1H, NH), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 5.06-4.06 (m, 1H, CHO), 2.48 (s, 3H, Ts), 1.82-1.59 (m, 4H, cy), 1.56-1.43 (m, 1H, cy), 1.36-1.18 (m, 5H, cy); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.0, 146.0, 130.5, 129.7, 129.6, 76.2, 31.2, 25.1, 23.3, 21.7; IR (neat) 3275, 2935, 2860, 1730, 1450, 1380, 1235, 1190, 1180, 1090, 815, $745, 665\text{cm}^{-1}$; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 336.0876; found: 336.0876.

Preparation and characterization of oxazolidinones.**4-Phenyloxazolidin-2-one (100).**Error! Bookmark not defined.

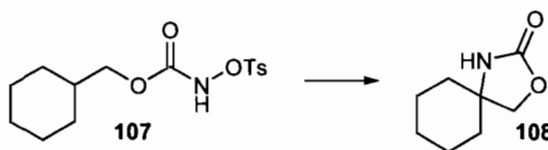
The title compound was prepared from phenethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.170 g, 0.500 mmol) according to the general procedure **D**. The desired oxazolidinone (0.075 g, 92%) was obtained as a white solid after flash chromatography (25% EtOAc/DCM): R_f 0.51 (30% EtOAc/DCM); mp 135-136 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.26 (m, 5H, Ph), 5.91 (s (br), 1H, NH), 4.96 (t, $J = 8$ Hz, 1H, CH_2O), 4.74 (t, $J = 7$ Hz, 1H, CH_2O), 4.20 (dd, $J = 8, 7$ Hz, 1H, CHNH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.7, 139.2, 128.8, 128.4, 125.7, 72.2, 56.0.

3,3a,8,8a-Tetrahydro-2*H*-indeno[1,2-*d*]oxazol-2-one (122).Error! Bookmark not defined.

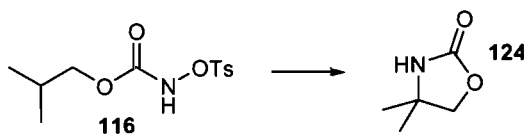
The title compound was prepared from 2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl *N*-tosyloxycarbamate (0.170 g, 0.500 mmol) according to the general procedure **D**. The desired oxazolidinone (0.074 g, 84%) was obtained as a white solid after flash chromatography (25% EtOAc/DCM): R_f 0.33 (30% EtOAc/DCM); mp 160-162 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.24 (m, 4H, Ar), 6.84 (s (br), 1H, NH), 5.43-5.39 (m, 1H, CHO), 5.15 (d, $J = 7$ Hz, 1H, CHNH), 3.44-3.32 (m, 2H, CH_2CHO); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 140.1, 139.3, 128.9, 127.5, 125.1, 124.6, 80.3, 61.0, 38.4.

3,6-Dioxa-1-azaspiro[4.5]decan-2-one (123).Error! Bookmark not defined.

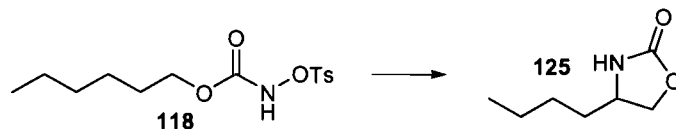
The title compound was prepared from tetrahydropyran-2-methyl *N*-tosyloxycarbamate (0.160 g, 0.500 mmol) according to the general procedure **D**. The desired oxazolidinone (0.067 g, 87%) was obtained as a white solid after flash chromatography (30% EtOAc/DCM): R_f 0.27 (30% EtOAc/DCM); mp 98 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s (br), 1H, NH), 4.30 (d, $J = 9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$), 4.10 (d, $J = 9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$), 3.79-3.74 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.84-1.72 (m, 4H, cycle), 1.60-1.56 (m, 2H, cycle); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 86.7, 75.8, 62.7, 33.2, 24.2, 19.6.

3-Oxa-1-azaspiro[4.5]decan-2-one (108).Error! Bookmark not defined.

The title compound was prepared from cyclohexylmethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.160 g, 0.500 mmol) according to the general procedure **D**. The desired oxazolidinone (0.064 g, 84%) was obtained as a white solid after flash chromatography (25% EtOAc/DCM): R_f 0.53 (30% EtOAc/DCM); mp 75 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.79 (s (br), 1H, NH), 4.06 (s, 2H, CH_2O), 1.72-1.35 (m, 10H, cy); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.2, 76.1, 58.3, 37.5, 25.2, 23.0.

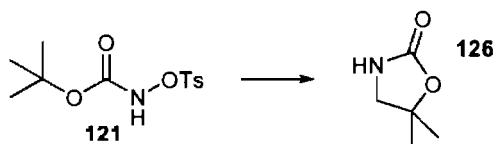
4,4-Dimethyloxazolidin-2-one (124). Error! Bookmark not defined.

The title compound was prepared from 2-methylpropyl *N*-tosyloxycarbamate (0.130 g, 0.500 mmol) according to the general procedure **D**. The desired oxazolidinone (0.037 g, 71%) was obtained as a white solid after flash chromatography (25% EtOAc/DCM): R_f 0.40 (30% EtOAc/DCM); mp 39-42 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.22 (s (br), 1H, NH), 4.06 (s, 2H, CH_2O), 1.35 (s, 6H, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 76.6, 54.9, 27.2.

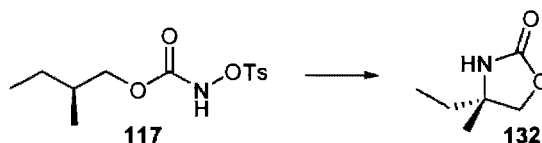
4-Butyloxazolidin-2-one (125).¹⁹³

The title compound was prepared from *n*-hexyl *N*-tosyloxycarbamate (0.160 g, 0.500 mmol) according to the general procedure **D**. The desired oxazolidinone (0.046 g, 64%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (25% EtOAc/DCM): R_f 0.43 (30% EtOAc/DCM); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.13-5.89 (m (br), 1H, NH), 4.50 (t, $J = 8$ Hz, 1H, CH_2O), 4.04 (t, $J = 8$ Hz, 1H, CH_2O), 3.88 (qn, $J = 7$ Hz, 1H, CHNH), 1.67-1.26 (m, 2H, CH_2CHNH), 1.40-1.26 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.93 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 70.2, 52.5, 34.9, 27.1, 22.3, 13.7; IR (neat) 3270, 2955, 2930, 2860, 1740, 1405, 1240, 1025 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 166.08385; found: 166.08417.

¹⁹³ Hu, N. X.; Aso, Y.; Otsubo, T.; Ogura, F. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4398-4404.

5,5-Dimethyloxazolidin-2-one (126).¹⁹⁴

The title compound was prepared from *t*-butyl *N*-tosyloxycarbamate (0.144 g, 0.500 mmol) according to the general procedure **D**. The desired oxazolidinone (0.024 g, 41% yield) was obtained as a white solid after flash chromatography (30% EtOAc/DCM): R_f 0.17 (30% EtOAc/DCM); mp 78 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.75 (s, 1H, NH), 3.23 (s, 2H, CH_2NH), 1.36 (s, 6H, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 80.9, 52.5, 27.1.

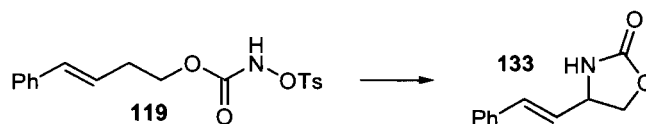
(*R*)-4-Ethyl-4-methyloxazolidin-2-one (132).Error! Bookmark not defined.

The title compound was prepared from (*S*)-2-methylbutyl *N*-tosyloxycarbamate (0.150 g, 0.500 mmol) according to the general procedure **D**. The desired oxazolidinone (0.045 g, 73%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (25% EtOAc/DCM): R_f 0.62 (30% EtOAc/DCM); $[\alpha]_D^{25} +1.7$ (c 0.50, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.21 (s (br), 1H, NH), 4.15 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH_2O), 4.05 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH_2O), 1.62 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 1.34 (s, 3H, Me), 0.96 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 75.2, 57.9, 33.0, 25.3, 7.9. The enantiomeric excess was determined to be $\geq 99\%$ ($\geq 200:1$)

¹⁹⁴ Kirby, G. W.; McGuigan, H.; Mackinnon, J. W. M.; McLean, D.; Sharma, R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1985, 1437-1442.

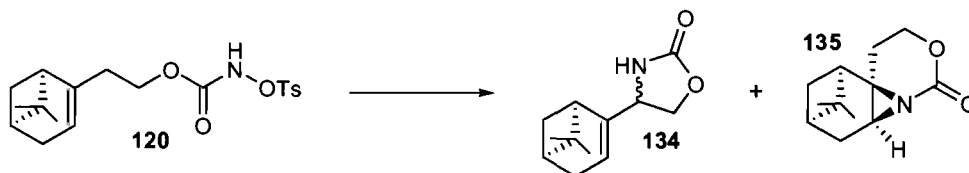
by chiral GC analysis (Cyclodex B, 40 °C for 1 min. and then, a ramp of 2 °C/min., t_R 58.23 (major), 58.42 (minor)).

(*E*)-4-Styryloxazolidin-2-one (133).¹⁹⁵



The title compound was prepared from (*E*)-4-phenylbut-3-enyl *N*-tosylloxycarbamate (0.180 g, 0.500 mmol) according to the general procedure **D**. The desired oxazolidinone (0.056 g, 60%) was obtained as a white solid after flash chromatography (15% EtOAc/DCM): R_f 0.44 (20% EtOAc/DCM); mp 97-100 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.28 (m, 5H, Ph), 6.62 (d, J = 16 Hz, 1H, PhCH), 6.14 (dd, J = 16, 8 Hz, 1H, PhCHCH), 5.53 (s (br), 1H, NH), 4.63-4.54 (m, 2H, CH₂O), 4.18-4.14 (m, 1H, CHNH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.2, 135.2, 133.8, 128.6, 128.4, 126.5, 126.2, 70.1, 55.0; IR (neat) 3280, 1745, 1400, 1230, 1020, 750, 695 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. for C₁₁H₁₂NO₂ [M+H]⁺: 190.08626; found: 190.08624.

4-((1*R*,5*S*)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)oxazolidin-2-one (134).



The title compound was prepared from 2-((1*R*,5*S*)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)ethyl *N*-tosylloxycarbamate (0.190 g, 0.500 mmol) according to the general

¹⁹⁵ Park, C. S.; Kim, M. S.; Sim, T. B.; Pyun, D. K.; Lee, C. H.; Choi, D.; Lee, W. K.; Chang, J. W.; Ha, H. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 43-49.

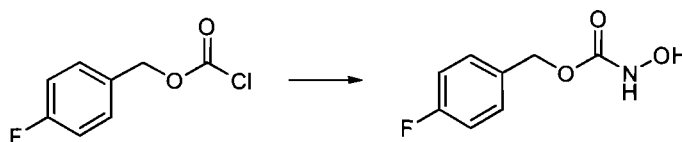
procedure **D**. A mixture of oxazolidinone **134** and aziridine **135** was obtained and were separated by flash chromatography (10% EtOAc/DCM).

Oxazolidinone **134** (0.048 g, 45%) was obtained as a inseparable mixture of diastereomers and as white solid: R_f 0.59 (30% EtOAc/DCM); mp 74-76 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.55 (s, 2H, NH), 5.29 (d, $J = 20$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 4.43 (dd, $J = 17, 8$ Hz, 2H, CH_2O), 4.39-4.33 (m, 2H, CH_2O), 4.00 (dd, $J = 8, 6$ Hz, 1H, CHNH), 3.95 (dd, $J = 8, 6$ Hz, 1H, CHNH), 2.51-2.40 (m, 2H, cycle), 2.33-2.17 (m, 6H, cycle), 2.16-2.09 (m, 2H, cycle), 1.31 (s, 6H, Me), 1.16 (s, 1H, cycle), 1.13 (d, $J = 9$ Hz, 1H, cycle), 0.82 (s, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2(2C), 144.4, 144.2, 121.6, 121.3, 68.0, 67.7, 56.2, 56.0, 40.7, 40.5, 40.3 (2C), 37.6(2C), 31.28, 31.25, 30.8 (2C), 25.6, 25.56, 20.92, 20.90; IR (neat) 3260, 2915, 2830, 1750, 1400, 1230, 1030 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 208.13321; found: 208.13283.

Aziridine **135** (0.044 g, 40%) was obtained as a single diastereomer and as a white solid: R_f 0.71 (30% EtOAc/DCM); mp 144-147 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.35-4.24 (m, 2H, CH_2O), 2.61 (d, $J = 6$ Hz, 1H, CHN), 2.20 (d, $J = 15$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.12-2.03 (m, 4H, cycle), 1.83-1.78 (m, 1H, cycle), 1.77 (d, $J = 10$ Hz, 1H, cycle), 1.69-1.60 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.34 (s, 3H, Me), 1.01 (s, 3H, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161.0, 66.3, 46.2, 45.1, 44.1, 39.9, 39.6, 30.9, 26.0, 25.8, 24.8, 19.9; IR (neat) 2980, 2940, 2875, 1710, 1390, 1250, 1200, 1105, 905, 730 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 208.13321; found: 208.13292.

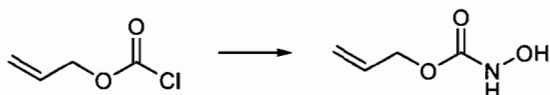
Preparation and characterization of *N*-hydroxycarbamates for the intermolecular insertion

p-Fluorobenzyl *N*-hydroxycarbamate.



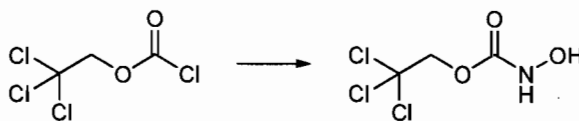
The title compound was prepared from *p*-fluorobenzyl alcohol (2.50 mL, 22.9 mmol) according to the general procedure A. The desired *N*-hydroxycarbamate (2.63 g, 62%) was obtained as a white solid after flash chromatography (15-30% EtOAc/DCM): mp 79-81 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 2H, Ar_β), 7.24 (s, 1H, NH), 7.04 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 2H, Ar_α), 6.51 (s, 1H, OH), 5.15 (s, 2H, CH₂O); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.8 (d, *J* = 247 Hz), 158.9, 131.1 (d, *J* = 3 Hz), 130.5 (d, *J* = 8 Hz), 115.6 (d, *J* = 22 Hz), 67.2; IR (neat) 3350, 3255, 2955, 1705, 1510, 1220, 1135, 825 cm⁻¹; HMRS (ESI⁺) calc. for C₈H₈NO₃FNa [M+Na]⁺: 208.0380; found: 208.0381.

Allyl *N*-hydroxycarbamate.¹⁹⁶



The title compound was prepared from allylic alcohol (1.45 g, 25.0 mmol) according to the general procedure A using DCM as solvent. The desired *N*-hydroxycarbamate (2.14 g, 72%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (30% EtOAc/Hexane): R_f 0.20 (40% EtOAc/Hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s (br), 2H, NH et OH), 5.90 (ddt, *J* = 17, 11, 6 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.32 (dd, *J* = 17, 1 Hz, 1H, CH₂=CH *trans*), 5.24 (dd, *J* = 11, 1 Hz, 1H, CH₂=CH *cis*), 4.63 (td, *J* = 6, 1, 1 Hz, 2H, CH₂O); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 131.6, 118.6, 66.6; IR (neat) 3295, 2925, 2855, 1715, 1464, 1270, 1120, 630 cm⁻¹.

2,2,2-Trichloroethyl *N*-hydroxycarbamate.¹⁹⁴



¹⁹⁶ Greck, C.; Bischoff, L.; Ferreira, F.; Genet, J. P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7010-7012.

Hydroxylamine hydrochloride (34.7 g, 500 mmol) was added to a 1.5 M aqueous solution of sodium hydroxide (400 mL, 600 mmol). The solution was cooled to 0 °C and 2,2,2-trichloroethyl chloroformate (13.8 mL, 100 mmol) was added slowly. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hr and then, it was acidified to pH 5 with concentrated HCl. The resulting mixture was extracted with ether (4x 200 mL), the combined organic layers were washed with brine (100 mL), then dried over MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure provided a colorless oily product which slowly solidified to give a white solid. After recrystallization from CHCl₃/Hexane, the desired 2,2,2-trichloroethyl *N*-hydroxycarbamate was isolated as a white solid (13.3 g, 64%): mp 86-88 °C; *R*_f 0.78 (10% EtOAc/DCM); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H, NH), 6.92 (s, 1H, OH), 4.81 (s, 2H, CH₂O); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.8, 94.3, 74.6.

Preparation and characterization of *N*-sulfonyloxycarbamates for the intermolecular insertion

Methyl *N*-tosyloxycarbamate (137).



Hydroxylamine hydrochloride (13.9 g, 200 mmol) and potassium carbonate (20.7 g, 150 mmol) were dissolved in a mixture of ether (60 mL) and water (1 mL). The solution was cooled to 0 °C and methylchloroformate (8.65 mL, 110 mmol) was added dropwise. The solution was stirred at 0 °C for 30 min and overnight at room temperature. The solids were then removed by filtration and washed with ether (50 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the *N*-hydroxycarbamate (3.81 g, 37%) was submitted to general procedure **B** without further purification. The desired methyl *N*-tosyloxycarbamate (7.57 g, 74%) was obtained as a white solid after recrystallization from hexanes and chloroform: *R*_f 0.51 (5% EtOAc/DCM); mp 82-85 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H, NH), 7.86 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts), 7.36 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts), 3.63 (s, 3H, Me), 2.46 (s, 3H, Ts); ¹³C NMR (100

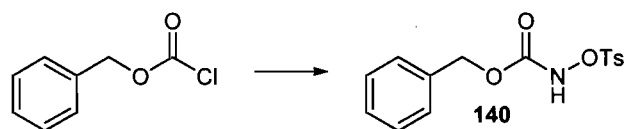
MHz, CDCl₃) δ 156.0, 146.2, 130.2, 129.7, 129.5, 53.7, 21.7; IR (neat) 3220, 3070, 2970, 1725, 1600, 1490, 1385, 1380, 1270, 1190, 1180, 1090, 730 cm⁻¹; HMRS (ESI⁺) calc. for C₉H₁₂NO₅S [M+H]⁺: 246.0431; found: 246.0431.

Ethyl *N*-tosyloxycarbamate (138).



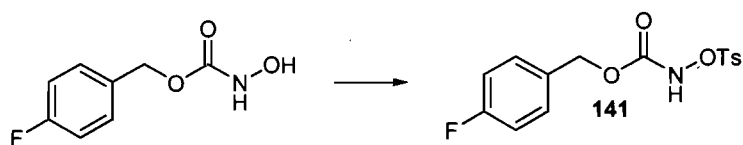
Hydroxylamine hydrochloride (2.78 g, 40.0 mmol) was added to a solution of sodium carbonate (6.24 g, 58.9 mmol) in water (20 mL). The solution was cooled to 0 °C and ethyl chloroformate (3.74 mL, 39.1 mmol) was added drop wise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h and acidified to pH 2 with concentrated HCl. The resulting mixture was extracted with ether (10 x 50 mL), the combined organic layers were washed with brine (50 mL), then dried over MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure provided the desired ethyl *N*-hydroxycarbamate which was submitted to general procedure **B** without further purification. The desired ethyl *N*-tosyloxycarbamate (2.84 g, 28%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography on silica gel (1% EtOAc/DCM): *R_f* 0.55 (5% EtOAc/DCM); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H, NH), 7.86 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts), 7.35 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts), 4.04 (q, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂O), 2.45 (s, 3H, Ts), 1.11 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃CH₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.68, 146.03, 130.21, 129.60, 129.44, 63.07, 21.65, 13.89; IR (neat) 3265, 2985, 1740, 1595, 1470, 1375, 1190, 1180, 1090, 740 cm⁻¹; HMRS (ESI⁺) calc. for C₁₀H₁₄NO₅S [M+H]⁺: 260.0591; found: 260.0587.

Benzyl *N*-tosyloxycarbamate (140).



Hydroxylamine hydrochloride (13.9 g, 200 mmol) was added to a 1.5 M aqueous solution of sodium hydroxide (160 mL, 240 mmol). The solution was cooled to 0 °C and benzyl chloroformate (5.75 mL, 40.3 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and acidified to pH 5 with concentrated HCl. The resulting mixture was extracted with ether (10 x 200 mL), the combined organic layers were washed with brine (100 mL), then dried over MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure provided the desired benzyl *N*-hydroxycarbamate which was submitted to general procedure **B** without further purification. The desired benzyl *N*-tosylloxycarbamate (8.02 g, 62%) was obtained as a white solid after recrystallization from hexanes and chloroform: *R_f* 0.60 (5% EtOAc/DCM); mp 103-105 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.78 (m, 3H, Ts et NH), 7.39-7.34 (m, 3H, Ph), 7.33-7.26 (m, 2H, Ts), 7.25-7.19 (m, 2H, Ph), 5.06 (s, 2H, CH₂O), 2.45 (s, 3H, Ts); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.2, 146.1, 134.4, 130.1, 129.7, 129.5, 128.7, 128.5, 128.3, 68.6, 21.8; IR (neat) 3275, 2955, 1740, 1595, 1455, 1375, 1190, 1175, 1090, 740 cm⁻¹; HMRS (ESI⁺) calc. for C₁₅H₁₅NO₅SNa [M+Na]⁺: 344.0567; found: 344.0563.

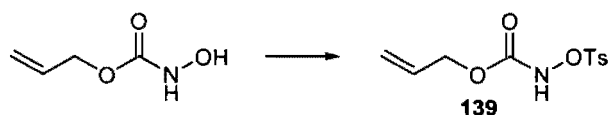
***p*-Fluorobenzyl *N*-tosylloxycarbamate (141).**



The title compound was prepared from *p*-fluorobenzyl *N*-Hydroxycarbamate (2.63 g, 14.2 mmol) according to the general procedure **B**. The desired *N*-tosylloxycarbamate (4.23 g, 88%) was obtained as a colorless liquid after flash chromatography (2-5% EtOAc/DCM): *R_f* 0.44 (5% EtOAc/DCM); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s,

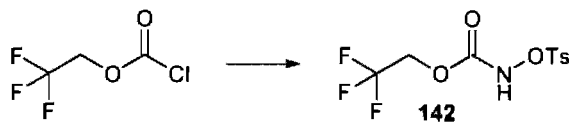
1H, NH), 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.31-7.23 (m, 2H, Ar $_{\beta}$), 7.18 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 2H, Ts), 7.00 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 2H, Ar $_{\beta}$), 4.98 (s, 2H, CH $_2$ O), 2.42 (s, 3H, Ts); 13 C NMR (75 MHz, CDCl $_3$) δ 162.7 (d, $J = 248$ Hz), 155.4, 146.1, 130.4 (d, $J = 3$ Hz), 130.4 (d, $J = 8$ Hz), 130.0, 130.0, 129.4, 115.4 (d, $J = 22$ Hz), 67.7, 21.7; IR (neat) 3275, 2260, 1740, 1510, 1380, 1225, 1190, 1175, 730 cm $^{-1}$; HMRS (ESI $^+$) calc. for C $_{15}$ H $_{14}$ NO $_5$ FSNa [M+Na] $^+$: 362.0468; found: 362.0458.

Allyl *N*-tosyloxycarbamate (139).¹⁹⁶



The title compound was prepared from allylic *N*-hydroxycarbamate (2.91 g, 25.0 mmol) according to the general procedure **B**. The desired *N*-tosyloxycarbamate (6.53 g, 97%) was obtained as a white solid after flash chromatography (30% EtOAc/Hexane): R_f 0.15 (DCM); mp 61-63 °C; 1 H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8.18 (s, 1H, NH), 7.86 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 5.71 (ddt, $J = 17, 10, 6$ Hz, 1H, CH $_2$ =CH), 5.20 (dq, $J = 17, 1$ Hz, 1H, CH $_2$ =CH *trans*), 5.19 (dq, $J = 19, 1$ Hz, 1H, CH $_2$ =CH *cis*), 4.48 (dt, $J = 6, 1$ Hz, 2H, CH $_2$ O), 2.45 (s, 3H, Ts); 13 C NMR (100 MHz, CDCl $_3$) δ 155.2, 146.0, 130.7, 129.6, 129.4, 119.0, 67.2, 21.6; IR (neat) 3280, 2925, 1745, 1455, 1380, 1190, 1180, 735 cm $^{-1}$.

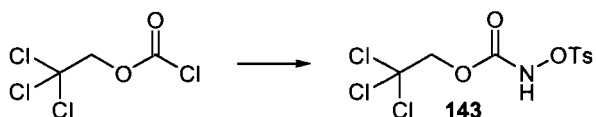
2,2,2-Trifluoroethyl *N*-tosyloxycarbamate (142).



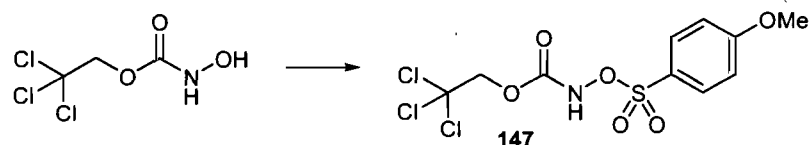
The title compound was prepared from 2,2,2-trifluoroethanol (5.00 g, 3.6 mL, 50.0 mmol) according to the general procedure **C**. The desired *N*-tosyloxycarbamate (9.73

g, 62%) was obtained as a white solid after recrystallization from $\text{CHCl}_3/\text{Hexane}$: R_f 0.66 (40% EtOAc/Hexane); mp 111-113 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H, NH), 7.88 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 4.41 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH_2O), 4.35 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ha), 2.47 (s, 3H, Ts); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.6, 146.5, 129.8, 129.6, 129.4, 122.1 (q, $J = 277$ Hz), 61.8 (q, $J = 38$ Hz), 21.6; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -137.7 (t, $J = 8$ Hz); IR (neat) 3300, 2960, 1760, 1600, 1460, 1380, 1300, 1165, 1090, 725, 655 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 336.0124; found: 336.0127.

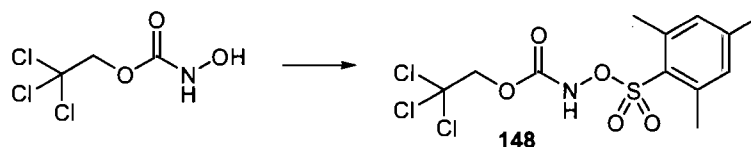
2,2,2-Trichloroethyl-*N*-tosyloxycarbamate (143).



Hydroxylamine hydrochloride (13.9 g, 200 mmol) was added to a 1.5 M aqueous solution of sodium hydroxide (160 mL, 240 mmol). The solution was cooled to 0 °C and 2,2,2-trichloroethyl chloroformate (5.30 mL, 38.5 mmol) was added drop wise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and acidified to pH 5 with concentrated HCl. The resulting mixture was extracted with ether (10 x 200 mL), the combined organic layers were washed with brine (100 mL), then dried over MgSO_4 . Removal of the solvent under reduced pressure provided the desired 2,2,2-trichloroethyl-*N*-hydroxycarbamate¹⁹⁴ which was submitted to general procedure **B** without further purification. The desired *N*-tosyloxycarbamate (47.1 g, 65%) was obtained as a white solid after recrystallization from hexane and chloroform: R_f 0.45 (30% EtOAc/hexane); mp 123 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H, NH), 7.90 (d, $J = 8.43$ Hz, 2H, Ts), 7.36 (d, $J = 8.01$ Hz, 2H, Ts), 4.65 (s, 2H, CH_2O), 2.46 (s, 3H, Ts); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.6, 146.5, 130.0, 129.9, 129.7, 94.1, 75.1, 21.8; IR (neat) 3265, 3010, 2960, 1765, 1600, 1445, 1380, 1190, 1185, 1115, 735 cm^{-1} ; HMRS (ESI⁺) calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{SCl}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 361.9418; found: 361.9419.

2,2,2-Trichloroethyl *N*-4-methoxybenzenesulfonyloxycarbamate (147).

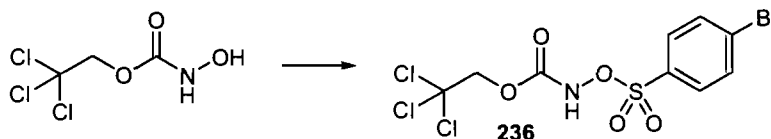
The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-hydroxycarbamate (3.13 g, 15.0 mmol) and *p*-methoxybenzenesulfonyl chloride (3.41 g, 16.5 mmol) according to the general procedure **B**. The desired product was obtained as a white solid (4.08 g, 72%) after flash chromatography (2% EtOAc/DCM): mp 80-83 °C; R_f 0.68 (5% EtOAc/DCM); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H, NH), 7.96 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar_α), 7.03 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar_β), 4.68 (s, 2H, CH_2O), 3.91 (s, 3H, OMe); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 153.5, 131.9, 123.7, 114.4, 94.0, 74.9, 55.7; IR (neat) 3270, 2950, 2845, 1785, 1595, 1380, 1265, 1190, 1170, 730 cm^{-1} ; HMRS (ESI^+) calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_6\text{SCl}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 377.9367; found: 377.9368.

2,2,2-Trichloroethyl *N*-2,4,6-trimethylbenzenesulfonyloxycarbamate (148).

The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-hydroxycarbamate (2.17 g, 10.4 mmol) and 2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl chloride (2.27 g, 10.4 mmol) according to the general procedure **B**. The desired product was obtained as a white solid (53%) after recrystallization from hexane and chloroform: R_f 0.43 (2% EtOAc/DCM); mp 99-102 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H, NH), 7.01

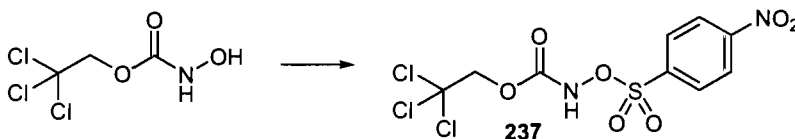
(s, 2H, Ar), 4.67 (s, 2H, CH₂O), 2.71 (s, 6H, Me), 2.34 (s, 3H, Me); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.5, 145.0, 142.2, 131.8, 127.8, 94.2, 74.9, 23.0, 21.2; IR (neat) 3275, 2940, 1785, 1600, 1455, 1370, 1190, 1180, 730 cm⁻¹; HMRS (ESI⁺) calc. for C₁₂H₁₄NO₅SCl₃Na [M+Na]⁺: 411.9550; found: 411.9552.

2,2,2-Trichloroethyl *N*-4-bromobenzenesulfonyloxycarbamate (236).



The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-hydroxycarbamate (3.13 g, 15.0 mmol) and *p*-bromobenzenesulfonyl chloride (4.22 g, 16.5 mmol) according to the general procedure **B**. The desired product was obtained as a white solid (4.87 g, 76%) after recrystallization from hexanes and chloroform: R_f 0.53 (5 % EtOAc/DCM); mp 99-102 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H, NH), 7.88 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ar_α), 7.72 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ar_β), 4.67 (s, 2H, CH₂O); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.4, 132.5, 131.7, 130.9, 130.7, 93.9, 75.0; IR (neat) 3280, 1760, 1575, 1395, 1190, 750 cm⁻¹; HMRS (ESI⁺) calc. for C₉H₇BrCl₃NO₅S [M+H]⁺: 425.8367; found: 425.8368.

2,2,2-Trichloroethyl *N*-4-nosyloxycarbamate (237).

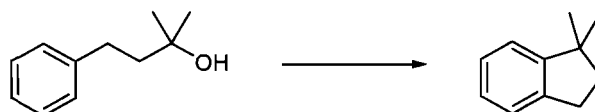


The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-hydroxycarbamate (3.13 g, 15.0 mmol) and *p*-nitrobenzenesulfonyl chloride (3.66 g, 16.5 mmol) according to the general procedure **B**. The desired product was obtained as a white solid (4.92 g, 84%) after recrystallization from hexanes and chloroform: R_f 0.45 (5 % EtOAc/DCM); mp 107-109 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, *J* = 9 Hz, 2H,

Ar_β), 8.32 (s, 1H, NH), 8.24 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar_α), 4.66 (s, 2H, CH₂O); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.3, 151.4, 138.6, 131.0, 124.2, 93.7, 75.2; IR (neat) 3290, 3110, 1785, 1535, 1390, 1350, 1190, 745 cm⁻¹; HMRS (ESI⁺) calc. for C₉H₇Cl₃N₂O₇SNa [M+Na]⁺: 414.8932; found: 414.8933.

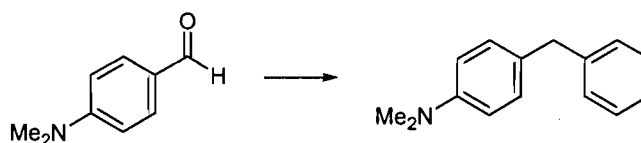
Preparation and characterization of substrates for intermolecular insertion.

1,1-Dimethyl indan.¹⁹⁷



HCl_(g) was added to a solution of 1,1-dimethyl-3-phenylpropanol (8.34 g, 50.8 mmol) and AlCl₃ (20.32 g, 152 mmol) in benzene (200 mL). The mixture was stirred at r.t. for 5 h. and was then poured on a icy solution of HCl 50% (100 mL) and Et₂O (200 mL). The ethereal layer was washed with H₂O, brine and was then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The desired product (4.43 g, 60%) was obtained as a colorless oil after distillation: R_f 0.42 (100% Hexane); bp 80-82 °C at 3 mmHg; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-6.95 (m, 4H, Ar), 2.93 (t, $J = 7$ Hz, 2H, ArCH₂), 1.96 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH₂C(Me)₂), 1.30 (s, 6H, Me); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.5, 142.7, 126.3, 126.1, 124.4, 121.9, 43.9, 41.3, 30.0, 28.6.

4-*N,N*-Dimethylaminodiphenyl methane.¹⁹⁸



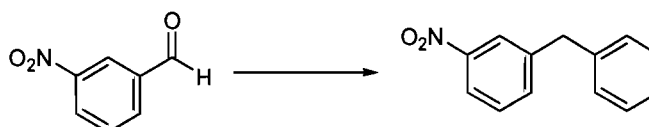
¹⁹⁷ Bright, S. T.; Coxon, J. M.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1338-1344.

¹⁹⁸ L'Hermite, N.; Giraud, A.; Provot, O.; Peyrat, J.-F.; Alami, M.; Brion, J.-D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11994-12002.

A solution of PhMgBr (1.7 M, 38.4 mL, 66 mmol) was added dropwise to a solution of 4-*N,N*-dimethylaminobenzaldehyde (7.46 g, 50.0 mmol) in Et₂O (500 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 1 h and HCl 10% was slowly added to the solution. The aqueous layer was washed with Et₂O, neutralized with NaHCO₃ and the product was extracted from the aqueous phase with Et₂O. The combined ethereal layer was washed with brine then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The desired diphenylmethanol (10.9 g, 96%) was obtained as a white solid and was used without further purification.

The 4-*N,N*-dimethylaminodiphenyl methanol (10.9 g, 48 mmol) was dissolved in MeOH (200 mL). Pd/C (10%) was added and the mixture was stirred under an H₂ atmosphere for 36 h. The mixture was filtered through a pad of celite and the solvent was removed under reduced pressure. The desired diphenyl methane (4.11 g, 41%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexane): *R*_f 0.28 (5% EtOAc/Hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.15 (m, 5H, Ph), 7.09 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ar_α), 6.72 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ar_β), 3.92 (s, 2H, CH₂Ph), 2.93 (s, 6H, Me); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.0, 141.9, 129.4, 129.1, 128.7, 128.2, 125.7, 112.8, 40.8, 40.7; IR (neat) 3025, 2900, 2835, 1615, 1510, 1495, 1245, 1175, 1035, 700, 595 cm⁻¹; HMRS (ESI⁺) calc. for C₁₃H₁₈N [M+H]⁺: 212.1430; found: 212.1439.

3-Nitrodiphenyl methane.¹⁹⁹



To a solution of 3-nitrobenzaldehyde (50 mmol) in ether (500 mL) at 0 °C was added an ether solution of phenyl Grignard (2.35 M, 26 mL, 55 mmol) dropwise. The

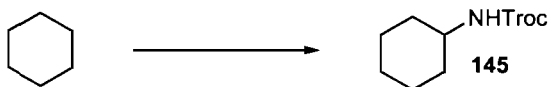
¹⁹⁹ Molander, G. A.; Elia, M. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9198-9202.

resulting mixture was stirred for 3 hrs and HCl 10% was carefully added. The two layers were separated and the aqueous phase was extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine and then dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure.

Sodium borohydride was added to trifluoroacetic acid (165 mL) over 30 min at 0 °C. The diphenylmethanol obtained from the first step was dissolved in DCM (15 mL) and was added to the solution dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hrs and then water was added. The solution was cooled in an ice bath and it was made alkaline with NaOH pellets. The layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic phases were washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the desired product was obtained as a yellowish liquid (4.14 g, 55%) after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes) followed by a distillation (bp 164-166 °C at 3 mmHg): *R_f* 0.38 (5% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17-7.95 (m, 2H, CHCNO₂CH), 7.54 (d, *J* = 8 Hz, 1H, CH₂CCHCH), 7.47 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CH₂CCHCH), 7.35 (d, *J* = 15 Hz, 2H, Ph), 7.30-7.25 (m, 1H, Ph), 7.22 (d, *J* = 7 Hz, 2H, Ph), 4.11 (s, 2H, NO₂CCHCH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.1, 142.8, 139.0, 134.7, 129.0, 128.5, 128.5, 126.4, 123.3, 121.0, 41.2; IR (neat) 3065, 3030, 2920, 1525, 1495, 1455, 1345, 815, 730, 700 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. for C₁₃H₁₂NO₂ [M+H]⁺: 214.08626; found: 214.08694.

Characterization of Troc-protected aliphatic amines.

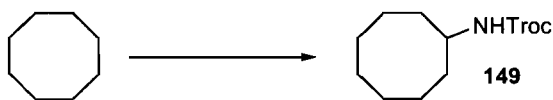
2,2,2-Trichloroethyl-*N*-cyclohexylcarbamate (145).



The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl-*N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and cyclohexane (0.27 mL, 2.50 mmol or 0.54 mL, 5.00 mmol) according to the general procedure E. The desired protected amine **145** was obtained as a white solid after flash chromatography (10% EtOAc/hexane). *R_f* 0.37

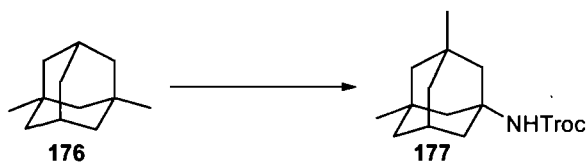
(10% EtOAc/hexane); mp 74-76 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ 4.92 (s (br), 1H, NH), 4.68 (s, 2H, Troc), 3.55-3.42 (m, 1H, CHNH), 2.01-1.84 (m, 2H, cy), 1.75-1.64 (m, 2H, cy), 1.63-1.52 (m, 1H, cy), 1.41-1.25 (m, 2H, cy), 1.24-1.08 (m, 3H, cy); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.6, 95.7, 74.2, 50.2, 33.0, 25.3, 24.7; IR (neat) 3300, 2935, 2855, 1705, 1545, 1275, 1235, 1150, 1085, 1045, 730 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Cl}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274.0185; found: 274.0173.

2,2,2-Trichloroethyl cyclooctylcarbamate (149).



The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and cyclooctane (0.34 mL, 2.50 mmol or 0.68 mL, 5.00 mmol) according to the general procedure E. The desired protected amine **149** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/hexane): R_f 0.44 (10% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ 5.08 (s, 1H, NH), 4.65 (s, 2H, Troc), 3.71-3.67 (m, 1H, CHNH), 2.00-1.77 (m, 2H, cycle), 1.80-1.31 (m, 12H, cycle); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ 153.4, 95.6, 74.2, 51.4, 32.0, 27.0, 25.2, 23.3; IR (neat) 3330, 2920, 2855, 1710, 1505, 1230, 1115, 1085, 1045, 730 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 302.0476; found: 302.0476.

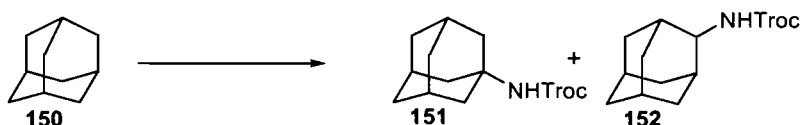
2,2,2-Trichloroethyl 3,5-Dimethyladamantylcarbamate (177).



The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and 1,3-dimethyladamantane **176** (2.5 or 5.00 mmol) according to the general procedure E. The desired protected amine **177** was obtained as a white solid after flash chromatography (5% EtOAc/Hexane): R_f 0.42 (10%

EtOAc/hexanes); mp 62-65 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.88 (s, 1H, NH), 4.66 (s, 2H, Troc), 2.31-2.05 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_3$), 1.80 (d, $J = 3$ Hz, 2H, NHCCH_2CH), 1.68-1.54 (m, 4H, NHCCH_2CMe), 1.47-1.23 (m, 4H, CHCH_2CMe), 1.16 (s, 2H, CMeCH_2CMe), 0.87 (s, 6H, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 151.9, 95.6, 73.5, 52.5, 50.1, 47.2, 42.2, 39.8, 32.1, 29.7; IR (neat) 3430, 3335, 2945, 2900, 2845, 1725, 1505, 1455, 1215, 1125, 730 cm^{-1} ; HMRS (ESI $^+$) calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Cl}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 376.0608; found: 376.0609.

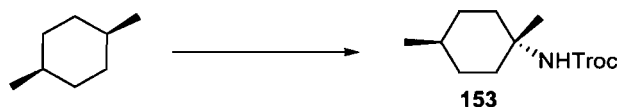
2,2,2-Trichloroethyl adamantylcarbamates (**151** and **152**).



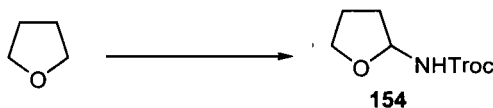
The title compounds were prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and adamantane **150** (0.340 g, 2.50 mmol or 0.681 g, 5.00 mmol) according to the general procedure **E**. The desired protected amines **151** and **152** were obtained as white solids after flash chromatography (5% EtOAc/hexane).

2,2,2-Trichloroethyl 1-adamantylcarbamate (**151**): R_f 0.43 (10% EtOAc/hexane); mp 111-113 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.83 (s (br), 1H, NH), 4.65 (s, 2H, Troc), 2.09 (s (br), 3H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_3$), 1.95 (s (br), 6H, $\text{NHC}(\text{CH}_2)_3$), 1.67 (s (br), 6H, CHCH_2CH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 152.1, 95.9, 73.8, 51.2, 41.5, 36.2, 29.4; IR (neat) 3430, 3340, 2905, 2850, 1720, 1505, 1215, 1105, 1085, 1050, 730 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 326.0476; found: 326.0478.

2,2,2-Trichloroethyl 2-adamantylcarbamate (**152**): R_f 0.37 (10% EtOAc/hexane); mp 83-86 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 45 °C) δ 5.25 (s, 1H, NH), 4.73 (s, 2H, Troc), 3.84 (d, $J = 8$ Hz, 1H, NHCH), 2.00 (s, 2H, $\text{NHCH}(\text{CH}_2)_2$), 1.94-1.74 (m, 10H, CHCH_2CH), 1.72-1.61 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.4, 95.4, 74.1, 55.0, 37.1, 36.7, 31.6, 31.3, 26.8, 26.7; IR (neat) 3450, 3340, 2905, 2855, 1720, 1505, 1225, 1100, 1045, 730 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 326.0476; found: 326.0476.

2,2,2-Trichloroethyl 1,4-*cis*-dimethylcyclohex-1-ylcarbamate (153).

The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and 1,4-*cis*-dimethylcyclohexane (0.36 mL, 2.50 mmol or 0.72 mL, 5.00 mmol) according to the general procedure E. The desired protected amine **153** was obtained as a colorless liquid after flash chromatography (5% EtOAc/hexane): R_f 0.43 (10% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 50°C) δ 4.89 (s (br), 1H, NH), 4.66 (s, 2H, Troc), 1.89-1.85 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CNH}(\text{ME})\text{CH}_2$), 1.67-1.53 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{ME})\text{CH}_2$), 1.50-1.38 (m, 1H, CH CH_3), 1.35 (s, 3H, CHCH_3), 1.16-1.05 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CNH}(\text{ME})\text{CH}_2$), 0.91 (d, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{NH}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 152.4, 95.9, 73.9, 53.1, 36.2, 31.5, 30.7, 22.5, 21.5; IR (neat) 3435, 3345, 2925, 2860, 1725, 1505, 1220, 1105, 1065, 820, 730 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 302.0476; found: 302.0475.

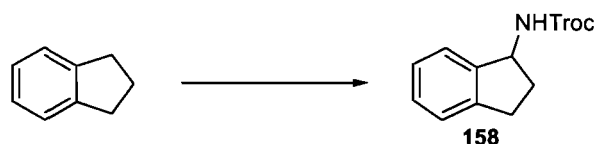
2,2,2-Trichloroethyl tetrahydrofuran-2-ylcarbamate (154).

The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and tetrahydrofuran (0.20 mL, 2.50 mmol or 0.40 mL, 5.00 mmol) according to the general procedure E. The desired protected amine **154** was obtained as a white solid after flash chromatography (5% EtOAc/DCM): R_f 0.39 (5% EtOAc/DCM); mp $80\text{--}82^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 45°C) δ 5.65-5.50 (m, 1H, CHNH), 5.33 (s (br), 1H, NH), 4.74 (s (br), 2H, Troc), 3.98-3.92 (m, 1H, CH_2O),

3.87-3.81 (m, 1H, CH_2O), 2.28-2.19 (m, 1H, CH_2CHNH), 2.05-1.88 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.85-1.72 (m, 1H, CH_2CHNH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 95.1, 82.8, 74.4, 67.3, 31.7, 24.4; IR (neat) 3305, 2955, 2880, 1720, 1525, 1230, 1115, 1040, 815, 720 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 283.9618; found: 283.9621.

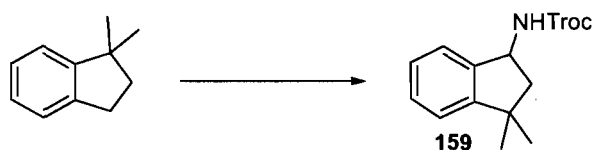
Characterization of Troc-protected benzylic amines.

2,2,2-Trichloroethyl 1-indanylcarbamate (**158**).



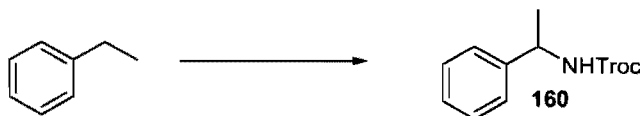
The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and indane (0.31 mL, 2.50 mmol or 0.92 mL, 7.50 mmol) according to the general procedure F. The desired protected amine **158** was obtained as a white solid after flash chromatography (5% EtOAc/hexane): R_f 0.64 (30%, Ar), 7.29-7.19 (m, 3H, Ar), 5.27 (q, $J = 8$ Hz, 1H, CHNH), 5.15 (s (br), 1H, NH), 4.82-4.75 (m, 2H, Troc), 3.02 (ddd, $J = 16, 8, 4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}$), 2.88 (td, $J = 16, 8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}$), 2.71-2.54 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}$), 1.94-1.85 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 40 $^\circ\text{C}$) δ 154.3, 143.2, 142.4, 128.2, 126.8, 124.9, 124.0, 95.6, 74.5, 56.7, 34.0, 30.0; IR (neat) 3320, 2950, 1710, 1525, 1235, 1140, 720 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 308.0006; found: 308.0013. Enantiomer separation by HPLC (Chiralcel OD column, 25 x 0.46 cm, isopropanol/hexane 1:9; 1 mL/min. $\tau_1 = 5.80$, $\tau_2 = 7.35$ min).

2,2,2-Trichloroethyl 1,1-dimethylindan-3-ylcarbamate (**159**).



The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and 1,1-dimethylindane (0.365 g, 2.50 mmol or 1.095 g, 7.50 mmol) according to the general procedure **F**. The desired protected amine **159** was obtained as a white solid after flash chromatography (2% EtOAc/hexane): R_f 0.58 (20% EtOAc/hexane); mp 66-68 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ 7.40-7.12 (m, 4H, Ar), 5.32 (q, $J = 8$ Hz, 1H, CHNH), 5.18 (s (br)), 1H, NH), 4.83 (d, $J = 12$ Hz, 1H, Troc), 4.77 (d, $J = 12$ Hz, 1H, Troc), 2.50 (dd, $J = 13, 7$ Hz, 1H, CH_2CHNH), 1.75 (dd, $J = 13, 8$ Hz, 1H, CH_2CHNH), 1.39 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ 151.9, 149.3, 138.6, 126.0, 124.5, 121.3, 119.7, 93.2, 72.1, 52.1, 47.3, 39.6, 26.9, 26.6; IR (neat) 3320, 2955, 2865, 1715, 1510, 1230, 1110, 715 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 358.01388; found: 358.01396. Enantiomer separation by HPLC (Chiralpak AC column, 25 x 0.46 cm, isopropanol/hexane 1:99; 1 mL/min. $\tau_1 = 11.6$, $\tau_2 = 13.3$ min).

2,2,2-Trichloroethyl 1-phenylethylcarbamate (160).²⁰⁰

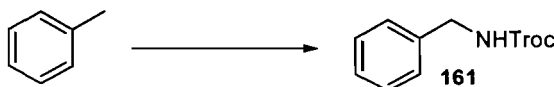


The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and ethylbenzene (0.31 mL, 2.50 mmol or 0.92 mL, 7.50 mmol) according to the general procedure **F**. The desired protected amine **160** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexane): R_f 0.36 (10% EtOAc/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 40 °C) δ 7.43-7.18 (m, 5H, Ph), 5.29 (s (br), 1H, NH), 4.89 (qn, $J = 7$ Hz, 1H, PhCH), 4.77-4.69 (m, 2H, Troc), 1.54 (d, $J = 7$ Hz, 3H, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.6, 142.7, 128.7, 127.6, 125.9, 95.5, 74.4, 51.0, 22.2; IR (neat) 3325, 3030, 2975, 1715, 1525, 1450, 1240, 1115, 700 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 296.0006; found:

²⁰⁰ Shimizu, M.; Sodeoka, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5231-5234.

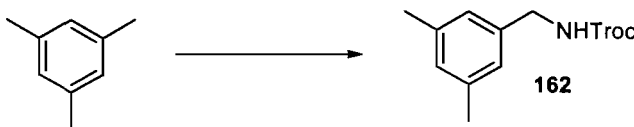
296.0010. Enantiomer separation by HPLC (Chiralcel OD column, 25 x 0.46 cm, isopropanol/hexane 1:99; 1 mL/min. $\tau_1 = 17.0$, $\tau_2 = 19.7$ min).

2,2,2-Trichloroethyl benzylcarbamate (161).²⁰¹



The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and toluene (0.27 mL, 2.50 mmol or 0.80 mL, 7.50 mmol) according to the general procedure F. The desired protected amine **161** was obtained as a white solid after flash chromatography (10% EtOAc/hexane): R_f 0.56 (30% EtOAc/hexane); mp 65-67 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.27 (m, 5H, Ph), 5.29 (s (br), 1H, NH), 4.77 (s, 2H, Troc), 4.43 (d, $J = 6$ Hz, 2H, PhCH₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.5, 137.6, 128.6, 127.6, 127.4, 95.4, 74.5, 45.2; IR (neat) 3355, 3310, 3030, 2960, 1700, 1535, 1245, 1145, 725, 695 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. for C₁₀H₁₁Cl₃NO₂ [M+H]⁺: 281.9850; found: 281.9840.

2,2,2-Trichloroethyl 3,5-dimethylbenzylcarbamate (162).

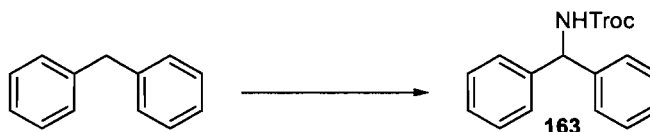


The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and mesitylene (0.35 mL, 2.50 mmol or 1.04 mL, 7.50 mmol) according to the general procedure F. The desired protected amine **162** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexane): R_f 0.63 (30% EtOAc/hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 50 °C) δ 6.94-6.92 (m, 3H, Ar), 5.27 (s (br), 1H, NH), 4.78 (s, 2H, Troc), 4.35 (d, $J = 6$ Hz, 2H, ArCH₂), 2.32 (s, 6H, Me);

²⁰¹ Kazuyoshi, T.; Tsuboyama, K.; Hoshino, M.; Kishino, M.; Ogura, H. *Synthesis* **1987**, 557-560.

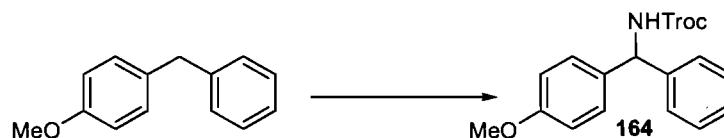
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ 154.6, 138.4, 137.7, 129.3, 125.4, 95.7, 74.8, 45.4, 21.1; IR (neat) 3325, 2920, 1715, 1515, 1235, 1140, 1035, 725 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 331.9982; found: 331.9978.

2,2,2-Trichloroethyl benzhydrylcarbamate (163).



The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and diphenylmethane (0.421 g, 2.50 mmol) according to the general procedure **G**. The desired protected amine was obtained as a white solid (0.115 g, 60%) after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes): R_f 0.26 (10% EtOAc/hexanes); mp 110-113 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 45 °C) δ 7.53-7.00 (m, 10H, Ph), 6.01 (d, J = 8 Hz, 1H, *CHNH*), 5.58 (s, 1H, NH), 4.76 (s, 2H, Troc); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.7, 140.9, 128.6, 127.6, 127.1, 95.4, 74.5, 59.0; IR (neat) 3300, 3030, 2950, 1710, 1525, 1495, 1235, 1135, 1025, 700 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{Cl}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 379.9982; found: 379.9999.

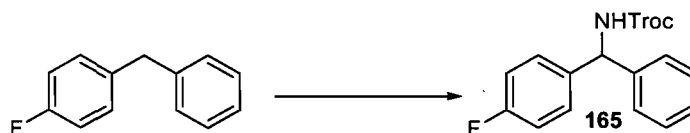
2,2,2-Trichloroethyl 4-methoxybenzhydrylcarbamate (164).



The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and 4-methoxydiphenylmethane (0.496 g, 2.50 mmol) according to the general procedure **G**. The desired protected amine was obtained as a white solid (0.128 g, 61%) after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes): R_f 0.29 (20% EtOAc/hexanes); mp 100-102 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 45 °C) δ 7.40-

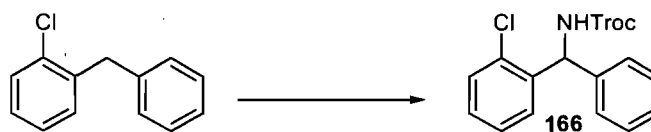
7.24 (m, 5H, Ph), 7.17 (d, $J = 8$ Hz, 2H, MeOC(CHCH)₂), 6.87 (d, $J = 9$ Hz, 2H, MeOC(CHCH)₂), 5.96 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CHNH), 5.54 (s, 1H, NH), 4.75 (s, 2H, Troc), 3.80 (s, 3H, OMe); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.7, 153.4, 140.9, 132.8, 128.4, 128.2, 127.3, 126.8, 113.8, 95.2, 74.3, 58.3 55.0; IR (neat) 3330, 2955, 2835, 1720, 1510, 1245, 1135, 725, 700 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. for C₁₇H₁₆NO₃Cl₃Na [M+Na]⁺: 410.0088; found: 410.0083.

2,2,2-Trichloroethyl 4-fluorobenzhydrylcarbamate (165).



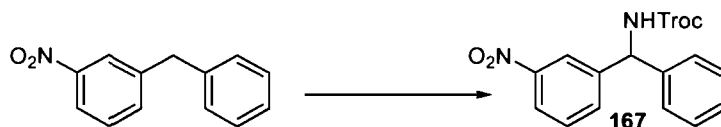
The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and 4-fluorodiphenylmethane (0.466 g, 2.50 mmol) according to the general procedure G. The desired protected amine was obtained as a white solid (0.134 g, 71%) after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes): R_f 0.49 (20% EtOAc/hexanes); mp 102-104 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 45 °C) δ 7.44-7.18 (m, 7H, Ar), 7.03 (t, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 5.99 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CHNH), 5.55 (s, 1H, NH), 4.75 (s, 2H, Troc); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.0 (d, $J = 247$ Hz), 153.6, 140.6, 136.7 (d, $J = 3$ Hz), 128.8 (d, $J = 8$ Hz), 128.7, 127.8, 127.1, 115.5 (d, $J = 22$ Hz), 95.3, 74.5, 58.4; IR (neat) 3320, 3030, 2950, 1710, 1505, 1225, 1135, 725, 700 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. for C₁₆H₁₃NO₂Cl₃FNa [M+Na]⁺: 397.9882; found: 397.9888.

2,2,2-Trichloroethyl 2-chlorobenzhydrylcarbamate (166).

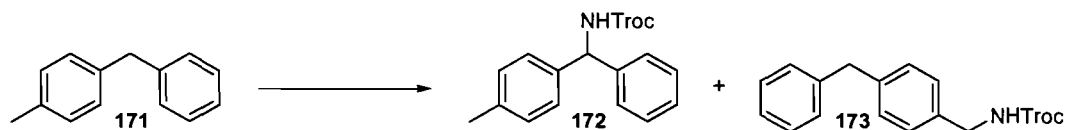


The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and 2-chlorodiphenylmethane (0.507 g, 2.50 mmol) according to the general procedure G. The desired protected amine was obtained as a white solid (0.069 g, 37%) after flash chromatography (5-10% EtOAc/hexanes): R_f 0.24 (10% EtOAc/hexanes); mp 103-105 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 45 °C) δ 7.55-6.98 (m, 9H, Ar), 6.35 (d, $J = 8$ Hz, 1H, *CHNH*), 5.64 (s, 1H, NH), 4.76 (s, 2H, Troc); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 139.3, 138.1, 133.5, 130.1, 129.0, 128.6, 128.4, 127.7, 127.1, 127.0, 95.3, 74.5, 56.6; IR (neat) 3320, 1720, 1500, 1230, 1030, 700 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{Cl}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 391.9769; found: 391.9773.

2,2,2-Trichloroethyl 3-nitrobenzhydrylcarbamate (167).



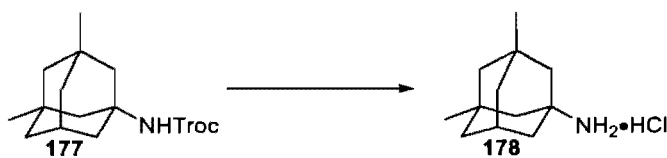
The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and 3-nitrodiphenylmethane (0.533 g, 2.50 mmol) according to the general procedure G. The desired protected amine was obtained as a white solid (0.151 g, 75%) after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes): R_f 0.38 (20% EtOAc/hexanes); mp 86-88 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 45 °C) δ 8.20 (s, 1H, NO_2CCHC), 8.16 (d, $J = 9$ Hz, 1H, NO_2CCHCH), 7.63 (d, $J = 8$ Hz, 1H, $\text{NO}_2\text{CCHCHCH}$), 7.53 (t, $J = 8$ Hz, 1H, $\text{NO}_2\text{CCHCHCH}$), 7.44-7.30 (m, 3H, Ph), 7.29-7.21 (m, 2H, Ph), 6.07 (d, $J = 7$ Hz, 1H, *CHNH*), 5.66 (s, 1H, NH), 5.23-4.38 (m, 2H, Troc); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.7, 148.4, 143.2, 139.4, 133.1, 129.6, 129.1, 128.4, 127.4, 122.6, 121.6, 95.1, 74.6, 58.7; IR (neat) 3320, 3065, 1715, 1530, 1350, 1230, 700 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 424.9831; found: 424.9833.

2,2,2-Trichloroethyl 4-methyldiphenylcarbamates (172 and 173).

The title compounds were prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and 4-methyldiphenylmethane (0.456 g, 2.50 mmol) according to the general procedure **G**. The desired protected amines **172** (0.0405 g, 25%) and **173** (0.0595 g, 32%) were obtained as white solids after flash chromatography (5-10% EtOAc/hexanes).

2,2,2-Trichloroethyl 4-methylbenzhydrylcarbamate (172): R_f 0.35 (10% EtOAc/hexane); mp 109-111 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.24 (m, 5H, Ar), 7.18 (s, 4H, Ar), 6.00 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CHNH), 5.65 (s, 1H, NH), 4.78 (s, 2H, Troc), 2.37 (s, 3H, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.7, 141.2, 138.1, 137.4, 129.4, 128.7, 127.6, 127.2, 127.2, 95.5, 74.6, 58.9, 21.0; IR (neat) 3315, 3025, 2950, 1710, 1510, 1230, 1140, 1035, 815, 725, 700 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Cl}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 394.0139; found: 394.0142.

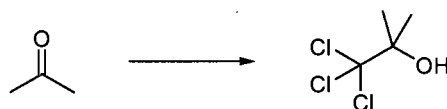
2,2,2-Trichloroethyl 4-benzylbenzylcarbamate (173): R_f 0.21 (10% EtOAc/hexane); mp 60-63 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 45 °C) δ 7.62-6.72 (m, 9H, Ar), 5.22 (s, 1H, NH), 4.76 (s, 2H, Troc), 4.40 (d, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2NH), 3.98 (s, 2H, PhCH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.6, 140.9, 140.8, 135.5, 129.3, 128.9, 128.5, 127.8, 126.1, 95.6, 74.6, 45.1, 41.6; IR (neat) 3330, 3025, 2945, 1715, 1515, 1495, 1140, 1030, 815, 725, 700 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Cl}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 394.0139; found: 394.0135.

Synthesis of memantine hydrochloride (178).

Troc-protected 3,5-dimethyladamantanamine **177** (0.20 mmol) was dissolved in AcOH (1.0 mL) and zinc dust (0.13 g, 2.0 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 2 hrs and it was then filtered through a celite pad, rinsed with MeOH and the solvent was removed under vacuum. The white solid was dissolved in MeOH (7.0 mL) and acetyl chloride (0.57 mL, 8.0 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 16 hrs and the volatiles were removed under reduced pressure. The memantine hydrochloride **178** was obtained as a white solid in a quantitative yield: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (s, 3H, NH_3), 2.16 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_3$), 1.60 (s, 2H, NHCCH_2CH), 1.43 (d, $J = 11$ Hz, 2H, NHCCH_2CMe), 1.37 (d, $J = 11$ Hz, 2H, NHCCH_2CMe), 1.29 (s, 4H, CHCH_2CMe), 1.16 (d, $J = 13$ Hz, 1H, CMeCH_2CMe), 1.09 (d, $J = 13$ Hz, 1H, CMeCH_2CMe), 0.85 (s, 6H, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 52.5, 49.4, 46.1, 41.5, 38.7, 32.1, 29.6, 29.2; IR (neat) 3230, 3065, 2925, 2900, 2865, 2850, 2835, 1595, 1570, 1490, 1450, 1350, 1170. 1020, 960 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 180.17468; found: 180.17438.

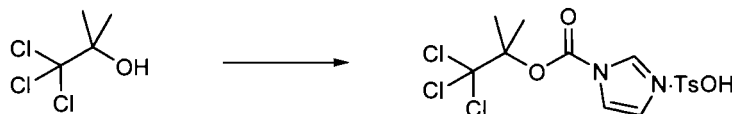
Synthesis and characterization of *N*-tosyloxycarbamates derived from tertiary alcohols**Synthesis of 1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-ol.²⁰²**

²⁰² Aggarwal, V. K.; Mereu, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7211-7212.



1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (7.48 mL, 50.0 mmol) was added dropwise to a solution of acetone (7.34 mL, 100 mmol) and chloroform (8.00 mL, 100 mmol). The resulting mixture was stirred at r.t. for 24 h. The solution was then diluted with chloroform (40 mL), washed with HCl 10% (3 x 20 mL) and dried over MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure afforded the desired alcohol as a white solid (5.88 g, 66%): *R_f* 0.54 (20% EtOAc/Hexane); mp 63-65 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.51 (s, 1H, OH), 1.64 (s, 6H, Me); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 109.1, 81.2, 24.8; IR (neat) 3275 (b), 2995, 2945, 1460, 1370, 1185, 1145, 826, 783 cm⁻¹.

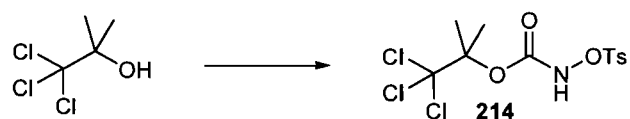
Preparation and characterization of *N*-(2,2,2-trichloro-1,1-dimethyl-1-ethyloxycarbonyl)-imidazolium tosylate.



1,1,1-Trichloro-2-methylpropan-2-ol (3.52 g, 20.0 mmol) was added dropwise to 1,1'-carbonyldiimidazole (3.56 g, 22.0 mmol) and potassium hydroxide (0.078 g, 1.4 mmol) in MeCN (100 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 5 h and the solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in Et₂O, washed with saturated aqueous NH₄Cl, brine, and then dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure to afford the desired 1,1,1-trichloro-2-methylpropyl imidazole carboxylate was isolated as a white solid (4.22 g, 78%) which was used without further purification. The residue (3.30 g, 12.1 mmol) was dissolved in acetone (12 mL) and *p*-toluenesulfonic acid (2.42 g, 12.7 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. Et₂O was added to the solution and the precipitated salt was filtered and dried under vacuum for 30 min. The desired product was isolated as a white solid (4.98 g, 93% yield): *R_f* 0.22.

(20% EtOAc/Hexane); mp 128-130 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (s, 1H, NCHN), 7.76 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.61 (d, $J = 6$ Hz, 2H, NCHCHN), 7.16 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 2.34 (s, 3H, Ts), 2.09 (s, 6H, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.0, 141.7, 140.3, 136.8, 128.8, 125.9, 122.6, 118.7, 103.7, 95.2, 21; IR (neat) 3105, 1810, 1570, 1320, 1235, 1210, 1125, 1110, 1005, 980, 800, 790, 675 cm^{-1} ; HMRS (ESI $^+$) calc. for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Cl}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 270.9797; found: 270.9802.

2,2,2-trichloro-1,1-dimethylethyl *N*-tosyloxycarbamate (214).



The title compound was prepared from 1,1,1-trichloro-2-methylpropan-2-ol (1.21 g, 6.85 mmol) according to the general procedure **H**. The desired *N*-tosyloxycarbamate was obtained as a white solid (1.28 g, 49%) after flash chromatography (15% EtOAc/hexanes): R_f 0.37 (20% EtOAc/Hexane); mp 101-103 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.87 (s (b), 1H, NH), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 2.47 (s, 3H, Ts), 1.80 (s, 6H, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 152.2, 146.0, 129.8, 129.4, 129.3, 104.7, 90.5, 21.5, 21.0; IR (neat) 3240, 2925, 1745, 1600, 1470, 1390, 1375, 1265, 1195, 1175, 1085, 785, 730, 660 cm^{-1} ; HMRS (ESI $^+$) calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 411.95505; found: 411.95571.

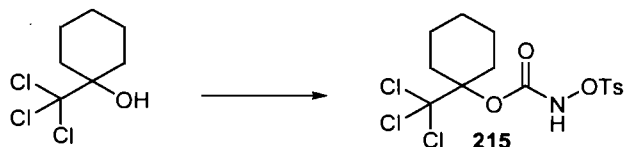
Trichloromethyl-1-cyclohexanol.²⁰³



²⁰³ Falck, J. R.; He, A.; Reddy, L. M.; Kundu, A.; Barma, D. K.; Bandyopadhyay, A.; Kamila, S.; Akella, R.; Bejot, R.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4645-4647.

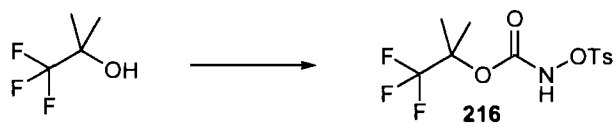
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (7.48 mL, 50.0 mmol) was added dropwise to a solution of cyclohexanone (10.4 mL, 100 mmol) and chloroform (8.00 mL, 100 mmol). The resulting mixture was stirred at r.t. for 24 h. The solution was then diluted with chloroform (40 mL), washed with HCl 10% (3 x 20 mL) and dried over MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure afforded the desired alcohol as a colorless oil (5.04 g, 46%): *R_f* 0.63 (30% EtOAc/Hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.11-2.03 (m, 3H, CH₂C(OH)CH₂ and OH), 1.90 (dt, *J* = 13, 4 Hz, 2H, CH₂C(OH)CH₂), 1.79-1.55 (m, 5H, cycle), 1.42-0.85 (m, 1H, cycle); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 110.4, 81.7, 31.2, 25.0, 21.9.

Trichloromethyl-1-cyclohexyl *N*-tosyloxycarbamate (215).



The title compound was prepared from trichloromethyl-1-cyclohexanol (0.716 g, 3.30 mmol) according to the general procedure H. The desired *N*-tosyloxycarbamate was obtained as a colorless oil (0.573 g, 42%) after flash chromatography (15% EtOAc/hexanes): *R_f* 0.48 (30% EtOAc/Hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s(br) 1H, NH), 7.89 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts), 7.35 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts), 2.62 (d, 2H, cycle), 2.44 (s, 3H, Ts), 1.84-1.61 (m, 5H, cycle), 1.29-1.13 (m, 3H, cycle); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.2, 146.1, 130.2, 129.8, 129.7, 105.5, 93.6, 30.4, 24.1, 22.0, 21.7; IR (neat) 3285, 2950, 2870, 1780, 1600, 1450, 1375, 1190, 1175, 1040, 775, 625 cm⁻¹; HMRS (ESI⁺) calc. for C₁₅H₂₂N₂Cl₃O₅SNa [M+NH₄]⁺: 447.0307; found: 447.0309.

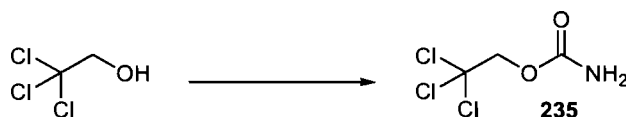
2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl *N*-tosyloxycarbamate (216).



The title compound was prepared from 1,1,1-Trifluoro-2-methylpropan-2-ol (1.64 mL, 15.0 mmol) according to the general procedure **H**. The desired *N*-tosyloxycarbamate was obtained as a white solid (2.59 g, 51%) after flash chromatography (20% EtOAc/hexanes): R_f 0.33 (20% EtOAc/Hexane); mp 102-104 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H, NH), 7.88 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 7.37 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts), 2.46 (s, 3H, Ts), 1.54 (s, 6H, Me); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 152.5, 146.3, 129.9, 129.7, 129.6, 124.2 (q, $J = 283$ Hz, 1C), 82.1 (q, $J = 30$ Hz, 1C), 21.7, 19.1; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -84.9; IR (neat) 3215, 2950, 1740, 1485, 1395, 1270, 1175, 1160, 1135, 730, 650 cm^{-1} ; HMRS (ESI⁺) calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NF}_3\text{O}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 364.0437; found: 364.0438.

Preparation and characterization of products for the mechanistic investigation

Synthesis of 2,2,2-trichloroethylcarbamate (**235**).²⁰⁴

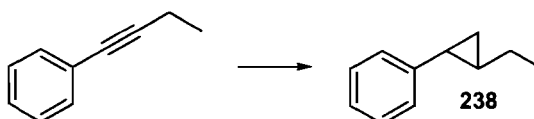


To a solution of 2,2,2-trichloroethanol (0.48 mL, 5.0 mmol) in toluene (10 mL), chlorosulfonyl isocyanate (0.45 mL, 5.2 mmol) was added at 0°C and the resulting solution was stirred for 2 h. After evaporation of the solvent under reduced pressure, water was added to the residue which was extracted with Et_2O , dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under vacuum. The desired carbamate was isolated as a white solid (0.62 g, 64%) after recrystallisation from hexane/ CHCl_3 : R_f 0.54 (40% EtOAc/hexanes); mp 63-64 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.37 (s (br), 2H, NH_2), 4.71 (s, 2H, CH_2O); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 95.1, 74.4; IR (neat) 3465, 3335, 3270, 3195, 2957, 1710, 1600, 1390, 1325, 1100, 1050, 900, 810,

²⁰⁴ Bachand, C.; Driguez, H.; Paton, J. M.; Touchard, D.; Lessard, J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3136-3138.

770, 720 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_3\text{H}_5\text{NO}_2\text{Cl}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 191.9380; found: 191.9390.

***trans*-1-Ethyl-2-phenylcyclopropane (238).**²⁰⁵



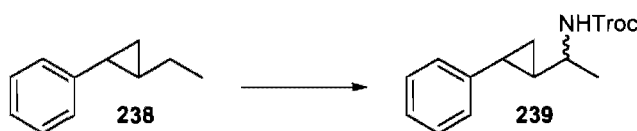
LiAlH_4 (4.75 g, 125 mmol) was added portionwise to a solution of 1-phenylbut-1-yne (7.10 mL, 50.0 mmol) in THF (100 mL) at 0 °C. The mixture was stirred under reflux for 36 h. and cooled to 0 °C. H_2O was then added dropwise and the mixture was filtered on a pad of celite. The aqueous layer was washed with Et_2O (3 x 100 mL), the combined ethereal phase was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The desired alkene (5.82 g, 88%) was obtained as a colorless oil and was used without further purification.

Et_2Zn (18.2 mL, 220 mmol) in hexane (200 mL) was added to a solution of 1-phenylbut-1-ene (5.82 g, 44.0 mmol) in DCM (500 mL) at -30 °C. The resulting mixture was stirred for 5 min., CH_2I_2 was then added dropwise and the mixture was stirred for 16 h with slow warm up. The solution was poured on NH_4Cl , the aqueous layer was washed with DCM (2 x 200 mL), the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The *trans*-1-ethyl-2-phenylcyclopropane was obtained as a colorless oil (1.94 g, 68%) after distillation : R_f 0.72 (100% pentane); bp 75 °C at 3 mmHg; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.24 (m, 2H, Ph), 7.17 (t, $J = 7$ Hz, 1H, Ph), 7.09 (d, $J = 7$ Hz, 2H, Ph), 1.72-1.57 (m, 1H, PhCH), 1.51-1.38 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.10-1.01 (m, 4H, CHCH_2CH_3), 0.95-0.87 (m, 1H, CHCH_2CH), 0.85-0.75 (m, 1H, CHCH_2CH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ

²⁰⁵ Du Bois, J.; Fiori, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 562-568.

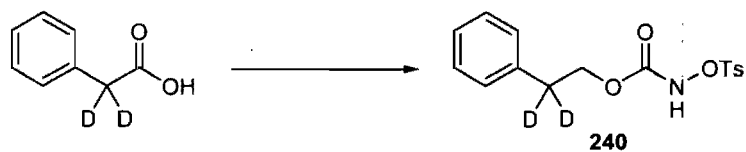
143.8, 127.9, 125.2, 124.8, 27.2, 25.3, 22.9, 15.7, 13.2; IR (neat) 3065, 3030, 3000, 2960, 2925, 2875, 1605, 1495, 1460, 910, 730, 695 cm^{-1} .

2,2,2-Trichloroethyl 1-(2-phenylcyclopropyl)ethylcarbamate (239).



The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and *trans*-1-ethyl-2-phenylcyclopropane **238** (0.366 g, 2.50 mmol) according to the general procedure **E**. The desired protected amine **239** was obtained as a white solid (0.086 g, 51%) ~1:1 inseparable diastereomeric mixture) after flash chromatography (10% EtOAc/hexane) and ~3:1 after recrystallization from CHCl_3 /hexane: R_f 0.26 (10% EtOAc/hexane); mp 60-64 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77-6.81 (m, 5H, Ph), 5.05 (s, 1H, NH), 4.76 (s, 2H, Troc), 3.59-3.16 (m, 1H, *CHNH*), 2.31-2.00 (m, 1H, *PhCH* single diastereomer), 1.87 (td, $J = 9, 5$ Hz, 1H, *PhCH* single diastereomer), 1.35 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3), 1.21 (td, $J = 8, 6$ Hz, 1H, *CHCHNH*), 1.16-1.09 (m, 1H, *CHCH}_2\text{CH}*), 1.05-0.91 (m, 1H, *CHCH}_2\text{CH}*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.7, 141.8, 128.0 (single diastereomer), 128.0 (single diastereomer), 125.6, 125.4, 95.4, 74.1, 51.0, 28.7, 21.3, 20.3, 13.6 (single diastereomer), 13.4 (single diastereomer); IR (neat) 3330, 2970, 1715, 1500, 1450, 1230, 1115, 1095, 730, 695 cm^{-1} . HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Cl}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 336.0319; found: 336.0309.

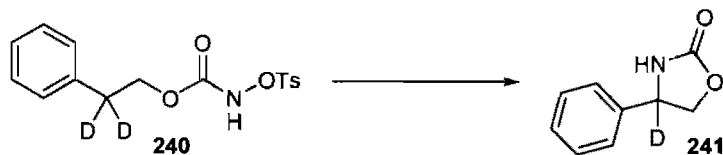
Synthesis of 2,2-dideuteriophenethyl-*N*-tosyloxycarbamate (240).



Phenyl acetic acid (5.00 g, 36.2 mmol) in THF (50 mL) was added dropwise to a solution LiAlH_4 (38.0 g, 40.0 mmol) in THF (80 mL) at 0 °C. The resulting suspension was stirred at room temperature for 8 h and was then poured onto a saturated solution of Rochelle's salt and Et_2O was added. The heterogeneous mixture was stirred for 16 h, the layers were separated, the aqueous layer was washed with Et_2O , the organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under vacuum.

The alcohol obtained from the previous step was then subjected to the general procedure G and the desired tosyloxycarbamate was isolated as a white solid (10.3 g, 85%) after flash chromatography (5% EtOAc/DCM): R_f 0.51 (5% EtOAc/DCM); mp 69-71 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 8.32$ Hz, 2H, Ts), 7.44-7.23 (m, 5H, Ph), 7.17 (d, $J = 8.16$ Hz, 2H, Ts), 4.23 (s, 2H, CH_2), 2.48 (s, 3H, Ts); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 146.1, 136.7, 130.2, 129.7, 129.5, 128.8, 128.6, 126.8, 67.3, 34.2 (td, $J = 39, 20$ Hz), 21.8; IR (neat) 3210, 3030, 1730, 1490, 1470, 1380, 1265, 1190, 1180, 1090, 815, 740, 700, 660 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{D}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 360.08452; found: 360.08455.

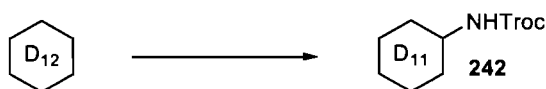
Characterization of 4-deuterio-4-phenyl-oxazolidinone (241).



The title compound was isolated as a white solid after a flash chromatography (10-25% EtOAc/DCM): R_f 0.37 (30% EtOAc/DCM); mp 121-123 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82-6.91 (m, 5H, Ph), 6.42 (s (br), 1H, NH), 4.71 (d, $J = 9$ Hz, 1H,

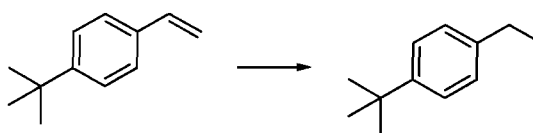
CH₂), 4.16 (d, $J = 9$ Hz, 1H, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.9, 139.4, 129.1, 128.7, 126.0, 72.4, 55.9 (t, $J = 22$ Hz); IR (neat) 3270, 3145, 2830, 1720, 1390, 1280, 1260, 1040, 700 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. for C₉H₉NO₂D [M+H]⁺: 165.07688; found: 165.07697.

Characterization of 2,2,2-trichloroethyl deuterated cyclohexylcarbamate (**242**).



The title compound was prepared from 2,2,2-trichloroethyl *N*-tosyloxycarbamate (0.183 g, 0.500 mmol) and deuterated cyclohexane (0.27 mL, 2.50 mmol) according to the general procedure E. The desired protected amine **242** was obtained as a white solid after flash chromatography (10% EtOAc/hexane): R_f 0.34 (10% EtOAc/hexane); mp 71-73 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 45 °C) δ 4.85 (s, 1H, NH), 4.73 (s, 2H, Troc); ²H NMR (77 MHz, CDCl₃) δ 3.49 (1D), 1.92 (2D), 1.67 (2D), 1.56 (1D), 1.30 (2D), 1.14 (3D); IR (neat) 3300, 2950, 2205, 2105, 1705, 1530, 1250, 1235, 1140, 1095, 730 cm⁻¹; HMRS (ESI) calc. for C₉H₄D₁₁NO₂Cl₃ [M+H]⁺: 285.0872; found: 285.0861.

Synthesis of 4-*t*-Butyl ethylbenzene.²⁰⁶

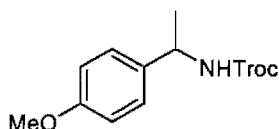


Pd/C (10%) was added to a solution of 4-*t*-Butyl styrene (9.20 mL, 50.0 mmol) in MeOH (100 mL) and DCM (50 mL) and the mixture was stirred under an H₂

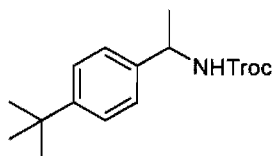
²⁰⁶ Kondolff, I.; Doucet, H.; Santelli, M. *Organometallics* **2006**, *25*, 5219-5222.

atmosphere for 24 h. The mixture was filtered through a pad of celite and the solvent was removed under reduced pressure. The desired ethylbenzene (6.10 g, 75%) was obtained as a colorless oil after distillation: R_f 0.81 (5% EtOAc/Hexane); bp 48-50 °C at 3 mmHg; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1H 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar_α), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar_β), 2.67 (q, $J = 8$ Hz, 2H, ArCH_2), 1.36 (s, 9H, *t*-Bu), 1.28 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_2CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 148.0, 140.8, 127.1, 124.8, 34.0, 31.1, 27.9, 15.1.

Characterization of substituted Troc-protected benzylamines.

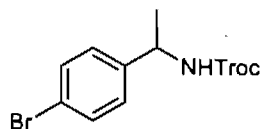


2,2,2-Trichloroethyl 1-(4-methoxyphenyl)ethylcarbamate. The title compound was isolated as a white solid after a flash chromatography (10-20% EtOAc/Hexanes): R_f 0.47 (20% EtOAc/hexanes); mp 43-45 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, $J = 7$ Hz, 2H, Ar_α), 6.90 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar_β), 5.20 (s (br), 1H, NH), 4.86 (m, 1H, CHNH), 4.78-4.69 (m, 2H, Troc), 3.82 (s, 3H, OMe), 1.54 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 158.7, 153.3, 134.5, 126.8, 113.7, 95.3, 74.2, 54.9, 50.1, 21.7; IR (neat) 3335, 2975, 1720, 1515, 1245, 830, 725 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 347.9932; found: 347.9920.

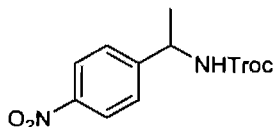


2,2,2-Trichloroethyl 1-(4-*t*-butylphenyl)ethylcarbamate. The title compound was isolated as a white solid after a flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes): R_f 0.55 (20% EtOAc/hexanes); mp 64-65 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar_α), 7.27 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar_β), 5.22 (s, 1H, NH), 4.98-4.81 (m, 1H, CHNH), 4.77-4.68 (m, 2H, Troc), 1.54 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.32 (s, 9H, *t*-Bu); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 150.4, 139.5, 125.6, 125.5, 95.5, 74.4, 50.5,

34.4, 31.2, 21.9; IR (neat) 3330, 2965, 1720, 1515, 1240, 1115, 830, 730 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 374.0452; found: 374.0447.



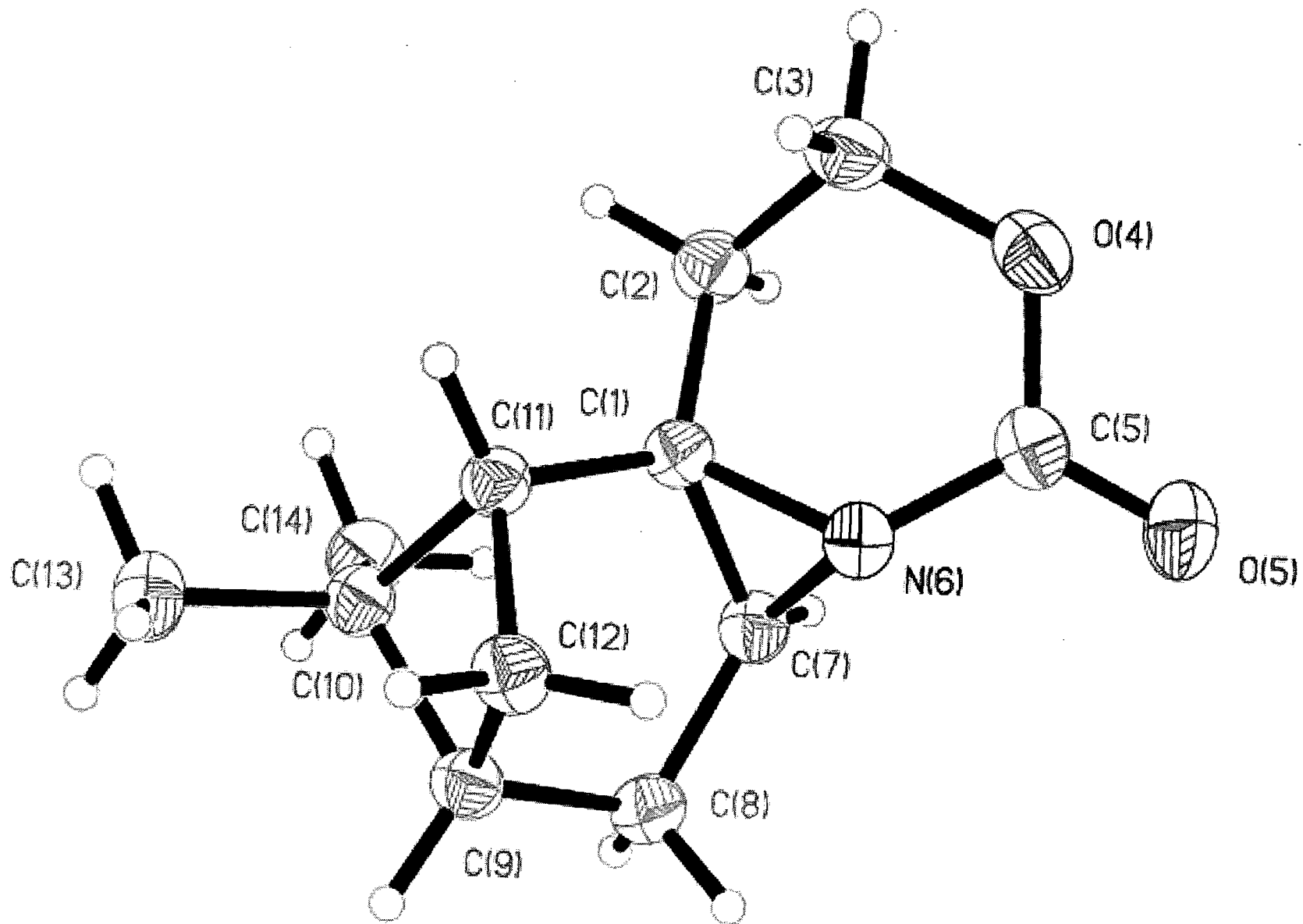
2,2,2-Trichloroethyl 1-(4-bromophenyl)ethylcarbamate. The title compound was isolated as a white solid after a flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes): R_f 0.40 (20% EtOAc/hexanes); mp 80-82 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar_β), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar_α), 5.25 (s, 1H, NH), 4.94-4.78 (m, 1H, CHNH), 4.76-4.67 (m, 2H, Troc), 1.51 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 141.8, 131.7, 127.5, 121.2, 95.3, 74.4, 50.4, 22.1; IR (neat) 3325, 2975, 1715, 1530, 1490, 1240, 1120, 1100, 820, 735 cm^{-1} ; HMRS (ESI $^+$) calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrCl}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 373.91115; found: 373.91025.



2,2,2-Trichloroethyl 1-(4-nitrophenyl)ethylcarbamate. The title compound was isolated as a yellowish solid after a flash chromatography (10-20% EtOAc/Hexanes): R_f 0.28 (20% EtOAc/hexanes); mp 80-82 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar_β), 7.52 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar_α), 5.35 (s, 1H, NH), 5.09-4.87 (m, 1H, CHNH), 4.85-4.59 (m, 2H, Troc), 1.58 (d, $J = 8$ Hz, 3H, CHCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.3, 150.1, 147.0, 126.4, 123.7, 95.0, 74.3, 50.4, 21.9; IR (neat) 3325, 2980, 1720, 1520, 1345, 1240, 1120, 820, 735 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 340.9852; found: 340.9857.

Annexe C

***Data for the crystal structure of phenethyl-N-
nosyloxycarbamate (104)***



Acta Cryst. (2004). C60, 000–000

Structure of HELEN10

HÉLÈNE LEBEL, KIM HUARD AND FRANCINE BÉLANGER-GARIÉPY

Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7. E-mail: XXXXXXXXXX

Abstract

Here should be written a short abstract

Comment

Here should be written the text of the article

Experimental

Small details about the preparation of the compound.

Crystal data

$C_{12}H_{17}NO_2$

$M_r = 207.27$

Orthorhombic

$P2_12_12_1$

$a = 8.441 (2) \text{ \AA}$

$b = 11.113 (3) \text{ \AA}$

$c = 11.410 (4) \text{ \AA}$

$V = 1070.3 (5) \text{ \AA}^3$

$Z = 4$

$D_x = 1.286 \text{ Mg m}^{-3}$

D_m not measured

Cu $K\alpha$ radiation

$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$

Cell parameters from 25 reflections

$\theta = 20.00\text{--}25.00^\circ$

$\mu = 0.699 \text{ mm}^{-1}$

$T = 293 (2) \text{ K}$

Block

Colourless

$0.50 \times 0.50 \times 0.19 \text{ mm}$

Crystal source: synthesized by the authors.

See text

Data collection

Enraf-Nonius-CAD-4 diffractometer

 ω scans

Absorption correction:

by integration Integration from crystal

shape

 $T_{\min} = 0.7200$, $T_{\max} = 0.8800$

15505 measured reflections

2027 independent reflections

1905 reflections with

 $I > 2\sigma(I)$ $R_{\text{int}} = 0.031$ $\theta_{\max} = 69.97^\circ$ $h = -10 \rightarrow 10$ $k = -13 \rightarrow 13$ $l = -13 \rightarrow 13$

5 standard reflections

frequency: 60 min

intensity decay: 1.80%

*Refinement*Refinement on F^2 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0322$ $wR(F^2) = 0.0939$ $S = 1.072$

2027 reflections

139 parameters

H-atom parameters constrained

 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0620P)^2 + 0.0061P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ $(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.001$ $\Delta\rho_{\max} = 0.162 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ $\Delta\rho_{\min} = -0.120 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ Extinction correction: *SHELXL*

Extinction coefficient: 0.052 (3)

Scattering factors from *International Tables*for *Crystallography* (Vol. C)

Absolute structure: Flack H D (1983), 839

Friedel Pairs

Flack parameter = 0.1 (3)

Table 1. *Selected geometric parameters* (\AA , $^\circ$)

| | | | |
|--------|-------------|---------|-------------|
| C1—N6 | 1.4761 (18) | N6—C7 | 1.4790 (19) |
| C1—C7 | 1.4874 (19) | C7—C8 | 1.512 (2) |
| C1—C2 | 1.505 (2) | C8—C9 | 1.532 (2) |
| C1—C11 | 1.520 (2) | C9—C12 | 1.536 (2) |
| C2—C3 | 1.506 (3) | C9—C10 | 1.564 (2) |
| C3—O4 | 1.452 (2) | C10—C14 | 1.519 (2) |
| O4—C5 | 1.346 (2) | C10—C13 | 1.529 (2) |
| C5—O5 | 1.201 (2) | C10—C11 | 1.564 (2) |
| C5—N6 | 1.3890 (19) | C11—C12 | 1.547 (2) |

| | | | |
|---------------|--------------|-----------------|--------------|
| N6—C1—C7 | 59.88 (9) | N6—C7--C8 | 118.76 (13) |
| N6—C1—C2 | 112.39 (13) | C1—C7—C8 | 117.37 (13) |
| C7—C1—C2 | 122.23 (14) | C7—C8—C9 | 111.26 (12) |
| N6—C1—C11 | 115.88 (12) | C8—C9—C12 | 109.65 (13) |
| C7—C1—C11 | 114.25 (12) | C8—C9—C10 | 111.99 (13) |
| C2—C1—C11 | 118.35 (12) | C12—C9—C10 | 87.71 (11) |
| C1—C2—C3 | 106.15 (13) | C14—C10—C13 | 108.50 (14) |
| O4—C3—C2 | 109.55 (14) | C14—C10--C11 | 119.30 (13) |
| C5—O4—C3 | 118.72 (13) | C13—C10—C11 | 111.77 (13) |
| O5—C5—O4 | 119.37 (15) | C14—C10—C9 | 119.24 (14) |
| O5—C5—N6 | 123.92 (16) | C13—C10—C9 | 111.57 (14) |
| O4—C5—N6 | 116.49 (14) | C11—C10—C9 | 84.86 (11) |
| C5—N6—C1 | 118.86 (13) | C1—C11—C12 | 110.27 (12) |
| C5—N6—C7 | 118.77 (12) | C1—C11—C10 | 108.16 (12) |
| C1—N6—C7 | 60.44 (9) | C12—C11—C10 | 87.33 (11) |
| N6—C7—C1 | 59.68 (10) | C9—C12—C11 | 86.38 (11) |
| N6—C1—C2—C3 | -42.58 (17) | C1—C7—C8—C9 | 0.79 (19) |
| C7—C1—C2—C3 | -110.12 (17) | C7—C8—C9—C12 | -49.94 (17) |
| C11—C1—C2—C3 | 96.77 (17) | C7—C8—C9—C10 | 45.71 (18) |
| C1—C2—C3—O4 | 63.72 (16) | C8—C9—C10—C14 | 37.97 (19) |
| C2—C3—O4—C5 | -35.4 (2) | C12—C9—C10—C14 | 148.26 (14) |
| C3—O4—C5—O5 | 168.53 (15) | C8—C9—C10—C13 | 165.72 (14) |
| C3—O4—C5—N6 | -16.7 (2) | C12—C9—C10—C13 | -83.99 (14) |
| O5—C5—N6—C1 | -145.99 (16) | C8—C9—C10—C11 | -82.87 (14) |
| O4—C5—N6—C1 | 39.48 (19) | C12—C9—C10—C11 | 27.41 (11) |
| O5—C5—N6—C7 | -75.9 (2) | N6—C1—C11—C12 | -23.44 (17) |
| O4—C5—N6—C7 | 109.60 (16) | C7—C1—C11—C12 | 43.40 (18) |
| C7—C1—N6—C5 | 108.61 (14) | C2—C1—C11—C12 | -161.41 (13) |
| C2—C1—N6—C5 | -6.71 (18) | N6—C1—C11—C10 | -117.39 (13) |
| C11—C1—N6—C5 | -147.12 (14) | C7—C1—C11—C10 | -50.55 (16) |
| C2—C1—N6—C7 | -115.33 (15) | C2—C1—C11—C10 | 104.64 (16) |
| C11—C1—N6—C7 | 104.26 (14) | C14—C10—C11—C1 | -37.53 (18) |
| C5—N6—C7—C1 | -108.76 (15) | C13—C10—C11—C1 | -165.55 (13) |
| C5—N6—C7—C8 | 144.59 (14) | C9—C10—C11—C1 | 83.26 (13) |
| C1—N6—C7—C8 | -106.66 (15) | C14—C10—C11—C12 | -148.00 (14) |
| C2—C1—C7—N6 | 98.91 (16) | C13—C10—C11—C12 | 83.98 (15) |
| C11—C1—C7--N6 | -106.98 (14) | C9—C10—C11—C12 | -27.21 (11) |
| N6—C1—C7—C8 | 108.95 (15) | C8—C9—C12—C11 | 84.88 (13) |
| C2—C1—C7—C8 | -152.14 (15) | C10—C9--C12—C11 | -27.68 (11) |
| C11—C1—C7—C8 | 1.98 (19) | C1—C11—C12—C9 | -80.70 (14) |
| N6—C7—C8—C9 | 69.43 (17) | C10—C11—C12—C9 | 27.69 (11) |

All non-H atoms were refined by full-matrix least-squares with anisotropic displacement parameters. The H atoms were generated geometrically (C—H 0.96 to 0.98 Å) and were included in the refinement in the riding model approximation; their temperature factors were set to 1.2 times those of the equivalent isotropic temperature factors of the parent site. A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Spek, 2000).

Data collection: CAD-4 Program (Nonius 1989). Cell refinement: CAD-4 Program (Nonius 1989). Data reduction: Local Program. Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: UdmX (local program).

We are grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Ministère de l'Éducation du Québec for financial support.

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: PREVIEW). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

References

- Ahmed, F. R., Hall, S. R., Pippy, M. E. & Huber, C. P. (1973). NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360. Accession Nos. 133–147 in *J. Appl. Cryst.* **6**, 309–346.
- Bruker (1997). *SHELXTL* (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Enraf–Nonius (1989). CAD-4 Software. Version 5. Enraf–Nonius, Delft, The Netherlands.
- Flack, H. D. (1983). *Acta Cryst.* **A39**, 876–881.
- Flack, H. D. & Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* **A44**, 499–506.
- LePage, Y. (1987). *J. Appl. Cryst.* **20**, 264–269.
- Nonius (1998). *Collect* Software, Nonius B. V., Delft, The Netherlands.
- Sheldrick, G. M. (1986). *SHELXS86*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1997a). *SHELXS97*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1997b). *SHELXL97*. Program for crystal structure refinement. University of Göttingen, Germany.
- Spek, A. L. (2000). *PLATON*, 2000 version; Molecular Geometry Program, University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Fig 1 *ORTEP* view of the title compound. Thermal ellipsoids are shown at 30% probability levels.

Table 1. Selected geometric parameters (Å, °) for the title compound.

Supplementary data

The tables of data shown below are not normally printed in *Acta Cryst. Section C* but the data will be available electronically *via* the online contents pages at

<http://journals.iucr.org/c/journalhomepage.html>

Table S1. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\sum_i \sum_j U^{ij} a^i a^j \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j.$$

| | <i>x</i> | <i>y</i> | <i>z</i> | U_{eq} |
|------|--------------|--------------|--------------|-----------------|
| C1 | 0.76784 (17) | 0.66207 (12) | 0.77633 (13) | 0.0407 (3) |
| C2 | 0.83610 (19) | 0.78673 (14) | 0.78687 (15) | 0.0513 (4) |
| H2A | 0.7571 | 0.8467 | 0.7668 | 0.062 |
| H2B | 0.9262 | 0.7961 | 0.7349 | 0.062 |
| C3 | 0.8866 (2) | 0.80052 (15) | 0.91271 (18) | 0.0573 (4) |
| H3A | 0.9244 | 0.8818 | 0.9261 | 0.069 |
| H3B | 0.7969 | 0.7863 | 0.9640 | 0.069 |
| O4 | 1.01173 (14) | 0.71498 (11) | 0.93877 (11) | 0.0589 (3) |
| C5 | 1.00717 (18) | 0.60582 (15) | 0.88772 (14) | 0.0483 (4) |
| O5 | 1.12110 (14) | 0.54131 (12) | 0.89368 (12) | 0.0653 (4) |
| N6 | 0.86327 (14) | 0.57136 (12) | 0.83915 (11) | 0.0432 (3) |
| C7 | 0.84917 (17) | 0.56473 (14) | 0.71011 (13) | 0.0446 (3) |
| H7 | 0.9430 | 0.5884 | 0.6650 | 0.053 |
| C8 | 0.7466 (2) | 0.46741 (13) | 0.65692 (16) | 0.0504 (4) |
| H8A | 0.7768 | 0.3900 | 0.6892 | 0.060 |
| H8B | 0.7639 | 0.4648 | 0.5729 | 0.060 |
| C9 | 0.57078 (19) | 0.49025 (14) | 0.68151 (14) | 0.0453 (3) |
| H9 | 0.4984 | 0.4306 | 0.6479 | 0.054 |
| C10 | 0.52350 (18) | 0.62427 (14) | 0.65854 (14) | 0.0443 (3) |
| C11 | 0.58922 (16) | 0.64719 (12) | 0.78472 (13) | 0.0411 (3) |
| H11 | 0.5333 | 0.7083 | 0.8308 | 0.049 |
| C12 | 0.54672 (18) | 0.51488 (14) | 0.81279 (13) | 0.0458 (4) |
| H12A | 0.6222 | 0.4745 | 0.8634 | 0.055 |
| H12B | 0.4389 | 0.5032 | 0.8399 | 0.055 |
| C13 | 0.34365 (19) | 0.63980 (18) | 0.65313 (17) | 0.0598 (4) |
| H13A | 0.3179 | 0.7239 | 0.6555 | 0.090 |
| H13B | 0.2959 | 0.5998 | 0.7188 | 0.090 |
| H13C | 0.3042 | 0.6054 | 0.5817 | 0.090 |
| C14 | 0.5966 (2) | 0.69063 (15) | 0.55551 (15) | 0.0578 (4) |
| H14A | 0.5552 | 0.6586 | 0.4836 | 0.087 |
| H14B | 0.7095 | 0.6806 | 0.5570 | 0.087 |
| H14C | 0.5712 | 0.7747 | 0.5608 | 0.087 |

Table S2. Anisotropic displacement parameters (\AA^2)

| | U_{11} | U_{22} | U_{33} | U_{12} | U_{13} | U_{23} |
|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| C1 | 0.0406 (7) | 0.0397 (7) | 0.0417 (7) | -0.0022 (6) | 0.0029 (6) | 0.0023 (6) |
| C2 | 0.0508 (8) | 0.0434 (8) | 0.0598 (10) | -0.0063 (7) | 0.0023 (7) | 0.0028 (7) |
| C3 | 0.0526 (9) | 0.0530 (9) | 0.0664 (10) | -0.0085 (7) | 0.0017 (8) | -0.0126 (8) |
| O4 | 0.0503 (6) | 0.0677 (7) | 0.0585 (7) | -0.0075 (6) | -0.0069 (5) | -0.0076 (6) |
| C5 | 0.0416 (7) | 0.0593 (9) | 0.0441 (8) | -0.0046 (7) | 0.0027 (6) | 0.0026 (7) |
| O5 | 0.0460 (6) | 0.0825 (9) | 0.0673 (8) | 0.0094 (6) | -0.0035 (6) | 0.0044 (7) |
| N6 | 0.0413 (6) | 0.0460 (6) | 0.0424 (6) | -0.0004 (5) | 0.0007 (5) | 0.0037 (5) |
| C7 | 0.0428 (8) | 0.0496 (8) | 0.0413 (8) | 0.0027 (6) | 0.0033 (6) | -0.0007 (6) |
| C8 | 0.0537 (9) | 0.0447 (8) | 0.0528 (9) | 0.0047 (7) | 0.0002 (7) | -0.0056 (7) |
| C9 | 0.0468 (8) | 0.0408 (7) | 0.0482 (8) | -0.0042 (6) | -0.0022 (6) | -0.0009 (6) |
| C10 | 0.0450 (8) | 0.0440 (7) | 0.0440 (8) | 0.0009 (6) | -0.0017 (6) | 0.0018 (6) |
| C11 | 0.0393 (7) | 0.0393 (7) | 0.0447 (7) | 0.0003 (6) | 0.0027 (6) | -0.0019 (6) |
| C12 | 0.0444 (8) | 0.0463 (8) | 0.0468 (8) | -0.0066 (6) | 0.0023 (6) | 0.0056 (6) |
| C13 | 0.0477 (9) | 0.0652 (11) | 0.0664 (11) | 0.0056 (8) | -0.0074 (8) | 0.0022 (9) |
| C14 | 0.0654 (11) | 0.0573 (9) | 0.0506 (9) | -0.0013 (8) | -0.0030 (8) | 0.0107 (8) |

Table S3. Geometric parameters (\AA , $^\circ$)

| | | | |
|------------|-------------|---------------|-------------|
| C1—N6 | 1.4761 (18) | C8—H8b | 0.97 |
| C1—C7 | 1.4874 (19) | C9—C12 | 1.536 (2) |
| C1—C2 | 1.505 (2) | C9—C10 | 1.564 (2) |
| C1—C11 | 1.520 (2) | C9—H9 | 0.98 |
| C2—C3 | 1.506 (3) | C10—C14 | 1.519 (2) |
| C2—H2a | 0.97 | C10—C13 | 1.529 (2) |
| C2—H2b | 0.97 | C10—C11 | 1.564 (2) |
| C3—O4 | 1.452 (2) | C11—C12 | 1.547 (2) |
| C3—H3a | 0.97 | C11—H11 | 0.98 |
| C3—H3b | 0.97 | C12—H12a | 0.97 |
| O4—C5 | 1.346 (2) | C12—H12b | 0.97 |
| C5—O5 | 1.201 (2) | C13—H13a | 0.96 |
| C5—N6 | 1.3890 (19) | C13—H13b | 0.96 |
| N6—C7 | 1.4790 (19) | C13—H13c | 0.96 |
| C7—C8 | 1.512 (2) | C14—H14a | 0.96 |
| C7—H7 | 0.98 | C14—H14b | 0.96 |
| C8—C9 | 1.532 (2) | C14—H14c | 0.96 |
| C8—H8a | 0.97 | | |
| N6—C1—C7 | 59.88 (9) | C8—C9—C12 | 109.65 (13) |
| N6—C1—C2 | 112.39 (13) | C8—C9—C10 | 111.99 (13) |
| C7—C1—C2 | 122.23 (14) | C12—C9—C10 | 87.71 (11) |
| N6—C1—C11 | 115.88 (12) | C8—C9—H9 | 114.8 |
| C7—C1—C11 | 114.25 (12) | C12—C9—H9 | 114.8 |
| C2—C1—C11 | 118.35 (12) | C10—C9—H9 | 114.8 |
| C1—C2—C3 | 106.15 (13) | C14—C10—C13 | 108.50 (14) |
| C1—C2—H2A | 110.5 | C14—C10—C11 | 119.30 (13) |
| C3—C2—H2A | 110.5 | C13—C10—C11 | 111.77 (13) |
| C1—C2—H2B | 110.5 | C14—C10—C9 | 119.24 (14) |
| C3—C2—H2B | 110.5 | C13—C10—C9 | 111.57 (14) |
| H2A—C2—H2B | 108.7 | C11—C10—C9 | 84.86 (11) |
| O4—C3—C2 | 109.55 (14) | C1—C11—C12 | 110.27 (12) |
| O4—C3—H3A | 109.8 | C1—C11—C10 | 108.16 (12) |
| C2—C3—H3A | 109.8 | C12—C11—C10 | 87.33 (11) |
| O4—C3—H3B | 109.8 | C1—C11—H11 | 115.9 |
| C2—C3—H3B | 109.8 | C12—C11—H11 | 115.9 |
| H3A—C3—H3B | 108.2 | C10—C11—H11 | 115.9 |
| C5—O4—C3 | 118.72 (13) | C9—C12—C11 | 86.38 (11) |
| O5—C5—O4 | 119.37 (15) | C9—C12—H12A | 114.3 |
| O5—C5—N6 | 123.92 (16) | C11—C12—H12A | 114.3 |
| O4—C5—N6 | 116.49 (14) | C9—C12—H12B | 114.3 |
| C5—N6—C1 | 118.86 (13) | C11—C12—H12B | 114.3 |
| C5—N6—C7 | 118.77 (12) | H12A—C12—H12B | 111.4 |
| C1—N6—C7 | 60.44 (9) | C10—C13—H13A | 109.5 |
| N6—C7—C1 | 59.68 (10) | C10—C13—H13B | 109.5 |
| N6—C7—C8 | 118.76 (13) | H13A—C13—H13B | 109.5 |
| C1—C7—C8 | 117.37 (13) | C10—C13—H13C | 109.5 |
| N6—C7—H7 | 116.4 | H13A—C13—H13C | 109.5 |
| C1—C7—H7 | 116.4 | H13B—C13—H13C | 109.5 |
| C8—C7—H7 | 116.4 | C10—C14—H14A | 109.5 |
| C7—C8—C9 | 111.26 (12) | C10—C14—H14B | 109.5 |
| C7—C8—H8A | 109.4 | H14A—C14—H14B | 109.5 |
| C9—C8—H8A | 109.4 | C10—C14—H14C | 109.5 |
| C7—C8—H8B | 109.4 | H14A—C14—H14C | 109.5 |
| C9—C8—H8B | 109.4 | H14B—C14—H14C | 109.5 |
| H8A—C8—H8B | 108 | | |

LXXXX

| | | | |
|--------------|--------------|-----------------|--------------|
| N6—C1—C2—C3 | -42.58 (17) | C1—C7—C8—C9 | 0.79 (19) |
| C7—C1—C2—C3 | -110.12 (17) | C7—C8—C9—C12 | -49.94 (17) |
| C11—C1—C2—C3 | 96.77 (17) | C7—C8—C9—C10 | 45.71 (18) |
| C1—C2—C3—O4 | 63.72 (16) | C8—C9—C10—C14 | 37.97 (19) |
| C2—C3—O4—C5 | -35.4 (2) | C12—C9—C10—C14 | 148.26 (14) |
| C3—O4—C5—O5 | 168.53 (15) | C8—C9—C10—C13 | 165.72 (14) |
| C3—O4—C5—N6 | -16.7 (2) | C12—C9—C10—C13 | -83.99 (14) |
| O5—C5—N6—C1 | -145.99 (16) | C8—C9—C10—C11 | -82.87 (14) |
| O4—C5—N6—C1 | 39.48 (19) | C12—C9—C10—C11 | 27.41 (11) |
| O5—C5—N6—C7 | -75.9 (2) | N6—C1—C11—C12 | -23.44 (17) |
| O4—C5—N6—C7 | 109.60 (16) | C7—C1—C11—C12 | 43.40 (18) |
| C7—C1—N6—C5 | 108.61 (14) | C2—C1—C11—C12 | -161.41 (13) |
| C2—C1—N6—C5 | -6.71 (18) | N6—C1—C11—C10 | -117.39 (13) |
| C11—C1—N6—C5 | -147.12 (14) | C7—C1—C11—C10 | -50.55 (16) |
| C2—C1—N6—C7 | -115.33 (15) | C2—C1—C11—C10 | 104.64 (16) |
| C11—C1—N6—C7 | 104.26 (14) | C14—C10—C11—C1 | -37.53 (18) |
| C5—N6—C7—C1 | -108.76 (15) | C13—C10—C11—C1 | -165.55 (13) |
| C5—N6—C7—C8 | 144.59 (14) | C9—C10—C11—C1 | 83.26 (13) |
| C1—N6—C7—C8 | -106.66 (15) | C14—C10—C11—C12 | -148.00 (14) |
| C2—C1—C7—N6 | 98.91 (16) | C13—C10—C11—C12 | 83.98 (15) |
| C11—C1—C7—N6 | -106.98 (14) | C9—C10—C11—C12 | -27.21 (11) |
| N6—C1—C7—C8 | 108.95 (15) | C8—C9—C12—C11 | 84.88 (13) |
| C2—C1—C7—C8 | -152.14 (15) | C10—C9—C12—C11 | -27.68 (11) |
| C11—C1—C7—C8 | 1.98 (19) | C1—C11—C12—C9 | -80.70 (14) |
| N6—C7—C8—C9 | 69.43 (17) | C10—C11—C12—C9 | 27.69 (11) |
