

Université de Montréal

**Réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H à
partir de *N*-métyloxy-carbamates catalysée par des
complexes de rhodium et d'autres métaux de transition
Synthèse verte d'oxazolidinones**

par

Laura Mamani Laparra

Département de Chimie
Faculté des Arts et des Sciences

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

Décembre 2015

© Laura Mamani Laparra, 2015

Résumé

La réaction d'amination de liens C-H, impliquant la transformation directe d'un lien C-H en lien C-N constitue une approche synthétique d'avenir pour la préparation de composés azotés. L'application de cette stratégie de manière intramoléculaire apparaît comme une approche puissante pour la synthèse de composés hétérocycliques. En particulier, les oxazolidinones, carbamates cycliques à cinq chaînons, constituant une nouvelle classe d'antibiotiques très prometteuse, pourraient être synthétisées par cette méthode.

Il y a moins d'une dizaine d'années, notre groupe de recherche a travaillé sur le développement de méthodologies utilisant des espèces nitrènes métalliques pour l'amination intra et intermoléculaire. Les *N*-tosyloxycarbamates, en présence d'une base et d'un catalyseur dimère de rhodium (II) tétracarboxylate sont les précurseurs de ces espèces nitrènes métalliques, capables de faire l'insertion de liens C(sp³)-H.

Dans ces travaux de thèse, nous avons travaillé sur le développement d'une méthode plus « verte » d'amination intramoléculaire. Les *N*-métyloxycarbamates, plus légers que leurs homologues *N*-tosyloxycarbamates, ont été identifiés comme d'excellents précurseurs de nitrènes. La méthodologie développée ne nécessite que 3 mol % de dimère de rhodium Rh₂(tpa)₄ et de 1,5 équivalents de solution aqueuse saturée de K₂CO₃, le tout dans l'acétate d'éthyle et donne de bons rendements de cyclisation. Une étude de l'étendue réactionnelle a été effectuée, montrant la tolérance et les limitations de notre système catalytique : les hétéroatomes ne posent pas de problèmes hormis l'atome d'azote, qui doit être protégé afin de garantir la transformation. En outre, nous avons constaté que les liens C-H aliphatiques secondaires sont moins réactifs que les liens tertiaires. Après avoir tenté de développer des conditions réactionnelles spécifiques aux liens C-H non activés, nous avons montré la possibilité d'amener des liens C-H propargyliques de manière chimiosélective ; la triple liaison C-C peut ensuite être dérivatisée efficacement, donnant accès à la formule saturée correspondante ainsi qu'à d'autres motifs.

Dans un désir de substituer les complexes de rhodium par d'autres complexes de métaux plus abondants et moins dispendieux, nous nous sommes tournés, dans un premier temps, vers les

complexes de fer et par la suite, vers les pinceurs de nickel. Les phtalocyanines de fer ont été identifiées comme étant de bons catalyseurs de l'amination intramoléculaire de *N*-métyloxy-carbamates. Le chlorure de phtalocyanine de fer (III), en présence d'un sel de AgBF_4 et de K_2CO_3 , dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane anhydre, permet l'obtention de la 4-phenyloxazolidin-2-one avec 63% de rendement. En outre, il est possible d'atteindre un rendement de 49% à partir du même substrat *N*-métyloxy-carbamate, par catalyse avec un pinceur de nickel de type POCN, en présence d'un sel de mésylate. Des indices sur le mécanisme des ces deux transformations ont pu être recueillis lors de la courte étude de ces systèmes.

Mots-clés : Amination de liens C-H, *N*-Métyloxy-carbamates, Oxazolidinones, Dimères de rhodium, Phtalocyanine de fer, Pinceurs de nickel

Abstract

C-H amination reactions, *i.e.* the direct transformation of a C-H bond into a C-N bond, represents a very promising synthetic approach to prepare nitrogen-containing compounds. The strategy, when applied to intramolecular transformations, represents a powerful method for the preparation of heterocycles. In particular, oxazolidinones (5-membered carbamate heterocycles), which are a novel class of promising antimicrobials, could be easily accessed using C-H amination.

Nearly a decade ago, our research group developed methods for metal nitrene-mediated C-H aminations, for both intra- and intermolecular transformations. *N*-Tosyloxycarbamates, in the presence of a tetracarboxylate rhodium (II) dimer catalyst and a base, were found to be good precursors to metal nitrenes; the latter being able to perform C(sp³)-H insertions.

In the present thesis, we have worked on developing a “greener” method for C-H amination reactions. *N*-Mesyloxycarbamates, lighter than their *N*-tosyloxycarbamate homologues, were identified as nitrene precursors. The methodology requires only 3 mol % of rhodium dimer Rh₂(tpa)₄ and 1.5 equivalents of an aqueous saturated solution of K₂CO₃, in AcOEt and provides the cyclized product in good yields. The scope of the reaction was investigated, illustrating the tolerance and limitations of the catalytic system: heteroatoms are not a problem except for nucleophilic nitrogens, which should be protected, in order to allow for efficient transformation. We observed that secondary C-H bonds were less reactive than tertiary ones. After attempting to develop specific conditions for non-activated bonds, we showed that propargylic C-H bonds can be chemoselectively aminated; and the C-C triple bond can easily be further derivatized, allowing for structural diversification.

With regards to replacing rhodium complexes by complexes of other metals, which are more abundant and cheaper, we focused first on iron complexes and then on nickel pincer complexes. Iron phthalocyanin complexes are viable catalysts for the intramolecular C-H amination using *N*-mesyloxycarbamates. Iron (III) phthalocyanin chloride, along with AgBF₄ salt and K₂CO₃, in anhydrous 1,1,2,2-tetrachloroethane, allows the formation of phenyloxazolidin-2-one in 63% yield. Likewise, the same product can be generated in 49%

yield, when a POCN nickel pincer is used as a catalyst, along with a sodium mesylate salt and a base, in anhydrous DCM. Some mechanistic clues could be collected while studying the catalytic systems.

Keywords: C-H Amination, *N*-Mesyloxycarbamates, Oxazolidinones, Rhodium dimers, Iron phtalocyanin, Nickel pincers

Table des matières

Chapitre 1 Introduction	1
La chimie des nitrènes pour l'amination de liens C-H	1
1. 1. La chimie des nitrènes	1
1. 1. a. Fonctionnalisation de liens C-H.....	1
1. 1. b. L'amination de liens C-H.....	4
1. 1. c. Les nitrènes	4
1. 2. Les réactions d'amination de liens C-H utilisant des nitrènes métalliques	12
1. 2. a. Les travaux pionniers	12
1. 2. b. Les iminoiodinanes en tant que précurseurs de nitrènes.....	14
1. 2. c. Les azotures en tant que précurseurs de nitrènes	31
1. 2. d. Aspects mécanistiques	37
1. 2. d. i. Mécanisme d'insertion concertée d'un nitrène singulet dans un lien C-H.	37
1. 2. d. ii. Mécanisme d'abstraction radicalaire d'hydrogène suivie de recombinaison radicalaire	42
1. 3. Fondements et objectifs du projet de recherche.....	44
1. 3. a. Les <i>N</i> -sulfonyloxycarbamates comme précurseurs de nitrènes métalliques.....	44
1. 3. b. Aspects mécanistiques	45
1. 3. c. Objectifs de thèse	48
1. 3. c. i. Les oxazolidinones.....	48
1. 3. c. ii. Problématiques du projet de recherche	49
Chapitre 2 Les <i>N</i> -métyloxy carbamates en tant que précurseurs de nitrènes	51
2. 1. Fondements et objectifs du projet.....	51
2. 2. Développement d'une nouvelle méthodologie	52
2. 2. a. Nouveau groupe partant : preuve de concept.....	53
2. 2. b. Étude du solvant et du catalyseur de la réaction intramoléculaire.....	54
2. 2. c. Étude de la base utilisée	58
2. 2. d. Criblage de catalyseurs dimères de rhodium (II).....	61
2. 2. e. Optimisation fine d'autres facteurs	63
2. 3. Étude de l'étendue réactionnelle.....	66

2. 3. a.	Voie de synthèse des <i>N</i> -métyloxy-carbamates.....	66
2. 3. b.	Étendue réactionnelle de la transformation.....	75
2. 3. b. i.	Insertions dans des liens C-H benzyliques	75
2. 3. b. ii.	Insertions dans des liens C-H α à des cycles hétéroaromatiques.....	81
2. 3. b. iii.	Insertions dans des liens C-H α à un atome d'oxygène.....	86
2. 3. c.	Conclusions sur l'étendue réactionnelle.....	88
2. 4.	Conclusions et perspectives	89
Chapitre 3 Développement de conditions réactionnelles pour l'amination intramoléculaire de liens C-H non activés		90
3. 1.	Introduction et objectifs du projet.....	90
3. 1. a.	Précédents dans la littérature.....	90
3. 1. a. i.	Catalyse impliquant une activation du lien C-H par un métal	91
3. 1. a. ii.	Catalyse faisant intervenir des espèces nitrénoïdes	92
3. 1. b.	Mise en évidence des difficultés et objectifs du projet	97
3. 2.	Optimisation des conditions réactionnelles	98
3. 2. a.	Étude du groupement partant	98
3. 2. b.	Étude du catalyseur	101
3. 2. c.	Étude du solvant.....	102
3. 2. d.	Étude de la base	103
3. 2. e.	Levier d'amélioration : influence du catalyseur sur la sélectivité de la réaction 106	
3. 3.	Synthèse de nouveaux ligands de type triarylacétate.....	108
3. 3. a.	Objectifs	108
3. 3. b.	Synthèse des ligands	109
3. 3. c.	Synthèse des dimères de rhodium correspondants.....	113
3. 3. d.	Conclusion et perspectives.....	117
3. 4.	Insertion de nitrènes dans des liens C(sp ³)-H propargyliques	117
3. 4. a.	Précédents dans la littérature.....	118
3. 4. b.	Parallèle avec les substrats allyliques	120
3. 4. c.	Insertion dans un lien C-H propargylique : Optimisation	122
3. 4. d.	Intérêts des alcynes	127

3. 4. e. Conclusion	129
3. 5. Conclusions.....	129
Chapitre 4 Étude de complexes de fer et de nickel (II) et (III) pour promouvoir l'amination intramoléculaire de liens C-H	135
4. 1. Mise en contexte et objectifs du projet	135
4. 2. Catalyse par les complexes de fer.....	136
4. 2. a. Précédents dans la littérature et aspects mécanistiques.....	137
4. 2. a. i. Catalyseurs portant des ligands de type <i>hème</i>	137
4. 2. a. ii. Catalyseurs portant des ligands de type non- <i>hème</i>	141
4. 2. b. Développement d'une méthodologie avec des complexes de fer	147
4. 2. c. Conclusions et perspectives	156
4. 3. Catalyse par les complexes de nickel.....	159
4. 3. a. Précédents dans la littérature et aspects mécanistiques.....	160
4. 3. b. Les pinceurs de nickel.....	163
4. 3. c. Évaluation de quelques pinceurs POCN de nickel dans la réaction intramoléculaire d'amination de liens C-H à partir de <i>N</i> -métyloxycarbamates	166
4. 3. d. Conclusions sur les pinceurs de nickel	176
4. 4. Conclusion et perspectives.....	178
Conclusion	179
Bibliographie et notes	I
Partie expérimentale.....	XIV
Procédures décrivant la synthèse des composés décrits aux chapitres 2 et 3	XVII
Procédures décrivant la synthèse des composés décrits au chapitre 4.....	LXXXVIII

Liste des schémas

Schéma 1. Stratégie traditionnelle en synthèse organique	2
Schéma 2. Mécanismes de sphère interne et externe de fonctionnalisation de lien C-H.....	3
Schéma 3. Réactivité des nitrènes singulet et triplet.....	6
Schéma 4. Les précurseurs de nitrènes métalliques	8
Schéma 5. Réactions d'amination et d'aziridination intermoléculaires avec la bromamine-T... 9	
Schéma 6. Réactions d'insertion de nitrènes dans des liens C-H de manières intra- et intermoléculaires.....	12
Schéma 7. Hétérocycles accessibles par la méthode d'amination intramoléculaire de Du Bois	19
Schéma 8. Fonctionnement du système réactionnel de Du Bois.....	19
Schéma 9. Application de la stratégie d'amination de sulfamates dans la synthèse de (+)-saxitoxine	21
Schéma 10. Mécanisme supposé de formation de la cétone à partir d'un carbamate dérivé d'alcool secondaire.....	24
Schéma 11. Application de la méthodologie d'amination intramoléculaire de He dans la synthèse totale de dérivés de la welwitindolinone C	25
Schéma 12. Formation de benzimidazoles et de quinazolones par amination intramoléculaire d'arylamines catalysée par la porphyrine Fe(F ₂₀ TPP)Cl.....	29
Schéma 13. Synthèse de 1,3-diamines par amination intramoléculaire d'azotures de sulfamoyle suivie de l'ouverture des sulfamides cycliques correspondants	33
Schéma 14. Mécanisme de l'insertion concertée d'un nitrène singulet dans une liaison C-H..	38
Schéma 15. Les chemins réactionnels possibles pour l'amination d'un substrat "horloge radicalaire"	40
Schéma 16. Mécanisme radicalaire en deux étapes d'amination intramoléculaire à partir d'un nitrène métallique à l'état triplet.....	42
Schéma 17. Mécanisme proposé par Kim Huard pour la réaction d'amination intramoléculaire à partir de <i>N</i> -tosyloxy-carbamates catalysée par des dimères de rhodium carboxylates ...	47
Schéma 18. Réarrangement de Lossen des dérivés <i>N</i> -tosyloxyamides.....	49

Schéma 19. Étendue réactionnelle de l'amination de liens C-H intramoléculaire de <i>N</i> -tosyloxycarbamates dans les conditions de Kim Huard ¹³²	52
Schéma 20. Synthèse des <i>N</i> -tosyloxycarbamates en deux étapes à partir de l'alcool ¹³²	66
Schéma 21. Synthèse des composés <i>N</i> -sulfonyloxycarbamates dérivés d'alcools secondaires ¹⁴⁵	67
Schéma 22. Synthèse de l'alcool 74 ¹⁴⁶	68
Schéma 23. Synthèse de l'alcool 79 ¹⁴⁷	69
Schéma 24. Synthèse de l'alcool racémique (\pm)- 81 à partir du Naproxen	70
Schéma 25. Synthèse de <i>N</i> -métyloxycarbamates substitués par des groupements aromatiques	71
Schéma 26. Réaction parasite de l'addition de l'hydroxylamine	72
Schéma 27. Synthèse du substrat 95 par activation de l'imidazole	73
Schéma 28. Synthèse de <i>N</i> -métyloxycarbamates divers et variés	74
Schéma 29. Réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire avec des substrats possédant des cycles aromatiques riches en électrons	75
Schéma 30. Réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire avec d'autres <i>N</i> -métyloxycarbamates possédant des cycles aromatiques	78
Schéma 31. Réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H α à des cycles hétéroaromatiques	83
Schéma 32. Activation C-H catalysée par le palladium pour la formation d'hétérocycles	91
Schéma 33. Amination de liens C-H tertiaire, secondaire et primaire de sulfamates primaires par le système de White	95
Schéma 34. Plusieurs chemins réactionnels possibles à partir des nitrénoïdes de rhodium ..	105
Schéma 35. Voie rétrosynthétique menant à l'acide <i>p</i> -méthoxyphénylacétique 149	109
Schéma 36. Approche vers la synthèse du composé 149	110
Schéma 37. Synthèse du composé 149	111
Schéma 38. Synthèses infructueuses des ligands 156 et 157	113
Schéma 39. Synthèse du substrat propargylique 169	122
Schéma 40. Synthèse du <i>N</i> -métyloxycarbamate 172	123
Schéma 41. Synthèse de l'alcool 178	125
Schéma 42. Synthèse du <i>N</i> -métyloxycarbamate 180	125

Schéma 43. Mécanisme réactionnel proposé pour l'amination intramoléculaire de liens C-H à partir de <i>N</i> -métyloxy carbamates catalysée par un dimère de rhodium	130
Schéma 44. Mécanisme élucidé par DFT de l'amination intramoléculaire de liens C-H aromatiques à partir d'azotures catalysée par Fe(F ₂₀ TPP)Cl	141
Schéma 45. Mécanisme proposé pour l'amination de liens C-H catalysée par le complexe de fer Ad ₂ Fe de Betley.....	143
Schéma 46. Mécanisme élucidé par DFT de la réaction en cascade catalysée par FeBr ₂ , menant à des indoles à partir d'azotures.....	147
Schéma 47. Cycle catalytique proposé pour l'amination de liens C-H de <i>N</i> -métyloxy carbamates catalysée par la phatlocyanine de fer FePcCl.....	157
Schéma 48. Réaction du complexe imido de nickel 209 avec un alcyne terminal	161
Schéma 49. Amination du lien C-H de l'éthylène par un nitrène de nickel possédant un ligand NHC	162
Schéma 50. Réaction stoechiométrique de l'imido [Me ₃ NN]Ni=NAd 218 avec des substrats benzyliques	163
Schéma 51. Synthèses des ligands POCN et des complexes de Ni(II) correspondants.....	176
Schéma 52. Proposition de cycle catalytique pour la réaction rhodo-catalysée d'amination intramoléculaire de liens C-H à partir de <i>N</i> -métyloxy carbamates	180

Liste des tableaux

Tableau 1. Influence du dimère de rhodium sur le rendement et l'excès énantiomère de la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire de sulfamates.....	17
Tableau 2. Système chimiosélectif de Schomaker utilisant des complexes d'argent : phénanthroline pour l'aziridination ou l'amination de substrats carbamates homoalléniques	26
Tableau 3. Étude du groupement partant pour la réaction d'insertion intramoléculaire dans une lien C-H de <i>N</i> -sulfonyloxycarbamates catalysée par un dimère de rhodium ¹³²	53
Tableau 4. Solubilité de certains dimères de rhodium dans les solvants étudiés pour la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire	55
Tableau 5. Étude du catalyseur et du solvant de la réaction d'amination intramoléculaire à partir de <i>N</i> -métyloxycarbamates.....	56
Tableau 6. Optimisation de la base dans l'acétate d'éthyle pour la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire à partir de <i>N</i> -métyloxycarbamates.....	59
Tableau 7. Second criblage de dimères de rhodium(II) pour la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire	62
Tableau 8. Optimisation de la température de la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire et de la fraîcheur des réactifs	64
Tableau 9. Étude de deux bases dans l'acétate d'éthyle pour l'amination intramoléculaire de liens C-H.....	65
Tableau 10. Essais de déprotection du groupement TBS du substrat 75	68
Tableau 11. Optimisation des conditions réactionnelles pour le substrat 89	85
Tableau 12. Recyclabilité du catalyseur Rh ₂ (tpa) ₄ dans la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire de composé 96	87
Tableau 13. Étude des groupements de type sulfonate pour la réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H non activés	100
Tableau 14. Étude des catalyseurs dimères de rhodium(II) dans la réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H non activés à partir de <i>N</i> -métyloxycarbamates	101

Tableau 15. Étude des solvants de type acétate dans la réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H non activés à partir de <i>N</i> -métyloxy carbamates	102
Tableau 16. Étude de la base dans la réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H non activés à partir de <i>N</i> -métyloxy carbamates.....	104
Tableau 17. Influence du catalyseur sur la sélectivité de l'insertion de <i>N</i> -tosyloxy carbamates ¹³²	107
Tableau 18. Influence du catalyseur sur la sélectivité de l'insertion de <i>N</i> -métyloxy carbamates	107
Tableau 19. Essais de préparation du dimère de rhodium 146	114
Tableau 20. Amination intramoléculaire de liens C-H propargyliques par Schomaker <i>et al.</i>	119
Tableau 21. Amination de liens C-H à partir d'azotures de sulfamoylé bishomopropargyliques ¹⁰⁶	120
Tableau 22. Courte étude des conditions réactionnelles de l'amination intramoléculaire de liens C-H propargyliques	124
Tableau 23. Courte optimisation des conditions réactionnelles de l'amination du substrat 180	126
Tableau 24. Optimisation des conditions réactionnelles pour la réduction de 173 par le catalyseur de Lindlar.....	128
Tableau 25. Énergies de liaison et rendements d'amination intramoléculaire de liens C-H non activés, propargyliques, benzyliques et allyliques ¹⁵⁹	132
Tableau 26. Énergies de liaison et rendements d'amination intramoléculaire de liens C-H non activés et α à un oxygène ¹⁵⁹	133
Tableau 27. Variation du rendement d'amination intermoléculaire de l'adamantane en fonction de la porphyrine de fer (III) utilisée	138
Tableau 28. Étendue réactionnelle de l'amination de liens C-H intramoléculaire de sulfamates catalysée par le complexe de fer quinquepyridine.....	145
Tableau 29. Criblage de quelques complexes de fer pour la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire à partir de <i>N</i> -métyloxy carbamates.....	148
Tableau 30. Criblage de quelques sels d'argent et de sodium dans la réaction d'amination intramoléculaire catalysée par la phtalocyanine de fer Fe(Pc)Cl à l'abri de la lumière..	149

Tableau 31. Criblage de solvants pour la réaction d'amination intramoléculaire, à l'abri de la lumière	150
Tableau 32. Influence du ligand phtalocyanine et du degré d'oxydation du complexe de fer sur le rendement de la réaction d'amination intramoléculaire, à l'abri de la lumière.....	151
Tableau 33. Essais de quelques complexes pinceurs POCOP, NCN et SCS de nickel dans la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire	167
Tableau 34. Essais de quelques pinceurs de nickel POCN dans la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire	169
Tableau 35. Influence de l'anion sur la catalyse de la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire	172
Tableau 36. Influence d'additifs sur le rendement de la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire	174

Liste des figures

Figure 1. Structures et configurations électroniques des états singulet et triplet des nitrènes... 5	5
Figure 2. Structures des nitrènes de carbamoyle, de sulfamoyle et de phosphoryle..... 7	7
Figure 3. Structures d'un nitrène métallique 8	8
Figure 4. Structure du catalyseur (OC)Ru(salen) 4 de Katsuki 11	11
Figure 5. Structures des chlorures de tétraphénylporphyrines de fer et de manganèse et du dimère de rhodium tétraacétate..... 14	14
Figure 6. Structure du ligand meso-tetrakis(pentafluorophényl)porphyrine F ₂₀ TPP..... 16	16
Figure 7. Structures de dimères de rhodium utilisés dans l'amination de liens C-H intramoléculeire à partir de sulfamates primaires..... 18	18
Figure 8. Types de liens C-H réagissant de manière satisfaisante dans les conditions réactionnelles d'amination intramoléculeire de Du Bois 20	20
Figure 9. Structure de la porphyrine chirale de ruthénium [Ru(Por*)(CO)] de Che 23	23
Figure 10. Espèces catalytiques proposées pour l'amination et l'aziridination intramoléculeire 26	26
Figure 11. Structure du chlorure de phtalocyanine de fer (III) 28	28
Figure 12. Structure de la phtalocyanine Mn(^t BuPc)Cl..... 29	29
Figure 13. Structures des catalyseurs de fer non-hèmes développés par le groupe de Che pour l'amination de liens C-H 30	30
Figure 14. Structure de la porphyrine de cobalt (II) Co(P1) développée par le groupe de Zhang 33	33
Figure 15. Structure du complexe dipyrrométhène de fer de Betley 36	36
Figure 16. Structure du dimère de ruthénium Ru ₂ (hp) ₄ Cl 43	43
Figure 17. Structure du Linézolide 49	49
Figure 18. Liens C-H et O-H susceptibles de réagir sur les solvants AcOEt, <i>i</i> -PrOAc, EtOH et MeOH 55	55
Figure 19. Structures de quelques dimères de rhodium(II) tétracarboxylates 56	56
Figure 20. Structures de plusieurs dimères de rhodium(II) évalués dans la réaction d'amination de liens C-H intramoléculeire 61	61

Figure 21. Échelle de pKa des acides conjugués des ligands des dimères de rhodium évalués dans la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire	63
Figure 22. Analyse DSC-TGA du composé 64	74
Figure 23. Structure du 2-éthylhexanoate de sodium EH-Na	80
Figure 24. Énergies de liaisons de liens C-H secondaire et tertiaire ¹⁵⁹	88
Figure 25. Structure du ligand bathophénanthroline.....	93
Figure 26. Structures des catalyseurs Ru(tpfpp)(CO) et Fe(qpy)(MeCN) ₂ (ClO ₄) ₂	94
Figure 27. Structure du squelette <i>n</i> -hexane choisi pour l'optimisation des conditions réactionnelles de l'amination intramoléculaire de liens C-H non activés	98
Figure 28. Quelques carboxylates et leurs pKas approximatifs dans l'eau	103
Figure 29. Structures des dimères de rhodium ciblés	108
Figure 30. Analyse LC-MS du mélange de dimères de rhodium.....	115
Figure 31. Essais de solubilité du précipité vert turquoise dans les solvants usuels.....	115
Figure 32. Édifices supramoléculaires faisant intervenir des a) ligands équatoriaux, b) ligands axiaux et c) les deux.....	116
Figure 33. Énergies de dissociation de liens C-H allylique, propargylique et alkyle secondaires ¹⁵⁹	118
Figure 34. Structure de la phtalocyanine FPcFe(III)Cl utilisée par Zhou <i>et al.</i>	139
Figure 35. Structure de Fe(salen)Cl	148
Figure 36. Structure de NaBArF ₄	149
Figure 37. Structure de la phtalocyanine de fer <i>per</i> -ClPcFe(II)	152
Figure 38. Structure de la naphtalocyanine de fer NcFe(II)	153
Figure 39. Structure générale de complexes métalliques de type pinceur	164
Figure 40. Plusieurs types de complexes pinceurs de nickel	164
Figure 41. Structures des complexes pinceurs de nickel utilisés dans l'amination de liens C-H intramoléculaire	168
Figure 42. Structures des complexes POCN de nickel essayés dans la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire	170
Figure 43. Relation entre le pKa des ligands azotés des complexes POCN et le rendement d'amination de liens C-H.....	171
Figure 44. Structures des complexes 232-X	172

Liste des sigles et abréviations

Ac	acétyle
acac	acétylacétonate
Ad	adamantyle
Ar	aryle
As	<i>p</i> -methoxybenzènesulfonyle
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
<i>i</i> -Bu	isobutyle
CAM	molybdate d'ammonium et sulfate cérique
CCM	chromatographie sur couche mince
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
cod	cyclooctadi-1,5-ène
COSY	spectroscopie de corrélation homonucléaire (<i>Correlation Spectroscopy</i>)
d	doublet
d	jour (lat. <i>diem</i>)
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DEPT 135	(<i>Distortionless Enhanced Polarization Transfer</i>)
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité (<i>Density Functional Theory</i>)
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DSC	(<i>Differential Scanning Calorimetry</i>)
EH-Na	2-éthylhexanoate de sodium
<i>ee</i>	excès énantiomérique
équiv.	équivalent molaire
ESI-MS	Spectrométrie de masse par ionisation par électronébuliseur (<i>Electrospray Ionization Mass Spectrometry</i>)
esp	ligand espino
Et	éthyle

<i>et al.</i>	et collaborateurs
GF	groupement fonctionnel
h	heure
HMPA	Hexamethylphosphoramide
hp	2-hydroxypyridine
HRMS	Spectrométrie de masse de haute résolution
Hz	hertz
Imid.	Imidazole
IR	infrarouge
M	mol/L
mol %	pourcentage molaire
Ms	methanesulfonyl
MW	micro-ondes (<i>microwave</i>)
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
Nc	naphtalocyanine
Ns	<i>p</i> -nitrobenzènesulfonyl
oct	octanoate
PMA	acide phosphomolybdique
Pc	phtalocyanine
Ph	phényle
phen	phénanthroline
Piv	Pivaloyle
ppm	partie par million
<i>i</i> -Pr	isopropyle
qpy	quinquepyridine
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
sat.	saturée
sol.	solution
t.a.	température ambiante
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TDCPP	tétra-2,6-dichlorophénylporphyrine

TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
Tf	trifluorométanesulfonyle
tfa	trifluoroacétate
TGA	analyse thermogravimétrique (<i>Thermogravimetric Analysis</i>)
THF	tétrahydrofurane
TM	tamis moléculaire
TOF	temps de vol (<i>Time of Flight</i>)
Tol	toluène
TON	nombre d'échanges (<i>Turnover number</i>)
tpa	triphénylacétate
t _r	temps de rétention
Ts	<i>p</i> -toluènesulfonyle
UdeM	Université de Montréal
UV	ultra-violet
<i>i</i> -val	isovalérate

À Vladimir

Remerciements

L'aboutissement de ces travaux de thèse n'aurait pas été possible sans le soutien et l'aide de nombreux protagonistes. J'espère n'oublier personne dans cette brève liste de remerciements.

Tout d'abord, j'aimerais remercier ma directrice de recherche, la Pr. Hélène Lebel, pour m'avoir accueillie dans son laboratoire de recherche. Je lui suis reconnaissante pour la confiance et le temps qu'elle m'a accordés tout au long de ma formation dans son laboratoire. Ses conseils et son accompagnement m'ont été d'une grande aide dans mon cheminement, que ce soit scientifiquement ou professionnellement parlant.

J'aimerais aussi remercier les membres de mon jury, les Prs. Collins, Hanessian et Jubault pour la lecture attentive de mon manuscrit de thèse ainsi que pour leurs commentaires enrichissants.

Je suis très reconnaissante à la faculté des études supérieures et postdoctorales de l'université de Montréal pour l'octroi d'une bourse d'excellence pour mes études doctorales.

Ensuite, je tiens à exprimer ma gratitude aux membres du personnel permanent de l'Université de Montréal. Notamment, Sylvie Bilodeau, Antoine Hamel, Cédric Malveau et Minh Tan Phan Viet du centre régional de résonance magnétique nucléaire de l'UdeM, pour leur aide et leurs conseils précieux. J'aimerais remercier le centre régional de spectrométrie de masse, et en particulier Marie-Christine Tang pour la qualité et la diligence de son travail. Les considérations techniques étant partie intégrante d'un parcours de PhD en chimie, je remercie l'équipe de l'atelier mécanique pour m'avoir consacré beaucoup de son temps, en particulier, Louis Beaumont, Martin Lambert, Jean-François Myre et Cédric Ginart. Je voudrais également exprimer mes remerciements au personnel d'enseignement, qui est pour beaucoup

dans la qualité de la formation donnée à l'UdeM. Merci à Denis Deschênes pour son aide et ses précieux conseils, à Huguette Dinél pour sa sympathie et sa bonne humeur légendaires. Merci également à Gaëtan Caron et Kevin Delorme. Enfin, mes remerciements vont à l'équipe administrative du département de chimie ainsi qu'aux bibliothécaires de la section chimie.

Dans le cadre de mes travaux, j'ai eu la chance de collaborer avec un grand nombre d'étudiants et de chercheurs en général. Notamment, j'ai travaillé en collaboration avec le groupe du Pr. Zargarian. Je tiens à remercier ce dernier pour le soin qu'il a mis à m'aider dans ma recherche et le temps qu'il m'a consacré pour des discussions scientifiques éclairantes. Merci également aux membres de son groupe qui ont fait la synthèse des composés pinceurs de nickel que j'ai utilisés : Jean-Philippe Cloutier, Richard Declercq, Dr. Jingun Hao, Sébastien Lapointe, Berline Mougang-Soumé et Boris Vabre.

Je voudrais remercier les membres des groupes Charette, Collins, Hanessian, Schmitzer, Zargarian et Lubell pour les conversations agréables et les prêts de produits.

Pendant ces années de thèse, j'ai eu la chance de pouvoir interagir quotidiennement avec des collègues sans qui la vie au laboratoire n'aurait pas été aussi haute en couleur. La plupart d'entre eux sont rapidement devenus mes amis et le resteront. Cela commence avec les mentors, pour leurs conseils et leur patience : Dr. Olivier Léogane, Nicolas Lévaray, Dr. Yingdong Lu, Dr. Cédric Spitz, Dr. Saï Sudhir Venkatesh et Dr. Walid Zeghida. J'aimerais aussi remercier tous les étudiants stagiaires ou non, dont le passage dans notre laboratoire a été court mais remarqué : Pauline, Pierre, Jeff, Sébastien, Marion, Claire, Ravi, Charlie, Loïc, Valérie, Marie, Samuel et Maxime. J'ai également eu le privilège de jouer le rôle de mentor pour trois étudiants stagiaires. Prettiny, Matthieu et Nathan, j'ai beaucoup aimé travailler avec vous. Enfin, un merci tout spécial à mes acolytes : Maroua « Triwi » Khalifa, Johan « l'affreux » Bartholoméüs, Henri « M. Net » Piras, Clément « Biscotte » Audubert, Emna « Amouna » Azek, Cendrella « Cici » Maroun et Carl « Loscar » Trudel, pour leur sympathie,

leur bonne humeur, leurs blagues et tout le reste ! Ce fut un plaisir de partager tous ces moments en votre compagnie !

Pendant mon séjour à Montréal, j'ai aussi pu rencontré des personnes exceptionnelles en dehors du laboratoire. Merci aux deux meilleures coloc' au monde : Jacynthe et Marie-Jeanne. Merci énormément à Audrey pour sa gentillesse, son humour et son cousin ! Un grand merci à mes belles amies de Paris : Maryam, Sarah, Sherley et Émilie !

Finalement, je voudrais adresser toute ma gratitude à mes proches, pour leur soutien et leur tendresse inconditionnels tout au long de ces années. Merci à mon cousin Vladimir, à qui je dédie tout ce travail. Merci à Émilie, Julien, mon frère Jérôme et mes parents Marie-Annick et Nolasco. Je vous aime.

Chapitre 1 Introduction

La chimie des nitrènes pour l'amination de liens C-H

1. 1. La chimie des nitrènes

1. 1. a. Fonctionnalisation de liens C-H

Lorsqu'un étudiant en chimie suit ses premiers cours d'introduction en chimie organique, on lui enseigne qu'il existe des fonctionnalités réactives les unes vis-à-vis des autres et que les alcanes n'en font pas réellement partie. Cette impression d'« inutilité » ou plus justement, d'« inertie » de la liaison carbone-hydrogène a persisté assez longtemps dans le monde des chimistes organiciens de synthèse, principalement à cause de l'énergie élevée de cette liaison (entre 80 et 105 kcal/mol). Comme chacun sait, les molécules organiques sont composées de chaînes d'atomes de carbones, décorées d'atomes d'hydrogènes et d'autres atomes comme l'oxygène, l'azote, le soufre ou le phosphore (que l'on nomme hétéroatomes). Les liens C-H sont nombreux et de natures diverses au sein d'une même molécule. Cependant, leur réactivité n'a été exploitée que très récemment (depuis environ une quarantaine d'années). La stratégie de fonctionnalisation d'un lien C-H est intéressante du point de vue synthétique car c'est une méthode directe, qui permet de diminuer le nombre d'étapes d'une synthèse.¹ En effet, la transformation d'un lien C-H en groupement fonctionnel GF₁ est une voie plus courte (Équation 1) et plus attrayante que la transformation d'un groupement fonctionnel GF₂ en GF₁, fonctionnalité qui aura dû être installée préalablement (Schéma 1). Cette stratégie est particulièrement intéressante pour le domaine de la synthèse totale de molécules complexes,

¹ Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67.

² Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976.

³ Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439.

lorsqu'il s'agit de développer des voies de synthèse économiques en atomes et comportant le minimum d'étapes.²

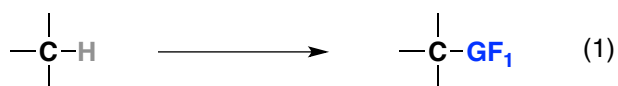
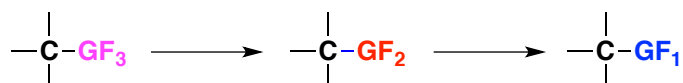


Schéma 1. Stratégie traditionnelle en synthèse organique

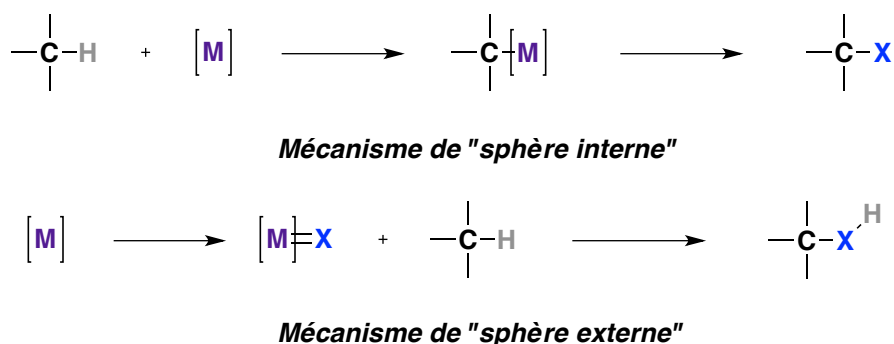


Cependant, étant donné le grand nombre de liens C-H présents sur les structures organiques, cette stratégie de fonctionnalisation directe n'est viable que si elle est parfaitement sélective vis-à-vis du lien C-H visé. De manière plus générale, cette stratégie n'est intéressante que si elle laisse intactes les fonctionnalités environnantes au lien C-H ciblé.¹

Il existe deux méthodes complémentaires pour la fonctionnalisation des liens C-H : l'activation de ce dernier (c'est-à-dire le clivage) par un complexe métallique, et l'utilisation d'intermédiaires organométalliques d'énergie élevée (carbènes ou nitrènes métalliques). Ces deux méthodes diffèrent par leurs mécanismes, qui peuvent être illustrés de manière simple, au Schéma 2.

² Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976.

Schéma 2. Mécanismes de sphère interne et externe de fonctionnalisation de lien C-H



X est un carbone ou un hétéroatome.

M est un métal de transition, en quantité stoechiométrique ou catalytique.

Le premier illustré, mécanisme de « sphère interne », implique le clivage du lien C-H par un complexe métallique en premier lieu, puis la fonctionnalisation de l'intermédiaire formé. Le mécanisme de « sphère externe » repose, quant à lui, sur la formation d'un intermédiaire métallique possédant un degré d'oxydation élevé et un ligand prêt à réagir; puis, sur la réaction de ce ligand activé avec le lien C-H visé.³ Ces deux mécanismes étant très différents, la sélectivité, et plus précisément, la chimiosélectivité (on entend ici, sélectivité dans la nature du lien C-H) des transformations dépend fortement du mécanisme qui est impliqué. Sans exposer toutes les conditions réactionnelles qui ont été développées pour des transformations empruntant un mécanisme de « sphère interne » (que l'on appelle communément activation de liens C-H), nous nous contenterons de dire que ces méthodes sont complémentaires en sélectivité des méthodes empruntant un mécanisme de « sphère externe ».⁴

³ Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2439.

⁴ Pour quelques revues choisies sur l'activation de liens C-H par des métaux de transition, voir : a) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879 ; b) Crabtree, R. H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2437 ; c) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, 417, 507 ; d) Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1077 ; e) Jazzar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Sofack-Kreutzer, J.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2654 ; f) Wencel-Delord, J.; Droge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4740 ; g) Qiu, G.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 169 ; h) Yang, L.; Huang, H. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 3468.

1. 1. b. L'amination de liens C-H

L'amination de liens C-H, c'est-à-dire la transformation d'un lien C-H en lien C-N, est une réaction qui a suscité beaucoup d'intérêt de la part des chimistes de synthèse. D'une part, l'azote est un élément omniprésent dans les molécules naturelles, ainsi que dans beaucoup de molécules synthétiques possédant une activité biologique. D'autre part, les méthodes permettant de générer des liens carbone-azote, quoique nombreuses, supposent la présence de groupements fonctionnels réactifs sur les substrats de départ. Parmi ces méthodes, on peut citer les plus employées : la substitution nucléophile utilisant un nucléophile azoté,⁵ l'amination réductrice,⁶ l'hydroamination d'alcènes ou d'alcyne⁷ ou encore la réaction de couplage de Buchwald-Hartwig.⁸ L'une des méthodes de choix pour effectuer une réaction d'amination est l'insertion d'une espèce nitrène dans un lien carbone-hydrogène. Aussi utile qu'elle soit, cette stratégie synthétique n'a pas été aussi étudiée et développée que ses homologues oxygénées et carbonées.

1. 1. c. Les nitrènes

Les nitrènes sont des composés organiques neutres possédant un atome d'azote monovalent. Ce sont des espèces hautement réactives possédant un caractère électrophile car elles ne possèdent que six électrons de valence (deux électrons provenant d'une liaison *sigma*, deux autres constituant son doublet non-liant, et deux autres électrons).⁹ Ces espèces chimiques peuvent donc se trouver dans deux états quantiques différents, se trouvant en équilibre. Dans

⁵ a) Marcotullio, M.; Campagna, V.; Sternativo, S.; Costantino, F.; Curini, M. *Synthesis* **2006**, 2006, 2760 ; b) Motokura, K.; Nakagiri, N.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6006 ; c) Green, J. E.; Bender, D. M.; Jackson, S.; O'Donnell, M. J.; McCarthy, J. R. *Org. Lett.* **2009**, 11, 807.

⁶ Alinezhad, H.; Yavari, H.; Salehian, F. *Curr. Org. Chem.* **2015**, 19, 1021.

⁷ Muller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3795.

⁸ Correa, A.; Bolm, C. *Top. Organomet. Chem.* **2013**, 46, 55.

⁹ Moody, C. J. (1991). Oxidation by nitrene insertion. Dans Trost, B. M. ; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis* (Volume 7, p. 21-38). Oxford : Pergamon.

l'état singulet, tous les électrons sont appariés dans trois orbitales moléculaires alors que dans l'état triplet, on retrouve deux électrons non-appariés (Figure 1). Pour les nitrones libres, c'est l'état triplet qui est l'état fondamental.¹⁰ Ces configurations électroniques distinctes ont une incidence très importante sur la réactivité de l'espèce nitrène considérée. En effet, les nitrones à l'état singulet réagissent dans des réactions impliquant le mouvement de deux électrons, typiquement des réactions d'insertion dans des liens C-H, des réarrangements, ou d'aziridination. Les nitrones à l'état triplet, quant à eux, réagissent comme des diradicaux, typiquement dans des réactions d'aziridination, d'abstraction radicalaire d'hydrogène ou encore de réarrangement (Schéma 3).

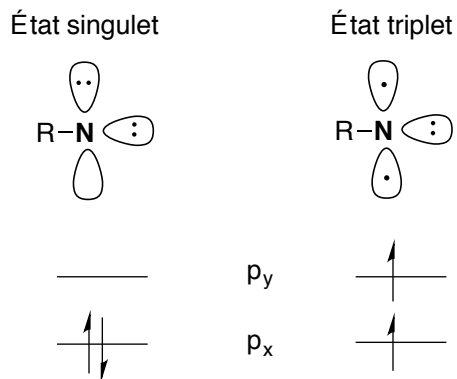
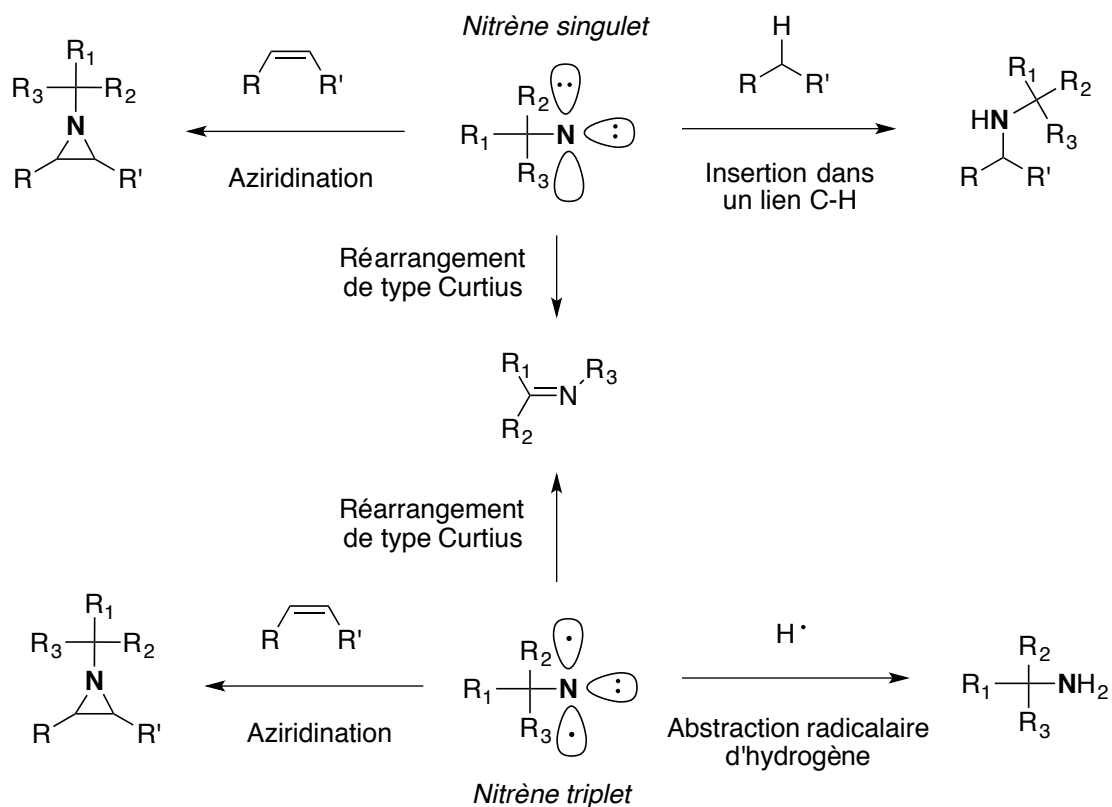


Figure 1. Structures et configurations électroniques des états singulet et triplet des nitrones

¹⁰ Vyas, S. ; Winter, A. H. ; Hadad, C. M. (2013). Theory and computation in the study of nitrenes and their excited-state photoprecursors. Dans Falvey, D. E ; Gudmundsdottir, D. *Nitrenes and Nitrenium Ions* (p. 33-76). Hoboken, NJ, USA : John Wiley & Sons, Inc.

Schéma 3. Réactivité des nitrènes singulet et triplet



L'équilibre entre ces deux états est fortement dépendant du substituant sur le nitrène, puisque la différence d'énergie entre les deux orbitales frontières dépend directement du substituant. Ainsi, les substituants électroattracteurs tendent à faire diminuer l'énergie de l'état singulet. Les nitrènes de carbamoyle, de sulfamoyle et de phosphoryle ont leur état singulet assez bas en énergie même si l'état fondamental est l'état triplet (Figure 2).¹¹ Les réactions parasites, les réarrangements notamment, sont minimisées pour ces nitrènes, favorisant ainsi l'insertion de liens C-H.⁹ L'étude de ces types de nitrènes a permis le développement de la plupart des méthodologies efficaces d'amination de liens C-H à ce jour, que ce soit en version intra- ou intermoléculaire.

¹¹ Gritsan, N. P. (2013). Properties of carbonyl nitrenes and related acyl nitrenes. Dans Falvey, D. E ; Gudmundsdottir, D. *Nitrenes and Nitrenium Ions* (p. 481-548). Hoboken, NJ, USA : John Wiley & Sons, Inc.

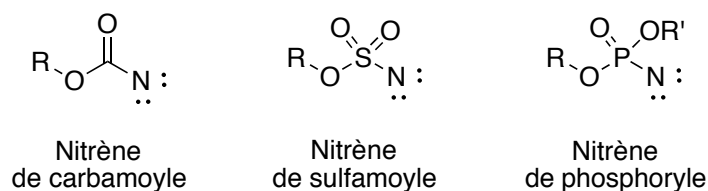


Figure 2. Structures des nitrènes de carbamoyle, de sulfamoyle et de phosphoryle

L'utilisation de certains métaux de transition permet de moduler la réactivité des nitrènes. Il a été montré, par l'étude par modélisation théorique de la fonctionnelle de la densité (DFT) des mécanismes de certaines réactions, que des nitrènes métalliques étaient impliqués dans les réactions d'insertion de liens C-H.^{12,13,14,15,16,17,18} Certains intermédiaires nitrènes métalliques ont pu être isolés^{19,20,21} et d'autres observés par des techniques de spectrométrie de masse utilisant l'ionisation par électronébuliseur (ESI-MS).^{22,23,24,25} L'interaction entre une orbitale π du métal et une orbitale π de l'azote serait à l'origine de la stabilisation de l'état singulet, dans le cas du rhodium.¹² Ces nitrènes métalliques peuvent être représentés comme à la figure 3.

-
- ¹² Lin, X.; Zhao, C.; Che, C. M.; Ke, Z.; Phillips, D. L. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1101.
¹³ Lin, X.; Che, C. M.; Phillips, D. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 529.
¹⁴ Harvey, M. E.; Musaev, D. G.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17207.
¹⁵ Li, J.; Wu, C.; Zhang, Q.; Yan, B. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 14369.
¹⁶ Zhang, Q.; Wu, C.; Zhou, L.; Li, J. *Organometallics* **2013**, *32*, 415.
¹⁷ Zhang, X.; Xu, H.; Zhao, C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9799.
¹⁸ Ren, Q.; Shen, X.; Wan, J.; Fang, J. *Organometallics* **2015**, *34*, 1129.
¹⁹ Au, S.-M.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Fung, W.-H.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9120.
²⁰ Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Huang, J. S.; Che, C. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3610.
²¹ Guo, Z.; Guan, X.; Huang, J. S.; Tsui, W. M.; Lin, Z.; Che, C. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11320.
²² Perry, R. H.; Cahill, T. J., 3rd; Roizen, J. L.; Du Bois, J.; Zare, R. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, *109*, 18295.
²³ Liu, Y.; Guan, X.; Wong, E. L.; Liu, P.; Huang, J. S.; Che, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7194.
²⁴ Bagchi, V.; Paraskevopoulou, P.; Das, P.; Chi, L.; Wang, Q.; Choudhury, A.; Mathieson, J. S.; Cronin, L.; Pardue, D. B.; Cundari, T. R.; Mitrikas, G.; Sanakis, Y.; Stavropoulos, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11362.
²⁵ Liu, Y.; Chen, G. Q.; Tse, C. W.; Guan, X.; Xu, Z. J.; Huang, J. S.; Che, C. M. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 100.

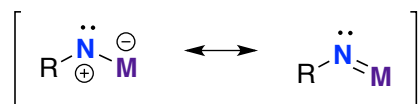
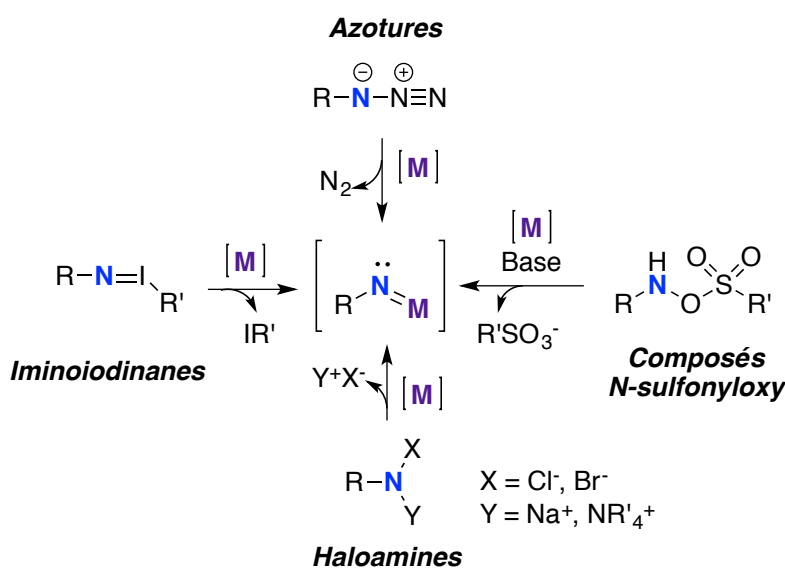


Figure 3. Structures d'un nitrene métallique

Comme cela a déjà été mentionné plus haut, les nitrenes sont des espèces assez instables, il est donc nécessaire de les générer *in situ*. Il existe pour cela un certain nombre de précurseurs, permettant, en présence de certains complexes métalliques, de générer les intermédiaires nitrenes métalliques correspondants (Schéma 4).²⁶

Schéma 4. Les précurseurs de nitrenes métalliques

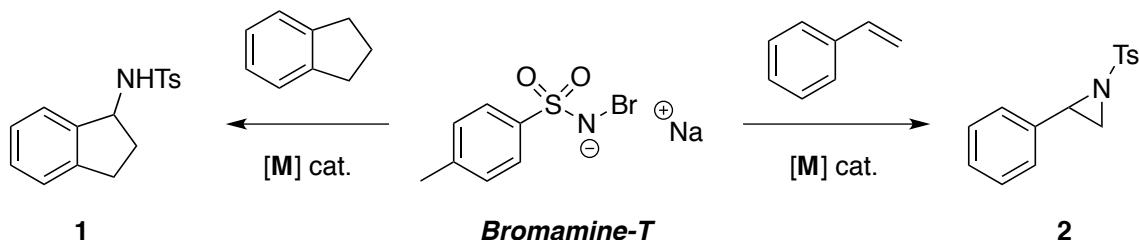


Les haloamines, ne générant comme sous-produits que des sels inorganiques, ont été assez peu développées dans des méthodologies de synthèse. La bromamine-T, en particulier, a été

²⁶ Che, C. M.; Lo, V. K. Y.; Zhou, C. Y. (2014). Oxidation by metals (Nitrene). Dans Knochel, P. (dir.), *Comprehensive Organic Synthesis II* (2^{ème} édition, volume 7, p. 26-85). Amsterdam : Elsevier.

utilisée dans des réactions d'amination de liens C-H^{27,28,29} et d'aziridination^{27,30,31} intermoléculaires (Schéma 5).

Schéma 5. Réactions d'amination et d'aziridination intermoléculaires avec la bromamine-T



Les composés sulfonyloxy ont été identifiés, il y a une cinquantaine d'années, comme précurseurs de nitrènes libres, dans des réactions d'insertion de liens C-H³² et d'aziridination³³ intermoléculaires. La déprotonation du *N*-nosyloxycarbamate d'éthyle par une base est à l'origine de l' α -élimination menant au nitrène de carbamoyle libre (Équation 2). Depuis, le groupe de Lebel a développé des méthodologies utilisant la catalyse organométallique avec ce type de réactifs, permettant l'amination intra- et intermoléculaire de liens C-H^{34,35,36} ainsi que l'aziridination d'alcènes intermoléculaire.^{34,37} Nous aurons le loisir de nous étendre plus longuement sur le sujet dans la suite de ce chapitre et de cette thèse.

²⁷ Chanda, B. M.; Vyas, R.; Bedekar, A. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 30.

²⁸ Harden, J. D.; Ruppel, J. V.; Gao, G. Y.; Zhang, X. P. *Chem. Commun.* **2007**, 4644.

²⁹ Wang, H.; Li, Y.; Wang, Z.; Lou, J.; Xiao, Y.; Qiu, G.; Hu, X.; Altenbach, H.-J.; Liu, P. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 25287.

³⁰ Vyas, R.; Gao, G. Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1907.

³¹ Gao, G. Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3191.

³² Lwowski, W.; Maricich, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3630.

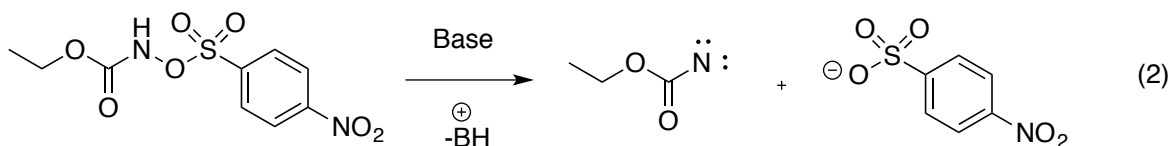
³³ Seno, M.; Namba, T.; Kise, H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3345.

³⁴ Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198.

³⁵ Lebel, H.; Huard, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 639.

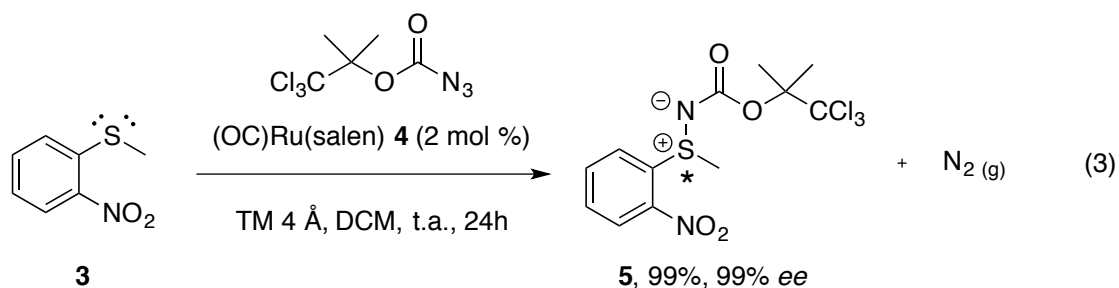
³⁶ Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222.

³⁷ Lebel, H.; Lectard, S.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4797.



N-Nosyloxycarbamate d'éthyle

Bien que les azotures³⁸ aient été les premières espèces identifiées comme capables de générer des nitrènes libres par décomposition (par chauffage ou par photoexcitation),^{9,26} ce n'est qu'assez récemment qu'ils ont été utilisés très efficacement comme précurseurs de nitrènes métalliques pour l'amination de liens C-H, l'aziridination d'alcènes ou encore l'amination de composés soufrés.³⁹ Par décomposition, c'est-à-dire en l'absence d'additifs, l'azoture perd une molécule de diazote, seul sous-produit, pour générer le nitrène. C'est cette production de diazote qui confère à certains azotures organiques, notamment les plus légers, un caractère explosif.³⁸ L'équation 3 illustre un exemple de sulfonylimination intermoléculaire énantiosélective de sulfures à partir d'azotures de carbamoyle catalysée par un complexe de ruthénium chiral.⁴⁰



³⁸ Pour une revue récente sur les azotures organiques voir : Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.

³⁹ Pour une revue couvrant les avancées, jusqu'à 2010, sur les réactions de transfert d'azote catalysées par des métaux de transition à partir d'azotures, voir : Driver, T. G. *Org. Biomolec. Chem.* **2010**, *8*, 3831.

⁴⁰ Tamura, Y.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3301.

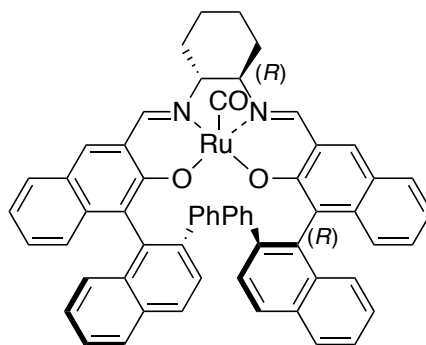
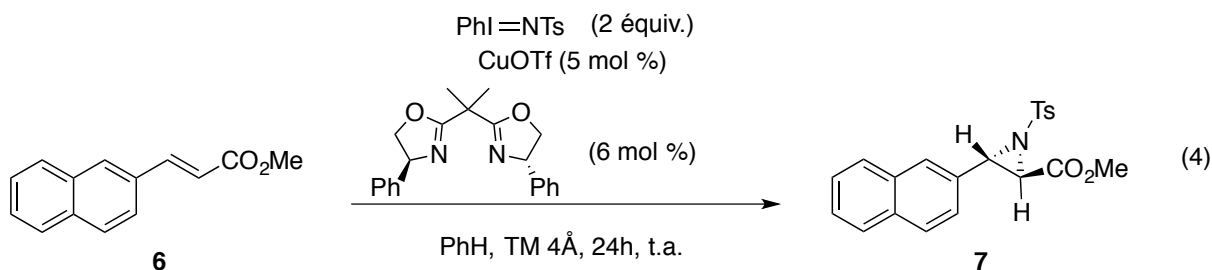


Figure 4. Structure du catalyseur (OC)Ru(salen) **4** de Katsuki

Les derniers précurseurs de nitrènes décrits au Schéma 4 sont les iminoiodinanes (pouvant aussi être considérés comme des ylures de iodonium). Le sous-produit généré par la formation du nitrène métallique est une espèce iodoarène. Les premières applications de ces précurseurs de nitrènes pour l'amination de liens C-H^{41,42,43} et l'aziridination⁴⁴ ont été rapportées dans les années 1980 et marque le début des réactions de transfert de nitrènes catalysées par des métaux de transition.⁴⁵ L'équation 4 illustre un des premiers exemples d'aziridination énantiosélective catalysée par un catalyseur bis(oxazoline) de cuivre (I), par le groupe d'Evans.⁴⁶



⁴¹ Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1400.

⁴² Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728.

⁴³ Mahy, J. P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1927.

⁴⁴ a) Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *1161*. b) Mahy, J.-P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 1517.

⁴⁵ Pour des revues sur les réactions d'aziridination et d'amination de liens C-H à partir d'iminoiodinanes, voir : a) Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett* **2003**, 1571. b) Chang, J. W. W.; Ton, T. M. U.; Chan, P. W. H. *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 331.

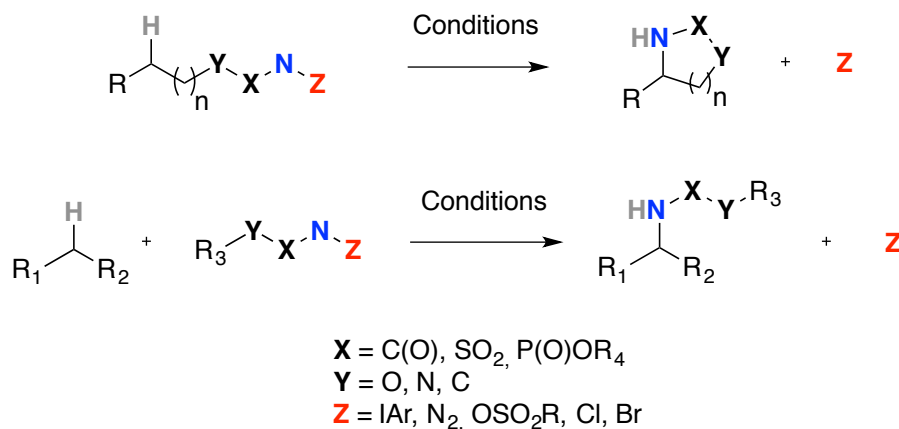
⁴⁶ Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328.

Ayant brièvement décrit les sources de nitrènes qui ont servi au développement de transformations impliquant le transfert de nitrènes métalliques, nous sommes désormais en mesure de nous concentrer sur les réactions d'amination de liens C-H.

1. 2. Les réactions d'amination de liens C-H utilisant des nitrènes métalliques

Il est important de mentionner, qu'à ce jour, un certain nombre de méthodologies permettant d'effectuer cette transformation de manières intra- et intermoléculaire (Schéma 6) ont été développées.²⁶ Cependant, l'emphase sera mise sur les méthodologies de transformations intramoléculaires, cette thèse concernant exclusivement le développement de réactions d'amination intramoléculaire.

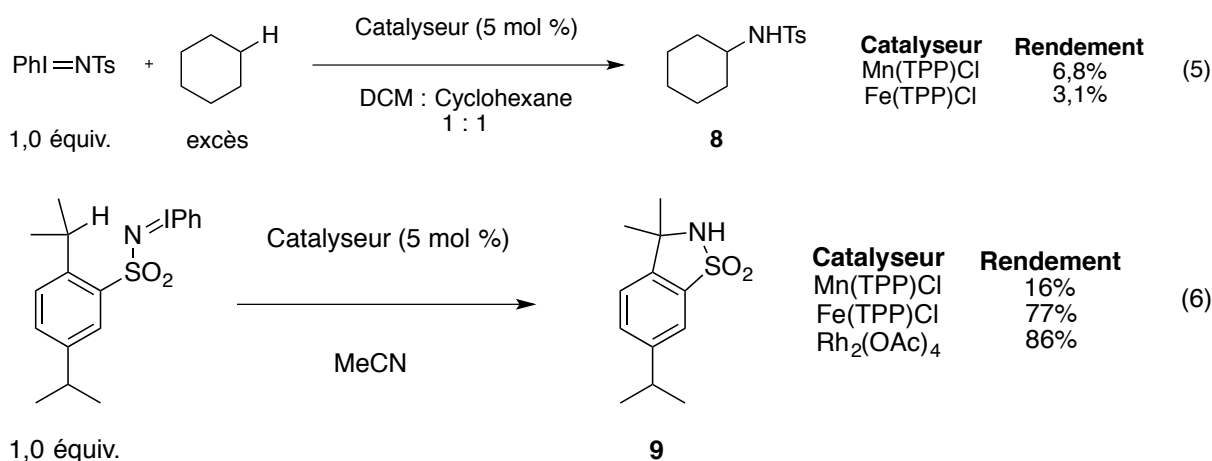
Schéma 6. Réactions d'insertion de nitrènes dans des liens C-H de manières intra- et intermoléculaires



1. 2. a. Les travaux pionniers

Les réactions d'amination de liens C-H ayant lieu grâce à des intermédiaires azotés de degré d'oxydation et de réactivité élevés (comme les nitrènes) peuvent être vues comme homologues

aux réactions d'hydroxylation d'alcane ayant lieu chez le vivant. Les cytochromes P450 constituent une classe d'enzymes capables de catalyser ces transformations.⁴⁷ Le site actif de ces enzymes étant une porphyrine de fer, de nombreuses méthodologies d'hydroxylation utilisant des métalloporphyrines synthétiques ont été développées.^{48,49,50} Ainsi, avec du recul, il n'est pas si surprenant de constater que les premiers travaux concluants sur l'amination de liens C-H aient été réalisés en présence de métalloporphyrines. Breslow et Gellman, ont montré, au début des années 1980, qu'il était possible de réaliser l'insertion d'une espèce nitrène (générée en présence de porphyrines de fer, de cobalt ou bien d'un dimère de rhodium à partir d'un iminoiodinane) dans un lien C-H de manières intra- et intermoléculaires.^{41,42} La réaction intermoléculaire (Équation 5) montre que les porphyrines de fer(III) et de cobalt(III) sont aptes à promouvoir l'insertion d'un nitrène dans un lien C-H, bien que les rendements obtenus soient relativement faibles. En revanche, la réaction intramoléculaire, à partir d'un précurseur iminoiodinane, est efficacement catalysée par les porphyrines de fer (III) et par le dimère de rhodium tétraacétate (Équation 6), donnant le sulfonamide cyclique **9** dans de bons rendements.



⁴⁷ Pour des revues sur les cytochromes P450 et les réactions qu'ils sont capables de catalyser, voir : a) Ortiz de Montellano, P. R. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 932. b) Denisov, I. G.; Makris, T. M.; Sligar, S. G.; Schlichting, I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2253. c) Sono, M.; Roach, M. P.; Coulter, E. D.; Dawson, J. H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2841.

⁴⁸ Mansuy, D. *Coord. Chem. Rev.* **1993**, *125*, 129.

⁴⁹ Che, C. M.; Lo, V. K.; Zhou, C. Y.; Huang, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1950.

⁵⁰ Lu, H.; Zhang, X. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1899.

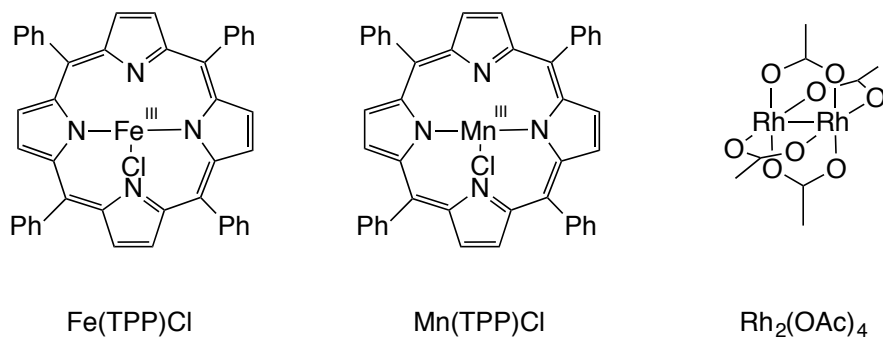


Figure 5. Structures des chlorures de tétraphénylporphyrines de fer et de manganèse et du dimère de rhodium tétraacétate

Mansuy et ses collaborateurs ont observé, lors du développement de méthodes d'aziridination d'alcènes catalysées par des métalloporphyrines, qu'une porphyrine de manganèse permettait d'effectuer l'amination intermoléculaire de liens C-H allyliques de manière chimiosélective.⁵¹ Cependant, ce sont les travaux du groupe de Müller, en analogie avec la chimie des carbènes, qui ont permis l'essor des premières méthodologies efficaces utilisant des iminoiodinanes comme précurseurs de nitrènes et des dimères de rhodium comme catalyseurs.^{52,53} Il est important de noter que la plupart des réactions d'amination ou d'aziridination dont il a été question dans le présent paragraphe sont des transformations intermoléculaires et que le substrat à insérer est généralement utilisé en excès.

1. 2. b. Les iminoiodinanes en tant que précurseurs de nitrènes

De façon contemporaine à Müller et ses collaborateurs, le groupe de Che, a développé plusieurs méthodologies utilisant des iminoiodinanes comme précurseurs de nitrènes métalliques. Axant ses recherches sur la chimie des porphyrines, ce groupe a développé des

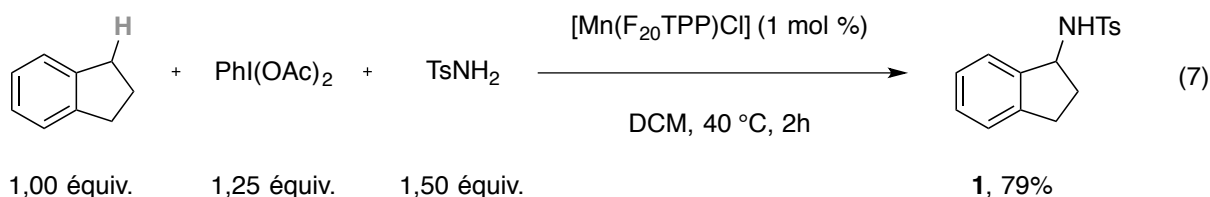
⁵¹ Mahy, J. P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1927.

⁵² Nägeli, I.; Baud, C.; Bernardinelli, G. E.; Jacquier, Y.; Moraon, M.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 1087.

⁵³ Müller, P.; Baud, C.; Nägeli, I. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, 11, 597.

méthodes d'amination de liens C-H intermoléculaires induites par des porphyrines de ruthénium et de manganèse, dont certaines sont chirales.^{54,55} Toutefois, ce n'est qu'au début des années 2000, qu'une avancée majeure dans le domaine a été faite, éliminant le problème posé par la préparation et l'utilisation d'iminoiodinanes. En effet, les iminoiodinanes se décomposent lentement à l'air à température ambiante, donnant l'espèce azotée primaire correspondante, et de manière explosive à plus haute température.⁴² Ils doivent donc être entreposés sous atmosphère inerte à basse température. De plus, des problèmes de solubilité de ces composés dans les solvants usuels sont souvent observés, sans compter les problèmes d'isolement des dits composés ainsi que des soucis de reproductibilité des procédures de préparation.^{45a}

Comme il a été mentionné plus haut, en 2000, le groupe de Che, a mis au point une méthode de génération *in situ* de l'espèce iminoiodinane, à partir de plusieurs sulfonamides et de l'oxydant diacétoxyiodobenzène $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, permettant l'amination de liens C-H intermoléculaire catalysée par des porphyrines de ruthénium et de manganèse (Équation 7).⁵⁶



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

⁵⁵ Zhou, X.-G.; Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Chem. Commun.* **1999**, 2377.

⁵⁶ Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Zhou, X.-G.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233.

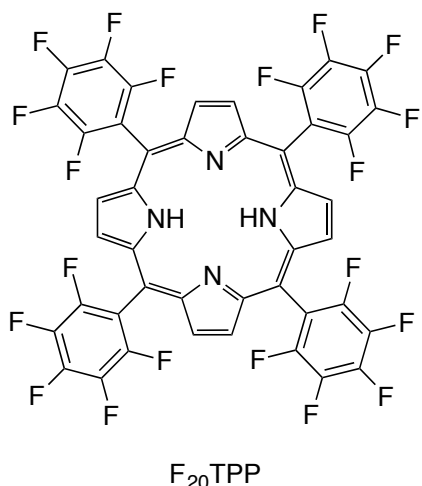
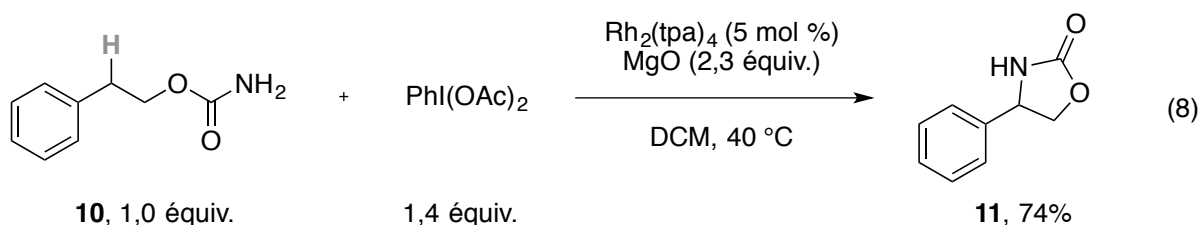


Figure 6. Structure du ligand meso-tetrakis(pentafluorophényl)porphyrine F₂₀TPP

Très peu de temps après, le groupe de Du Bois, a rapporté la même découverte, permettant cette fois-ci, l'amination intramoléculaire de précurseurs carbamates primaires, catalysée par des dimères de rhodium (Équation 8).⁵⁷ Ce même groupe a développé la réaction analogue avec des dérivés sulfamates, également catalysée par des dimères de rhodium.⁵⁸ Il a été observé que la transformation s'effectuait de manière stéréospécifique, cependant, nous n'exposerons les aspects mécanistiques de ces transformations qu'ultérieurement.



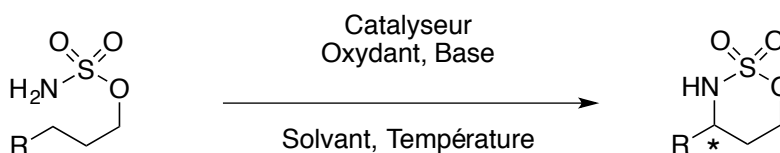
Le développement d'un dimère de rhodium possédant des ligands carboxylates bidentates, le ligand esp, nommé ainsi en l'honneur de la doctorante qui l'a conçu, Christine Espino, a permis d'améliorer grandement l'activité catalytique du dimère de rhodium et d'augmenter sa

⁵⁷ Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598.

⁵⁸ Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935.

robustesse.⁵⁹ Des réactions énantiosélectives utilisant des dimères de rhodium portant des ligands carboxylates chiraux ont été développées dans la foulée de ces avancées (Tableau 1).^{60,61} Notamment, le catalyseur Rh₂[(S)-nap]₄, possédant un ligand carboxamidate chiral, développé par le groupe de Du Bois, permet l'amination énantiosélective très efficace des sulfamates.⁶²

Tableau 1. Influence du dimère de rhodium sur le rendement et l'excès énantiomère de la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire de sulfamates



Entrée	R	Catalyseur	Oxydant	Base	Rendement	% ee
1	Ph	Rh ₂ (OAc) ₄ (2 mol %)	PhI(OAc) ₂ (1,1 équiv.)	MgO (2,3 équiv.)	90% ^a	-
2	Me	Rh ₂ (OPiv) ₄ (1 mol %)	PhI(OAc) ₂ (1,1 équiv.)	MgO (2,3 équiv.)	15% ^a	-
3	Me	Rh ₂ (esp) ₂ (1 mol %)	PhI(OAc) ₂ (1,1 équiv.)	MgO (2,3 équiv.)	90% ^a	-
4	Me	Rh ₂ [(S)-nttl] ₄ (3,5 mol %)	PhI(OAc) ₂ (1,5 équiv.)	MgO (2,5 équiv.)	97% ^b	21%
5	Ph	Rh ₂ [(S)-tfpttl] ₄ (2 mol %)	PhI(OAc) ₂ (1,1 équiv.)	MgO (2,3 équiv.)	87% ^c	10%
6	Ph	Rh ₂ [(S)-nap] ₄ (2 mol %)	PhIO (1,2 équiv.)	-	85% ^d	92%

^a DCM, 40 °C; ^b DCM, TM 4Å, - 20 °C; ^c Benzène, 23 °C; ^d DCM, TM 3Å, 23 °C.

⁵⁹ Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378.

⁶⁰ Fruit, C.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1607.

⁶¹ Hashimoto, S.; Yamawaki, M.; Kitagaki, S.; Anada, M. *Heterocycles* **2006**, *69*, 527.

⁶² Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220.

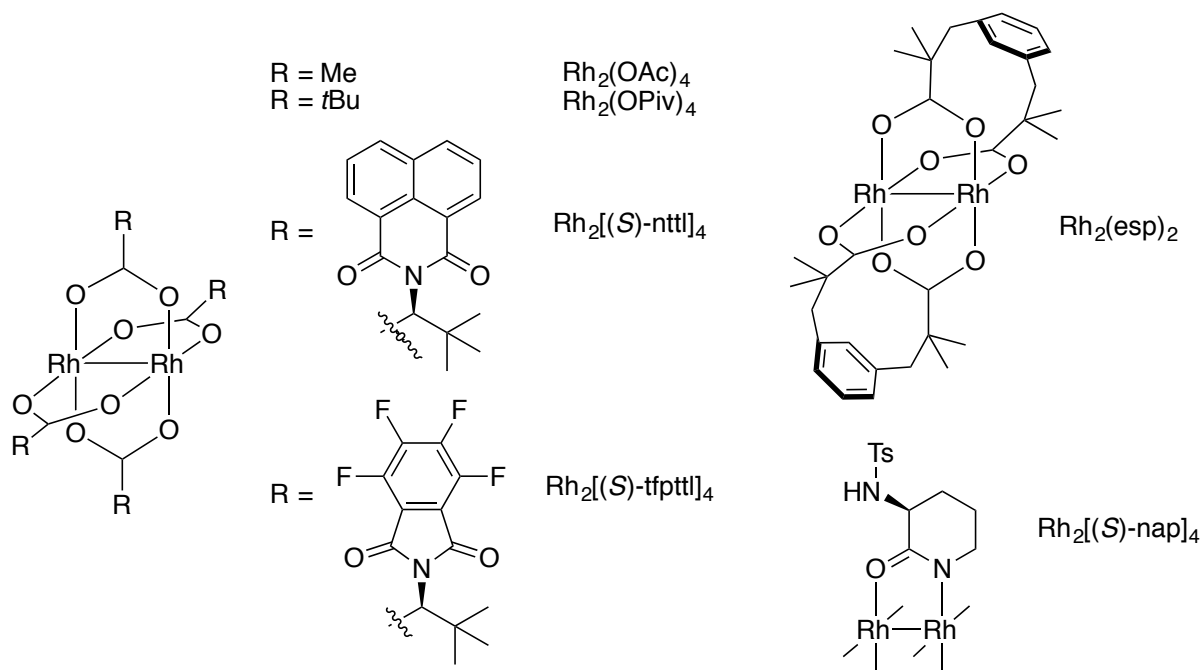


Figure 7. Structures de dimères de rhodium utilisés dans l'amination de liens C-H intramolécule à partir de sulfamates primaires

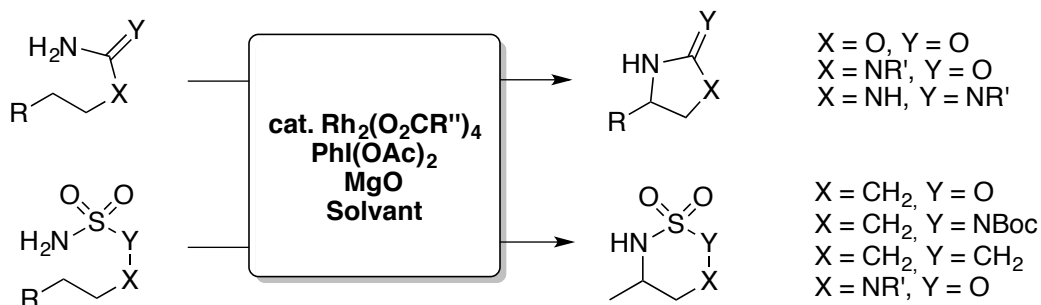
En comparant les produits cycliques obtenus à partir des composés carbamates et sulfamates, on constate que la taille du cycle azoté généré est différente. En effet, les carbamates forment préférentiellement des cycles à cinq chaînons, les oxazolidinones, alors que les sulfamates (et les composés sulfonés en général) donnent des cycles à six chaînons, les oxathiazinanes. La raison à cela est géométrique : les liaisons S-O et S-N sont assez longues (1.58 Å) et l'angle O-S(O₂)-N mesure 103 ° pour un sulfamate primaire. Ces caractéristiques sont très proches de celles de l'hétérocycle correspondant.⁵⁸ D'autres hétérocycles peuvent également être formés en utilisant la méthodologie de Du Bois (dérivé aminé primaire en présence d'une source d'iode hypervalent et d'un catalyseur dimère de rhodium), comme cela est illustré sur le schéma 7.^{57,63,58,60,64,65}

⁶³ Kim, M.; Mulcahy, J. V.; Espino, C. G.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073.

⁶⁴ Kurokawa, T.; Kim, M.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777.

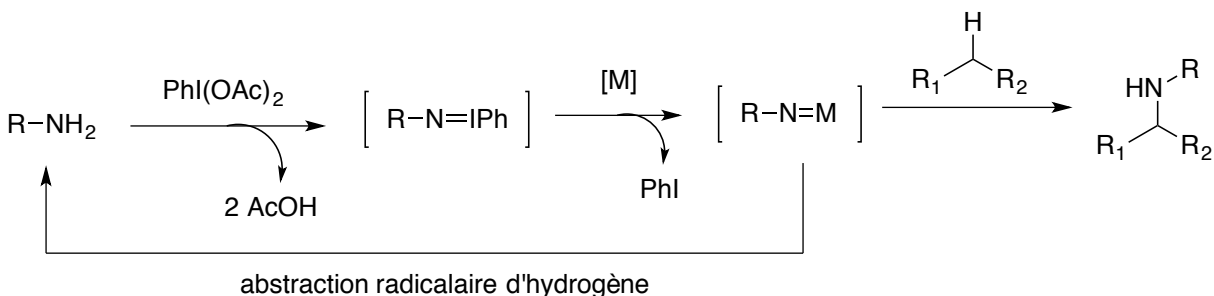
⁶⁵ Olson, D. E.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11248.

Schéma 7. Hétérocycles accessibles par la méthode d'amination intramoléculaire de Du Bois



La méthodologie développée par Du Bois mérite qu'on s'attarde quelque peu sur son fonctionnement et ses applications car c'est celle qui a été la plus largement utilisée parmi les méthodologies intramoléculaires disponibles. Comme cela a été mentionné, le précurseur de nitrène, l'iminoiodinane est généré *in situ* (bien qu'il n'ait jamais été observé) et permet ensuite la formation du nitrène de rhodium, suivi de son insertion dans un lien C-H (Schéma 8). Il est important de noter qu'une fois le nitrène de rhodium formé, celui-ci, pouvant se trouver dans l'état triplet ou singulet, peut soit s'insérer dans un lien C-H, soit faire l'abstraction radicalaire d'un hydrogène et donc donner le produit de départ. L'utilisation d'un léger excès d'oxydant permet donc d'obtenir de meilleures conversions. Cependant, lors de la formation de l'iminoiodinane, deux équivalents d'acide acétique sont formés, c'est pourquoi un peu plus de deux équivalents de base MgO sont nécessaires au bon fonctionnement de la réaction.

Schéma 8. Fonctionnement du système réactionnel de Du Bois



En ce qui concerne l'étendue réactionnelle de la transformation, elle s'étend aux liens C-H que l'on qualifie d'activés, c'est-à-dire les liens possédant en α une fonctionnalité ou une

insaturation quelconques permettant la diminution de l'énergie de liaison C-H. Il s'agit, en général de liens C-H benzyliques, allyliques, propargyliques, ou α à un atome d'oxygène. De meilleurs rendements sont obtenus pour les liens C-H tertiaires comparativement aux liens C-H secondaires; la méthodologie étant peu efficace pour les liens primaires (Figure 8).

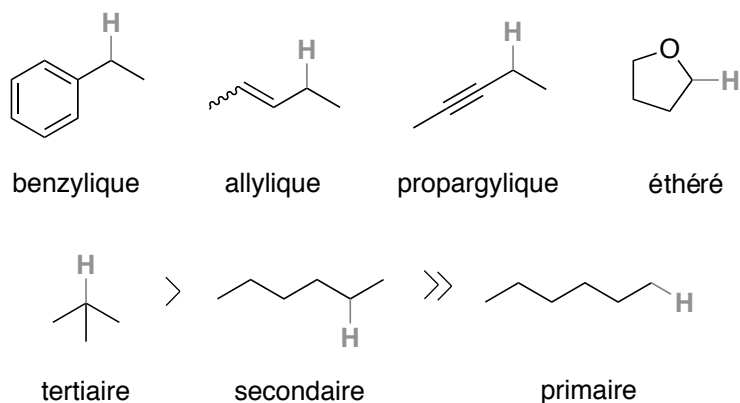


Figure 8. Types de liens C-H réagissant de manière satisfaisante dans les conditions réactionnelles d'amination intramoléculaire de Du Bois

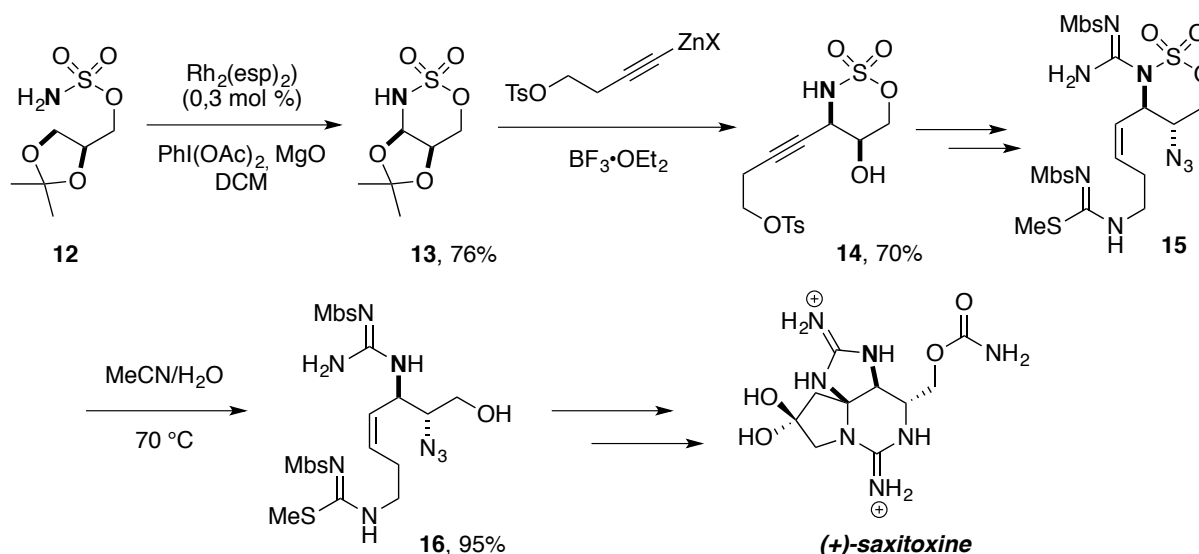
Du point de vue de la sélectivité, les liens C-H activés sont plus réactifs que leurs homologues non-activés. Cependant, contrairement à l'amination intermoléculaire, la sélectivité de la transformation intramoléculaire est généralement dictée par les facteurs géométriques évoqués plus tôt (longueurs des liaisons, angles).

Bien qu'il soit très aisé de comprendre l'utilité synthétique des transferts de nitrenes intermoléculaires, l'intérêt de l'amination intramoléculaire peut sembler moins évident. Les hétérocycles formés lors de cette dernière peuvent eux-mêmes constituer un intérêt en chimie médicinale⁶⁶ ou en synthèse totale⁶⁷ ou bien ils peuvent servir de précurseurs pour d'autres

⁶⁶ Pour des exemples d'applications de la méthode de Du Bois sur les sucres et iminosucres, voir : a) Toumieux, S.; Compain, P.; Martin, O. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4731 ; b) Toumieux, S.; Compain, P.; Martin, O. R.; Selkti, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4493 ; c) Morin, M. S. T.; Toumieux, S.; Compain, P.; Peyrat, S.; Kalinowska-Tluscik, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8531 ; d) Toumieux, S.; Compain, P.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2155.

réactions de fonctionnalisation.^{58,65,64} Le sulfamate cyclique peut être ouvert par l'attaque d'un nucléophile (eau, *O*-nucléophiles, azotures), générant ainsi une chaîne fonctionnalisée en positions 1 et 3. De plus, lorsque le substrat choisi possède un oxygène α au lien C-H qui est aminé, un éther d'hémiaminal est formé, constituant un excellent précurseur d'iminium.⁶⁸ Cette stratégie de fonctionnalisation a été appliquée avec succès dans la synthèse de la (+)-saxitoxine par le groupe de Du Bois (Schéma 9).⁶⁹

Schéma 9. Application de la stratégie d'amination de sulfamates dans la synthèse de (+)-saxitoxine



⁶⁷ Pour des exemples d'applications de la méthodologie de Du Bois dans des synthèses totales de molécules complexes, voir : a) Wehn, P. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950 ; b) Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510 ; c) Huang, H.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1991 ; d) Parker, K. A.; Chang, W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3891 ; e) Conrad, R. M.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5465 ; f) Narina, S. V.; Kumar, T. S.; George, S.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 65 ; g) Yakura, T.; Sato, S.; Yoshimoto, Y. *Chem. & Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1284 ; h) Mulcahy, J. V.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12630 ; i) Tanino, T.; Ichikawa, S.; Shiro, M.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1366 ; j) Takahashi, K.; Yamaguchi, D.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1644 ; k) Diethelm, S.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6084.

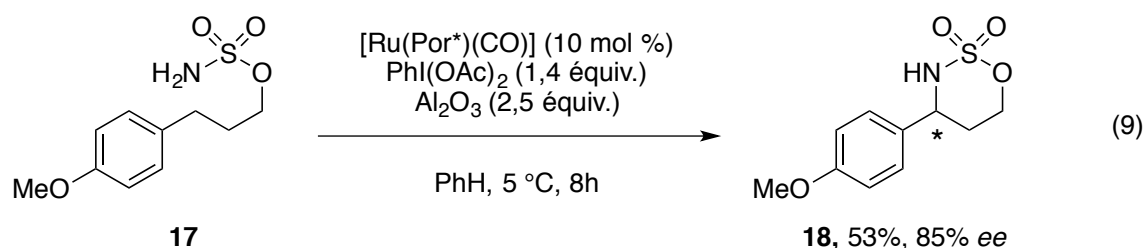
⁶⁸ Fleming, J. J.; Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2028.

⁶⁹ a) Fleming, J. J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3926 ; b) Fleming, J. J.; McReynolds, M. D.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9964.

Dans le cas de certains sulfamates, il est possible d'effectuer des couplages catalysés par des complexes de nickel.⁷⁰

Sans compter les méthodologies développées pour la réaction d'amination de liens C-H intermoléculaire,⁴⁵ il va sans dire que la méthodologie d'amination intramoléculaire de Du Bois a initié un regain d'intérêt certain pour la chimie des nitrènes métalliques dans les années 2000. Ces avancées se sont faites en parallèle avec le développement de nouveaux dimères de rhodium et la compréhension du mécanisme de la transformation.

D'autres complexes métalliques ont été utilisés pour catalyser l'amination de liens C-H. Comme évoqué ci-haut, le groupe de Che a beaucoup contribué au domaine de l'amination de liens C-H ainsi qu'à celui de l'aziridination d'alcènes. Ce groupe de recherche a décrit l'amination intramoléculaire de sulfamates catalysée par des porphyrines de ruthénium (utilisant son protocole de génération *in situ* des iminoiodinanes), dont certaines sont chirales (Équation 9).^{71,72} Une méthodologie énantiosélective a également été développée avec des catalyseurs de type salen de manganèse.⁷³ D'autre part, quelques sulfamates ont pu être cyclisés par l'utilisation d'un catalyseur de fer portant deux ligands de type terpyridine.⁷⁴



⁷⁰ Wehn, P. M.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4685.

⁷¹ Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3465.

⁷² Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Huang, J. S.; Che, C. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3610.

⁷³ Zhang, J.; Hong Chan, P. W.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5403.

⁷⁴ Liu, P.; Wong, E. L.; Yuen, A. W.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3275.

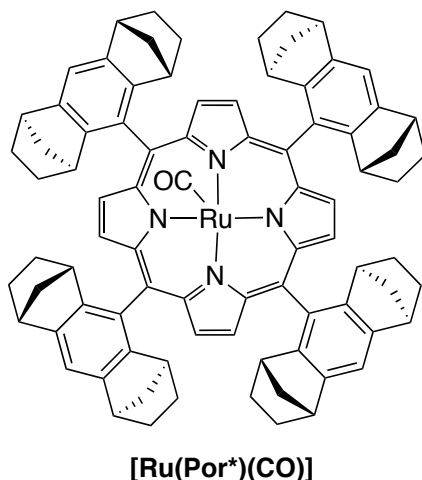


Figure 9. Structure de la porphyrine chirale de ruthénium [Ru(Por*)(CO)] de Che

Deux autres méthodologies d'amination intramoléculaire énantiosélective de sulfamates primaires ont été mises au point par Blakey et ses collaborateurs, utilisant un catalyseur de ruthénium portant soit un ligand pyridine bis(oxazoline),⁷⁵ soit des ligands 2,6-bis(imino)pyridyles.⁷⁶

D'autres métaux, moins dispendieux que le ruthénium et le rhodium ont été utilisés pour effectuer la transformation intramoléculaire, reposant sur la formation *in situ* d'un intermédiaire iminoiodinane. Notamment, des catalyseurs de cuivre possédant des ligands de type diimine ont été utilisés conjointement avec de l'iodosobenzène, pour la cyclisation de carbamates et sulfamates primaires.⁷⁷ Les rendements obtenus sont assez médiocres comparativement à ceux de la méthode de Du Bois. Il nous paraît important de souligner le fait que les complexes de cuivre ont peu été utilisés dans les réactions intramoléculaires ; cependant, il existe quelques exemples d'amination intermoléculaire et davantage de méthodologies d'aziridination d'alcènes intermoléculaire.^{45,78}

⁷⁵ Milczek, E.; Boudet, N.; Blakey, S. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6825.

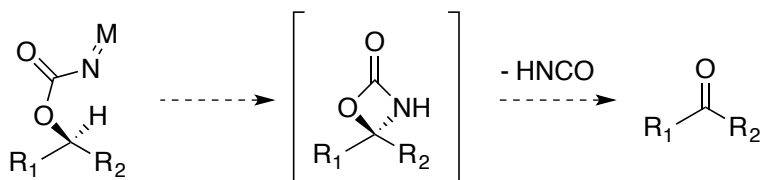
⁷⁶ Blakey, S. B.; L. Bon, J. *Heterocycles* **2012**, *84*, 1313.

⁷⁷ Barman, D. N.; Nicholas, K. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 908.

⁷⁸ Pour des exemples récents d'amination de liens C-H et d'aziridination intermoléculaires utilisant des complexes de cuivre, voir : a) Arenas, I.; Fuentes, M. A.; Alvarez, E.; Diaz, Y.; Caballero, A.; Castillon, S.; Perez, P. J. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 3991 ; b) Bagchi, V.;

Les travaux de He et ses collègues, utilisant des complexes d'argent, sont dignes de mention car ils ont permis certaines applications en synthèse totale de molécules naturelles. Un catalyseur dimère d'argent permet la cyclisation de carbamates et de sulfamates primaires en présence de diacétyiodobenzène, dans de bons rendements et de manière stéréospécifique.⁷⁹ Un catalyseur d'argent possédant des ligands de type phénanthroline a été utilisé avec succès pour l'amination intramoléculaire de quelques carbamates primaires et plus largement pour l'amination intermoléculaire d'alcane en présence de (*p*-nitrosulfonylimino)-phényliodinane $\text{PhI}=\text{NNs}$.⁸⁰ C'est cette méthodologie qui a permis la synthèse totale de deux produits naturels, très proches en structure : l'isothiocyanate et l'isonitrile de (-)-*N*-méthylwelwitindolinone C (Schéma 11).^{81,82} Le rendement originel modeste (33%) a pu être augmenté de manière significative (60%) par le remplacement de l'hydrogène α à l'oxygène du carbamate par un deutérium. Cette manipulation empêche l'insertion du nitrène métallique dans le lien C-H correspondant, suivie de l'oxydation pour donner la cétone correspondante. Ce sous-produit est souvent observé dans les réactions d'amination de composés carbamates dérivés d'alcools secondaires (Schéma 10).⁸³

Schéma 10. Mécanisme supposé de formation de la cétone à partir d'un carbamate dérivé d'alcool secondaire



Paraskevopoulou, P.; Das, P.; Chi, L.; Wang, Q.; Choudhury, A.; Mathieson, J. S.; Cronin, L.; Pardue, D. B.; Cundari, T. R.; Mitrikas, G.; Sanakis, Y.; Stavropoulos, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11362.

⁷⁹ Cui, Y.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4210.

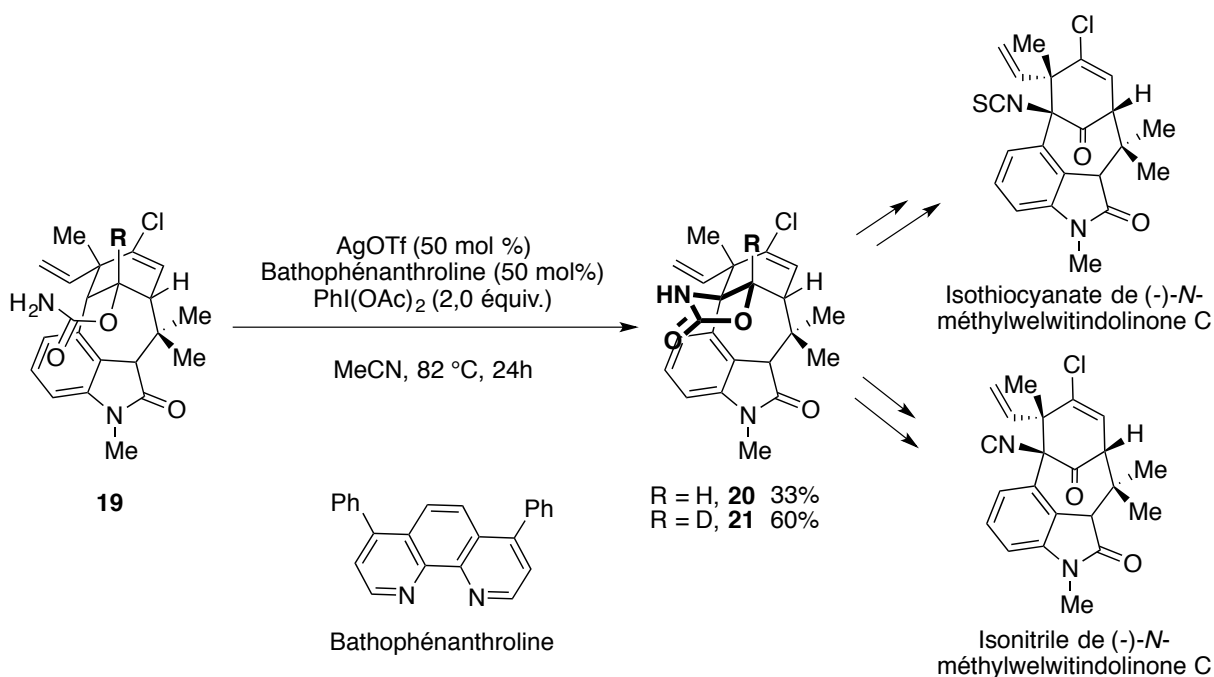
⁸⁰ Li, Z.; Capretto, D. A.; Rahaman, R.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5184.

⁸¹ Hutters, A. D.; Quasdorf, K. W.; Styduhar, E. D.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15797.

⁸² Quasdorf, K. W.; Hutters, A. D.; Lodewyk, M. W.; Tantillo, D. J.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1396.

⁸³ C. G. Espino (2004). *C-H Amination Reactions for Organic Synthesis : Discovery, Scope and Mechanism* (PhD Thesis). Stanford University.

Schéma 11. Application de la méthodologie d'amination intramoléculaire de He dans la synthèse totale de dérivés de la welwitindolinone C



Les complexes d'argent sont aussi capables de catalyser les réactions d'aziridination d'alcènes intermoléculaires.^{84,85,86} Le groupe de Schomaker a fait la découverte de complexes d'argent, générés in situ, qui, selon la stoechiométrie métal : ligand, permettent d'effectuer de manière chimiosélective, soit l'aziridination, soit l'amination de liens C-H de substrats carbamates homoalléniques.⁸⁷ En effet, les natures de l'anion, du ligand et la stoechiométrie Ag : ligand permettent de faire varier la géométrie de coordination autour du métal et donc de modifier l'activité catalytique du catalyseur. Si le ratio Ag : ligand tourne autour de 1 : 1, l'équilibre est en faveur de l'espèce Ag(phen)(OTf) et c'est l'aziridination qui est très clairement favorisée.

⁸⁴ Cui, Y.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16202.

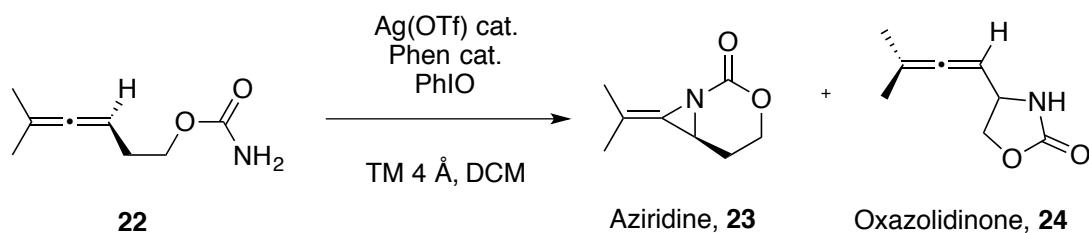
⁸⁵ Rigoli, J. W.; Weatherly, C. D.; Vo, B. T.; Neale, S.; Meis, A. R.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 290.

⁸⁶ Pour des revues sur les réactions de transfert de nitrènes catalysées par des complexes d'argent : a) Li, Z.; He, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4313 ; b) Scamp, R. J.; Rigoli, J. W.; Schomaker, J. M. *Pure Appl. Chem.* **2014**, *86*, 381.

⁸⁷ Rigoli, J. W.; Weatherly, C. D.; Alderson, J. M.; Vo, B. T.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17238.

En revanche, quand ce ratio est autour de 1 : 2, c'est l'espèce $\text{Ag}(\text{phen})_2(\text{OTf})$ qui domine, et alors l'amination de liens C-H est favorisée (Tableau 2). Il semblerait donc que l'encombrement stérique du site métallique défavorise la réaction d'aziridination et promeuve donc l'amination de liens C-H. Cette stratégie s'avère aussi très efficace pour les substrats carbamates homoallyliques. Dans le même ordre d'idée, ce groupe a développé des conditions réactionnelles permettant une certaine sélectivité de l'insertion intramoléculaire dans des liens C-H non chimiquement équivalents.⁸⁸

Tableau 2. Système chimiosélectif de Schomaker utilisant des complexes d'argent : phénanthroline pour l'aziridination ou l'amination de substrats carbamates homoallyliques



Entrée	$\text{Ag}(\text{OTf})$: Phen (mol %) (mol %)	Ratio 23 : 24 (Rendement) (Rendement)
1	1,0 : 1,25 (20 mol %) (25 mol %)	20 : 1 (79%) (<4%)
2	1,0 : 3,0 (10 mol %) (30 mol %)	0 : 100 (0%) (81%)

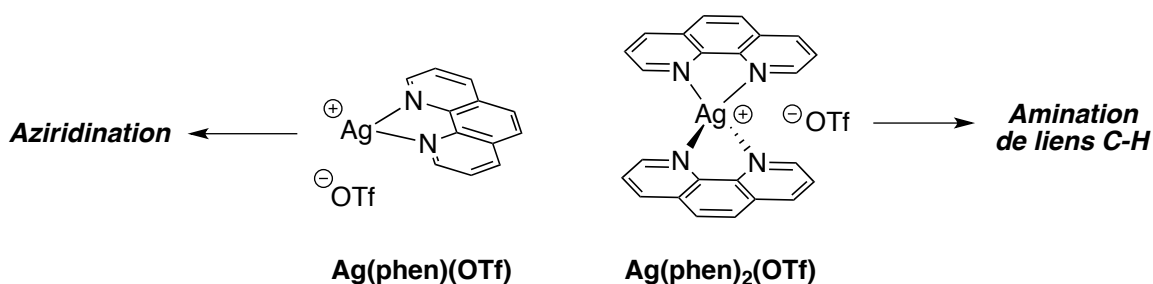
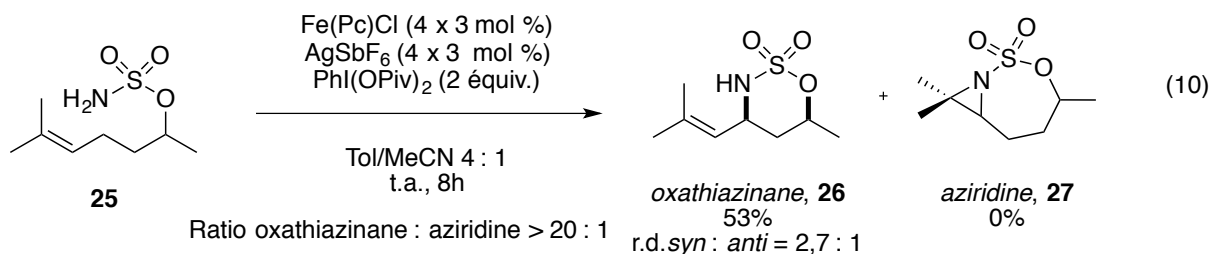


Figure 10. Espèces catalytiques proposées pour l'amination et l'aziridination intramoléculaire

⁸⁸ Alderson, J. M.; Phelps, A. M.; Scamp, R. J.; Dolan, N. S.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16720.

Des méthodologies utilisant des complexes d'or ont été développées par le groupe de He pour l'aziridination d'alcènes et l'amination de liens C-H aromatiques et benzyliques.⁸⁹ Cependant, ces méthodes n'ont été développées que pour des procédés intermoléculaires.

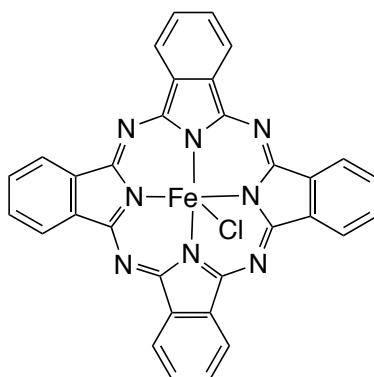
Depuis le milieu des années 2000, il existe plusieurs méthodes utilisant des complexes de fer comme catalyseurs pour l'amination de liens C(sp³)-H mais également C(sp²)-H. Certaines méthodes, se rapprochant des protocoles des premiers temps de l'amination de liens C(sp³)-H, font l'utilisation de phtalocyanines de fer. Notamment, le groupe de Zhou a développé des méthodes d'aziridination et d'amination intermoléculaires, utilisant un réactif iminoiodinane.⁹⁰ Plus récemment, le groupe de White a publié l'amination chimiosélective intramoléculaire de liens C-H allyliques, à partir de sulfamates primaires bishomoallyliques.⁹¹ Le système développé fait intervenir un chlorure de phtalocyanine de fer (III) en combinaison avec l'hexafluoroantimoniate d'argent AgSbF₆, le tout en quantité catalytique (Équation 10). La réaction semble être très sélective pour l'amination de liens C-H allyliques par rapport aux autres liens C-H. Nous reviendrons sur cette méthodologie dans le chapitre 4, consacré au développement d'une méthodologie d'amination intramoléculaire catalysée par des complexes de fer à partir de *N*-sulfonyloxycarbamates.



⁸⁹ a) Li, Z.; Ding, X.; He, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5876 ; b) Li, Z.; Capretto, D. A.; Rahaman, R. O.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12058.

⁹⁰ Yan, S.-Y.; Wang, Y.; Shu, Y.-J.; Liu, H.-H.; Zhou, X.-G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *248*, 148.

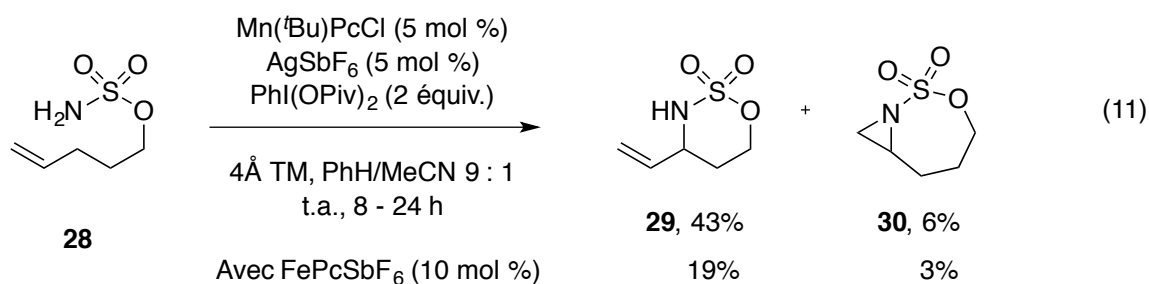
⁹¹ Paradine, S. M.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2036.



Fe^{III}(Pc)Cl

Figure 11. Structure du chlorure de phtalocyanine de fer (III)

Très récemment et dans la même veine, ce même groupe a rapporté l'utilisation d'une phtalocyanine de manganèse pour la catalyse de l'amination de liens C(sp³)-H intramoléculaire de sulfamates.⁹² Comparé au système utilisant la phtalocyanine de fer(III), ce système est extrêmement chimiosélectif (amination *versus* aziridination) mais possède toutefois une réactivité bien supérieure (Équation 11). Les conditions développées permettent notamment l'amination de liens C-H tertiaires, secondaires et même primaires dans de bons rendements et sont tolérantes de plusieurs fonctionnalités.



⁹² Paradine, S. M.; Griffin, J. R.; Zhao, J.; Petronico, A. L.; Miller, S. M.; White, M. C. *Nat. Chem.* **2015**, 7, 987.

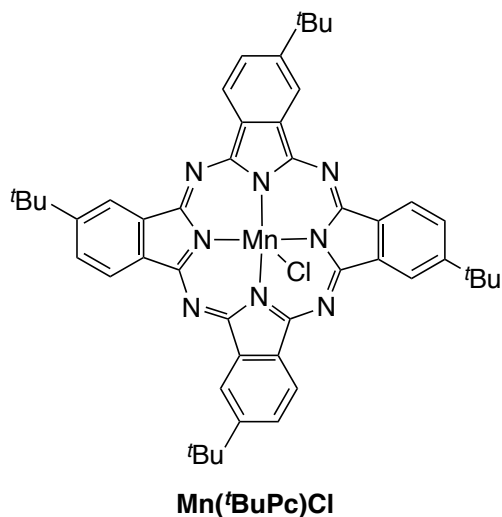
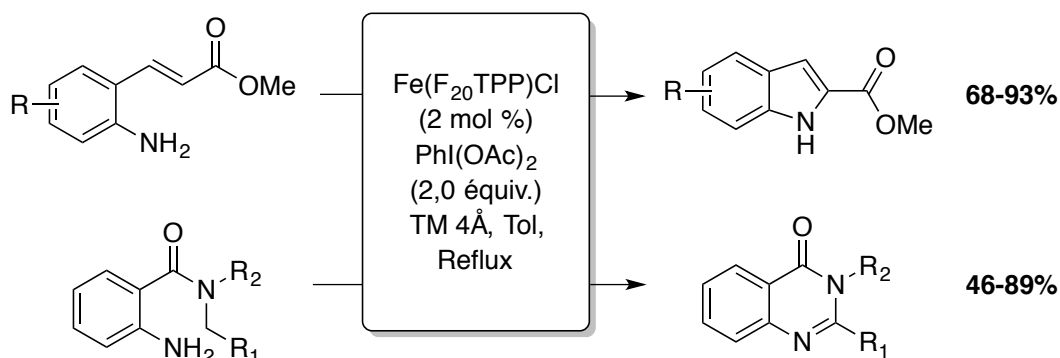


Figure 12. Structure de la phtalocyanine Mn(^tBuPc)Cl

Très récemment, le groupe de Che a montré l'efficacité d'une porphyrine de fer perfluorée Fe(F₂₀TPP)Cl pour l'amination d'arylamines de manière intramoléculaire de liens C(sp²)-H et C(sp³)-H.⁹³ Ce système catalytique, en présence de PhI(OAc)₂, donne accès dans de bons rendements à des hétérocycles fusionnés de type benzimidazole et quinazolone (Schéma 12).

Schéma 12. Formation de benzimidazoles et de quinazolones par amination intramoléculaire d'arylamines catalysée par la porphyrine Fe(F₂₀TPP)Cl



⁹³ Liu, Y.; Chen, G. Q.; Tse, C. W.; Guan, X.; Xu, Z. J.; Huang, J. S.; Che, C. M. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 100.

Les porphyrines et les phtalocyanines sont des ligands de type *hème*, nom provenant des cofacteurs de plusieurs protéines comme l'hémoglobine, la myoglobine et les cytochromes possédant des structures de métalloporphyrines.

Or, des complexes de fer, n'étant pas de type hème ont récemment montré une réactivité en faveur de l'amination de liens C-H. En 2008, le groupe de Che a rapporté l'utilisation d'un catalyseur de fer portant deux ligands de type terpyridine dans des réactions d'époxydation et d'aziridination d'alcènes ainsi que dans l'amination de liens C-H benzyliques pour quelques substrats sulfamates de manière intramoléculaire (Figure 12).⁹⁴ En 2013, ce même groupe a développé plusieurs méthodologies intra- et intermoléculaires d'amination de liens C-H, à partir de sulfamates, catalysées par le même sel de fer portant un ligand pentadentate, nommé quinquepyridine (Figure 12).²³

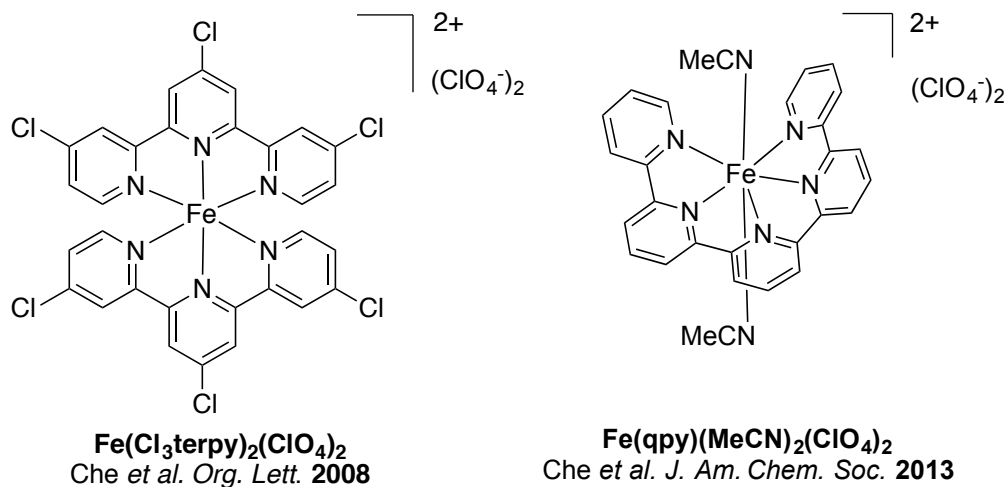


Figure 13. Structures des catalyseurs de fer non-hèmes développés par le groupe de Che pour l'amination de liens C-H

⁹⁴ Liu, P.; Wong, E. L.; Yuen, A. W.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3275.

Deux revues récentes décrivent les travaux effectués sur la catalyse des réactions d'amination de liens C-H⁹⁵ et de manière plus générale des réactions de transfert et d'insertion d'atomes⁹⁶ par des complexes de fer. Nous reviendrons sur certains de ces travaux dans le chapitre 4 de cette thèse.

1. 2. c. Les azotures en tant que précurseurs de nitrènes

Les azotures sont les premiers précurseurs de nitrènes libres à avoir été identifiés et utilisés en synthèse, cependant, cela ne fait que quelques années qu'ils sont redevenus populaires dans le domaine de la catalyse métallique de l'amination de liens C-H. L'utilisation d'un catalyseur métallique permet de contrôler la réactivité des nitrènes formés et la sélectivité de leurs transformations, tout en empêchant leur décomposition.³⁹ Depuis la découverte de réactions intermoléculaires d'aziridination et d'amination de liens C-H allyliques, stoechiométriques en complexes de cuivre, par Kwart et Khan en 1967,⁹⁷ plusieurs méthodologies d'amination utilisant des azotures de natures électroniques variées ont vu le jour. Durant la fin des années 1990 et le début des années 2000, le groupe de Cenini a développé des méthodologies intermoléculaires d'amination de liens C-H allyliques et benzyliques, à partir de réactifs sulfonyl- ou arylazotures, catalysées par des métalloporphyrines (Co et Ru).⁹⁸ Il est intéressant de noter que beaucoup de catalyseurs qui ont été développés pour les réactions impliquant des espèces nitrènes sont des métalloporphyrines; une revue récente résume toutes les avancées

⁹⁵ Zhang, L.; Deng, L. *Chin. Sci. Bull.* **2012**, *57*, 2352.

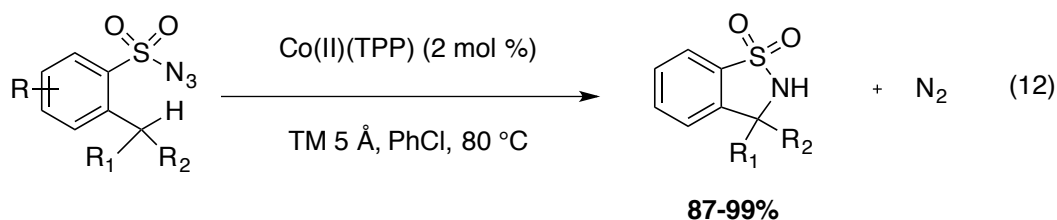
⁹⁶ Chow, T. W.-S.; Chen, G.-Q.; Liu, Y.; Zhou, C.-Y.; Che, C.-M. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*.

⁹⁷ Kwart, H.; Khan, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951.

⁹⁸ a) Cenini, S.; Tollari, S.; Penoni, A.; Cereda, C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *137*, 135 ; b) Cenini, S.; Gallo, E.; Penoni, A.; Ragaini, F.; Tollari, S. *Chem. Commun.* **2000**, 2265 ; c) Ragaini, F.; Penoni, A.; Gallo, E.; Tollari, S.; Li Gotti, C.; Lapadula, M.; Mangioni, E.; Cenini, S. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 249.

faites dans ce domaine jusqu'à l'année 2009.⁹⁹ D'ailleurs, certains intermédiaires bis(imido) ont pu être isolés et caractérisés.¹⁰⁰

Les premières réactions intramoléculaires d'amination ont été mises en œuvre par le groupe de Zhang à partir d'azotures de sulfonyle aromatiques et sont catalysées par une porphyrine de cobalt (II) (Équation 12).¹⁰¹ La cyclisation de dérivés azotures de phosphoryle a également été catalysée par une porphyrine de cobalt, donnant les hétérocycles à six et sept chaînons.¹⁰²



Le groupe de Zhang a énormément contribué au domaine de l'amination de liens C(sp³)-H. Plusieurs méthodologies intra- et intermoléculaires ont été développées par son laboratoire, autour des catalyseurs porphyrines de cobalt et de précurseurs azotures.¹⁰³ Notamment, une réaction de cyclisation d'azotures de sulfamoyle, catalysée par une porphyrine de cobalt complexe, Co(**P1**), portant des fonctions amides, a été rapportée. Elle permet l'amination très efficace, de manière chimiosélective de liens C-H benzyliques, aliphatiques non activés,¹⁰⁴ allyliques¹⁰⁵ et propargyliques.¹⁰⁶ Les sulfonamides cycliques formés sont des précurseurs de

⁹⁹ Fantauzzi, S.; Caselli, A.; Gallo, E. *Dalton Trans.* **2009**, 5434.

¹⁰⁰ Fantauzzi, S.; Gallo, E.; Caselli, A.; Ragaini, F.; Casati, N.; Macchi, P.; Cenini, S. *Chem. Commun.* **2009**, 3952.

¹⁰¹ Ruppel, J. V.; Kamble, R. M.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4889.

¹⁰² Lu, H.; Tao, J.; Jones, J. E.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1248.

¹⁰³ Lu, H.; Subbarayan, V.; Tao, J.; Zhang, X. P. *Organometallics* **2010**, 29, 389.

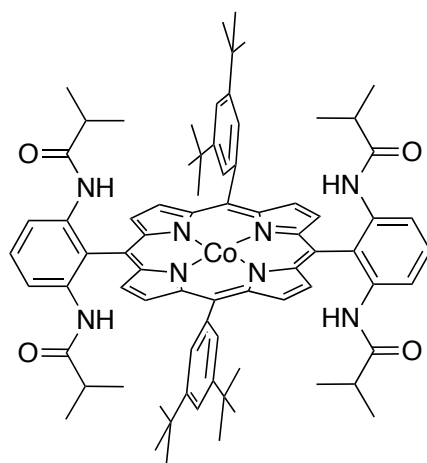
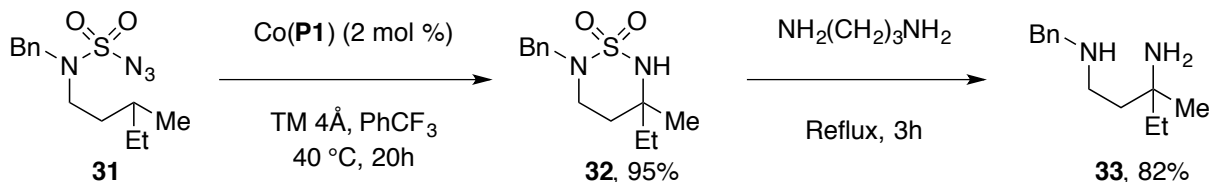
¹⁰⁴ Lu, H.; Jiang, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 10192.

¹⁰⁵ Lu, H.; Jiang, H.; Hu, Y.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 2361.

¹⁰⁶ Lu, H.; Li, C.; Jiang, H.; Lizardi, C. L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7028.

choix pour la synthèse de composés 1,3-diamines. Il est possible de générer ces dernières dans des conditions douces, par transamination (Schéma 13).

Schéma 13. Synthèse de 1,3-diamines par amination intramoléculaire d'azotures de sulfamoyle suivie de l'ouverture des sulfamides cycliques correspondants



Co(P1)

Figure 14. Structure de la porphyrine de cobalt (II) Co(P1) développée par le groupe de Zhang

Toujours en utilisant des métalloporphyrines, d'autres groupes de recherche ont contribué à élargir le spectre d'applications des azotures comme précurseurs de nitrènes pour l'amination de liens C-H. Les groupes de Gallo et de Che ont rapporté l'utilisation de porphyrines de

ruthénium pour la synthèse d'hétérocycles phénanthridines¹⁰⁷ et de phosphoramidates cycliques¹⁰⁸ respectivement.

Très récemment, l'utilisation d'azotures a permis une avancée remarquable dans le domaine de l'amination catalysée par des enzymes génétiquement modifiées. Le groupe de Arnold a montré que certaines enzymes naturelles cytochromes P450 manifestaient une activité catalytique accrue pour l'amination de liens C-H si elles subissaient des mutations judicieusement choisies de leur site actif.¹⁰⁹ Un azoture de sulfonyle aromatique a été cyclisé *in vitro* avec 73% de rendement dans des conditions anaérobiques et réductrices. L'activité de ces enzymes demeure bonne *in vivo* et les produits sont obtenus avec des excès énantiomères pouvant aller jusqu'à 89%. Le groupe de Fasan a réalisé des études similaires, pour la cyclisation d'azotures de sulfamoyle aromatiques^{110,111} et de carbamoyle¹¹² par amination de liens C(sp³)-H.

Dans une perspective bien différente, des catalyseurs de type non-hème synthétiques ont été développés pour la transformation de liens C-H en liens C-N. Le groupe de Driver a montré l'efficacité de plusieurs complexes métalliques, impliquant des métaux différents, dans la cyclisation d'azotures aromatiques : un dimère d'iridium (I) [Ir(cod)(OMe)]₂,¹¹³ un dimère de rhodium (II) Rh₂(esp)₂¹¹⁴ et un complexe de fer FeBr₂.¹¹⁵ Très récemment, le groupe de recherche de Betley a montré le potentiel des complexes dipyrrométhène de fer¹¹⁶ pour la

¹⁰⁷ Intriери, D.; Mariani, M.; Caselli, A.; Ragaini, F.; Gallo, E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10487.

¹⁰⁸ Xiao, W.; Wei, J.; Zhou, C. Y.; Che, C. M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4619.

¹⁰⁹ McIntosh, J. A.; Coelho, P. S.; Farwell, C. C.; Wang, Z. J.; Lewis, J. C.; Brown, T. R.; Arnold, F. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9309.

¹¹⁰ Singh, R.; Bordeaux, M.; Fasan, R. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 546.

¹¹¹ Bordeaux, M.; Singh, R.; Fasan, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 5697.

¹¹² Singh, R.; Kolev, J. N.; Sutura, P. A.; Fasan, R. *ACS Catal.* **2015**, 1685.

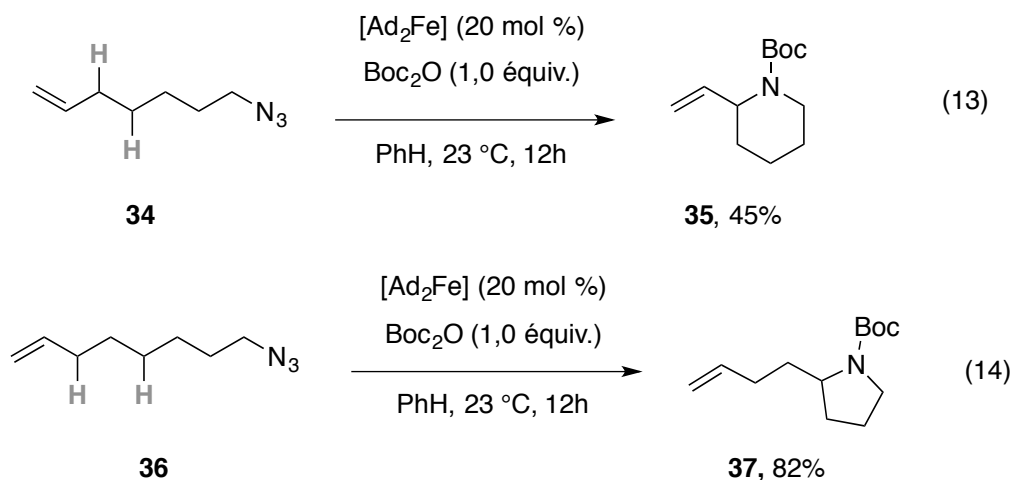
¹¹³ Sun, K.; Sachwani, R.; Richert, K. J.; Driver, T. G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3598.

¹¹⁴ Nguyen, Q.; Sun, K.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7262.

¹¹⁵ Nguyen, Q.; Nguyen, T.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 620.

¹¹⁶ King, E. R.; Betley, T. A. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2361.

catalyse de réactions d'amination intra-¹¹⁷ et intermoléculaires^{118,119} de liens C-H et d'aziridination d'oléfines,¹¹⁹ à partir d'azotures d'alkyle. En version intramoléculaire, ce complexe de fer permet de générer des hétérocycles azotés à cinq chaînons, principalement des pyrrolidines substituées. Cependant, une quantité stoechiométrique de di-tert-butylidicarbonate doit être utilisée afin d'assurer la protection de la fonction amine après formation de l'hétérocycle, pour que celle-ci ne vienne pas inhiber le catalyseur. Il faut noter que la charge catalytique (20 mol %) est assez importante comparée à celle des autres méthodologies décrites dans ce chapitre. La réaction s'effectue efficacement avec des liens C-H benzyliques, allyliques, ou α à un atome d'oxygène. Elle est aussi possible avec des liens non-activés mais les rendements chutent lorsqu'on passe de liens tertiaires à des liens secondaires et primaires. La chimiosélectivité découlant de cette différence de réactivité a été utilisée pour la synthèse d'hétérocycles azotés à six chaînons (Équations 13 et 14).¹¹⁷



¹¹⁷ Hennessy, E. T.; Betley, T. A. *Science* **2013**, *340*, 591.

¹¹⁸ King, E. R.; Hennessy, E. T.; Betley, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4917.

¹¹⁹ Hennessy, E. T.; Liu, R. Y.; Iovan, D. A.; Duncan, R. A.; Betley, T. A. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1526.

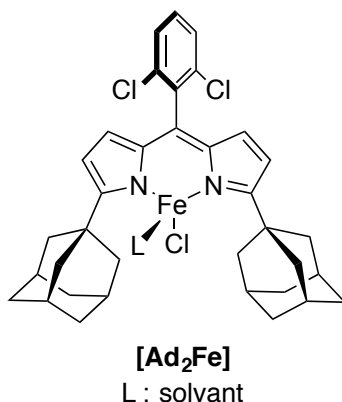


Figure 15. Structure du complexe dipyrrométhène de fer de Betley

Peu de méthodes d'amination stéréosélective ont été développées à partir des azotures pour le moment. Le groupe de Katsuki a beaucoup contribué à la chimie de transfert de nitrènes énantiosélectif.¹²⁰ En version intramoléculaire, cette chimie utilise un complexe salen chiral d'iridium et permet la cyclisation d'azotures de sulfamoyle aromatique avec des excès énantiomères pouvant monter jusqu'à 99%.¹²¹

Depuis une dizaine d'années, les méthodologies d'amination à partir d'azotures divers et variés se sont multipliées. Ces précurseurs présentent plusieurs avantages : ils sont compatibles avec plusieurs métaux de transition biocompatibles et bon marché, l'utilisation d'un oxydant n'est pas nécessaire, celle d'additifs quelconques non plus et le seul sous-produit de la réaction est le diazote.

Lors de notre exposé des méthodes existantes pour l'amination de liens C-H intramoléculaire via des espèces nitrènes, nous n'avons pas évoqué les hypothèses mécanistiques et les études ayant été effectuées en vue de comprendre la réactivité des différents systèmes. Ces études, à

¹²⁰ Pour une revue sur les réactions de transfert de nitrènes asymétriques, voir : Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 117.

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

la fois expérimentales et théoriques, ont aidé et continuent d'aider à la compréhension des mécanismes et au développement de nouveaux catalyseurs.

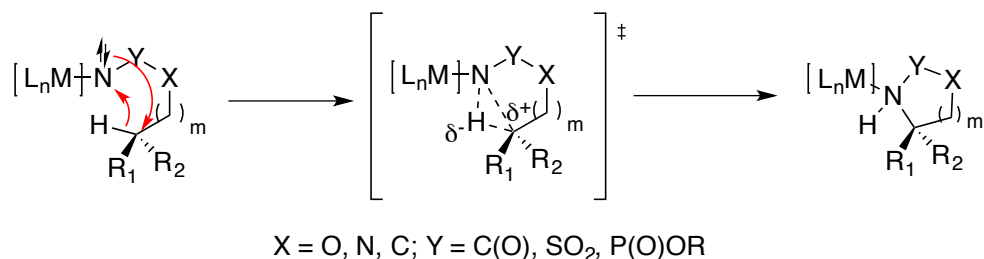
1. 2. d. Aspects mécanistiques

Pour tous les systèmes présentés dans ce chapitre, un intermédiaire nitrène a été postulé comme espèce permettant l'amination de liens C-H. Pour certains systèmes, ces espèces ont été observées par des techniques de spectrométrie de masse ou bien dans de rares cas, des complexes métalliques bis-imido extrêmement stables ont pu être isolés et entièrement caractérisés. À partir de ces espèces, en général très instables, deux chemins réactionnels sont possibles : l'insertion de l'espèce singulet dans un lien C-H de manière concertée; et l'abstraction radicalaire d'un hydrogène par l'espèce triplet suivie de la recombinaison des radicaux formés. En effet, il a été montré pour plusieurs métaux de transition que la différence d'énergie entre les espèces triplet et singulet était assez petite (entre 0,3 et 0,6 kcal/mol pour un dimère de rhodium tétraformate); l'espèce triplet ayant l'énergie la plus basse.¹² Les deux espèces réactives sont donc en équilibre, en quantité similaire dans le mélange réactionnel et la voie réactionnelle suivie dépend donc des énergies d'activation des étapes suivantes.

1. 2. d. i. Mécanisme d'insertion concertée d'un nitrène singulet dans un lien C-H

Lors des travaux pionniers sur l'amination de liens C-H impliquant des nitrènes, la communauté scientifique ne pensait pas qu'une espèce triplet était capable de réaliser cette transformation. Seule l'espèce singulet aurait été à l'origine de la substitution d'un lien C-H,⁹ selon le mécanisme décrit au schéma 14. Il a été montré, par la suite, que l'espèce triplet pouvait aussi mener à l'amination de liens C-H (voir 1. 2. d. ii.).

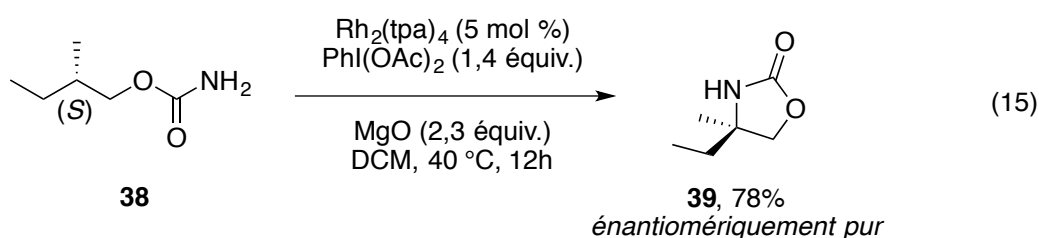
Schéma 14. Mécanisme de l'insertion concertée d'un nitrene singlet dans une liaison C-H



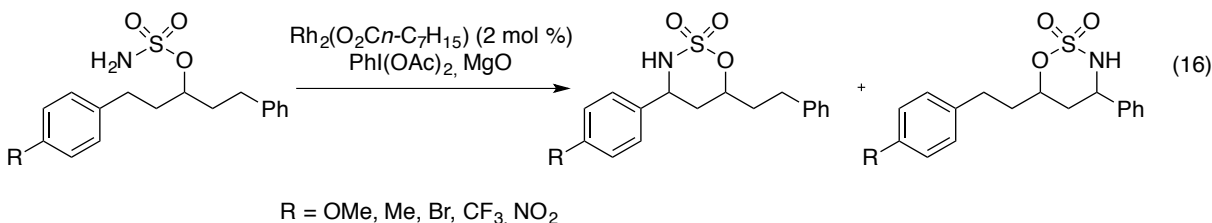
Il s'agit d'une insertion concertée, passant par un état de transition à trois centres. L'hydrogène de la liaison C-H possède un caractère d'hydrure et s'ajoute à l'azote électrophile du nitrene tandis que ce dernier attaque l'atome de carbone, développant une charge partielle positive à l'état de transition. Cette déficience électronique peut être mise en évidence par le tracé d'une courbe de Hammett. Il est aisé de voir que l'insertion, étant concertée, la transformation est stéréospécifique, c'est-à-dire qu'un substrat dont le carbone à fonctionnaliser est énantiomériquement enrichi donne un produit sans érosion de l'excès énantiomère. De plus, pour des systèmes passant par ce mécanisme, des effets isotopiques primaires normaux k_H/k_D sont observés, montrant que la liaison C-H est partiellement clivée lors de l'étape cinétiquement déterminante. Enfin, pour discerner le mécanisme d'insertion du mécanisme radicalaire, ce qu'on appelle une « horloge radicalaire », typiquement un substrat possédant un lien C-H cyclopropanique, est utilisé : si l'on observe l'ouverture du cycle, cela suggère un chemin radicalaire. En revanche, si celui-ci ne s'ouvre pas, un mécanisme d'insertion peut être invoqué.

Outre ces expériences pratiques, d'autres outils, théoriques, sont disponibles afin d'élucider des mécanismes. La théorie de la fonctionnelle de la densité est une méthode récente de chimie computationnelle permettant de faire des calculs d'énergie de structures électroniques. Cet outil permet ainsi d'étudier la viabilité de certains intermédiaires postulés et donc d'appuyer les hypothèses mécanistiques.

Le mécanisme du système développé par le groupe de Du Bois a été étudié assez précisément, aussi bien expérimentalement que de manière théorique. L'étude expérimentale a été conduite sur le système impliquant des sulfamates avec un dérivé d'iode hypervalent en présence d'un catalyseur dimère de rhodium tetracarboxylate.¹²² L'expérience permettant de vérifier l'énantiospécificité de la transformation⁵⁷ (Équation 15) n'étant pas suffisante pour invalider la voie mécanistique radicalaire, d'autres expériences ont été effectuées.



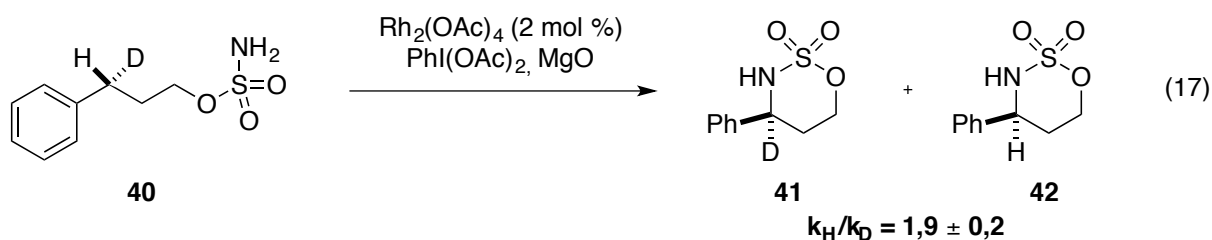
Une courbe de Hammett a été tracée pour la réaction de compétition intramoléculaire représentée à l'équation 16 : une droite de pente $\rho = -0,554$ a été obtenue, ce qui conforte le mécanisme d'insertion, avec développement d'une faible charge positive sur le carbone de la liaison à fonctionnaliser.



Un effet isotopique normal a été observé : une valeur de $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ de $1,9 \pm 0,2$ a été obtenue (Équation 17). Cette valeur concorde bien avec un mécanisme d'insertion car elle tranche avec

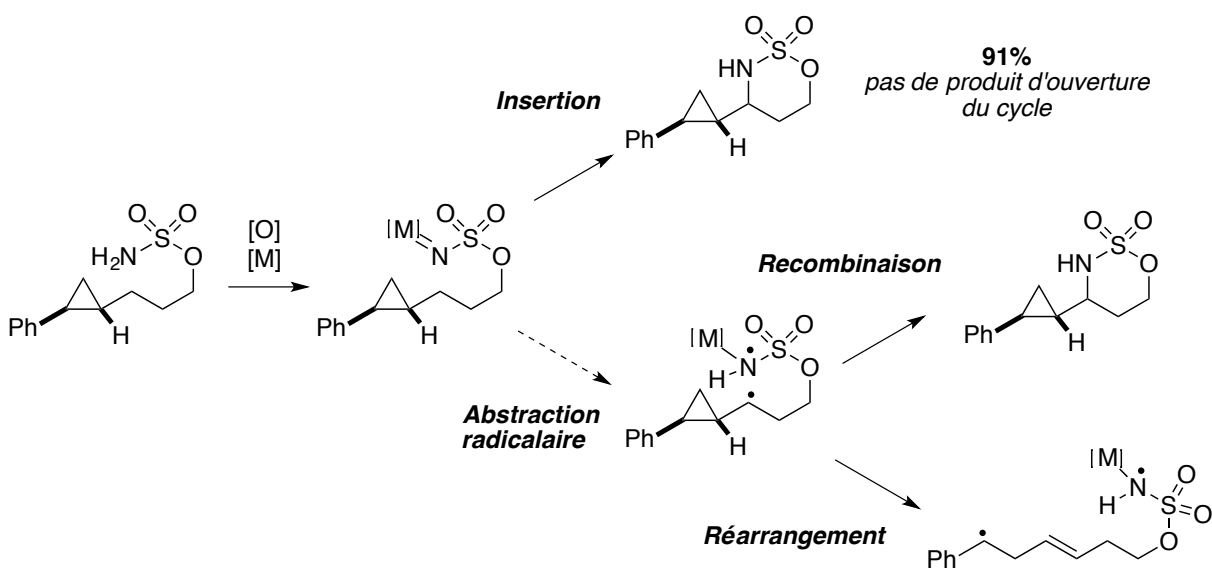
¹²² Fiori, K. W.; Espino, C. G.; Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3042.

les valeurs obtenues pour des mécanismes d'abstraction radicalaire-recombinaison (typiquement comprises entre 6 et 12).



Enfin, une expérience impliquant un substrat phénylcyclopropanique (une « horloge radicalaire ») a été mis dans les conditions réactionnelles habituelles : le sulfamate cyclique a été obtenu avec un excellent rendement et aucune trace de sous-produits d'ouverture du cycle n'a été observée. Ceci conforte encore l'hypothèse d'un mécanisme d'insertion car la vitesse du réarrangement donnant l'ouverture du cycle ($k \sim 7 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$) est bien supérieure à celle d'une recombinaison (Schéma 15).

Schéma 15. Les chemins réactionnels possibles pour l'amination d'un substrat "horloge radicalaire"



Alors que certains chercheurs se sont questionnés sur certaines expériences, arguant que celles-ci ne permettraient pas d'exclure un mécanisme radicalaire,¹²³ des études computationnelles DFT ont été entreprises par plusieurs groupes de recherche. Zhao, Su et leurs collaborateurs ont montré que le mécanisme impliqué dépendait des ligands portés par le dimère de rhodium employé, dans le cas de l'amination intramoléculaire de sulfamates.¹²⁴ En effet, pour les ligands carboxylates, la voie mécanistique concertée d'insertion du nitrène singulet prévaut sur la voie radicalaire. En revanche, lorsque des dimères de rhodium tétracarboxamidates sont utilisés, la voie radicalaire en deux étapes est plus favorable énergétiquement. Dans cette étude, il a été montré que le dimère de rhodium subissait en premier lieu une oxydation vers le complexe de valence mixte Rh^{II}-Rh^{III} et que l'espèce intermédiaire médiant le transfert d'azote était le nitrène métallique et non l'espèce nitrénoïde, portant encore l'iodobenzène. De plus, la sélectivité insertion *versus* aziridination des substrats sulfamates bis-homoallyliques a pu être rationalisée pour plusieurs dimères de rhodium différant par leurs ligands.¹²⁵

Pour les substrats carbamates primaires, toujours avec le système catalytique de Du Bois, d'autres études DFT ont été menées, montrant que les espèces nitrènes de rhodium tétracarboxylates responsables de l'amination ont des niveaux d'énergie comparables à l'état singulet et triplet.¹² L'insertion du nitrène singulet est favorisée énergétiquement par rapport au mécanisme radicalaire pour ce type de catalyseurs.

Les mécanismes d'autres systèmes catalytiques ont également été étudiés de manière expérimentale et théorique. Par exemple, le mécanisme d'insertion concertée d'une espèce nitrène métallique singulet dans un lien C-H aliphatique est favorisée énergétiquement pour les catalyseurs porphyrines de ruthénium, même si les configurations singulet et triplet sont proches en énergie (DFT).¹³ Ces conclusions sont en accord avec les expériences réalisées au

¹²³ Collet, F.; Lescot, C.; Liang, C.; Dauban, P. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10401.

¹²⁴ Zhang, X.; Ke, Z.; DeYonker, N. J.; Xu, H.; Li, Z. F.; Xu, X.; Zhang, X.; Su, C. Y.; Phillips, D. L.; Zhao, C. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12460.

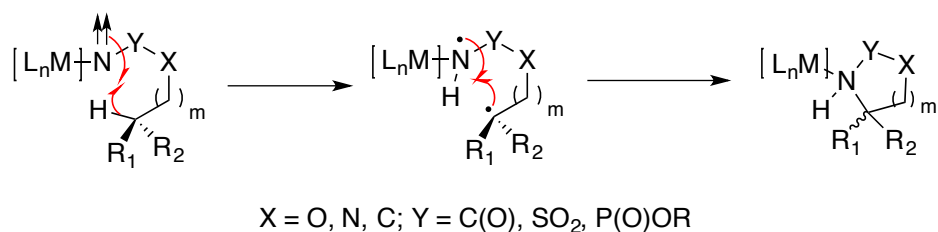
¹²⁵ Zhang, X.; Xu, H.; Zhao, C. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9799.

laboratoire (une courbe de Hammett de pente $\rho = -0,19$, et expérience montrant la stéréospécificité de l'amination).⁷² L'étude théorique des mécanismes induits par d'autres catalyseurs de ruthénium a montré que les voies ne dépendent pas seulement du catalyseur mais aussi du substrat. En effet, l'une des deux voies (singulet ou triplet) peut être favorisée pour un type de liaison C-H et pas pour un autre;¹²⁶ ce qui s'explique par la stabilité relative des intermédiaires respectifs des deux voies.

1. 2. d. ii. Mécanisme d'abstraction radicalaire d'hydrogène suivie de recombinaison radicalaire

Les groupes de Du Bois et de Musaev ont mené conjointement le développement et l'étude théorique d'un système catalytique utilisant un dimère de ruthénium portant des ligands 2-hydroxypyridine pour l'amination intramoléculaire de sulfamates bis-homoallyliques.¹⁴ Sans équivoque, ils ont conclu que le mécanisme de transfert d'azote comportait deux étapes à partir d'un intermédiaire nitrène de ruthénium : l'abstraction radicalaire de l'hydrogène de la liaison C-H puis la recombinaison des radicaux azotés et carbonés (Schéma 16).

Schéma 16. Mécanisme radicalaire en deux étapes d'amination intramoléculaire à partir d'un nitrène métallique à l'état triplet



Pourtant, l'expérience avec un substrat horloge radicalaire ne donne pas de sous-produits de l'ouverture du cyclopropane; ce qui témoigne de l'existence d'un intermédiaire radicalaire ayant un temps de vie extrêmement court. L'étude des courbes de Hammett donne un

¹²⁶ Musaev, D. G.; Blakey, S. B. *Organometallics* **2012**, *31*, 4950.

coefficient $\rho = -0,90$, ce qui montre un degré de bris de la liaison C-H important dans la structure de l'intermédiaire. La valeur expérimentale de l'effet isotopique primaire a été évaluée à 4,9, confortant ainsi un mécanisme en deux étapes. Enfin, une expérience impliquant le substrat alcène **43** de géométrie *cis*, a donné une isomérisation partielle de la double liaison (Équation 18).

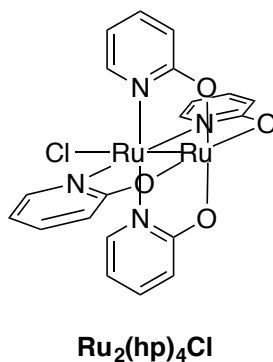
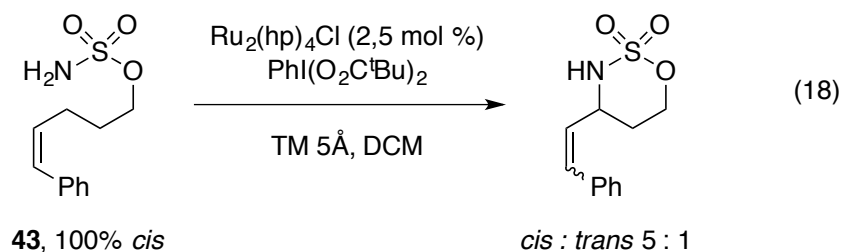


Figure 16. Structure du dimère de ruthénium Ru₂(hp)₄Cl

D'autres systèmes catalytiques récemment développés ont été étudiés et il a été conclu qu'après formation d'une espèce nitrène triplet, le transfert d'azote s'effectuait de manière radicalaire. C'est le cas du système du groupe de P. Zhang, utilisant des porphyrines de cobalt (II) et des azotures,^{104,105,127,128} ainsi que celui de certains catalyseurs de fer (qu'ils soient de

¹²⁷ Lu, H.; Hu, Y.; Jiang, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5158.

¹²⁸ Goswami, M.; Lyaskovskyy, V.; Domingos, S. R.; Buma, W. J.; Woutersen, S.; Troeppner, O.; Ivanovic-Burmazovic, I.; Lu, H.; Cui, X.; Zhang, X. P.; Reijerse, E. J.; DeBeer, S.; van Schooneveld, M. M.; Pfaff, F. F.; Ray, K.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5468.

type hème ou non)^{15,23,118,119} et de manganèse.⁹² Pour certains catalyseurs de cuivre (utilisés en amination intermoléculaire), il a été montré que le mécanisme implique un clivage homolytique du lien C-H suivi d'une recombinaison radicalaire.^{129,130} D'une manière générale, ces dernières années, le caractère radicalaire de certaines espèces nitrènes métalliques et leur implication dans les réactions d'amination de liens C-H a pu être mis en évidence par plusieurs groupes de recherche.¹³¹ Les théoriciens de la DFT viennent, ici, grandement en aide aux chimistes pour investiguer les mécanismes réactionnels lorsque malheureusement les études expérimentales ne permettent pas de conclure sur le mécanisme. Cependant, bien que très informatives, nous déplorons le fait que ces études théoriques se fassent encore rares.

1. 3. Fondements et objectifs du projet de recherche

1. 3. a. Les *N*-sulfonyloxycarbamates comme précurseurs de nitrènes métalliques

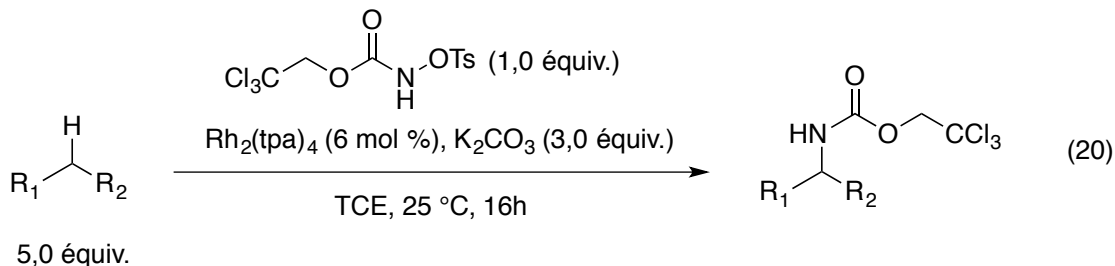
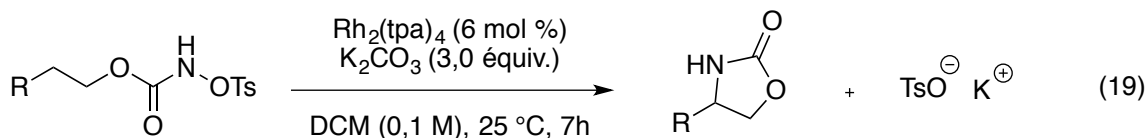
Lorsque nous avons initié les travaux de la présente thèse, en 2012, notre groupe de recherche, à travers les travaux de Kim Huard, alors étudiante au PhD, avait déjà rapporté l'utilisation de *N*-tosyloxycarbamates comme précurseurs de nitrènes pour l'amination de liens C-H catalysée par des dimères de rhodium.¹³² Moyennant l'utilisation d'une base en quantité superstoéchiométrique, les *N*-tosyloxycarbamates permettent l'amination efficace de liens C-H variés, de manières intra-^{34,36} et intermoléculaires.³⁵

¹²⁹ Barman, D. N.; Liu, P.; Houk, K. N.; Nicholas, K. M. *Organometallics* **2010**, *29*, 3404.

¹³⁰ Aguila, M. J.; Badiei, Y. M.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9399.

¹³¹ Suarez, A. I. O.; Lyaskovskyy, V.; Reek, J. N. H.; van der Vlugt, J. I.; de Bruin, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12510.

¹³² Huard K. (2008). *Les N-tosyloxycarbamates : une nouvelle source de nitrènes métalliques pour la réaction d'insertion de liens carbone-hydrogène* (Thèse de doctorat). Université de Montréal.



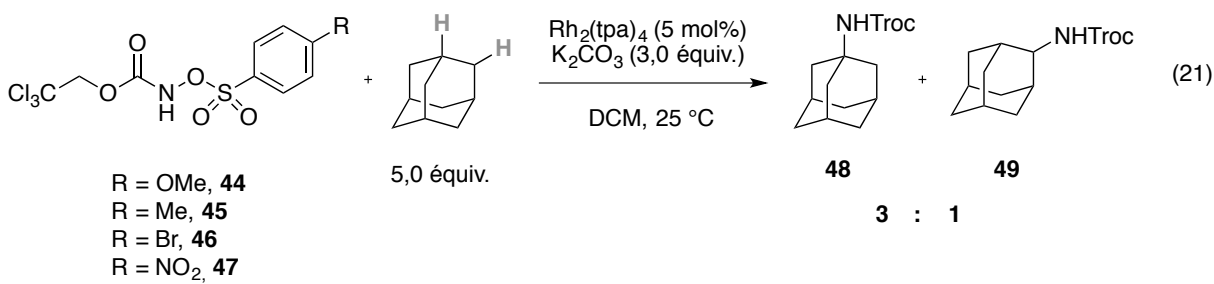
Les conditions réactionnelles permettent l'amination de liens C-H tertiaires, benzyliques, \u00e9th\u00e9rés, secondaires et m\u00eame primaires, en version intramol\u00e9culaire.³⁶ Ces conditions douces, ne n\u00e9cessitent pas l'ajout d'un oxydant, comme c'est le cas dans les syst\u00e8mes de Du Bois et Che passant par des interm\u00e9diaires iminoiodinanes, puisque l'agent d'amination, le *N*-sulfonyloxycarbamate, est d\u00e9j\u00e0 pr\u00e9sent sous une forme oxyd\u00e9e. Le seul sous-produit de la transformation est un sel de tosylate de potassium, qui pr\u00e9cipite au cours de la r\u00e9action, dont on se d\u00e9barrasse ais\u00e9ment par filtration. En plus d'\u00eatre tol\u00e9rante de l'air et de l'humidit\u00e9, cette m\u00e9thodologie est facile \u00e0 mettre en \u0153uvre et applicable sur grande \u00e9chelle.¹³³

1. 3. b. Aspects m\u00e9canistiques

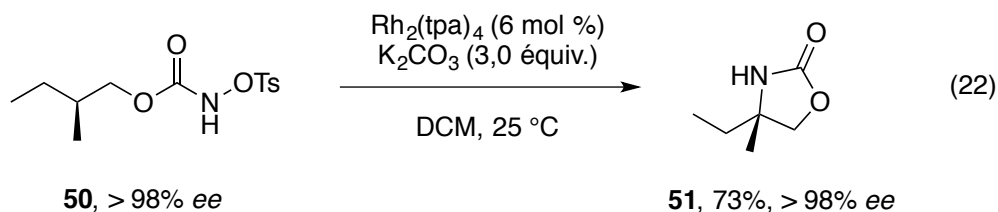
Dans le but de mieux comprendre la nature de la transformation d\u00e9velopp\u00e9e, Kim Huard a r\u00e9alis\u00e9 quelques exp\u00e9riences de contr\u00f4le.¹³² Premièrement, elle a v\u00e9rifi\u00e9 que la transformation ne pouvait avoir lieu en l'absence du catalyseur ou de la base. Bien qu'une esp\u00e8ce nitr\u00e8ne m\u00e9tallique interm\u00e9diaire n'ait pu \u00eatre observ\u00e9e par quelconque m\u00e9thode d'analyse, des \u00e9tudes de chimios\u00e9lectivit\u00e9 en fonction du catalyseur utilis\u00e9 ont permis de montrer qu'\u00e0 l'\u00e9tape d\u00e9terminant le produit, l'azote est li\u00e9 au dim\u00e8re de rhodium. De plus, lorsqu'une exp\u00e9rience

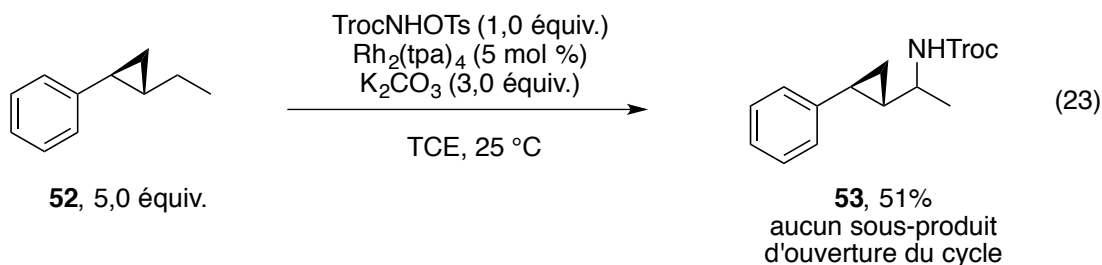
¹³³ Lebel, H. ; Huard, K. *Org. Synth.* **2009**, *86*, 59.

d'amination intermoléculaire de l'adamantane est réalisée à partir de *N*-sulfonyloxycarbamates portant des groupements partants de nature différente, le ratio d'insertion dans des liens tertiaires versus secondaires reste le même (Équation 21). Cela signifie qu'à l'étape déterminant le produit, le groupement partant n'est plus présent sur l'atome d'azote.



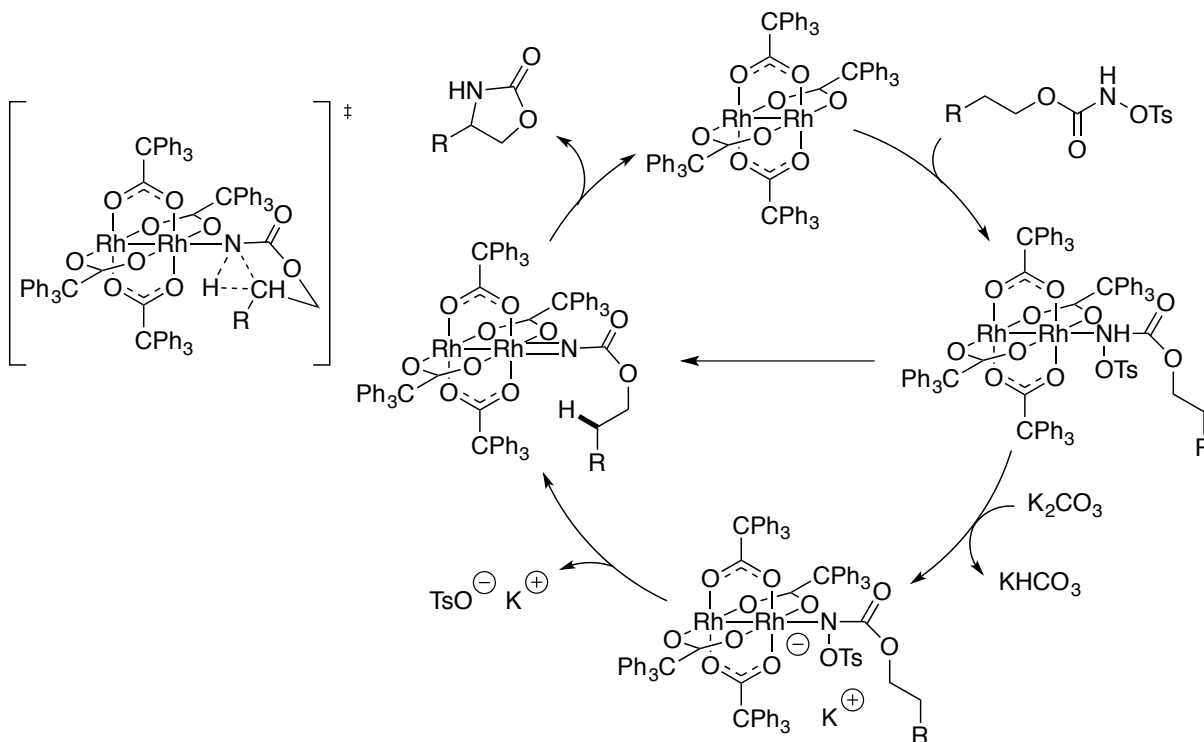
Des réactions intramoléculaires utilisant un substrat possédant un lien C-H secondaire benzylique et son équivalent di-déutéré, réalisées à plusieurs concentrations, ont montré que l'étape de transfert d'azote n'était pas l'étape cinétiquement déterminante, car cette dernière n'est pas unimoléculaire.¹³² Kim Huard a postulé que la formation d'un nitrène de rhodium avait lieu par déprotonation du *N*-sulfonyloxycarbamate puis par départ du groupement sulfonate, comme cela est décrit au Schéma 17.¹³² À partir de ce nitrène métallique, deux voies sont possibles, comme vu précédemment. Une expérience montrant la stéréospécificité de la transformation (Équation 22) ainsi qu'une réaction intermoléculaire réalisée sur un substrat portant une phénylcyclopropane (Équation 23) portent à penser que le mécanisme est une insertion concertée asynchrone.





De plus, une analyse de Hammett de la réaction intermoléculaire donne un coefficient ρ égal à $-0,47$, ce qui suggère qu'à l'état de transition, le site d'insertion porte une charge partielle positive, indicatif d'un mécanisme d'insertion concertée. Ces indices ont mené Kim Huard à la proposition du mécanisme suivant : en premier lieu, le *N*-tosyloxycarbamate se coordone à l'une des positions apicales du dimère de rhodium, et se fait déprotoner par la base, formant ainsi un nitrénoïde.¹³² Ce dernier perd le tosylate pour former l'espèce nitrène, responsable de l'insertion dans le lien C-H β au carbamate. Cette insertion se fait de manière concertée selon l'état de transition à trois centres asynchrone dessiné ci-dessous.

Schéma 17. Mécanisme proposé par Kim Huard pour la réaction d'amination intramoléculaire à partir de *N*-tosyloxycarbamates catalysée par des dimères de rhodium carboxylates



1. 3. c. Objectifs de thèse

Le but principal de cette thèse est de continuer les travaux entrepris par Kim Huard pour l'amination catalytique de liens C-H intramoléculaire. Notre but premier était l'utilisation ou l'adaptation de ces conditions réactionnelles pour la formation d'hétérocycles azotés variés. Le premier projet, impliquant l'utilisation de dérivés *O*-thiocarbamates et thioamides n'ayant abouti à rien de concluant, nous avons décidé de nous pencher sur la synthèse d'oxazolidinones par amination intramoléculaire et d'étendre l'applicabilité de la méthode développée par Kim Huard, tout en la rendant plus économique et moins toxique.

1. 3. c. i. Les oxazolidinones

Les oxazolidinones sont des hétérocycles à cinq chaînons comportant une fonction carbamate. Ces molécules, dont le nombre de synthèses est impressionnant,¹³⁴ sont connues pour être des auxiliaires chiraux très efficaces en synthèse asymétrique¹³⁵ et des groupements protecteurs d'aminoalcools.^{134b} Depuis une vingtaine d'années, ces hétérocycles connaissent un gain d'attention assez extraordinaire, et ce, après qu'ils aient été identifiés comme une classe d'agents antimicrobiens puissants contre les bactéries à Gram positif. Notamment, le Linézolide, illustré à la figure 17, est le premier antibiotique comportant le motif oxazolidinone à avoir été mis sur le marché, en 2000.^{136c} L'intérêt de cette nouvelle classe repose sur le fait que beaucoup des bactéries à Gram positif ont développé des résistances aux antibiotiques communément employés en médecine.¹³⁶ Leur synthèse par C-H amination catalytique constitue donc un axe de recherche intéressant.

¹³⁴ Pour des revues sur la synthèse d'oxazolidinones voir : a) Dyen, M. E.; Swern, D. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 197 ; b) Zappia, G.; Gacs-Baitz, E.; Delle Monache, G.; Misiti, D.; Nevola, L.; Botta, B. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 81.

¹³⁵ a) Ager, D.J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Aldrichim. Acta* **1997**, *30*, 3 ; b) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835.

¹³⁶ Pour quelques revues sur l'utilisation d'oxazolidinones en tant qu'antibiotiques, voir : a)

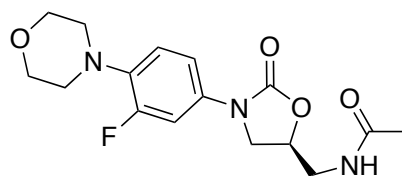
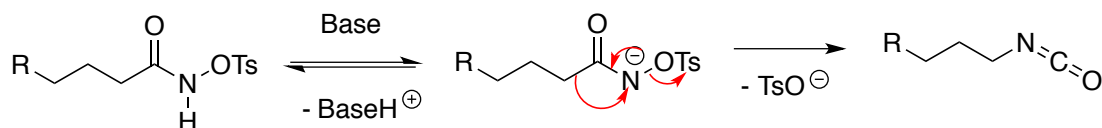


Figure 17. Structure du Linézolide

Les travaux de thèse de Kim Huard se sont, en partie, concentrés sur la synthèse catalytique d'oxazolidin-2-ones à partir de *N*-tosyloxycarbamates. La raison pour laquelle des dérivés carbamates ont été utilisés en place d'amides, par exemple, est la propension de ces derniers à se réarranger de manière intramoléculaire. Il s'agit d'un réarrangement de type Lossen (Schéma 18), menant à la formation d'un isocyanate, réaction nuisant à l'amination de liens C-H escomptée.

Schéma 18. Réarrangement de Lossen des dérivés *N*-tosyloxyamides



1. 3. c. ii. Problématiques du projet de recherche

Les études de Kim Huard ayant permis d'établir de manière primaire le domaine de réactivité accessible par son système réactionnel, l'un de nos premiers objectifs était de délimiter ce domaine de manière plus précise. Notamment, nous avons voulu voir la tolérance de ce

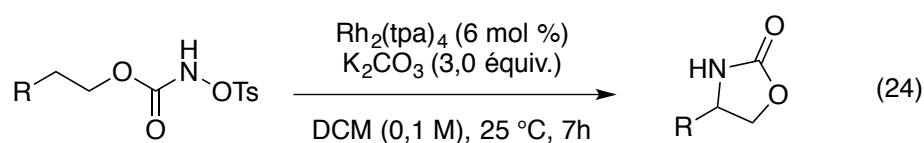
Diekema, D. J.; Jones, R. N. *Drugs* **2000**, *59*, 7 ; b) Bozdogan, B.; Appelbaum, P. C. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2004**, *23*, 113 ; c) Shaw, K. J.; Barbachyn, M. R. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2011**, *1241*, 48 ; d) Pandit, N.; Singla, R. K.; Shrivastava, B. *Int. J. Med. Chem.* **2012**, *2012*, 159285 ; e) Zhanel, G. G.; Love, R.; Adam, H.; Golden, A.; Zelenitsky, S.; Schweizer, F.; Gorityala, B.; Lagace-Wiens, P. R.; Rubinstein, E.; Walkty, A.; Gin, A. S.; Gilmour, M.; Hoban, D. J.; Lynch, J. P., 3rd; Karlowky, J. A. *Drugs* **2015**, *75*, 253.

système aux groupements fonctionnels de natures diverses. C'est donc sur l'étendue de la transformation que nous avons travaillé, après avoir réoptimisé les conditions réactionnelles de Kim Huard dans une optique de chimie du développement durable (Chapitre 2). La réactivité des liaisons C-H non activées secondaires et primaires donnant souvent des rendements d'amination faibles (car peu riches en électrons) dans les méthodologies exposées auparavant, nous avons souhaité résoudre ce problème. Plusieurs solutions ont été envisagées : le développement de conditions réactionnelles spécifiques à ce type de substrat, l'utilisation de dimères de rhodium plus efficaces vis-à-vis des liens C-H non activés et l'utilisation de substrats possédant des liens C-H propargyliques, dont la triple liaison C-C peut ensuite être réduite (Chapitre 3). Toujours dans cette optique de chimie « verte », nous avons souhaité explorer d'autres complexes métalliques pour catalyser les réactions d'amination, qui seraient plus disponibles et moins dispendieux que les dimères de rhodium, tout en étant aussi efficaces. Des complexes de fer et de nickel ont été testés dans l'amination intramoléculaire de *N*-sulfonyloxycarbamates (Chapitre 4). Enfin, bien que ce ne soit pas le sujet principal de ces travaux de thèse, des indications sur les mécanismes des transformations étudiées sont disséminées dans les trois chapitres de résultats.

Chapitre 2 Les *N*-métyloxy-carbamates en tant que précurseurs de nitrènes

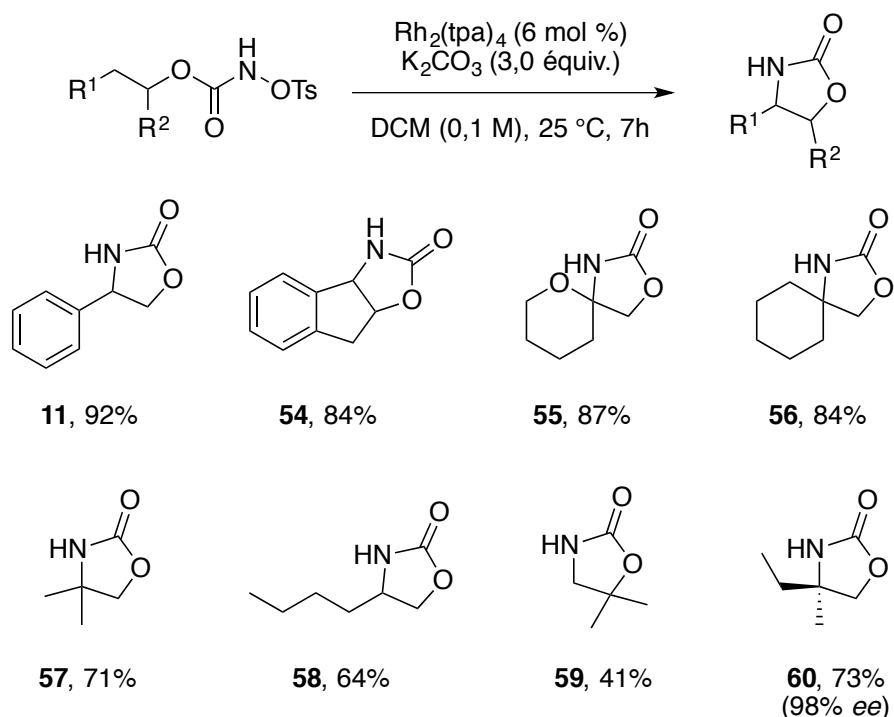
2. 1. Fondements et objectifs du projet

Tel qu'il a été présenté dans le chapitre 1, les oxazolidinones sont des molécules aux propriétés intéressantes et une des voies de synthèse pour les préparer consiste à réaliser une insertion dans un lien C-H à partir d'un dérivé carbamate. Le présent chapitre traite de l'étude de nouvelles conditions réactionnelles plus respectueuses de l'environnement pour la réaction d'insertion de liens C-H intramoléculaire, catalysée par les dimères de rhodium (II) à partir de *N*-sulfonyloxy-carbamates pour former des oxazolidinones. Ces travaux ont été entrepris en se basant sur les résultats expérimentaux que Kim Huard, une ancienne doctorante de notre groupe, a rapportés dans sa thèse de PhD. L'équation 24 illustre les conditions réactionnelles que ses travaux ont permis de développer.¹³² La réaction est très simple à mettre en œuvre : elle tolère la présence d'air et d'eau, et ne donne comme sous-produit principal qu'un sel de tosylate de potassium, dont on dispose aisément par filtration.



Dans ces conditions, l'insertion du nitrène s'effectue dans de bons rendements dans les liens C-H benzyliques, en position α d'éthers et aliphatiques tertiaires (Schéma 19). Des rendements intéressants sont obtenus pour l'amination de liens C-H aliphatiques secondaires (64%) et même, de manière plus surprenante, de liens primaires (41%). De plus, la réaction se produit de manière stéréospécifique, comme le montre le produit **60**, obtenu sans érosion de *ee* à partir d'un substrat énanti enrichi.¹³²

Schéma 19. Étendue réactionnelle de l'amination de liens C-H intramoléculaire de *N*-tosyloxycarbamates dans les conditions de Kim Huard¹³²



2. 2. Développement d'une nouvelle méthodologie

Depuis une vingtaine d'années, de nouvelles thématiques et problématiques ont fait leur entrée dans tous les domaines de la chimie. La chimie verte a été introduite par les chercheurs américains de l'EPA (Agence de protection de l'environnement des États-Unis) Paul Anastas et James C. Warner. Ils posent les bases de cette philosophie sous la forme de douze principes, ayant pour but de concevoir des produits et des procédés minimisant l'utilisation et la génération de substances dangereuses pour l'homme et son environnement.¹³⁷ Dans cette optique de chimie du développement durable et d'applicabilité de notre méthodologie à grande échelle, l'auteure de cette thèse s'est intéressée à plusieurs aspects des conditions développées

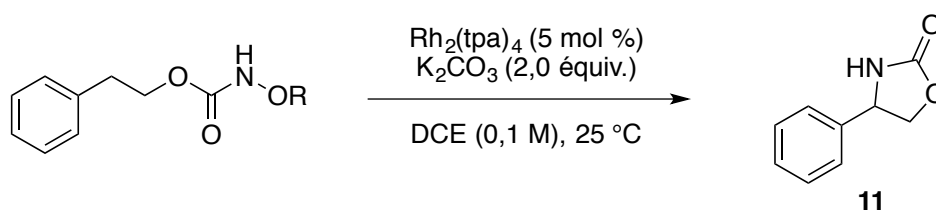
¹³⁷ Anastas P. T.; Warner J. C. *Green Chemistry, Theory and Practice*. Oxford University Press, Oxford, 1987.

auparavant. Ceux qui ont attiré notre attention sont le groupement partant, le solvant et le catalyseur.

2. 2. a. Nouveau groupe partant : preuve de concept

Lors du développement de sa méthodologie, le premier critère que Kim Huard a identifié comme critique est la nature du groupement partant présent sur l'atome d'azote du carbamate : parmi des groupements de type carbonate, ester et sulfonate (*p*-nitrobenzènesulfonate ONs, *p*-toluènesulfonate OTs et *p*-méthoxybenzènesulfonate OAs) seuls ces derniers ont donné des conversions satisfaisantes. C'est le groupement partant *p*-toluènesulfonate qui a été choisi pour le reste de son optimisation (Tableau 3).¹³²

Tableau 3. Étude du groupement partant pour la réaction d'insertion intramoléculaire dans une lien C-H de *N*-sulfonyloxycarbamates catalysée par un dimère de rhodium¹³²

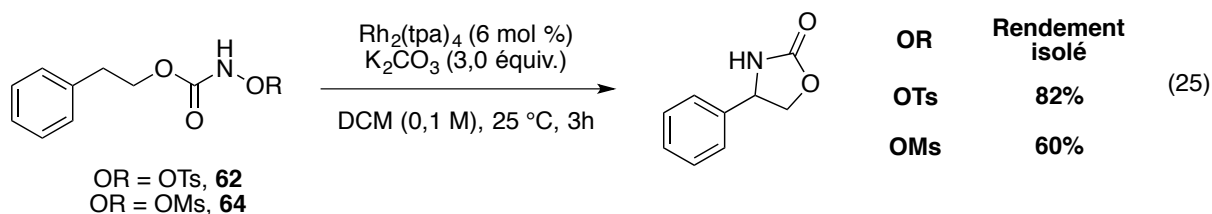


Entrée	OR	Conversion ^a
1	ONs, 61	15%
2	OTs, 62	>98%
3	OAs, 63	95%

^a Conversion par GC/MS

Dans le but de réduire le poids moléculaire de ce groupement partant et donc dans une optique d'économie d'atomes, l'auteure de cette thèse a tout d'abord prouvé que la transformation désirée pouvait être effectuée efficacement avec un groupement méthanesulfonate (Équation 25). Un rendement de 60% est obtenu avec le *N*-métyloxycarbamate **64** dans les

conditions développées par Kim Huard. Le rendement pour le *N*-tosyloxycarbamate correspondant est de 82%.¹³⁸



Le remplacement du groupement tosylate par un mésylate présente plusieurs avantages. Tout d'abord, le nombre d'atomes le constituant et par là même, sa masse moléculaire (MM = 95 g/mol) sont moindres par rapport à ceux du tosylate (MM = 171g/mol). De plus, comme dans les conditions réactionnelles de Kim Huard, le sel de sulfonate de potassium est insoluble dans le milieu réactionnel et on peut donc s'en débarrasser par simple filtration. Enfin, le mésylate, une fois protoné, donne l'acide méthanesulfonique MsOH, qui est biodégradable au fil du temps, donnant du dioxyde de carbone et des sulfates.¹³⁹

2. 2. b. Étude du solvant et du catalyseur de la réaction intramoléculaire

Ayant mis en évidence l'intérêt de l'utilisation d'un *N*-mésyloxycarbamate comme substrat de départ et la faisabilité de la transformation, nous nous sommes penchés sur le remplacement du solvant de la réaction, le dichlorométhane, par un solvant plus « vert ». Dans sa thèse, Kim Huard a réalisé un certain nombre d'essais dans différents solvants halogénés mais n'a jamais considéré utiliser des solvants moins nocifs, tels que les esters (AcOEt et *i*-PrOAc) ou encore les alcools (EtOH et MeOH). L'acétate d'isopropyle est couramment utilisé comme solvant dans l'industrie (peintures, plastiques, papier,...) et dans la chimie des parfums.¹⁴⁰ La raison pour laquelle ce type de solvants n'a pas été testé est la présence de liens C-H possiblement

¹³⁸ Kim Huard avait rapporté 92% de rendement pour le ce substrat, dans sa thèse.

¹³⁹ Gernon, M. D.; Wu, M.; Buszta, T.; Janney, P. *Green. Chem.* **1999**, *1*, 127 – 140.

¹⁴⁰ Fiche toxicologique N° 107, Acétate de propyle, Acétate d'isopropyle, INRS, Édition 2004.

réactifs sur ces molécules (Figure 18). Les liens O-H des alcools peuvent également être la cible de réactions d'insertion.

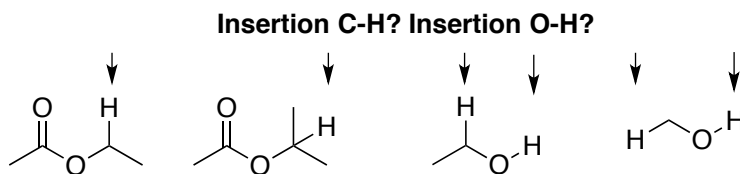


Figure 18. Liens C-H et O-H susceptibles de réagir sur les solvants AcOEt, *i*-PrOAc, EtOH et MeOH

Dans le cas des esters, il existe un exemple d'insertion intermoléculaire dans des liens C-H d'aldéhyde utilisant des sulfamides aromatiques, dans l'acétate d'isopropyle.¹⁴¹ Une courte étude du solvant et du catalyseur de la réaction a été poursuivie en utilisant le carbonate de potassium comme base (Tableau 5). Le substrat utilisé pour cette étude ainsi que pour toute l'optimisation qui suit, est le phénéthyl *N*-métyloxy-carbamate : il possède un lien C-H benzylique en β du carbamate, suffisamment riche en électrons pour être inséré. Pour mieux comprendre les résultats de cette étude, il est important de mentionner qu'il existe des incompatibilités entre certains dimères de rhodium et certains solvants et ce, pour des problèmes de solubilité. Le tableau 4 résume brièvement la solubilité des catalyseurs dans les solvants étudiés. La figure 19 illustre la structure de ces catalyseurs.

Tableau 4. Solubilité de certains dimères de rhodium dans les solvants étudiés pour la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire

	DCM	AcOEt	<i>i</i> -PrOAc	EtOH	MeOH
Rh ₂ (OAc) ₄	✓	Peu soluble	Peu soluble	✓	✓
Rh ₂ (<i>i</i> -val) ₄	✓	✓	✓	✓	✓
Rh ₂ (oct) ₄	✓	✓	✓	✓	✓
Rh ₂ (tpa) ₄	✓	✓	✓	✗	✗
Rh ₂ [(<i>S</i>)-nttl] ₄	✓	✓	✓	✓	✓

¹⁴¹ Chan, J.; Baucom, K. D.; Murry, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14106.

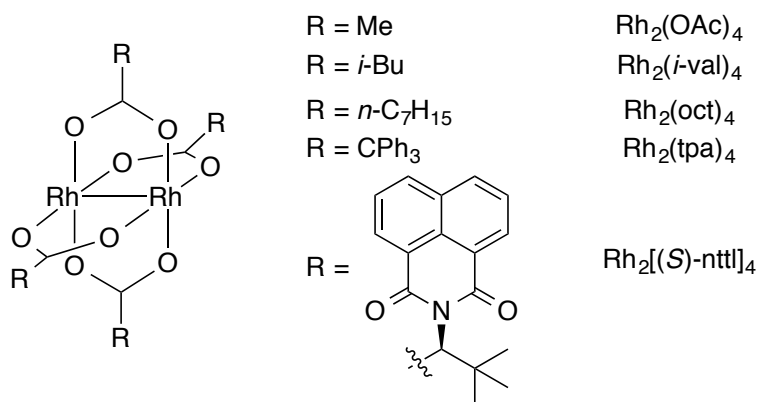
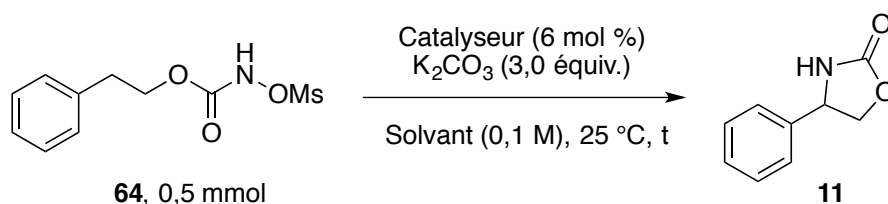


Figure 19. Structures de quelques dimères de rhodium(II) tétracarboxylates

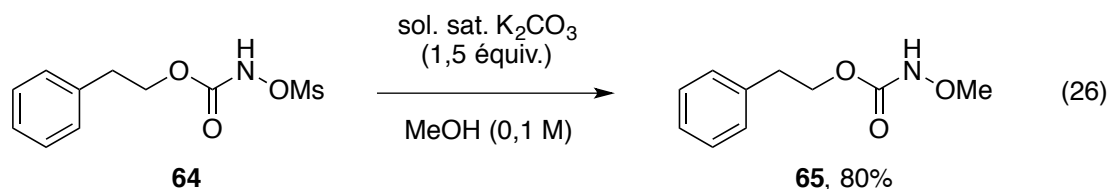
Tableau 5. Étude du catalyseur et du solvant de la réaction d'amination intramoléculaire à partir de *N*-mésyloxycarbamates



Entrée	Catalyseur	Solvant	Temps	Rendement isolé	Commentaires
1	Rh ₂ (OAc) ₄	MeOH	16h	15% ^a	Produit d'addition du MeOH
2	Rh ₂ (<i>i</i> -val) ₄	AcOEt	2,5h	26%	Dégradation du catalyseur
3	Rh ₂ (oct) ₄	AcOEt	3h	22%	Dégradation du catalyseur
4	Rh ₂ [(<i>S</i>)-nttl] ₄	AcOEt	7h	50%	18% <i>ee</i>
5	Rh₂(tpa)₄	AcOEt	3h	52%	-
6	Rh ₂ (tpa) ₄	AcOEt	7h	46% ^b	-
7	Rh ₂ (tpa) ₄	DCM	3h	60%	-
8	Rh ₂ (tpa) ₄	<i>i</i> -PrOAc	7h	33%	-
9	Aucun	AcOEt	2d	0%	Dégradation du substrat

^a Avec une charge catalytique de 3 mol %. ^b Dans l'acétate d'éthyle (0,2 M), avec une charge catalytique de 5 mol %.

Cette étude a permis, d'une part, de montrer que les solvants acétate sont de bons candidats pour la réaction étudiée et qu'aucune trace de produits d'insertion du nitrène dans des liens C-H du solvant n'a été observée (Entrées 2 à 6 et 8 à 9). Ceci n'est pas vrai pour le méthanol, pour lequel le produit d'insertion dans le lien O-H **65** a été observé comme produit majoritaire. En effet, une expérience de contrôle a été effectuée et a montré que l'addition du méthanol sur le *N*-métyloxy-carbamate **64** se faisait sans l'aide du dimère de rhodium, avec un rendement de 80% (Équation 26). Il s'agirait certainement d'un mécanisme de substitution nucléophile.

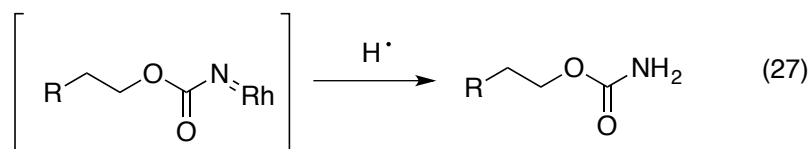


D'autre part, si l'on compare la performance des dimères de rhodium, il apparaît clairement que le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ est meilleur que les $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Rh}_2(i\text{-val})_4$ et $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$ (Figure 19) car plus robuste. En effet, dans ces trois derniers cas, la dégradation rapide du catalyseur, qui se manifeste visuellement par le passage de la couleur turquoise originelle du catalyseur à la couleur jaune, empêche l'obtention de rendements satisfaisants. À l'entrée 4, un dimère de rhodium chiral, $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ a été utilisé et donne un rendement sensiblement égal à celui de la réaction catalysée par le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (Entrée 5). Cependant, le poids moléculaire élevé et la complexité du ligand carboxylate justifient qu'on préfère à son utilisation celle du $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$. De plus, de faibles excès énantiomères sont obtenus. Enfin, à l'entrée 9, une réaction de contrôle sans catalyseur a été conduite, menant exclusivement à la dégradation du substrat au bout de 3 jours.

Enfin, par comparaison des résultats avec le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ dans différents solvants, plusieurs conclusions peuvent être tirées. Dans l'acétate d'éthyle, la réaction donne un rendement de 52% après 3 heures (Entrée 5) tandis que dans l'acétate d'isopropyle un rendement moindre de 33% est obtenu après 7 heures (Entrée 8). Il semblerait que la réaction soit plus lente dans ce

dernier car il est plus visqueux que l'acétate d'éthyle.¹⁴² En comparant les entrées 5 et 6, on peut s'apercevoir que la concentration du milieu a son importance : plus le milieu est dilué, plus le rendement est élevé. La réaction étant hétérogène, l'agitation du milieu devient plus facile à des concentrations plus faibles et permet l'obtention de meilleurs rendements.

Pour compléter ce tableau de résultats, une information pertinente est à ajouter : l'observation du carbamate primaire comme produit secondaire de la réaction. Présent en plus ou moins grande quantité selon l'efficacité de la réaction d'insertion, il est dans la plupart des cas observable. Il est, selon nous, un sous-produit de l'abstraction d'un hydrogène par l'espèce nitrene (sous sa forme triplet, vraisemblablement) (Équation 27).



2. 2. c. Étude de la base utilisée

Ces résultats en mains, nous nous sommes intéressés à la base de la réaction. Un certain nombre de bases ont été testées dans l'acétate d'éthyle (0,1 M) en présence de Rh₂(tpa)₄ (Tableau 6).

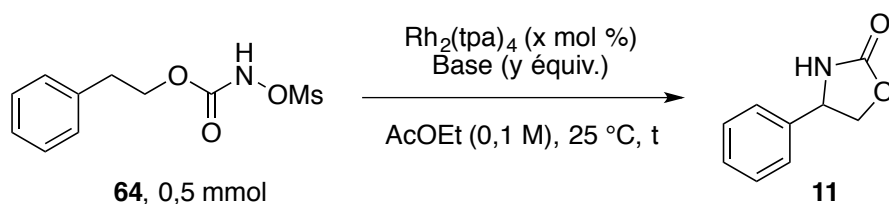
Pour commencer, 3,0 équivalents d'acétate de potassium (pKa 4,76 dans l'eau¹⁴³) ont été utilisés, donnant un bon rendement de 76% (Entrée 2). Cependant, la réaction est plus lente qu'avec le carbonate de potassium (pKa 10,3 et 6,3 dans l'eau¹⁴³); ceci peut être dû au fait que

¹⁴² Les viscosités dynamiques de l'AcOEt et de l'*i*-PrOAc sont respectivement 0,421 et 0,57 mPa.s

¹⁴³ *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Michael B. Smith and Jerry March, Wiley, New Jersey, 2007.

le carbonate est une base plus forte que l'acétate, comme cela peut être dû à une différence dans la disponibilité des deux bases dans le milieu organique.

Tableau 6. Optimisation de la base dans l'acétate d'éthyle pour la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire à partir de *N*-méthyloxycarbamates



Entrée	Charge catalytique	Base	Quantité	Temps	Rendement isolé
1	6 mol %	K ₂ CO ₃	3.0 équiv.	3h	52%
2	6 mol %	KOAc	3.0 équiv.	7h	76%
3	3 mol %	(COOK) ₂	1,5 équiv.	3d	0%
4	3 mol %	HCOOK	1,5 équiv.	3d	41%
5	3 mol %	Et ₃ N	1,0 équiv.	16h	13%
6	3 mol %	KOAc	3.0 équiv.	16h	72%
7	3 mol %	KOAc	1,5 équiv.	32h	71% ^a
8	3 mol %	sol. sat. KOAc	1,5 équiv.	>24h	n.d. ^a
9	3 mol %	sol. sat. K₂CO₃	1,5 équiv.	2,5 h	71%^a
10	3 mol %	sol. 2 M K ₂ CO ₃	1,5 équiv.	5h	72% ^a

^a réaction effectuée sur 1,0 mmol de substrat

L'un des objectifs de l'étude que nous avons entrepris ici est de développer des conditions réactionnelles plus économiques pour la transformation visée. Or, le catalyseur utilisé est un dimère de rhodium (II), un métal relativement rare et dispendieux : il serait donc avantageux de pouvoir réduire sa charge catalytique. En utilisant l'acétate de potassium comme base à hauteur de 3,0 équivalents, il est possible, en réduisant la charge catalytique de moitié (3 mol

%) d'obtenir un rendement similaire à celui obtenu avec 6 mol % de $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (Entrées 2 et 6). Le reste du criblage des bases a donc été effectué avec 3 mol % de $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$.

Des bases plus faibles que le carbonate de potassium ont été essayées, telles que l'oxalate de potassium (pKa 4,19 et 1,23 dans l'eau¹⁴⁴) et le formate de potassium (pKa 3,70 dans l'eau¹⁴³) sans donner de résultats satisfaisants : la réaction est très lente (Entrée 4) dans le cas de HCOOK tandis que $(\text{COOK})_2$ ne permet pas la déprotonation efficace du *N*-métyloxy-carbamate (Entrée 3).

L'utilisation d'une base azotée nucléophile, comme la triéthylamine, ne mène qu'à la formation de très peu d'oxazolidinone (Entrée 5), probablement dû à sa complexation sur la position apicale du dimère de rhodium. Nous avons ensuite étudié l'effet de la quantité de base utilisée et on a logiquement observé qu'une diminution de moitié de celle-ci mène à des rendements similaires mais nécessite des temps de réaction significativement plus longs (Entrées 6 et 7). La solubilité de la base dans le milieu réactionnel nous est apparue comme un facteur jouant un rôle important dans la réaction, c'est pourquoi, pour augmenter celle-ci, nous avons utilisé des solutions aqueuses saturées de KOAc (Entrée 8) et de K_2CO_3 (Entrée 9). Cette dernière donne un rendement similaire (71%) à ceux obtenus précédemment ; cependant, la réaction est complétée après 2,5 heures. Le fait d'utiliser une solution saturée de K_2CO_3 (8,03 M) semble augmenter sa disponibilité dans le milieu, passant plus facilement d'une phase aqueuse liquide à la phase organique que d'une phase solide à cette dernière. À noter que le milieu réactionnel biphasique est tout de même hétérogène. Lorsqu'une solution aqueuse de K_2CO_3 de concentration moindre (2 M) est utilisée, cela a pour effet d'étendre le temps réactionnel sans que le rendement ne soit affecté (Entrée 10). Toutefois, l'essai réalisé avec la solution aqueuse saturée de KOAc n'a donné aucune trace d'oxazolidinone, et ce même après un jour de réaction. Nous supposons que la concentration très élevée de cette solution (25,8 M) confère à celle-ci une force ionique importante, diminuant ainsi les échanges d'espèces possibles entre les phases aqueuse et organique.

¹⁴⁴ *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, E. A. Braude, F. C. Nachod, Academic Press, NY, 1955.

2. 2. d. Criblage de catalyseurs dimères de rhodium (II)

Fort de ces résultats, un second criblage de catalyseurs dimères de rhodium (II), dans les solvants dans lesquels ils sont solubles, a été effectué en présence de 1,5 équivalents de solution aqueuse saturée de K_2CO_3 (Tableau 7 et Figure 20).

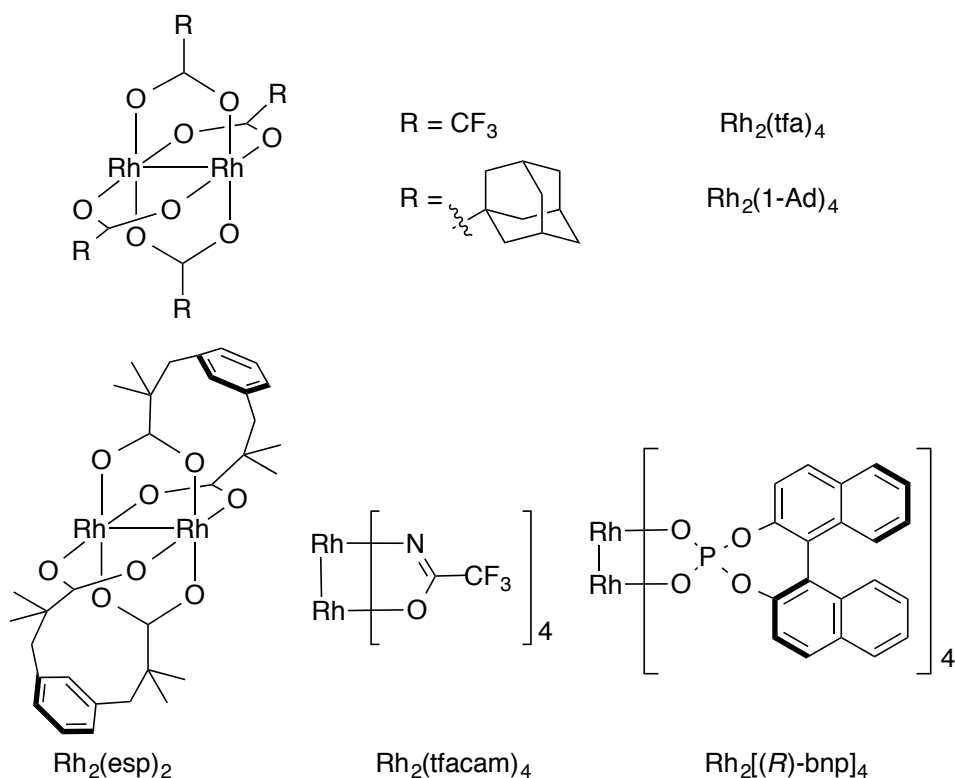
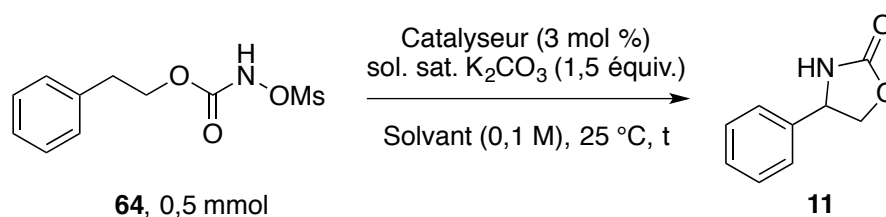


Figure 20. Structures de plusieurs dimères de rhodium(II) évalués dans la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire

Des dimères de rhodium (II) portant des ligands carboxylates aliphatiques simples, $Rh_2(OAc)_4$, $Rh_2(oct)_4$ et $Rh_2(i-val)_4$ ont été mis à l'épreuve (Entrées 1, 2 et 3). Ceux-ci ne permettent pas la catalyse efficace de la transformation et donne lieu à de la dégradation des catalyseurs. Lorsqu'un ligand pauvre en électrons est utilisé, comme un trifluoroacétate, le catalyseur ne permet pas l'obtention d'un bon rendement, et se dégrade très rapidement (Entrée 4). Lorsqu'on fait augmenter l'encombrement stérique autour des centres métalliques, sans pour autant changer grandement le caractère électrodonneur du ligand, en utilisant un

ligand bidentate esp, le rendement augmente légèrement jusqu'à 45% (Entrée 5). Ce ligand a permis au groupe de Du Bois d'améliorer la robustesse du dimère de rhodium et donc de diminuer la charge catalytique utilisée dans les réactions d'amination intra et intermoléculaires impliquant des sulfamates principalement.⁵⁹ Lorsqu'un ligand 1-adamantyle carboxylate est utilisé (Entrée 6), le rendement (29%) est comparable avec ceux obtenus avec les ligands carboxylates aliphatiques des entrées 2 et 3.

Tableau 7. Second criblage de dimères de rhodium(II) pour la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire



Entrée	Catalyseur	Solvant	Temps	Rendement isolé	Remarques
1	Rh ₂ (OAc) ₄	MeOH	16h	16%	59% Produit d'addition du MeOH 65
2	Rh ₂ (oct) ₄	MeOH	2h	35%	-
3	Rh ₂ (<i>i</i> -val) ₄	DCM	1h	26%	Dégradation du catalyseur
4	Rh ₂ (tfa) ₄	DCM	16h	7%	Dégradation du catalyseur
5	Rh ₂ (esp) ₂	DCM	16h	45%	16% carbamate primaire 10
6	Rh ₂ (1-Ad) ₄	AcOEt	18h	29%	Dégradation du catalyseur
7	Rh ₂ (tpa) ₄	DCM	3h	77%	-
8	Rh₂(tpa)₄	AcOEt	2,5h	71%	-
9	Rh ₂ (tfacam) ₄	DCM	18h	37%	13% carbamate primaire 10
10	Rh[(<i>R</i>)-bnp] ₄	DCM	6h	7% ^a	-

^a avec K₂CO₃ (3,0 équiv.)

Si l'on se repose sur le raisonnement que le nitrène complexé au dimère de rhodium sera d'autant plus stable que le ligand carboxylate sera donneur, alors un ligand amidate, plus donneur qu'un carboxylate par définition, devrait nous donner de meilleurs résultats. C'est le cas si l'on compare les entrées 4 et 9 : un rendement de 37% est obtenu avec le $\text{Rh}_2(\text{tfacam})_4$, comparativement à 7% avec le $\text{Rh}_2(\text{tfa})_4$. Malgré cela, le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ est bien meilleur que le dimère de rhodium (II) trifluoroacétamidate. L'utilisation d'un ligand électroniquement moins riche, le binaphtholphosphate (son pKa avoisine 1 dans l'eau), ne donne pas d'amélioration : un très faible rendement a été observé (Entrée 10). Il semblerait donc qu'un ligand trop donneur ou trop attracteur ne soit pas idéal mais, qu'au contraire, un ligand carboxylate relativement riche en électrons et stériquement encombré comme le triphénylacétate permette une catalyse efficace de la réaction d'amination étudiée (Figure 21).

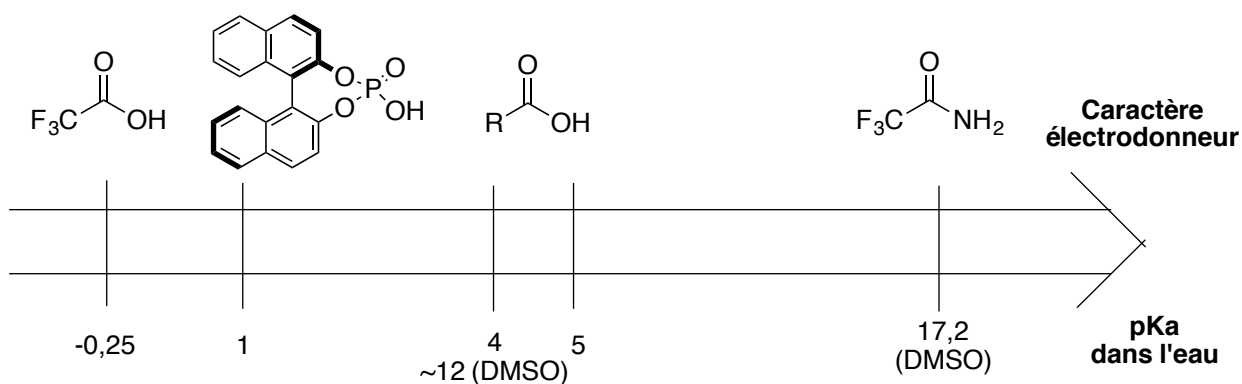


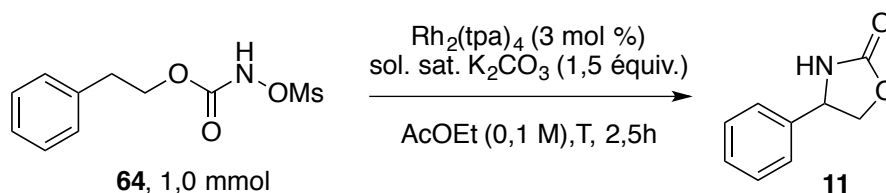
Figure 21. Échelle de pKa des acides conjugués des ligands des dimères de rhodium évalués dans la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire

2. 2. e. Optimisation fine d'autres facteurs

Une fois les facteurs internes à la réaction étudiés, nous avons voulu savoir si d'autres facteurs, telle la température, influençaient les rendements réactionnels. Ayant rencontré quelques soucis de reproductibilité pour certaines expériences, nous nous sommes questionnés sur l'influence de la « fraîcheur » des réactifs utilisés. Les résultats de ces questionnements

sont résumés dans le Tableau 8 : une augmentation de la température à 40 °C mène à la dégradation rapide du catalyseur et à un rendement légèrement plus faible qu'à 25 °C, tandis que la fraîcheur du catalyseur et du substrat sont nécessaires à l'obtention de bons rendements. Il est possible notamment de triturer ou de recristalliser le *N*-méthyloxycarbamate et le catalyseur avant de les engager en réaction. Nous supposons que le lien N-O est sensible à l'hydrolyse en présence d'humidité, menant à la formation de méthanesulfonate ; la quantité de *N*-méthyloxycarbamate réellement présente serait donc moins importante que celle calculée. En ce qui concerne le catalyseur, il se peut que les carboxylates se fassent remplacés par des molécules d'eau. Cependant, nous ne détenons aucune preuve confirmant ou infirmant cette hypothèse.

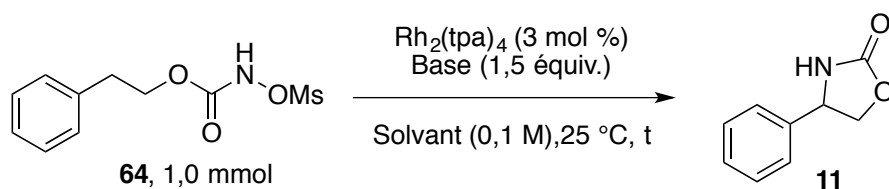
Tableau 8. Optimisation de la température de la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire et de la fraîcheur des réactifs



Entrée	Température (°C)	Commentaire	Rendement isolé
1	25 °C	-	71%
2	40 °C	-	67%
3	25 °C	Rh ₂ (tpa) ₄ fraîchement synthétisé	85%
4	25 °C	Rh ₂ (tpa) ₄ et substrat fraîchement synthétisés	89%

Nous avons précédemment montré que la réaction se déroulait de manière similaire dans l'AcOEt et l'*i*-PrOAc ; seulement, elle est bien plus lente dans ce dernier. Lorsqu'on utilise la solution aqueuse saturée de K₂CO₃, les rendements chutent drastiquement. Il apparaît que la combinaison de KOAc et de l'*i*-PrOAc donne des résultats tout aussi bons que la solution saturée de K₂CO₃ dans l'AcOEt mais dans des temps réactionnels plus longs (Tableau 9).

Tableau 9. Étude de deux bases dans l'acétate d'éthyle pour l'amination intramoléculaire de liens C-H



Entrée	Solvant	Base	Temps	Rendement isolé
1	AcOEt	sol. sat. K_2CO_3	2,5h	71%
2	<i>i</i> -PrOAc	sol. sat. K_2CO_3	1,5h	27%
3	AcOEt	KOAc	32h	70%
4	<i>i</i> -PrOAc	KOAc	72h	69%

Pour conclure sur ces travaux d'optimisation, nous avons décidé de sélectionner les conditions suivantes : 3 mol % de $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ avec 1,5 équivalents de solution aqueuse saturée de K_2CO_3 dans l'acétate d'éthyle. Il est important de préciser que ces conditions sont non-anhydres et que le milieu réactionnel est ouvert à l'atmosphère ambiante, ce qui rend la réaction pratique à mettre en œuvre. De plus, l'utilisation de K_2CO_3 comme base, plus forte et plus disponible que KOAc, permet aux conditions d'être plus générales lorsqu'il s'agira d'étudier l'étendue réactionnelle de la transformation.

En conclusion, plusieurs des objectifs décrits ci-haut ont été atteints :

- le groupement partant du carbamate est plus léger et le sous-produit qu'il engendre est biodégradable,
- le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ est confirmé comme étant le plus efficace et sa charge catalytique a pu être réduite à 3 mol %,
- le solvant de la réaction est maintenant moins nocif.

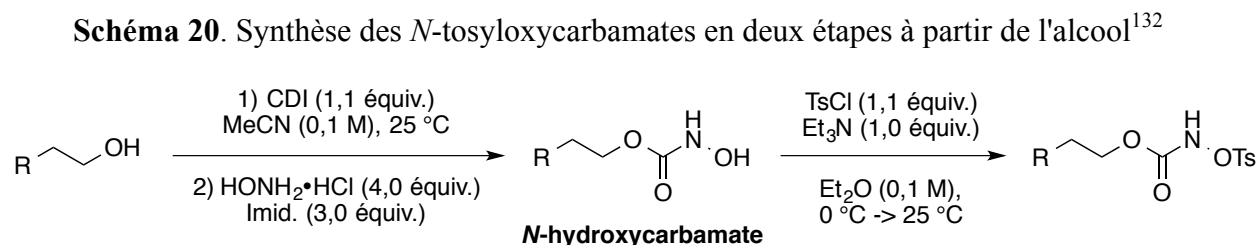
Le champ est maintenant libre pour explorer l'étendue réactionnelle de la réaction.

2. 3. Étude de l'étendue réactionnelle

Dans les réactions d'amination de liens C-H passant par des intermédiaires nitrènes de rhodium, il a été montré que ce sont les liens les plus riches en électrons qui réagissent préférentiellement.¹²² L'étude de l'étendue réactionnelle de la transformation dans les conditions développées par Kim Huard a été présentée au Schéma 19 et bien que cette courte étude permette de montrer la réactivité du système en présence, elle ne permet pas de savoir quelles fonctionnalités sont tolérées par ces conditions réactionnelles. Nous avons donc décidé d'explorer une gamme de substrats plus variée au niveau des fonctionnalités présentes.

2. 3. a. Voie de synthèse des *N*-métyloxy-carbamates

Il s'agit tout d'abord de générer en un minimum d'étapes le *N*-métyloxy-carbamate de départ, dans des rendements acceptables. Nous nous sommes inspirés des conditions que Kim Huard a optimisées pour la synthèse de ses *N*-tosyloxy-carbamates (Schéma 20).

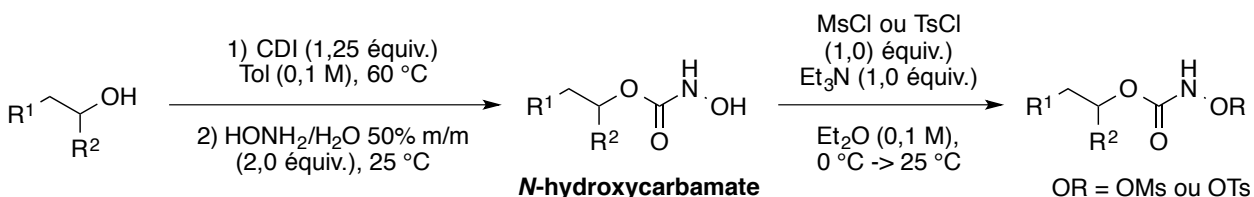


Lors de ses travaux sur la réaction d'amination intramoléculaire diastérosélective de *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools secondaires, un étudiant au PhD de notre groupe, Carl Trudel, a identifié des conditions légèrement différentes, dans lesquelles l'hydroxylamine aqueuse est utilisée à la place du sel de HCl (Schéma 21).¹⁴⁵ Ces conditions sont tout aussi efficaces et nécessitent moins d'équivalents de réactifs que celle de Kim Huard. L'acétonitrile

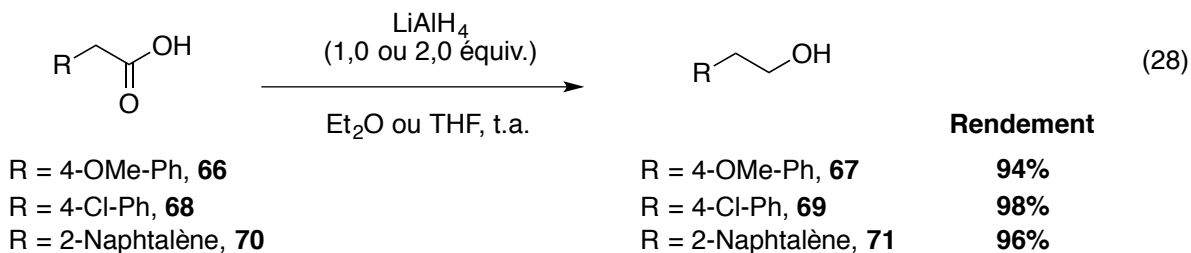
¹⁴⁵ Trudel, C. ; Lebel, H. Résultats non publiés.

anhydre, utilisé par Kim Huard lors de la première étape, a été substitué par du toluène non-anhydre pour plus de commodité.

Schéma 21. Synthèse des composés *N*-sulfonyloxycarbamates dérivés d'alcools secondaires¹⁴⁵



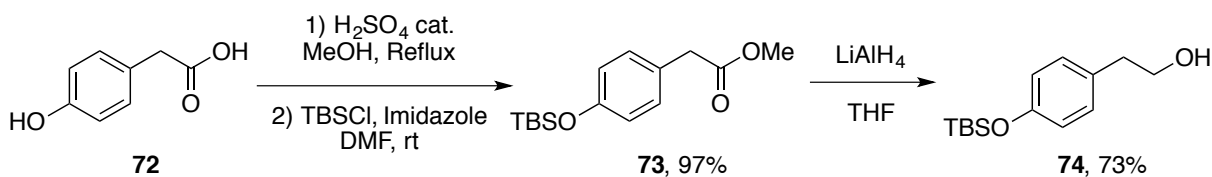
Ces conditions ont été appliquées à la synthèse de plusieurs de *N*-mésoyloxycarbamates, possédant des liens C-H de natures électroniques diverses. Certains alcools de départ, n'étant pas disponibles commercialement, ont été synthétisés par nos soins. Certains alcools ont été synthétisés dans d'excellents rendements par la réduction des acides carboxyliques correspondants en utilisant le tétrahydroaluminat de lithium, (Équation 28). D'autres ont été préparés à partir d'autres précurseurs, en plusieurs étapes, en suivant des procédures rapportées dans la littérature (Schémas 22 à 24 et équation 29).



Pour préparer l'alcool **74**, l'acide carboxylique **72** a subi une estérification suivie de la protection du phénol par un groupement TBS ; et l'ester a été réduit en alcool par LiAlH₄ (Schéma 3), selon des procédures décrites dans la littérature.¹⁴⁶

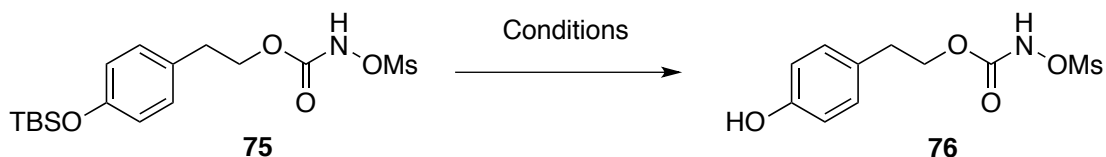
¹⁴⁶ Georgiades, S. N.; Clardy, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3117.

Schéma 22. Synthèse de l'alcool **74**¹⁴⁶



Dans notre idée première, cet alcool pouvait nous servir aussi pour la synthèse du *N*-métyloxy-carbamate dérivé du phénol libre **76**. Nous aurions donc pu vérifier la compatibilité des conditions de la réaction d'amination C-H avec les groupements phénols libres. Seulement, la déprotection du groupement TBS ne nous a jamais donné le *N*-métyloxy-carbamate désiré. Plusieurs conditions réactionnelles ont été essayées, sans succès : soit les conditions sont trop dures, soit elles ne le sont pas assez (Tableau 10).

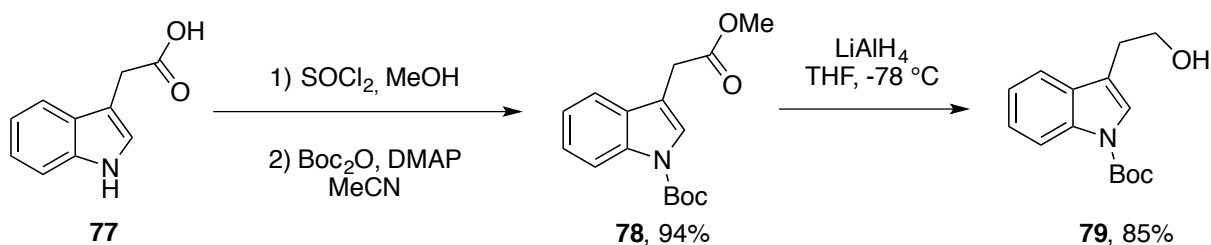
Tableau 10. Essais de déprotection du groupement TBS du substrat **75**



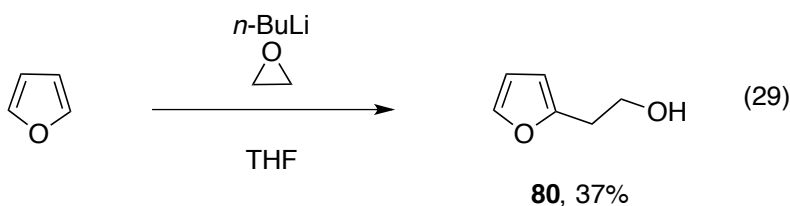
Entrée	Conditions	Résultats
1	TBAF (1,0 équiv.) THF (1,0 M), 25 °C, 15 min	Dégradation
2	sol. aq. HCl 1,2 N (20 équiv.) DCM (0,03 M), 25 °C, 1d	Produit de départ un peu de dégradation du carbamate
3	sol. aq. NaOH 0,5 M (14,7 équiv.) DCM (0,03 M), 25 °C, 1,5h	Mélange complexe par RMN ¹ H du brut

L'alcool **79**, a été préparé en trois étapes selon une procédure rapportée dans la littérature.¹⁴⁷

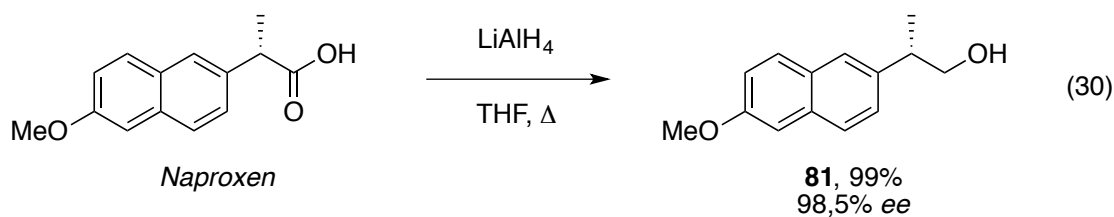
Schéma 23. Synthèse de l'alcool **79**¹⁴⁷



L'alcool **80** a, quant à lui, été préparé par l'ouverture de l'oxyde d'éthylène par l'anion de lithium du furane (Équation 29), selon une procédure décrite.¹⁴⁸



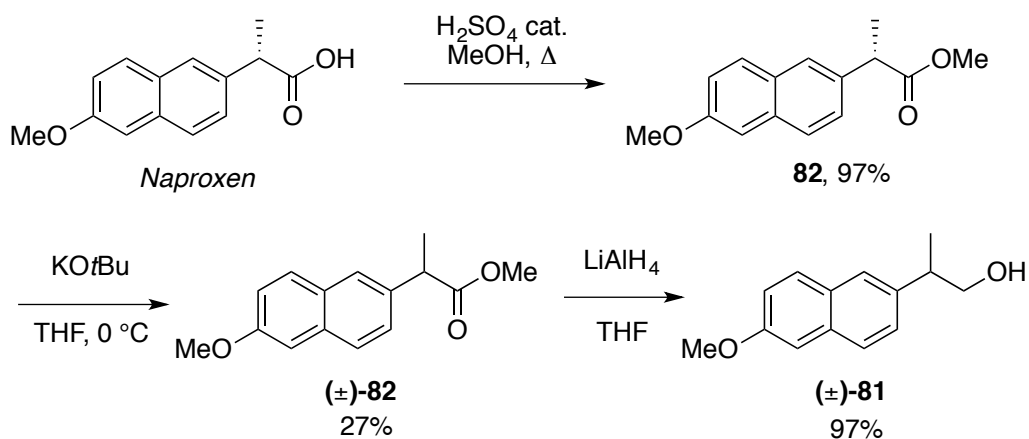
L'alcool énantiomériquement enrichi **81** a été obtenu par réduction de l'acide carboxylique correspondant, communément appelé Naproxen (Équation 30). De plus, à des fins de quantifications des excès énantiomères, l'alcool racémique (\pm)-**81** a lui aussi été préparé, à partir du Naproxen (Schéma 5). L'étape de racémisation ayant fourni le produit d'addition de l'énolate sur l'ester comme sous-produit majoritaire, le rendement en produit désiré est assez faible mais suffisant pour achever la synthèse du mélange racémique.



¹⁴⁷ Ghosh, N.; Nayak, S.; Sahoo, A. K. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 500.

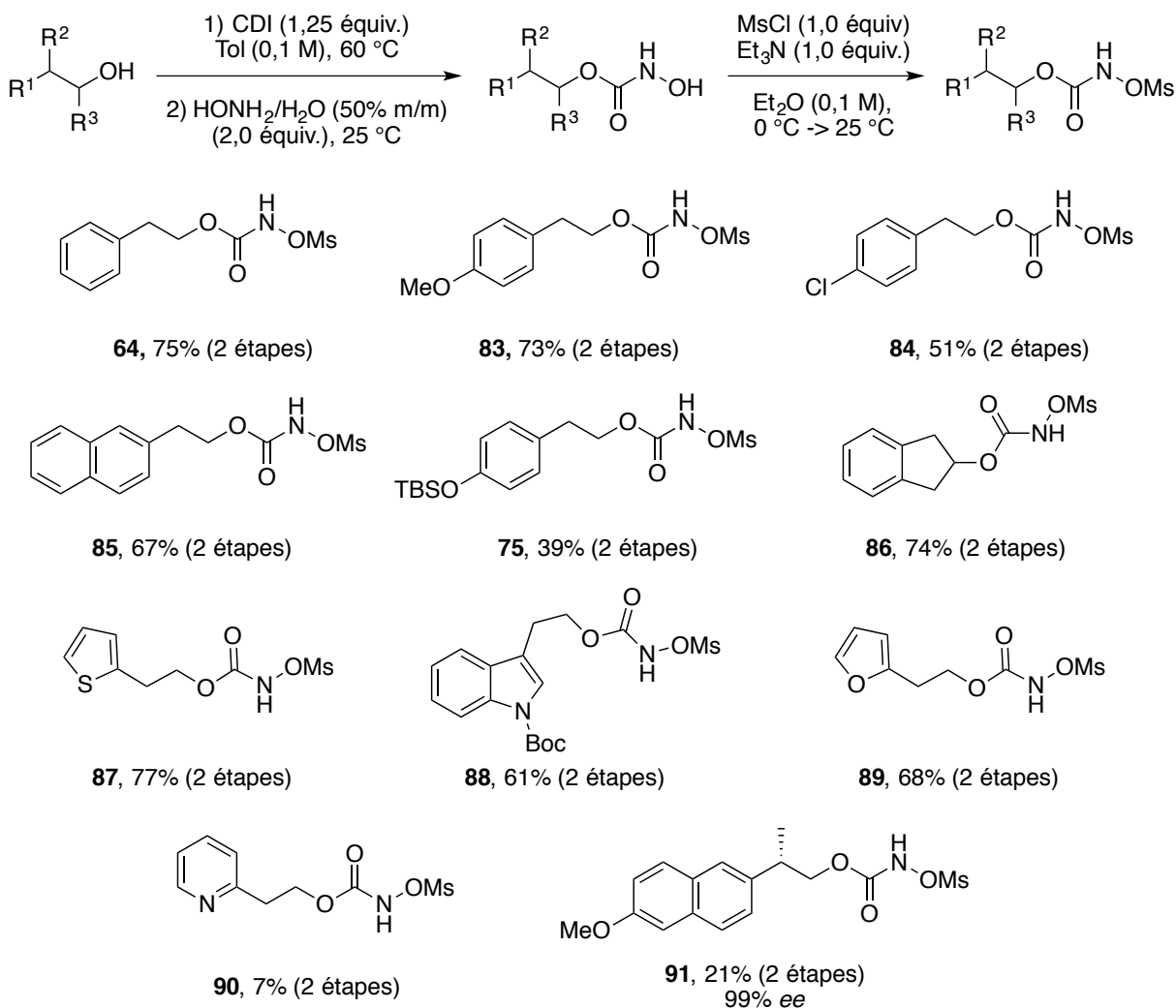
¹⁴⁸ Hashmi, A. S. K.; Wölflé, M. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9021.

Schéma 24. Synthèse de l'alcool racémique (\pm)-**81** à partir du Naproxen



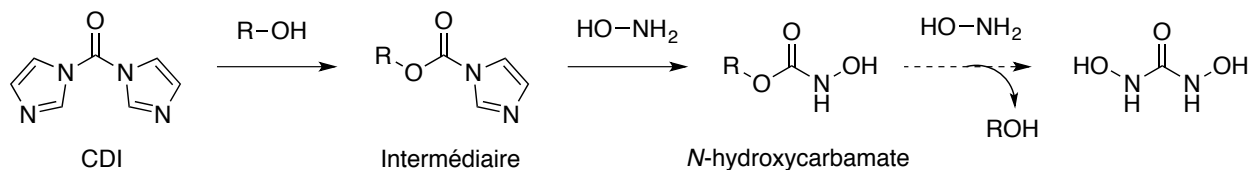
Le schéma 25 illustre la synthèse de *N*-métyloxy-carbamates dont le lien C-H est α à des groupements aromatiques ou hétéroaromatiques. Les rendements pour cette gamme vont de 7% à 77% sur 2 étapes, mais tournent en général autour de 60%-70%.

Schéma 25. Synthèse de *N*-métyloxy-carbamates substitués par des groupements aromatiques



Les conditions en un seul pot permettant d'obtenir le *N*-hydroxycarbamate, intermédiaire que l'on isole, sont parfois délicates d'utilisation car la deuxième étape fait intervenir l'hydroxylamine neutre en solution aqueuse, espèce très nucléophile. En effet, lorsqu'un équivalent d'hydroxylamine s'est additionné à la place d'une imidazole sur le premier intermédiaire, un deuxième équivalent peut venir déplacer l'alcool additionné auparavant (Schéma 26). Pour cette raison, il est très important de bien contrôler cette deuxième étape par CCM et de neutraliser les espèces réactives (par piégeage avec HCl) immédiatement après disparition du premier intermédiaire.

Schéma 26. Réaction parasite de l'addition de l'hydroxylamine

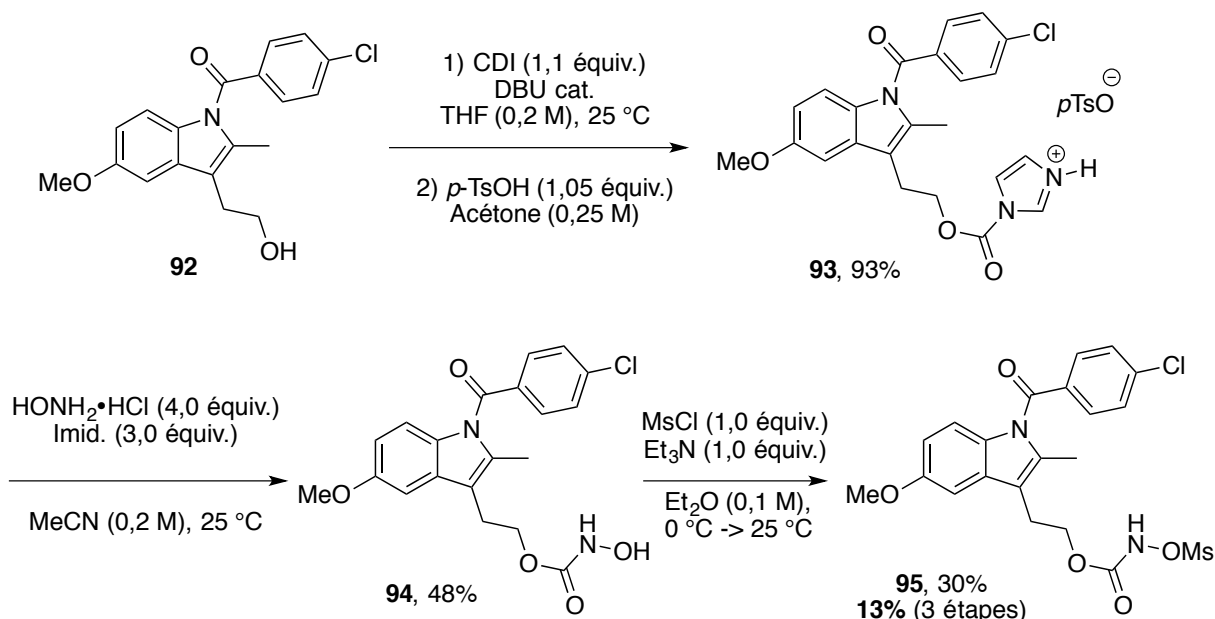


Certains rendements sont faibles ; il peut y avoir plusieurs raisons à ça. Tout d'abord, les conditions réactionnelles ne sont pas toujours inoffensives pour les fonctionnalités sensibles. En particulier, lors de la réaction de méthylation, la triéthylamine, utilisée comme base, peut mener à la dégradation du *N*-méthoxy-carbamate formé. De plus, la purification du *N*-méthoxy-carbamate par chromatographie sur gel de silice s'avère très souvent difficile, dû à la présence d'impuretés possédant presque le même R_f que celui-ci. Lorsqu'on isole le *N*-hydroxycarbamate intermédiaire, il arrive que des résidus d'alcool soient présents ; ces résidus d'alcool réagissent dans les conditions de méthylation pour donner le méthyle correspondant, ayant une polarité similaire au *N*-méthoxy-carbamate. Il est donc souvent nécessaire d'effectuer une purification ultérieure par recristallisation afin de s'assurer de la pureté des substrats. Enfin, certains des rendements présentés ici n'ont pas été optimisés. C'est le cas pour le *N*-méthoxy-carbamate dérivé du 2-pyridineéthanol : la procédure d'extraction liquide-liquide n'a pas permis de séparer le *N*-hydroxycarbamate de l'imidazole générée et ce mélange a été soumis à des conditions de méthylation adaptées, utilisant l'imidazole comme base. Pour des raisons de temps, nous ne nous sommes pas penchés sur cette synthèse.

Lorsque l'étape d'addition de l'hydroxylamine aqueuse pose problème, il est nécessaire d'activer l'imidazole du premier intermédiaire de la réaction, afin de faciliter son départ lors de l'ajout de l'hydroxylamine. Une stratégie a été mise au point par Michaël Parmentier, ancien doctorant de notre groupe.¹⁴⁹ Il s'agit d'isoler l'intermédiaire après addition d'un équivalent d'alcool sur le CDI et d'ajouter 1,05 équivalents de *p*-TsOH afin de former le sel d'imidazolium correspondant, que l'on isole à son tour.

¹⁴⁹ M. Parmentier (2009). *Synthèse totale de la (+)-Désoxygaliéllalactone et les N-tosyloxycarbamates comme source de nitrènes pour l'aziridination énantiosélective des styrènes* (Thèse de doctorat). Université de Montréal.

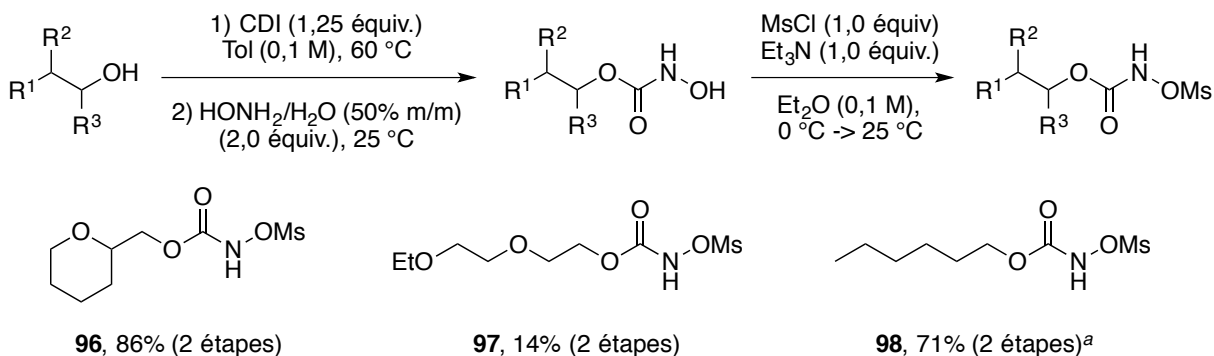
Schéma 27. Synthèse du substrat **95** par activation de l'imidazole



Nous avons suivi cette méthode (Schéma 27) pour la synthèse du composé **95**. L'étape d'ajout de l'hydroxylamine, dans les conditions générales, donnait lieu à un grand nombre de produits. Notamment, on assistait au déplacement de l'alcool par NH₂OH sur le CDI et au clivage de l'amide toujours par NH₂OH. Grâce à la présente stratégie, le *N*-hydroxycarbamate **94** est obtenu dans des rendements honnêtes. Le rendement de la mésylation du *N*-hydroxycarbamate est cependant faible, dû à des soucis d'isolement et aussi à la sensibilité du *N*-mésyloxy-carbamate formé aux bases.

Quelques *N*-mésyloxy-carbamates aliphatiques ont été synthétisés, afin d'étudier la réactivité de liens C-H portant différents substituants α et d'étudier la chimiosélectivité de la réaction (Schéma 28). Le *N*-mésyloxy-carbamate dérivé du carbitol a été obtenu avec un rendement faible, et ce pour des soucis d'extraction : le composé ainsi que les intermédiaires réactionnels sont peu solubles dans les solvants organiques et solubles dans l'eau.

Schéma 28. Synthèse de *N*-métyloxy-carbamates divers et variés



^a La réaction d'amination intramoléculaire de ce substrat sera discutée au chapitre 3.

Comme les *N*-tosyloxy-carbamates, la plupart des *N*-métyloxy-carbamates sont des solides cristallins blancs, stables pendant quelques mois à l'atmosphère ambiante, pouvant donc être stockés sur la paillasse quelques mois avant d'être utilisés.¹⁵⁰ Une analyse thermogravimétrique (courbe bleue de la Figure 22) conduite sur le composé **64** montre qu'il est stable jusqu'à une température avoisinant 160 °C.

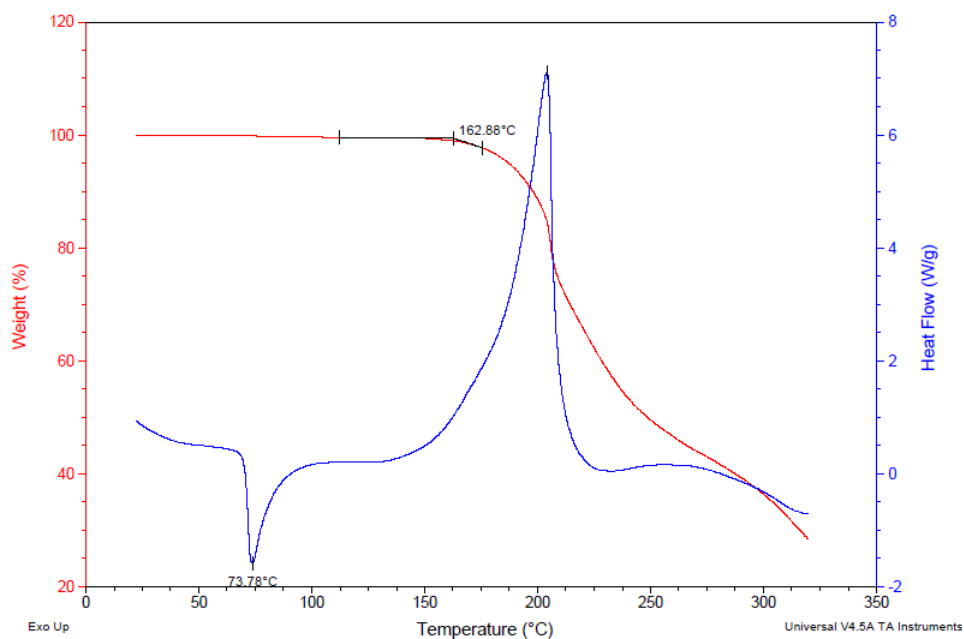


Figure 22. Analyse DSC-TGA du composé **64**

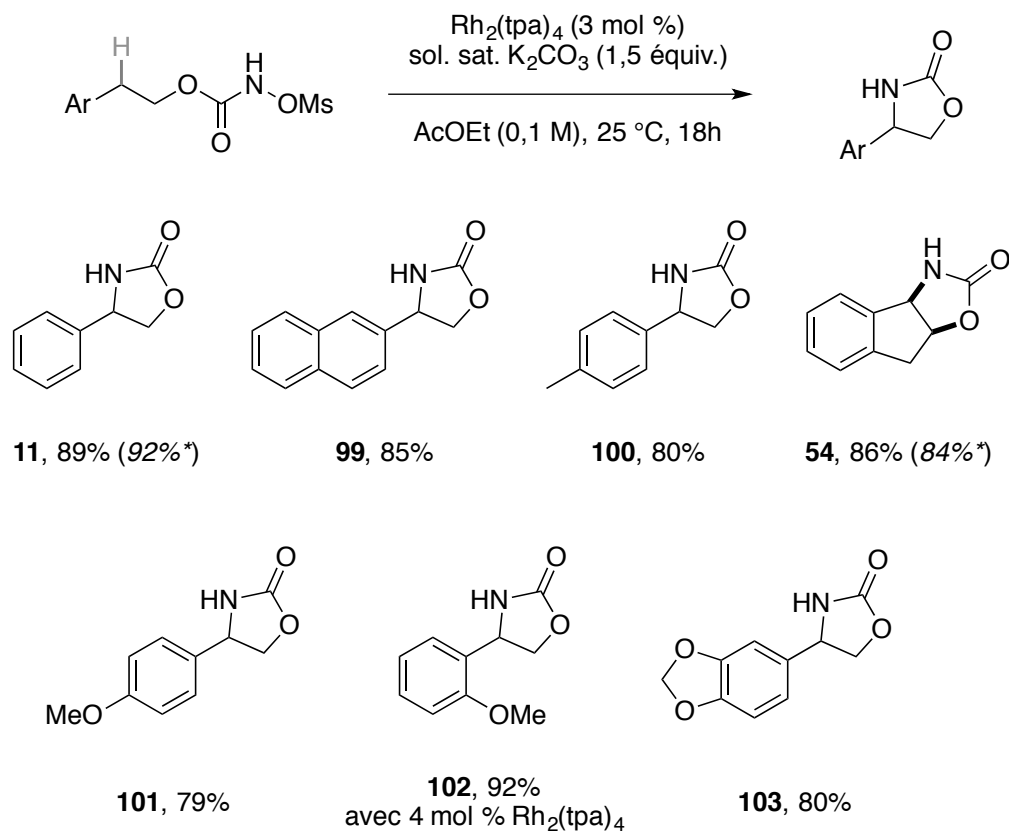
¹⁵⁰ Il est cependant préférable de les recristalliser avant de les utiliser.

2. 3. b. Étendue réactionnelle de la transformation

2. 3. b. i. Insertions dans des liens C-H benzyliques

Nous avons commencé par explorer une gamme de liens C-H plus faibles, connus pour réagir de manière satisfaisante dans les réactions d'insertion par des espèces nitrènes. Comme nous nous y attendions, la réaction d'insertion dans des liens benzyliques s'est effectuée dans de très bons rendements. Notamment, lorsqu'il s'agissait de cycles aromatiques substitués par des groupements électrodonneurs (Schéma 29).

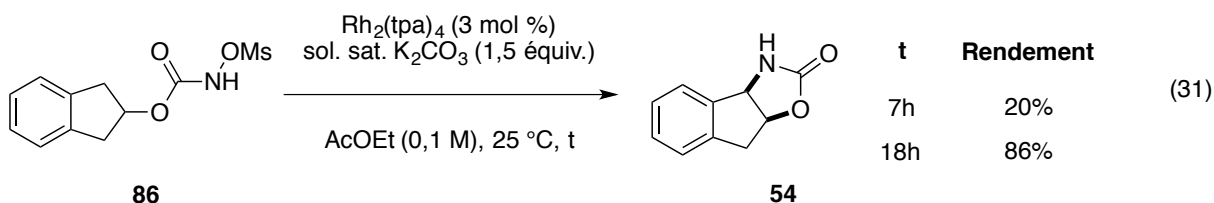
Schéma 29. Réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire avec des substrats possédant des cycles aromatiques riches en électrons



* Les valeurs entre parenthèses correspondent aux rendements obtenus avec les *N*-tosylxycarbamates.¹³²

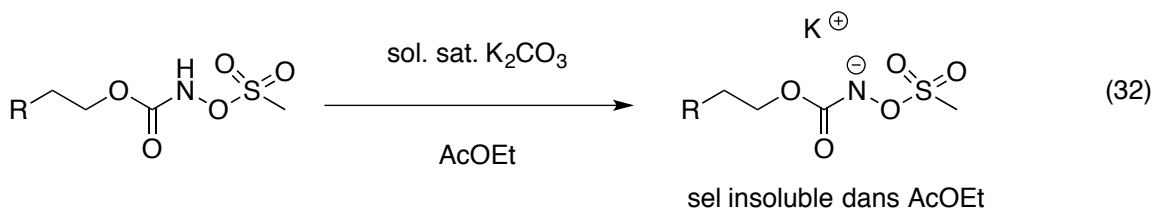
En effet, pour les oxazolidinones présentées, les rendements tournent autour de 80% et on constate que pour les oxazolidinones **11** et **54**, les résultats sont comparables à ceux obtenus par Kim Huard. Le système développé est donc viable lorsqu'appliqué à des substrats possédant des liens C-H benzyliques.

Une différence importante avec les conditions développées par Kim Huard, qui n'a pas encore été discutée ici, est le temps de réaction. En effet, dans ses conditions, Kim Huard laissait ses réactions agiter pendant 7 heures environ.¹³² Dans notre étude de l'étendue réactionnelle, les réactions effectuées dans les premiers temps ont été étroitement suivies par CCM : après environ 7 heures d'agitation, plus aucune trace de substrat de départ n'était observée et la réaction était traitée. Hors, pour le substrat **86**, alors qu'on observe la consommation totale du *N*-métyloxy-carbamate après 7 heures, seuls 20% de l'oxazolidinone correspondante ont été isolés après traitement (Équation 31). Aucun autre produit n'est cependant isolé après chromatographie flash, ce qui nous a amené à nous poser les questions suivantes : la complexation du *N*-métyloxy-carbamate au dimère de rhodium est-elle nécessaire à la déprotonation de celui-ci par la base, comme nous étions portés à le penser jusqu'à maintenant ? Et dans cette éventualité, l'espèce ionique formée est-elle soluble dans le milieu réactionnel ?



Il se trouve, en effet, que le milieu réactionnel devient hétérogène dès que la solution aqueuse saturée de K_2CO_3 est ajoutée au mélange de *N*-métyloxy-carbamate et de catalyseur dans l'AcOEt. De plus, une expérience de contrôle a été effectuée : le *N*-métyloxy-carbamate et la solution aqueuse saturée de carbonate de potassium ont été mélangés dans l'AcOEt, donnant lieu à un milieu hétérogène. Lorsqu'on isole ce solide et qu'on le disperse dans l'AcOEt en présence d'une quantité catalytique de $Rh_2(tpa)_4$, on observe la formation de l'oxazolidinone. Bien que l'analyse élémentaire du solide qui a été isolé de ce milieu ne soit pas concordante

avec la formule du sel de potassium du *N*-méthyloxycarbamate déprotoné,¹⁵¹ les observations compilées semblent indiquer que le solide insoluble observé soit constitué du sel de potassium de *N*-méthyloxycarbamate (Équation 32).



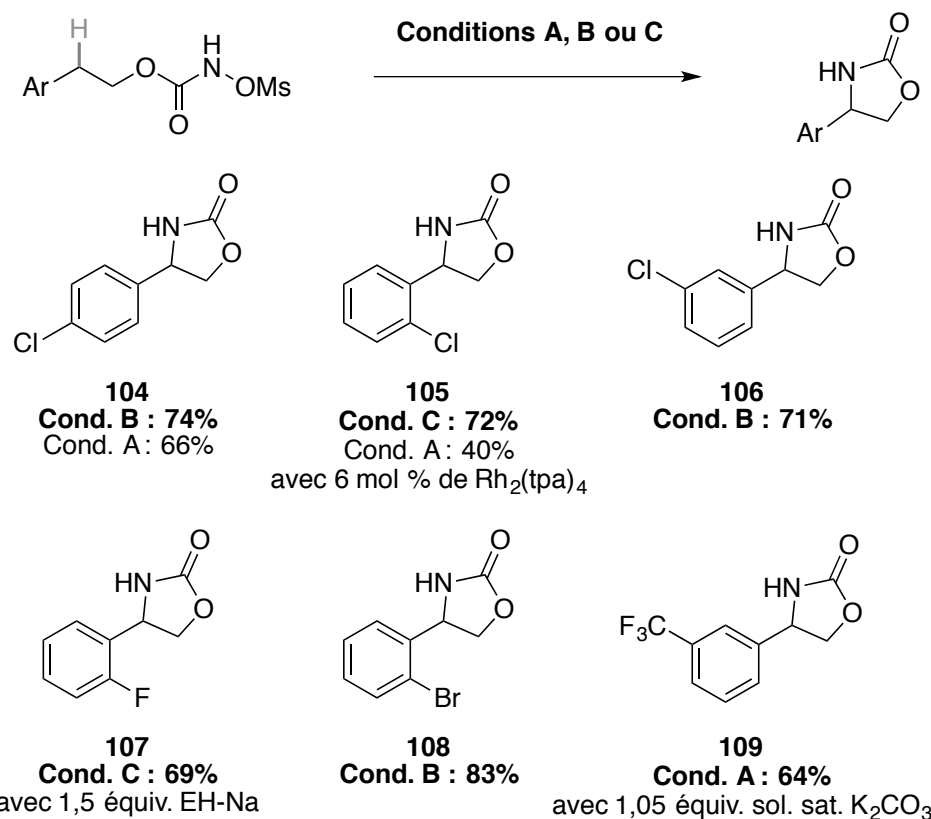
Ces considérations sont importantes pour la proposition de cycle catalytique pour cette transformation : la déprotonation du substrat de départ est antérieure à sa coordination au centre métallique et donc extérieure au cycle catalytique. À cause de ces observations, les réactions de cette étude ont toutes été laissées agitées pendant la nuit, soit environ 16-18h.¹⁵²

Des substrats comportant des substituants attracteurs d'électrons ont été étudiés (Schéma 30). Dans les conditions développées précédemment, les conditions A, les composés comportant des groupements électroattracteurs ont tendance à entraîner la dégradation accélérée du catalyseur. Nous avons constaté qu'en diminuant la quantité de base utilisée à 1,25 équivalents (conditions B), les rendements isolés sont meilleurs, pour les oxazolidinones **104**, **106** et **108**. Il semblerait donc, qu'un excès de base mène à des réactions provoquant la dégradation du catalyseur.

¹⁵¹ Des impuretés, telles un excès de base ou d'acide, doivent être présentes. Un essai effectué dans l'éther anhydre en présence d'un équivalent de KH a été effectué, sans succès.

¹⁵² Cependant, ce problème de suivi par CCM est aisément réglé par la réalisation d'un traitement acide aqueux de l'aliquot prélevé.

Schéma 30. Réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire avec d'autres *N*-métyloxy-carbamates possédant des cycles aromatiques



Conditions A :

Rh₂(tpa)₄ (3 mol %)
 sol. sat. K₂CO₃ (1,5 équiv.)
 AcOEt (0,1 M), 25 °C, 18h

Conditions B :

Rh₂(tpa)₄ (3 mol %)
 sol. sat. K₂CO₃ (1,25 équiv.)
 AcOEt (0,1 M), 25 °C, 18h

Conditions C :

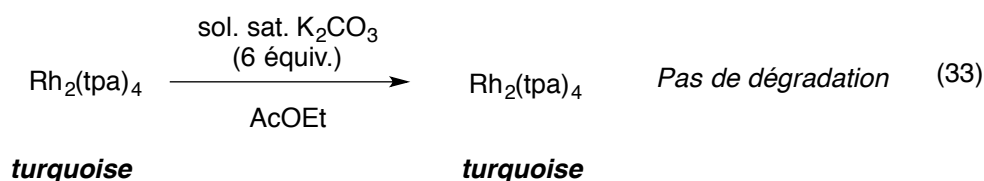
Rh₂(tpa)₄ (3 mol %)
 EH-Na (1,0 équiv.)
i-PrOAc (0,1 M), 25 °C, 18h

Les rendements présentés sont des moyennes faites sur deux réactions, l'une sur une échelle de 0,5 mmol, l'autre sur 1,0 mmol.

Notre hypothèse est qu'une fois déprotoné, l'anion du *N*-métyloxy-carbamate, coordiné ou non au catalyseur, demeure une espèce électrophile¹⁵³ et peut donc subir l'attaque de nucléophiles présents dans le milieu réactionnel. Ce sel est d'autant plus réactif qu'il y a de substituants électroattracteurs sur sa structure. Cet effet néfaste d'un excès de base a été observé pour d'autres substrats, notamment sur un substrat possédant un alcyne au chapitre 3. Cependant,

¹⁵³ Greck, C.; Genêt, J. *Synlett* **1997**, 1997, 741.

une expérience de contrôle a été conduite pour s'assurer que la base n'a pas d'effet direct sur le catalyseur. Cette expérience est illustrée à l'équation 33 : la base n'entraîne pas la dégradation du catalyseur, en l'absence du *N*-métyloxy carbamate. À noter, que le dimère de rhodium ne change pas de couleur si l'on ajoute 2 équivalents de carbamate primaire. Une espèce intermédiaire dont l'apparition nécessite la présence du substrat, du catalyseur et de la base serait donc à l'origine de la dégradation du catalyseur (changement de couleur).



Dans cette étude (Schéma 30), les oxazolidinones **105**, **106**, **107**, **108** et **109** ainsi que leurs précurseurs respectifs ont été synthétisés par Maroua Khalifa, une étudiante au PhD de notre groupe, dans le cadre d'une étroite collaboration. De plus, dans son travail d'optimisation de certains substrats capricieux, en particulier les aromatiques ortho-substitués par des halogènes, elle a identifié des conditions réactionnelles permettant d'augmenter les rendements observés tout en conservant la charge catalytique basse. Le détail de ses travaux d'optimisation ne sera pas décrit dans cet ouvrage. Les conditions qu'elle a développées impliquent l'utilisation d'une base organique encombrée, soluble dans les milieux AcOEt et *i*-PrOAc en particulier : le 2-éthylhexanoate de sodium, abrégé en EH-Na par la suite (Figure 23).¹⁵⁴ Cette base, couramment utilisée dans l'industrie chimique, pharmaceutique notamment, est soluble dans les milieux organiques et permet la formation efficace et quantitative d'anions organiques de sodium et facilite leur isolement par filtration.¹⁵⁵

¹⁵⁴ Khalifa, M. ; Lebel, H. Résultats non publiés.

¹⁵⁵ Raju, R.; Prasad, K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1341.

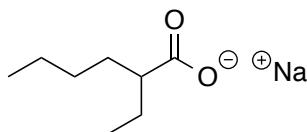
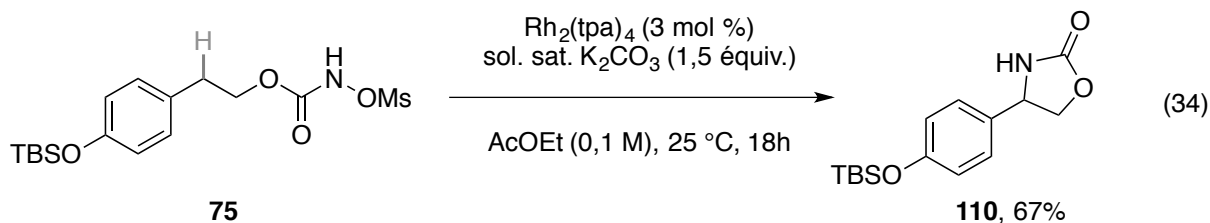


Figure 23. Structure du 2-éthylhexanoate de sodium EH-Na

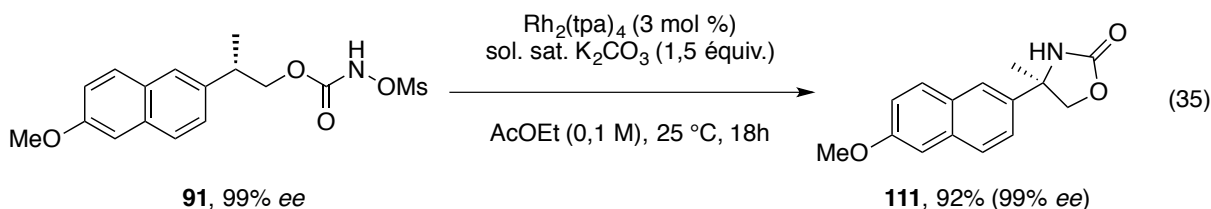
Cette base, utilisée à hauteur d'un équivalent, dans l'*i*-PrOAc, permet l'obtention de meilleurs rendements qu'avec K_2CO_3 , et ce, en prolongeant l'activité du catalyseur. Dans ces conditions (C), l'oxazolidinone ortho-chlorosubstituée est obtenue avec 72% de rendement alors que 6 mol % de $Rh_2(tpa)_4$ étaient nécessaires dans les conditions A à l'obtention de 40% de produit. Il semblerait que les aromatiques substitués en ortho par des halogènes donnent plus de difficultés à l'insertion et qu'une base plus faible et plus encombrée soit nécessaire pour l'obtention de résultats satisfaisants. Ceci ne semblerait pas être principalement dû à des facteurs stériques, mais plutôt à des effets électroniques. En effet, les rendements sont croissants lorsqu'on descend dans le groupe des halogènes : 69% pour le produit 2-fluoro, 72% pour le 2-chloro et 83% pour le 2-bromo. Un effet stérique pourrait toutefois être impliqué ; le volume du substituant aidant au repliement du carbamate lors de l'étape d'insertion pour donner le cycle à cinq chaînons. Le motif de substitution ne semble pas influé grandement sur le rendement de réaction, comme l'indiquent les substrats substitués par un chlore en ortho (72%), meta (71%) et para (74%). Néanmoins, ces résultats ayant été obtenus dans des conditions quelque peu différentes, leur comparaison peut mener à des conclusions erronées.

Lors de l'étude de la réaction décrite à l'équation 34, nous avons voulu voir si le groupement phénol protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyl (TBS) supporterait les conditions basiques que nous avons développées. Comme nous l'espérions, la base n'intervient que dans la déprotonation du carbamate, menant à la formation du nitrène métallique, et le seul sous-produit isolé est le carbamate primaire correspondant. Ce résultat montre l'applicabilité de notre méthode de préparation d'oxazolidinones en synthèse totale de molécules complexes, étant donné l'utilisation commune de groupements silylés.



N'ayant pas été en mesure de préparer le substrat déprotégé **76**, nous ne pouvons nous prononcer sur la compatibilité des groupements hydroxyles avec les conditions de réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire.

La dernière oxazolidinone, possédant un cycle aromatique, résulte de l'insertion du nitrène métallique dans un lien C-H benzylique, provenant d'un composé énanti enrichi (99% *ee*), préparé par nos soins à partir du Naproxène. Cette oxazolidinone a été obtenue avec 92% de rendement et son analyse par HPLC sur phase chirale, comparée à celle du mélange racémique correspondant, montre la stéréospécificité de la transformation (aucune érosion des *ee*).



Ce résultat vient corréler le résultat obtenu par Kim Huard dans ses travaux de thèse. Ce qui nous mène à penser que le mécanisme de la réaction est similaire à celui qu'elle avait proposé, impliquant une étape d'insertion à trois centres concertée non synchronisée.¹³²

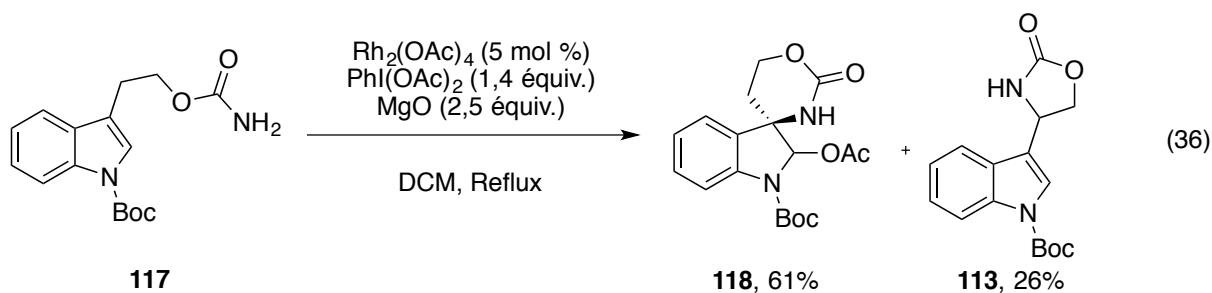
2. 3. b. ii. Insertions dans des liens C-H α à des cycles hétéroaromatiques

Nous nous sommes, par la suite, penchés sur les substrats possédant des cycles hétéroaromatiques. Il nous intéressait de savoir comment allaient se comporter certains hétéroatomes possédant des doublets d'électrons libres, tels l'azote, l'oxygène ou encore le

soufre, en présence du catalyseur dimère de rhodium. En effet, nous avons connaissance que les bases azotées, comme la pyridine, sont d'excellents ligands du site apical des dimères de rhodium (là où s'effectue la réaction) et une fois coordonnés, ils sont difficiles à déplacer.

Dans cette démarche, nous nous sommes intéressés aux groupements hétéroaromatiques contenant un atome d'azote (Schéma 31). L'oxazolidinone **112**, comportant un substituant pyridine, n'a pu être formée dans nos conditions réactionnelles. En effet, la coordination irréversible du noyau pyridine au site apical du dimère de rhodium est mise en évidence par la coloration rose que prend le catalyseur (originellement vert turquoise) dès le début de la réaction. Contrairement à l'oxazolidinone **112**, l'oxazolidinone **113**, dérivée de l'indole protégé par un groupement carbamate Boc, a pu être obtenue avec un rendement de 73% et le catalyseur demeurait vert turquoise tout au long de la réaction. Il semblerait que l'atome d'azote doive être protégé par un groupement de type électrophile afin qu'il ne vienne pas interagir avec le catalyseur (comme c'était le cas pour le substrat dérivé de la pyridine).

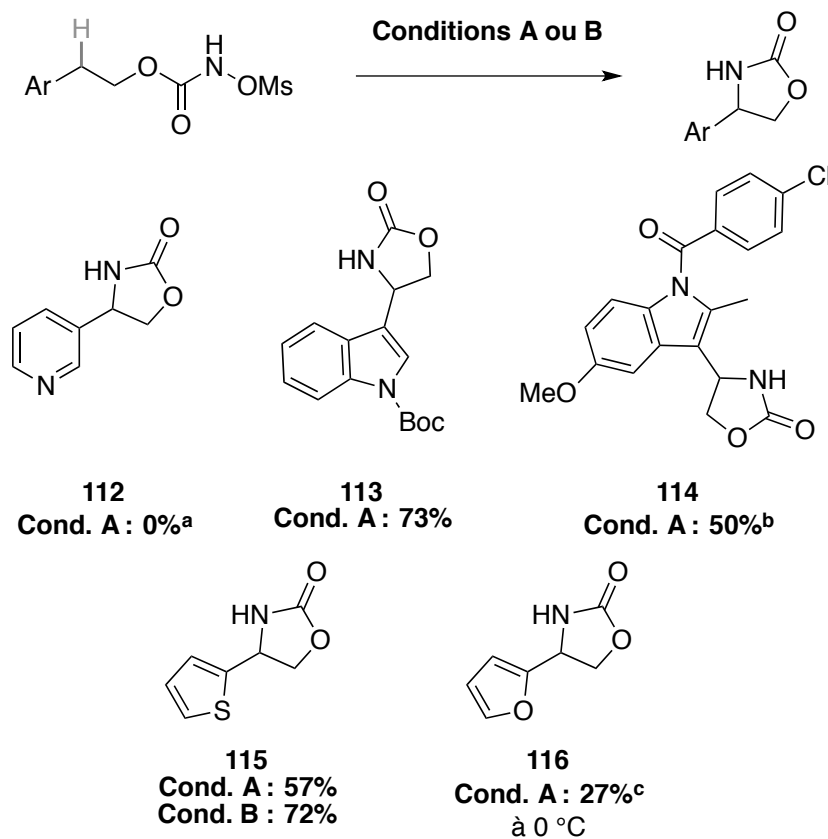
Ce produit a déjà été obtenu par des réactions d'amination de liens C-H intramoléculaires conduites sur des carbamates primaires, catalysées par des dimères de rhodium (conditions développées par le groupe de Du Bois).¹⁵⁶ Seulement, c'était un produit minoritaire de la réaction ; le composé majoritaire isolé étant le produit **118**, issu de l'aziridination de la double liaison π suivi par l'ouverture de l'aziridine par un nucléophile présent dans le milieu, un acétate (Équation 36).



¹⁵⁶ Sato, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 6264.

Dans les conditions que nous avons développées, aucune trace de l'aziridine n'a été observée. Seule la présence du carbamate primaire est visible sur l'analyse de RMN ^1H du brut réactionnel.

Schéma 31. Réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H α à des cycles hétéroaromatiques



Conditions A :

Rh₂(tpa)₄ (3 mol %)
sol. sat. K₂CO₃ (1,5 équiv.)
AcOEt (0,1 M), 25 °C, 18h

Conditions B :

Rh₂(tpa)₄ (3 mol %)
sol. sat. K₂CO₃ (1,25 équiv.)
AcOEt (0,1 M), 25 °C, 18h

Les rendements présentés, sauf indication contraire, sont des moyennes faites sur deux réactions, l'une sur une échelle de 0,5 mmol, l'autre sur 1,0 mmol.

^a Moyenne faite sur deux réactions d'échelle 0,25 mmol.

^b Moyenne faite sur deux réactions sur des échelles de 0,1 et 0,2 mmol.

^c Réaction conduite sur 0,25 mmol

Nous efforçant d'introduire une certaine diversité fonctionnelle dans les substrats testés, nous avons effectué la réaction d'amination sur le substrat **95**, possédant une fonction amide dont l'azote participe à l'hétéroaromaticité d'un noyau indolique. L'oxazolidinone **114** est isolée avec un rendement modeste de 50%. Les impuretés présentes en réaction n'ont pu être identifiées et nous présumons, comme cela a été observé lors de la synthèse du *N*-hydroxycarbamate précurseur, que c'est la fonction amide de la molécule qui a été altérée.

En résumé, les cycles hétéroaromatiques azotés nécessitent d'être protégés par des groupements protecteurs robustes, tels des carbamates, afin d'être compatibles avec les conditions réactionnelles développées.

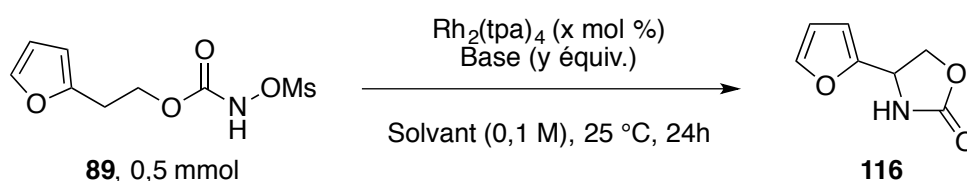
Contrairement à ces derniers, les hétéroaromatiques soufrés ne semblent pas nécessiter de protection particulière. L'oxazolidinone **115**, possédant un cycle thiophène, est obtenue dans de bons rendements lorsque les conditions B sont utilisées. À noter, qu'aucune trace d'aziridination n'est observée ; le seul sous-produit détectable par analyse RMN ¹H du brut réactionnel est le carbamate primaire. Aucune trace de sulfilimine, qui témoignerait de la réaction d'un doublet libre du soufre avec une espèce nitrène ou nitrénoïde, n'est observée non plus.¹⁵⁷ Avec ce substrat, il nous a été permis d'observer une nette hausse de rendement lorsque seulement 1,25 équivalents de base sont utilisés. Cet exemple montre, lui aussi, que l'excès supplémentaire de base a un effet néfaste sur le système catalytique.

Lorsqu'on en vient aux hétéroaromatiques oxygénés, les résultats obtenus sont décevants, même après une courte étude des conditions réactionnelles (Tableau 11). Dans les conditions optimales développées précédemment, seuls 16% de produit **116** ont été isolés (entrée 1). Ayant remarqué l'instabilité du *N*-métyloxy-carbamate à température ambiante, nous avons conduit la réaction à 0 °C et avons obtenu un meilleur résultat (27%, entrée 3). En présence d'une quantité moins importante de solution aqueuse saturée de K₂CO₃ (entrée 4), le rendement est à peine supérieur. Effectuer la réaction sous atmosphère inerte ne permet pas d'amélioration (entrée 5). En utilisant EH-Na comme base, les rendements sont meilleurs à

¹⁵⁷ a) Lebel, H.; Piras, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3572. b) Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5473. c) Okamura, H.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1305.

température ambiante (entrées 7 et 8), l'atmosphère d'argon n'apporte cette fois encore aucun progrès (entrée 9). Nous n'avons pu identifier les sous-produits de la réaction, mais il s'agirait d'une forme de dégradation différente de celle observée pour les autres substrats car pour les entrées 3, 4, 6, 7 et 8 aucune coloration jaune n'est observée. Il est aussi possible qu'il y ait formation d'une aziridine intermédiaire et que celle-ci réagisse avec une des espèces présentes dans le milieu, comme cela a été observé par le groupe de Iwabuchi.¹⁵⁶

Tableau 11. Optimisation des conditions réactionnelles pour le substrat **89**

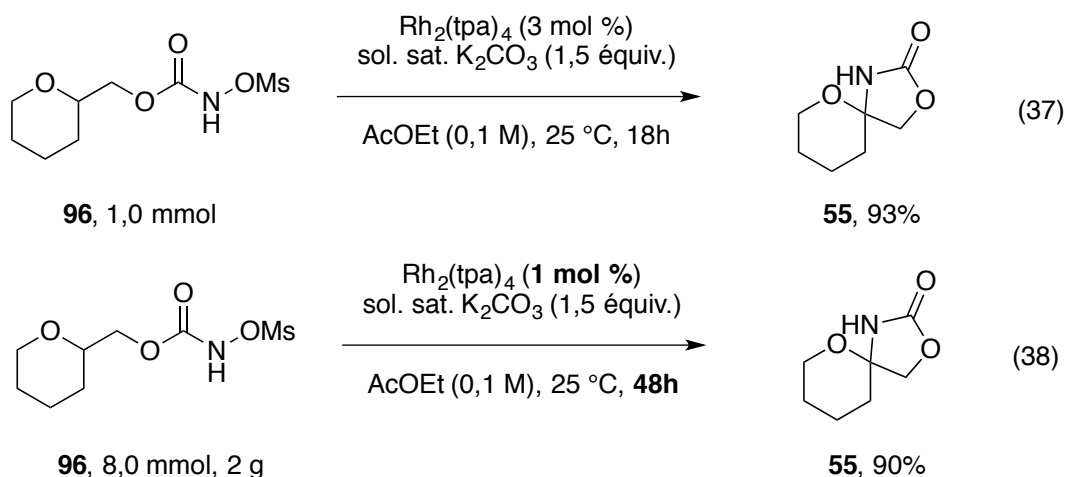


Entrée	Charge catalytique	Solvant	Base	Rendement	Remarques
1	3 mol %	EtOAc	sol. sat. K ₂ CO ₃ (1,5 équiv.)	16%	Dégradation Catalyseur
2	4 mol %	EtOAc	sol. sat. K ₂ CO ₃ (1,5 équiv.)	17%	Dégradation Catalyseur
3	3 mol %	EtOAc	sol. sat. K ₂ CO ₃ (1,5 équiv.)	27%	48h, 0 °C
4	3 mol %	EtOAc	sol. sat. K ₂ CO ₃ (1,25 équiv.)	29%	0 °C (2h), t.a. (18h)
5	3 mol %	EtOAc	sol. sat. K ₂ CO ₃ (1,5 équiv.)	18%	Argon, 0 °C, 48 h Reste Pdt Départ
6	3 mol %	EtOAc	KOAc (3,0 équiv.)	18%	Dégradation Catalyseur
7	3 mol %	<i>i</i> -PrOAc	EH-Na (1,0 équiv.)	20%	Reste Pdt Départ
8	3 mol %	<i>i</i> -PrOAc	EH-Na (1,5 équiv.)	25%	Reste Pdt Départ
9	3 mol %	<i>i</i> -PrOAc	EH-Na (1,5 équiv.)	26%	Argon, 0 °C, 48 h Reste Pdt Départ

2. 3. b. iii. Insertions dans des liens C-H α à un atome d'oxygène

Nous avons sélectionné un substrat que Kim Huard avait utilisé dans son étude de l'étendue réactionnelle à des fins de comparaison. Le substrat **96**, possédant un lien C-H tertiaire en α d'un atome d'oxygène, nous donne un rendement de 93% (Équation 37), sensiblement meilleur que celui obtenu par Kim Huard dans ses conditions réactionnelles avec le *N*-tosyloxycarbamate correspondant (87%).³⁶

Afin de vérifier l'applicabilité de notre système sur l'échelle du gramme, nous avons réalisé une expérience d'amination de lien C-H sur ce substrat (Équation 38).

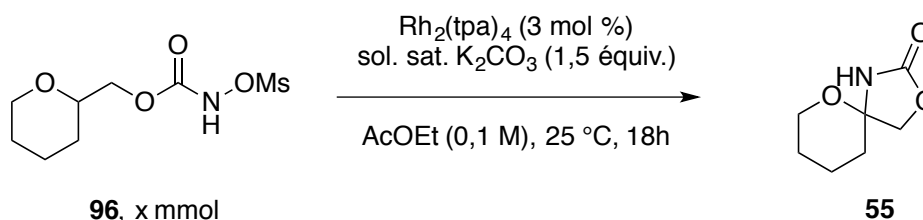


À plus grande échelle, une plus petite quantité de catalyseur permet de réaliser la réaction sans perte de rendement. Cependant, il est logique que la réaction soit plus lente avec une charge catalytique réduite, comme cela a été observé. Ce résultat, démontré auparavant par Kim Huard, avec un substrat *N*-tosyloxycarbamate différent, confirme que notre méthodologie est efficace à l'échelle du gramme et que la charge catalytique peut être diminuée.

Ce substrat nous a aussi permis de vérifier la recyclabilité du catalyseur $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$. En effet, celui-ci ne subit presque aucune dégradation lors de la réaction d'insertion et il est possible de

le récupérer après la purification par chromatographie. Le tableau 12 illustre le recyclage du catalyseur et son réemploi dans une autre réaction d'amination avec succès.

Tableau 12. Recyclabilité du catalyseur $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ dans la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire de composé **96**¹⁵⁸



Entrée	Catalyseur	Échelle	Rendement
1	"neuf"	1,0 mmol	81%
2	"recyclé"	0,96 mmol	86%

Nous avons souhaité tester nos conditions sur un substrat similaire ne différant que par la nature chimique du lien C-H à oxyder. Ici, le lien C-H en question est secondaire et le rendement de l'insertion est nettement diminué (Équations 39 et 40). Il apparaît donc que les liens C-H secondaires sont moins réactifs que les liens tertiaires. Ceci peut être corrélé à la différence d'énergie de liaison des liens C-H secondaire et tertiaire (Figure 24).¹⁵⁹ Des facteurs stériques peuvent aussi être attribués à cette différence de rendements car l'hétérocycle cause un effet Thorpe-Ingold, favorable au repliement de la chaîne et au rapprochement des fonctionnalités réactives.

¹⁵⁸ Le rendement de la première réaction d'insertion est plus faible qu'à l'équation 14 car la purification par chromatographie sur gel de silice n'a pas permis de récupérer tout le produit désiré. En effet, cette oxazolidinone révèle peu sous l'action des révélateurs chimiques usuels et certaines fractions contenant du produit ont pu être jetées.

¹⁵⁹ Luo, Y.-R. *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*; CRC Press, 2002.

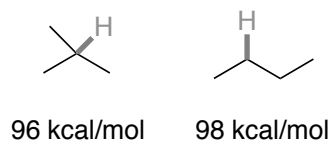
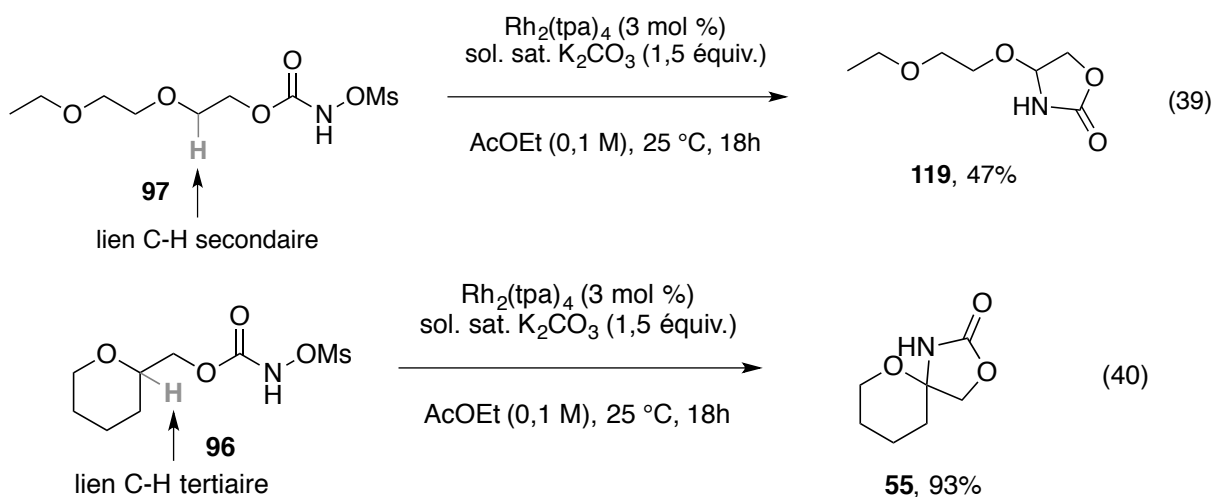
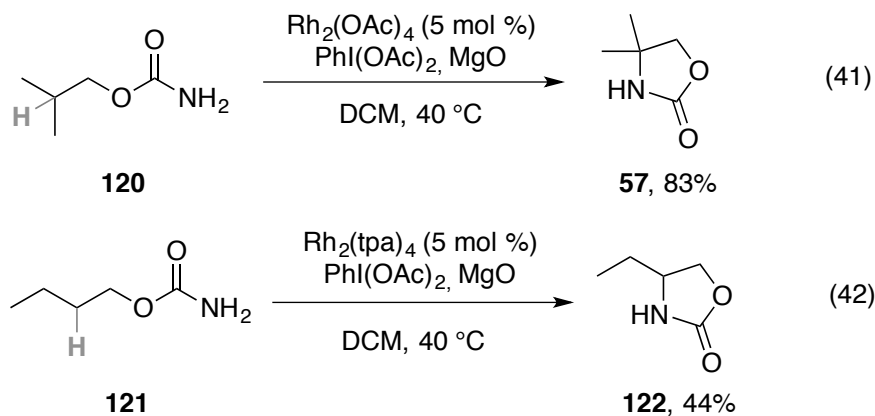


Figure 24. Énergies de liaisons de liens C-H secondaire et tertiaire¹⁵⁹



Cette observation a aussi été faite par Kim Huard¹³² ainsi que par Christine Espino, dans ses travaux de thèse dans le groupe de Du Bois (Équations 41 et 42).⁸³



2. 3. c. Conclusions sur l'étendue réactionnelle

Il apparaît que les conditions réactionnelles que nous avons développées tolèrent plusieurs fonctionnalités, notamment la plupart des hétéroatomes à l'exception des azotes nucléophiles. Ceux-ci doivent être protégés pour empêcher leur complexation au catalyseur. Un groupement protecteur de type alkylsilyle est également compatible avec les conditions développées. Les noyaux indoliques ainsi que les liaisons amides sont également tolérés.

Les liens C-H réagissant dans de bons rendements sont les liens benzyliques, tertiaires et adjacents à un hétéroatome électrodonneur. De plus, nous avons montré que les liens C-H secondaires sont moins réactifs que leurs homologues tertiaires.

2. 4. Conclusions et perspectives

Nous avons développé une méthodologie de synthèse des oxazolidinones plus respectueuse de l'environnement et applicable sur grande échelle. Une grande variété de substrats, incluant des structures complexes, est permise, tant que les liens C-H visés sont activés. En effet, nous avons mis en exergue la faible réactivité des liens secondaires vis-à-vis de l'espèce nitrène. Ainsi avons nous souhaité étudier l'insertion dans des liens C-H non activés par des groupements fonctionnels. Cela éviterait la présence d'un groupement fonctionnel permettant d'activer le lien C-H en question. Ce thème est le sujet du chapitre qui suit.

Chapitre 3 Développement de conditions réactionnelles pour l'amination intramoléculaire de liens C-H non activés

3. 1. Introduction et objectifs du projet

L'amination de liens C-H constitue une méthode de choix pour la fonctionnalisation directe de substrats aliphatiques non activés par la présence de groupements fonctionnels. Néanmoins, au jour d'aujourd'hui, elle représente encore un défi pour la communauté des chimistes organiciens.¹⁶⁰

3. 1. a. Précédents dans la littérature

D'une manière générale, les réactions de C-H amination qui ont été décrites dans la littérature ces dernières années utilisent des substrats possédant des liens C-H benzyliques, allyliques, étherés ou tertiaires. Peu de méthodes permettent l'oxydation efficace de liens C-H secondaires non activés et encore moins de liens C-H primaires.¹⁶¹ Nous nous proposons ici de faire un résumé non exhaustif des systèmes catalytiques les plus prometteurs pour l'amination de tels liens, qu'ils fassent intervenir des espèces nitrenes ou non. Certaines méthodes reposent sur l'activation du lien C-H par un complexe métallique suivie par réaction du métallacycle formé avec le centre azoté. D'autres impliquent la réaction entre une espèce azotée fortement réactive directement avec le lien C-H. Ces méthodes, bien qu'extrêmement différentes au niveau de la réactivité, paraissent complémentaires.

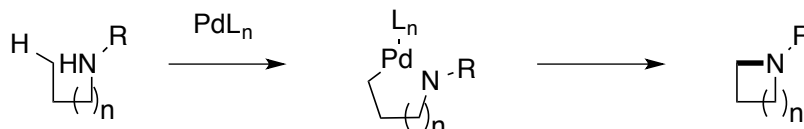
¹⁶⁰ Zatulochnaya, O. V.; Gevorgyan, V. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 661.

¹⁶¹ Jeffrey, J. L.; Sarpong, R. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4092.

3. 1. a. i. Catalyse impliquant une activation du lien C-H par un métal

Ce type de catalyse est assez éloigné du type qui nous intéresse dans cette thèse de doctorat. Aussi, nous passerons sur les détails des différentes méthodologies qui existent. La stratégie générale peut se résumer au schéma 32. Dans ce type de réactions, le lien C-H est activé par un complexe métallique, de manière générale un complexe de palladium, qui par élimination réductrice génère le lien C-N désiré.

Schéma 32. Activation C-H catalysée par le palladium pour la formation d'hétérocycles



Les groupes de Glorius,¹⁶² Chen¹⁶³ et Daugulis¹⁶⁴ ont développé des méthodologies de cyclisation reposant sur l'activation d'un lien C-H dirigée par un groupement directeur. Mais plus récemment, le groupe de Gaunt a montré qu'il est possible de former des hétérocycles azotés à partir d'amines secondaires non protégées et ce, en l'absence d'autre groupement directeur.¹⁶⁵ Ces méthodes utilisent un catalyseur de palladium pour activer sélectivement un lien C-H de type méthylique non activé et sont complémentaires les unes des autres par le mode d'activation impliqué et le palladacycle intermédiaire formé. Ce sont des travaux très prometteurs pour le développement d'une méthode générique permettant l'accès à des hétérocycles azotés aliphatiques par fonctionnalisation de liens C-H non activés.

¹⁶² Neumann, J. J.; Rakshit, S.; Droge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6892.

¹⁶³ He, G.; Zhao, Y.; Zhang, S.; Lu, C.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3.

¹⁶⁴ Nadres, E. T.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7.

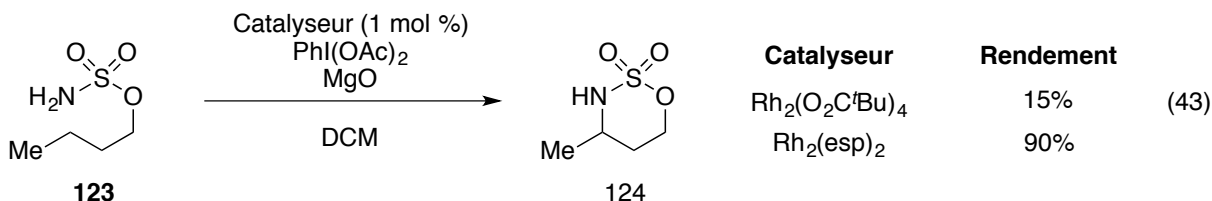
¹⁶⁵ McNally, A.; Haffemayer, B.; Collins, B. S.; Gaunt, M. J. *Nature* **2014**, *510*, 129.

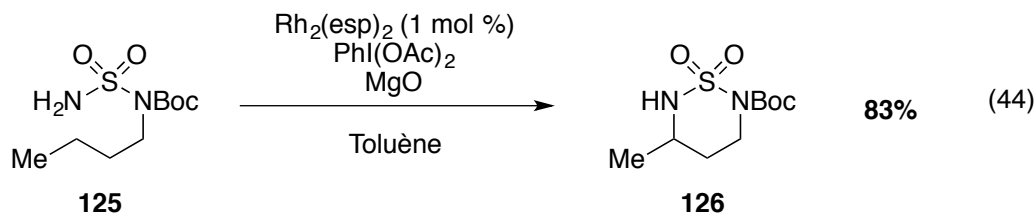
3. 1. a. ii. Catalyse faisant intervenir des espèces nitrénoïdes

Ce mode de réactivité a été plus exploré que celui exposé au paragraphe précédent et repose sur la formation d'une espèce azotée hautement réactive capable de réagir avec un lien C-H. En version intramoléculaire, la sélectivité dépend de deux facteurs : l'énergie de la liaison C-H et sa position dans l'espace par rapport à l'espèce nitrénoïde formée.

3.1.a.ii.1 Précurseurs carbamoyle ou sulfamoyle primaires

Comme nous avons eu le loisir de l'exposer précédemment, les méthodes développées par notre groupe et celui de Du Bois sont efficaces pour l'insertion dans des liens C-H tertiaires mais sont relativement décevantes lorsqu'il s'agit de liens secondaires ou primaires. En effet, des réactions de compétition en version intramoléculaire, qui ont été effectuées par le groupe de Du Bois, sur des substrats esters de sulfamates primaires, montrent l'ordre de réactivité décroissante suivant : liens C-H tertiaires > α à un oxygène ~ benzyliques > secondaires >> primaires.¹²² De plus, la chimiosélectivité est fortement influencée par le catalyseur de rhodium employé. Cette tendance de réactivité des liens C-H est observée aussi bien pour les carbamates,⁵⁷ les urées,⁶³ les guanidines⁶³ que pour les esters de sulfamates,⁵⁸ les sulfamides⁶⁴ et les sulfamates dérivés d'hydroxylamine.⁶⁵ D'une manière générale, les insertions de l'intermédiaire nitrénoïde dans des liens C-H secondaires non activés donnent lieu à des rendements faibles sauf pour les dérivés esters de sulfamates^{58,59} et les sulfamides en présence du catalyseur $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (Équations 43 et 44).^{64,59}





Une méthodologie utilisant un dimère d'argent comme catalyseur, développée par He et ses collaborateurs, permet d'obtenir un rendement de 75% pour un substrat carbamate primaire aliphatique (Équation 45).⁸⁰

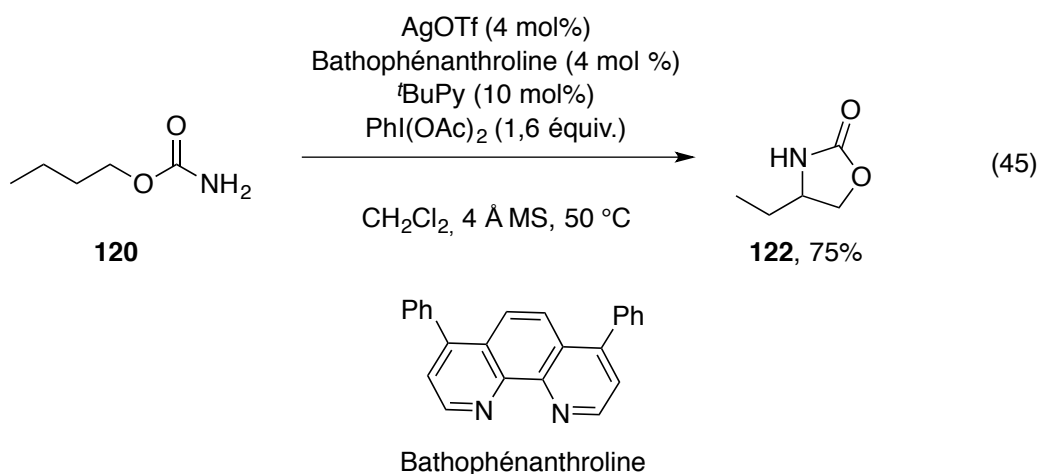


Figure 25. Structure du ligand bathophénanthroline

D'autres méthodologies utilisant des dérivés de type carbamate ou sulfamate primaires ont été développées, faisant appel à d'autres complexes métalliques comme catalyseurs, sans cependant rapporter l'insertion efficace de nitrénoïdes dans des liens C-H secondaires non activés issus de chaînes linéaires.^{71,72,23,75} Cependant, des exemples d'insertion dans des liens C-H secondaires non activés appartenant à des carbacycles ont été rapportés par le groupe de Che, utilisant une porphyrine de ruthénium (Équation 46) et une quinquepyridine de fer comme catalyseurs (Équation 47).^{71,72,23} Une explication possible de ces meilleurs rendements est l'effet Thorpe-Ingold provoqué par la présence du carbacycle, qui permettrait un rapprochement entre le nitrénoïde et le lien C-H à oxyder.

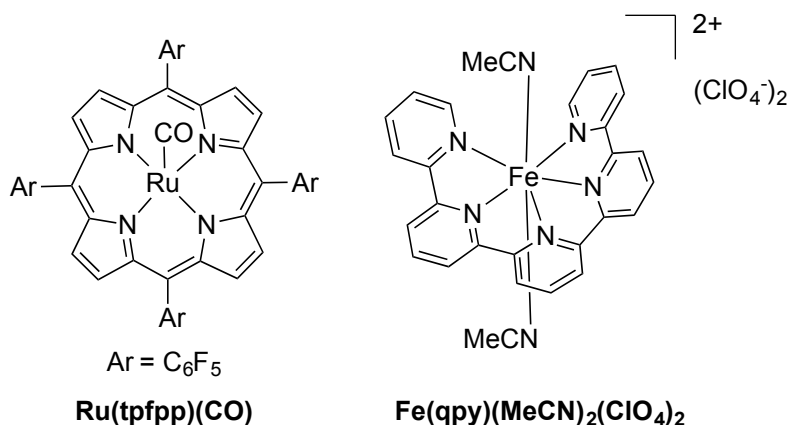
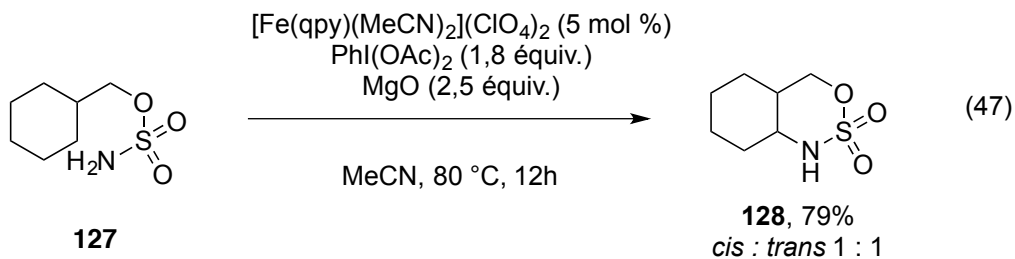
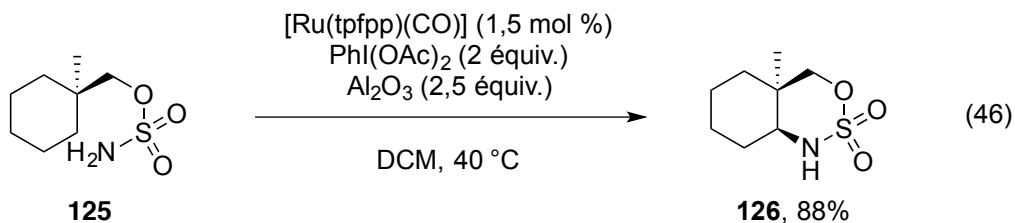
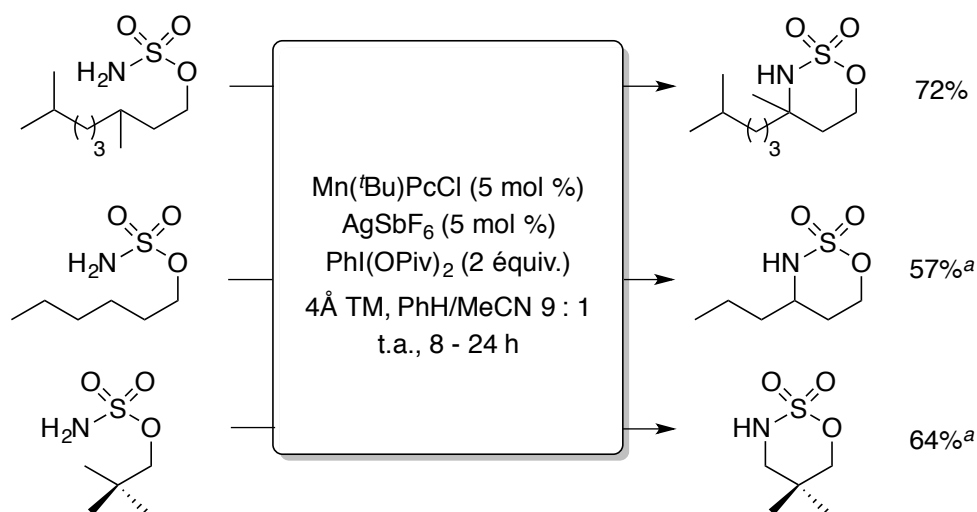


Figure 26. Structures des catalyseurs $\text{Ru}(\text{tpfpp})(\text{CO})$ et $\text{Fe}(\text{qpy})(\text{MeCN})_2(\text{ClO}_4)_2$

Très récemment, un catalyseur phtalocyanine de manganèse, $\text{Mn}(\text{tBu})\text{PcCl}$ (Figure 12), a montré une certaine constance dans l'amination de liens C-H de natures chimiques variées.⁹² Le système développée par White et ses collaborateurs est capable de catalyser efficacement l'amination de liens C-H tertiaires, secondaires et primaires avec des rendements assez proches (Schéma 33).

Schéma 33. Amination de liens C-H tertiaire, secondaire et primaire de sulfamates primaires par le système de White

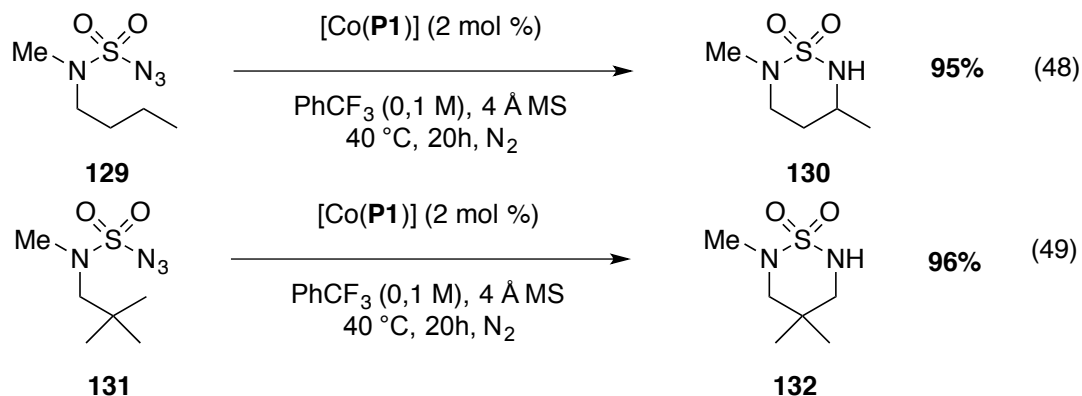


^a Avec 10 mol % de $\text{Mn}(t\text{Bu})\text{PcCl}$ et AgSbF_6

3.1.a.ii.2 Précurseurs azotures

Récemment des méthodologies utilisant des azotures comme centre azoté ont fait leur apparition. En les combinant avec divers complexes métalliques en quantité catalytique, notamment des complexes de fer, les possibilités d'insertion dans des liens C-H non activés se sont multipliées ces dernières années. Utilisant des porphyrines de cobalt (II) comme catalyseurs, le groupe de Zhang a développé des méthodes permettant l'insertion intramoléculaire de substrats azotures d'arylsulfonyle, d'alkylsulfamoyle et de phosphoryle.^{101,104,127,106,102} Les exemples illustrés aux équations 48 et 49 montrent la réactivité du système en présence vis-à-vis de liens C-H secondaires et primaires non activés. La raison invoquée pour cette réactivité est la présence possible d'une interaction de type liaison H intramoléculaire sur l'intermédiaire nitrénoïde, entre l'un des oxygènes de la sulfone

et l'hydrogène de l'amide porté par le ligand (voir figure 14). Celle-ci favoriserait la formation du nitrene et le rendrait plus électrophile.¹⁶⁶



Le groupe de Che a lui aussi utilisé les azotures de phosphoryle pour la formation efficace de cyclophosphoramidates. Son système fait appel à un catalyseur porphyrine de ruthénium dans des conditions anhydres à reflux. Un rendement de 80% est rapporté pour l'insertion dans un lien C-H secondaire non activé.¹⁰⁸

Les réactions vues auparavant nécessitent la présence de groupements électroattracteurs sur l'azoture afin de stabiliser le nitrene formé et éviter toute réaction non désirée. Cependant, certains chercheurs ont mis au point des systèmes catalytiques permettant la formation et l'insertion efficaces de nitrenes d'alkyle ou d'aryle dans des liens C-H. Le groupe de Driver a notamment mis au point une méthode permettant l'insertion intramoléculaire de nitrenes aromatiques, dérivés d'azotures en présence de $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, dans des liens C-H aliphatiques tertiaires, secondaires et primaires. Cette méthodologie donne facilement accès à des indolines Boc-protégées possédant des substituants variés.¹¹⁵ Bien que la décomposition de l'azoture en nitrene ne nécessite pas la présence d'additifs stoechiométriques (oxydants ou basiques) à part le catalyseur de rhodium, une température élevée et la présence de di-*tert*-butyl dicarbonate sont indispensables à la réaction.

¹⁶⁶ Ruppel, J. V.; Jones, J. E.; Huff, C. A.; Kamble, R. M.; Chen, Y.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1995.

3. 1. b. Mise en évidence des difficultés et objectifs du projet

Il existe de réelles difficultés à oxyder une liaison C-H secondaire ne possédant pas de groupement activant à sa proximité. Cette faible réactivité des liens C-H secondaires et primaires a été décrite et exploitée comme un avantage, conférant aux méthodes existantes une chimiosélectivité importante. En effet, en synthèse multi-étapes et totale de molécules complexes, étant donné le grand nombre de liens C-H en présence, la sélectivité est primordiale pour assurer l'obtention des produits désirés dans de bons rendements.²

Un ordre de réactivité a été observé par la plupart des groupes qui ont été cités en exemples précédemment. Il semblerait que dans les réactions impliquant des intermédiaires azotés de type nitrénoïdes, les rendements obtenus pour l'insertion dans des liens C-H reflètent l'énergie de liaison qui leur est associée, indépendamment du mécanisme postulé dans chaque cas. Cependant, les effets mis en jeu sont multiples, d'importances différentes et parfois difficiles à mettre en évidence. Le facteur stérique, notamment, peut venir s'ajouter au facteur électronique et modifier la réactivité d'un lien C-H.

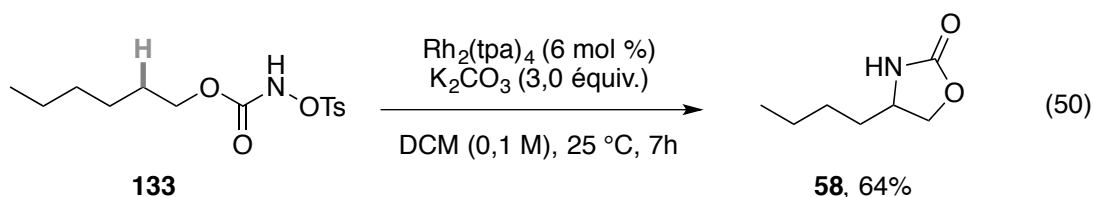
Venant s'ajouter à la réactivité intrinsèque du lien C-H à oxyder, la stabilité ou encore la réactivité du nitrénoïde formé sont des facteurs déterminants dans la chimiosélectivité du processus d'amination. En effet, il a été montré par Sigman et ses collaborateurs, dans une étude très complète de la chimiosélectivité d'amination intermoléculaire développé par le groupe de Du Bois, que les substituants présents sur le sulfamate déterminaient la réactivité d'un nitrène vis-à-vis de positions secondaire benzylique et tertiaire.¹⁶⁷

Si l'on souhaite développer un système catalytique permettant l'oxydation efficace de liens C-H non activés, les seuls facteurs sur lesquels il nous est possible d'influer sont les facteurs externes comme le milieu réactionnel et le catalyseur métallique.

¹⁶⁷ Bess, E. N.; DeLuca, R. J.; Tindall, D. J.; Oderinde, M. S.; Roizen, J. L.; Du Bois, J.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5783.

3. 2. Optimisation des conditions réactionnelles

Tout d'abord, rappelons-nous le résultat que Kim Huard avait obtenu avec un *N*-tosyloxycarbamate aliphatique (Équation 50).¹³² Ce rendement dépasse celui obtenu par le groupe de Du Bois pour des insertions dans des liens C-H secondaires non activés (44%) (Équation 42).⁸³



Pour commencer l'optimisation de la réaction, nous sommes partis des conditions que nous avons développées au chapitre 2 pour l'amination de liens C(sp³)-H activés (benzyliques, etc...). Le Rh₂(tpa)₄ nous ayant donné les rendements les meilleurs parmi les dimères de rhodium mis à l'essai, nous l'avons utilisé comme catalyseur dans notre étude des conditions réactionnelles. Un squelette *n*-hexane a été choisi pour effectuer l'optimisation qui suit (Figure 27).

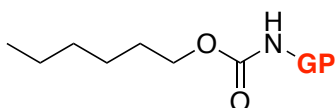
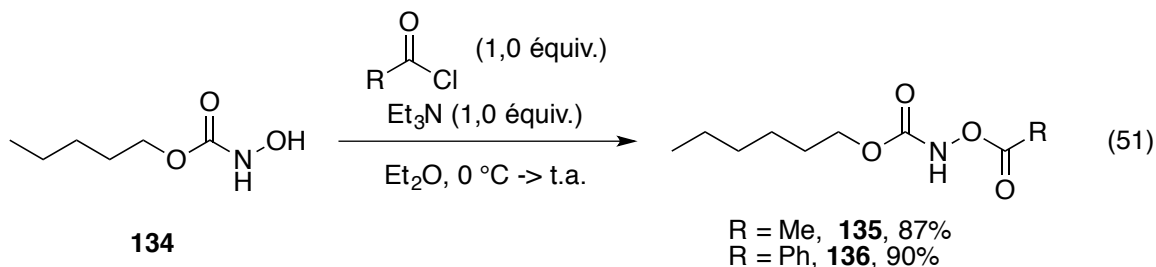


Figure 27. Structure du squelette *n*-hexane choisi pour l'optimisation des conditions réactionnelles de l'amination intramoléculaire de liens C-H non activés

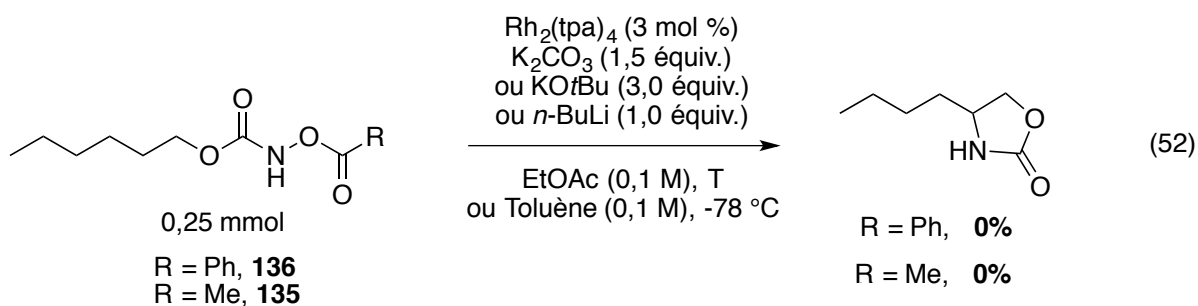
3. 2. a. Étude du groupement partant

Le premier facteur que nous avons souhaité étudier est le groupement partant. Tout d'abord des groupements de type carboxylate ont été utilisés : un acétate et un benzoate. La synthèse

des substrats **135** et **136** se fait à partir du *N*-hydroxycarbamate **134**, en présence du chlorure d'acide correspondant (Équation 51).



Le benzoate en présence d'une solution saturée de K_2CO_3 ne permet pas la formation du produit ; il semblerait que la base ne permette pas la déprotonation efficace du composé. Le *tert*-butoxyde de potassium a été utilisé pour chacun des deux substrats, sans succès, la dégradation du catalyseur est observée. Le *n*-butyl lithium n'a quant à lui, mené qu'à la dégradation du catalyseur et du substrat une fois la température remontée de -78 à 0 °C (Équation 52).



Suite à ces résultats, nous avons souhaité miser sur des groupements de type sulfonate, plus nucléofuges. Ceux-ci sont aisément synthétisés en faisant réagir le *N*-hydroxycarbamate **134** avec le chlorure de sulfonyle correspondant (Équation 53).

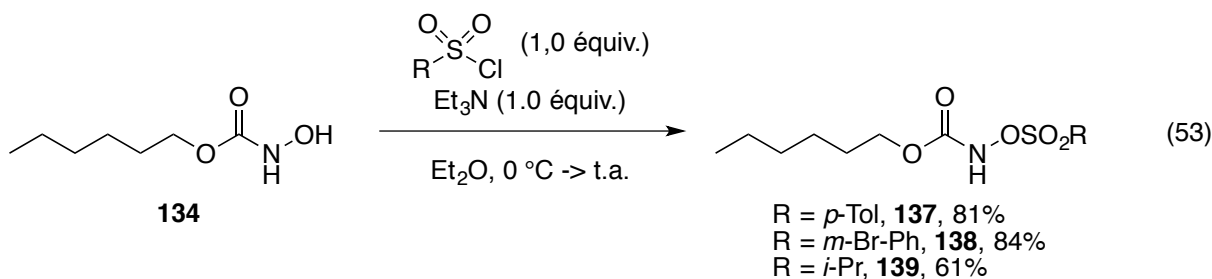
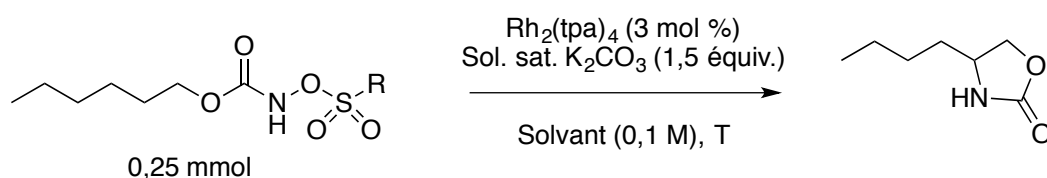


Tableau 13. \u00c9tude des groupements de type sulfonate pour la r\u00e9action d'amination intramol\u00e9culaire de liens C-H non activ\u00e9s



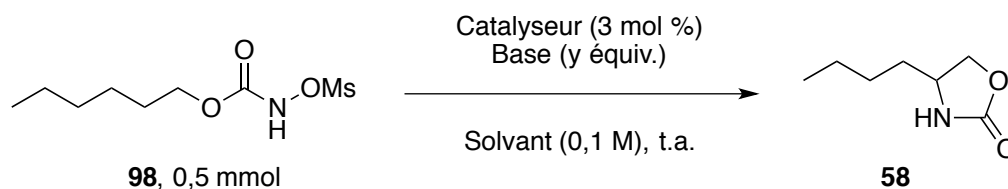
Entr\u00e9e	R	Solvant	Temp\u00e9rature	Temps	Rendement
1	<i>p</i> -Tol, 137	EtOAc	25 \u00b0C	24h	47%
2	<i>m</i> -Br-Ph, 138	EtOAc	25 \u00b0C	24h	42%
3	<i>i</i> -Pr, 139	EtOAc	25 \u00b0C	24h	18%
4	Me, 98	EtOAc	25 \u00b0C	24h	45%

Les groupements partants arylsulfonates donnent des rendements avoisinant 45% (Tableau 13, Entr\u00e9es 1 et 2). Toutefois, le groupement *p*-tolu\u00e8nesulfonate permet l'obtention d'un meilleur rendement que le *m*-bromoph\u00e9nylsulfonate ; ce que l'on peut attribuer \u00e0 la stabilit\u00e9 plus importante du substrat **137** vis-\u00e0-vis des conditions basiques. Le substrat **139**, poss\u00e9dant le groupe sulfonate d'*iso*-propyle, donne un rendement faible et la d\u00e9gradation rapide du catalyseur (Entr\u00e9e 3). Le groupement m\u00e9sylate nous donne un rendement de 45%, comparable \u00e0 ceux obtenus aux deux premi\u00e8res entr\u00e9es. Cependant, il est selon nous, pr\u00e9f\u00e9rable de poursuivre l'\u00e9tude des conditions r\u00e9actionnelles avec le groupement partant m\u00e9sylate, plus l\u00e9ger et tout aussi facile d'utilisation.

3. 2. b. Étude du catalyseur

Nous avons ensuite entrepris une courte étude du catalyseur afin de vérifier que le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ est bien le meilleur catalyseur pour l'oxydation de notre substrat. Le tableau 14 montre que les dimères de rhodium possédant des ligands carboxylates aliphatiques peu encombrés ne sont pas efficaces pour catalyser l'insertion (Entrées 1 à 4). Au contraire, les dimères de rhodium encombrés achiraux et chiraux donnent des rendements entre 29 et 45% (Entrées 4 à 6) ; le meilleur rendement étant obtenu avec $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$. Le ligand donneur d'électrons, trifluoroacétamide, ne permet pas d'obtenir de meilleurs rendements (Entrée 8). Il a donc été décidé de continuer notre étude avec le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ comme catalyseur, à hauteur de 3 mol %.

Tableau 14. Étude des catalyseurs dimères de rhodium(II) dans la réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H non activés à partir de *N*-métyloxy-carbamates

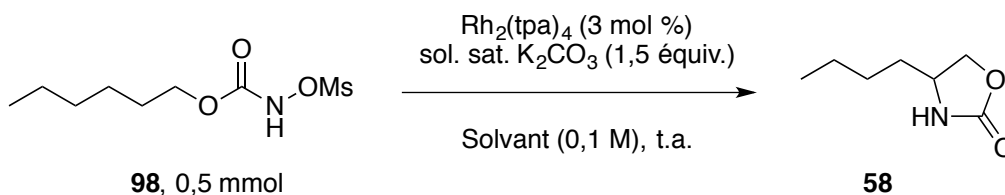


Entrée	Catalyseur	Solvant	Base	Temps	Rendement
1	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	MeOH	KOAc (3,0 équiv.)	9h	18%
2	$\text{Rh}_2(\text{oct})_4$	MeOH	KOAc (3,0 équiv.)	20h	15%
3	$\text{Rh}_2(i\text{-val})_4$	AcOEt	KOAc (3,0 équiv.)	10 min	n.d.
4	$\text{Rh}_2(1\text{-Ad})_4$	AcOEt	sol. sat. K_2CO_3 (1,5 équiv.)	10 min	6%
5	$\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$	AcOEt	sol. sat. K_2CO_3 (1,5 équiv.)	16h	45%
6	$\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$	AcOEt	sol. sat. K_2CO_3 (1,5 équiv.)	24h	29%
7	$\text{Rh}_2[4\text{-Br}(S)\text{-nttl}]_4$	AcOEt	sol. sat. K_2CO_3 (1,5 équiv.)	9h	36%
8	$\text{Rh}_2(\text{tfacam})_4$	AcOEt	sol. sat. K_2CO_3 (1,5 équiv.)	<1h	14%

3. 2. c. Étude du solvant

Un petit nombre de solvants de type acétate a été criblé en présence de $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ et de solution saturée de K_2CO_3 (Tableau 15). Il semblerait que les acétates moyennement encombrés soient les meilleurs pour la réaction (Entrées 2 à 4). L'acétate de méthyle et l'acétate de *tert*-butyle donnent de faibles rendements. Plusieurs aspects sont à considérer pour l'interprétation de ces résultats. Le premier est la solvation des espèces en présence et principalement celle du *N*-métyloxy-carbamate sous sa forme déprotonée. Il semblerait que cette dernière soit plus stable dans l'AcOEt et l'AcOiPr. Par ailleurs, la viscosité de chacun des solvants est à prendre en compte. Elle va croissante de l'entrée 1 à 5. Il semblerait qu'une viscosité modérée et une chaîne alkyle de longueur moyenne soient bénéfiques à la réaction. C'est l'acétate d'éthyle qui a été choisi pour la suite de l'optimisation.

Tableau 15. Étude des solvants de type acétate dans la réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H non activés à partir de *N*-métyloxy-carbamates



Entrée	Solvant	Temps	Rendement
1	AcOMe	24h	35%
2	AcOEt	12h	45%
3	AcOiPr	20h	46%
4	AcOnBu	24h	41%
5	AcOtBu	24h	22%

3. 2. d. Étude de la base

Plusieurs bases ont été testées dans la réaction, en présence de 3 mol % de $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ et d'acétate d'éthyle (0,1 M). Plusieurs carbonates possédant des cations de tailles différentes ont été mis à l'épreuve (Tableau 16, Entrées 1 à 4). Lorsque Li_2CO_3 est utilisé, le *N*-métyloxy-carbamate ne subit pas de déprotonation ; il semblerait que cette base ne soit pas soluble dans le milieu. Pour les solutions saturées de Na_2CO_3 et K_2CO_3 , des rendements identiques de 45% sont obtenus. Par contre, lorsqu'on utilise un cation encore plus volumineux, dans Cs_2CO_3 , le rendement chute à 13%. Il semblerait donc que la taille du cation ait son importance dans la réaction.

Lorsqu'on utilise des bases plus faibles, de type carboxylate, bien que leurs pKas soient compris entre 4,40 et 4,83 dans l'eau, les résultats s'échelonnent entre 0 et 42% (Entrées 5 à 10). L'acétate de potassium et le pivaloate de sodium semblent être les meilleures bases parmi ce groupe (Entrées 6 et 10), sans toutefois qu'on puisse tirer quelque conclusion sur ces résultats. La solubilité de la base dans le milieu joue visiblement un rôle important, comme cela était le cas lors de l'optimisation au chapitre 2.

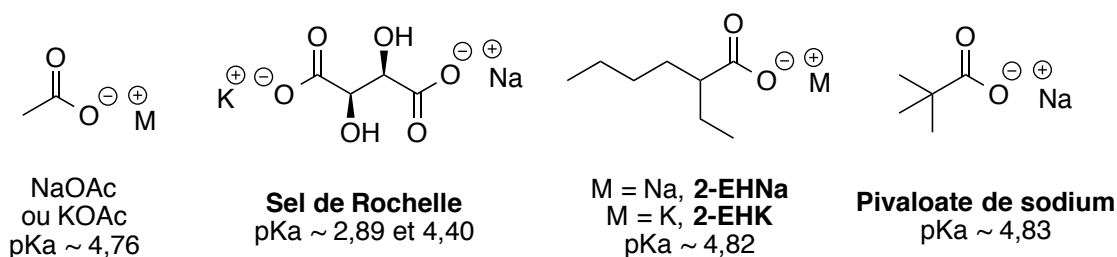
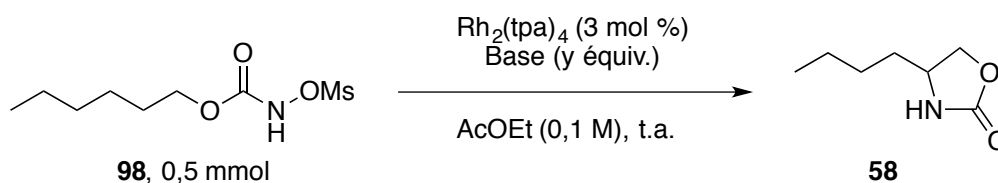


Figure 28. Quelques carboxylates et leurs pKas approximatifs dans l'eau

Tableau 16. Étude de la base dans la réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H non activés à partir de *N*-métyloxycarbamates

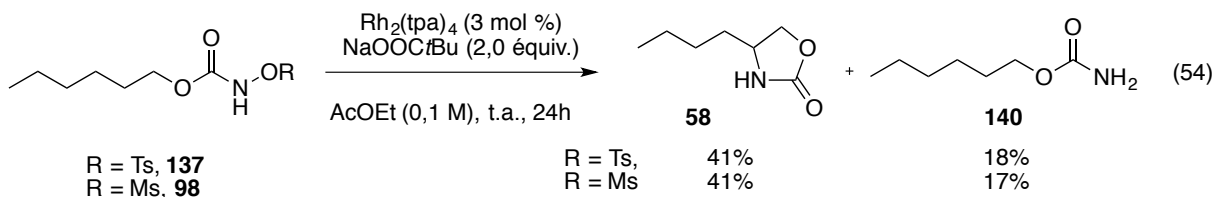


Entrée	Base	Équivalents	Temps	Rendement
1	Li ₂ CO ₃	3,0 équiv.	24h	0% ^a
2	sol. sat. Na₂CO₃	1,5 équiv.	24h	45%
3	sol. sat. K₂CO₃	1,5 équiv.	18h	45%
4	Cs ₂ CO ₃ solide	3,0 équiv.	9h	13%
5	NaOAc	3,0 équiv.	24h	17%
6	KOAc	3,0 équiv.	24h	42%
7	Sel de Rochelle solide	3,0 équiv.	4d	20% ^b
8	2-EHNa	3,0 équiv.	24h	24%
9	2-EHK	3,0 équiv.	24h	0%
10	NaOOC<i>t</i>Bu	3,0 équiv.	24h	42%

^a Pas de déprotonation ^b Réaction 2 jours à t.a. et 2 jours à 35 °C

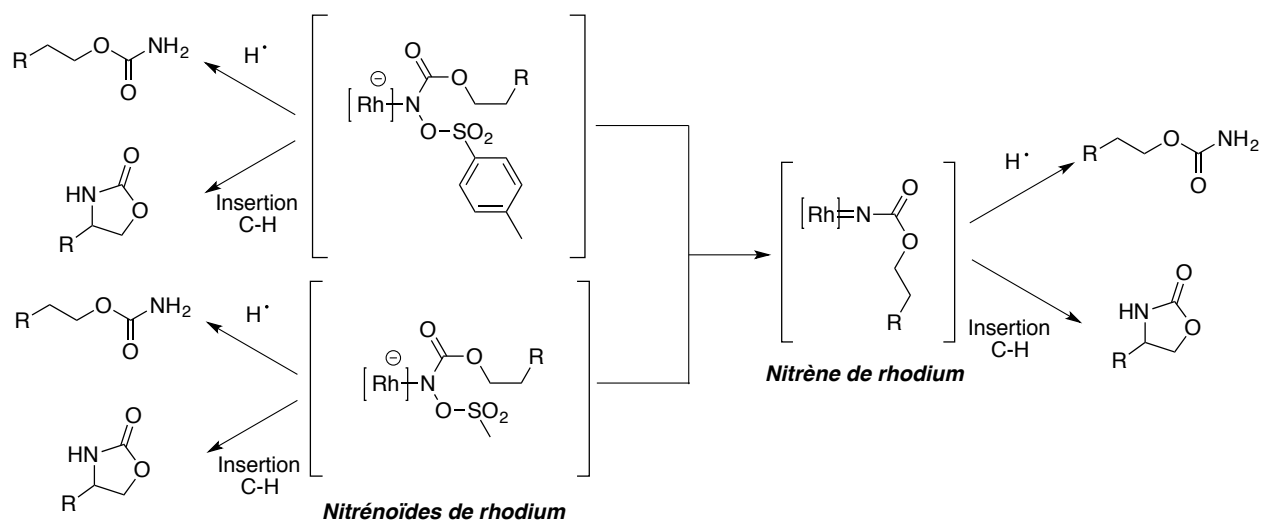
Sans pour autant nous permettre d'améliorer ces résultats, nous avons, une fois de plus, constaté que la quantité de base présente dans le milieu réactionnel jouait un rôle capital.

Nous avons aussi pu constaté que lorsqu'on utilisait deux substrats possédant des groupements partants différents de stabilité et de réactivité comparable, dans les mêmes conditions, des rendements identiques d'oxazolidinone et de carbamate primaire sont obtenus (Équation 54).



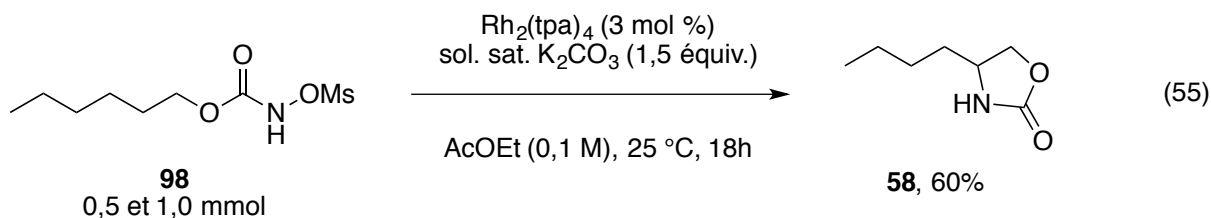
Cette observation suggère que dans l'étape du cycle catalytique qui détermine le produit obtenu, le groupement partant ne semble plus être lié à l'azote (Schéma 34). En effet, une fois le nitrénoïde de rhodium formé, plusieurs chemins réactionnels sont possibles : soit les réactions d'abstraction radicalaire d'un hydrogène et la réaction d'insertion dans le lien C-H s'effectuent à partir de cette espèce, soit il y a départ du groupement partant pour donner l'espèce nitrène de rhodium. Dans le premier cas, on notera que les ratios de produits oxazolidinone : carbamate primaire avec deux groupements partants distincts (OTs et OMs), devraient être différents. Alors que dans le second cas, le groupement partant ne devrait avoir aucune influence sur ce ratio. Et c'est ce qui est observé dans notre cas (Équation 54).

Schéma 34. Plusieurs chemins réactionnels possibles à partir des nitrénoïdes de rhodium



En outre, une augmentation de la température, tout comme pour les substrats du chapitre 2, ne permet pas d'obtenir de meilleurs rendements. Dans les conditions de l'équation 54, mais à 30 °C, un rendement de 35% en oxazolidinone a été obtenu.

À force d'expériences, nous nous sommes rendus compte que la réaction d'insertion dans les conditions acétate d'éthyle et solution saturée de carbonate de potassium ne donnait pas toujours les mêmes résultats, selon les lots de substrat utilisé et de catalyseur. Le meilleur rendement que nous avons été capable d'aller chercher est 60% dans ces conditions, en n'observant dans ce cas qu'une dégradation minime du dimère de rhodium. Ce résultat est comparable avec celui obtenu par Kim Huard dans ses conditions avec le *N*-tosyloxycarbamate correspondant (64%).¹³²

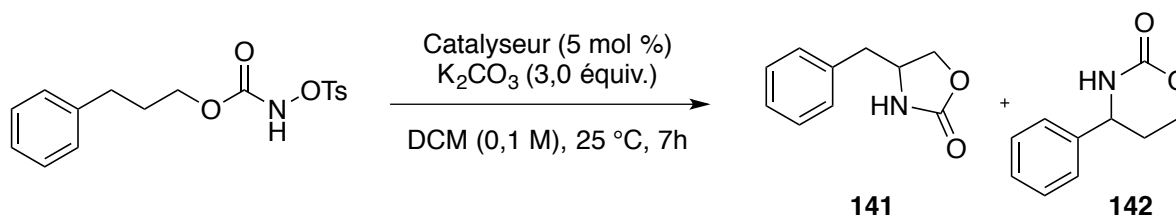


3. 2. e. Levier d'amélioration : influence du catalyseur sur la sélectivité de la réaction

N'ayant pu améliorer les résultats de Kim Huard par l'optimisation des groupements partants, solvants et bases, nous nous sommes questionnés sur l'influence du catalyseur sur la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire.

Comme cela a pu être mis en lumière par Kim Huard dans ses travaux de thèse, le catalyseur joue un grand rôle sur la sélectivité de l'insertion du nitrène (Tableau 17).¹³²

Tableau 17. Influence du catalyseur sur la sélectivité de l'insertion de *N*-tosyloxycarbamates¹³²

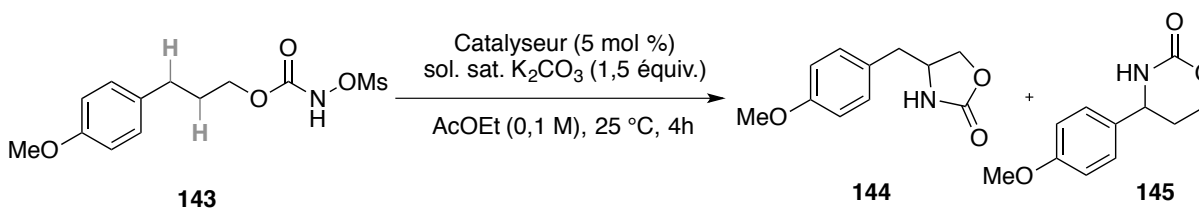


Entrée	Catalyseur	141 : 142 ^a
1	$Rh_2(tpa)_4$	1,4 : 1
2	$Rh_2[(S)\text{-nttl}]_4$	1 : 5 (46%) ^b

^a Ratios déterminés par GC-MS ^b Rendement isolé

Nous avons pu vérifier que c'était aussi le cas pour nos substrats *N*-métyloxycarbamates (Tableau 18). L'insertion dans le lien C-H benzylique est largement favorisée lorsque le $Rh_2[(S)\text{-nttl}]_4$ est employé, par rapport au $Rh_2(tpa)_4$.

Tableau 18. Influence du catalyseur sur la sélectivité de l'insertion de *N*-métyloxycarbamates



Entrée	Catalyseur	144 : 145 ^a
1	$Rh_2(tpa)_4$	1 : 1,6
2	$Rh_2[(S)\text{-nttl}]_4$	1 : 6,4

^a Ratios déterminés par GC-MS

Il apparaît clairement que le catalyseur a un effet modulateur de la réactivité du nitrène. Cela nous permet d'avancer le postulat suivant : à l'étape du cycle catalytique qui détermine le produit, le catalyseur se trouve lié à l'espèce nitrénoïde. De plus, ces résultats nous conduisent

à la conclusion que le catalyseur est la clé de voûte à l'optimisation des conditions réactionnelles. N'ayant pas eu un franc succès avec les catalyseurs faisant partie de notre « banque » de dimères de rhodium, nous nous sommes fixés comme objectifs de synthétiser de nouveaux ligands de type triarylacétate.

3. 3. Synthèse de nouveaux ligands de type triarylacétate

3. 3. a. Objectifs

Afin de moduler la réactivité de l'espèce nitrène intermédiaire et de favoriser la formation de l'oxazolidinone **58**, nous avons entrepris la synthèse de dimères de rhodium portant des ligands de type triarylacétate différemment substitués (Figure 29). Ces ligands comportent des substituants aux effets stéréoélectroniques variés, qui nous permettraient de moduler finement l'électronique du dimère de rhodium correspondant.

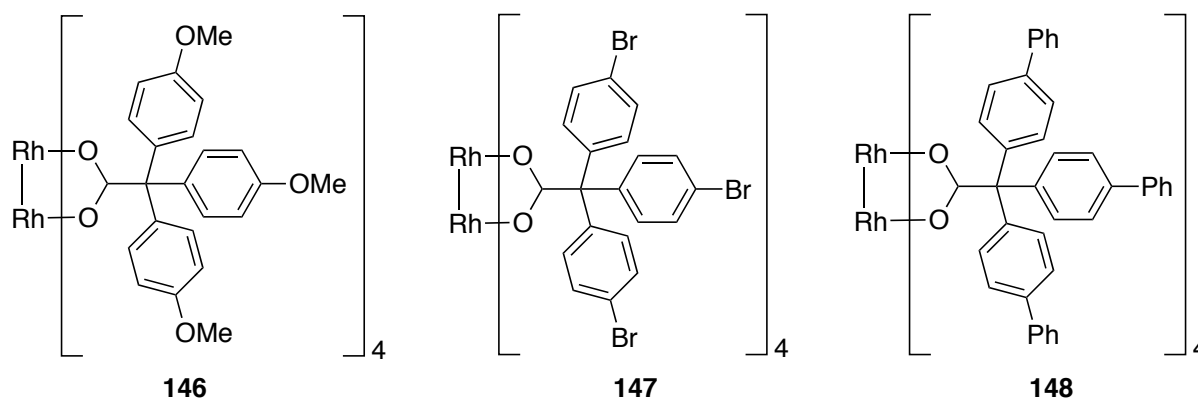


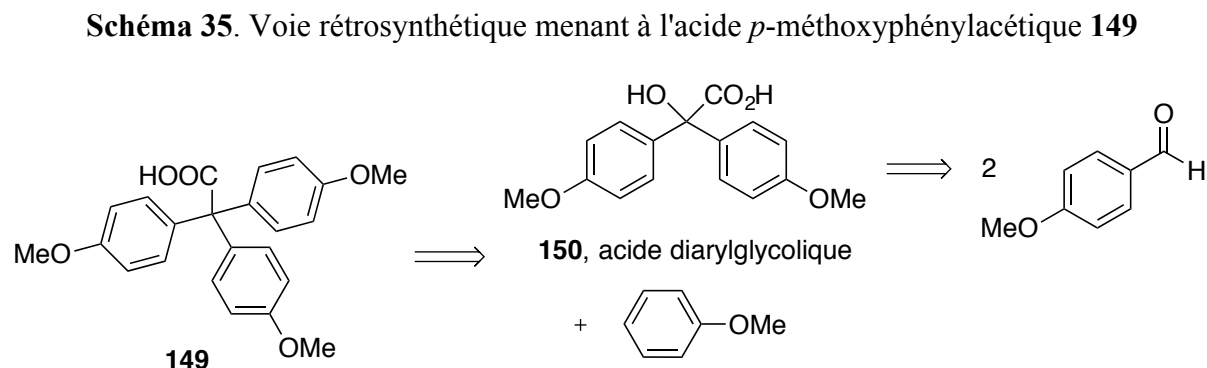
Figure 29. Structures des dimères de rhodium ciblés

Le ligand tri-*p*-méthoxyphénylacétate permettrait d'obtenir un dimère de rhodium **146** légèrement plus riche en électrons que le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$, grâce à l'effet $+m$ des groupements methoxy. Au contraire, les ligands tri-*p*-bromophénylacétate et tri-(1,1'-biphényl-4-yl)acétate permettraient d'avoir des dimères de rhodium plus acides de Lewis du fait de l'effet $-I$. Nous

anticipons qu'un dimère de rhodium appauvri en électrons devrait rendre le nitrène plus réactif vis-à-vis d'un lien C-H. En revanche, un dimère de rhodium enrichi en électrons donnerait une espèce nitrène plus stable vis-à-vis d'un lien C-H.

3. 3. b. Synthèse des ligands

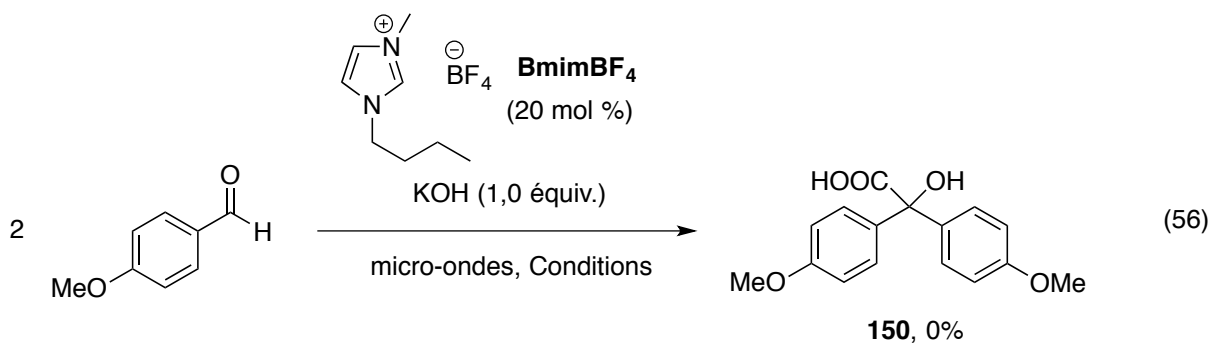
Deux voies de synthèse ont été envisagées pour les ligands visés. La première est une procédure en plusieurs étapes, rapportées dans la littérature pour l'acide tri-*p*-méthoxyphénylacétique. La condensation de deux aldéhydes catalysée par un sel d'imidazolium, sans solvant, sous micro-ondes, donnerait le dérivé acide diarylglycolique.¹⁶⁸ Celui-ci serait ensuite mis en présence d'acide fort pour induire la formation d'un carbocation, piégé par de l'anisole (Schéma 35).¹⁶⁹



Malgré un certain nombre d'essais, la première condensation n'a pas été fructueuse (Equation 56). Nous n'avons aucune certitude quant à la cause de ces échecs car même l'essai utilisant le chauffage conventionnel est infructueux.

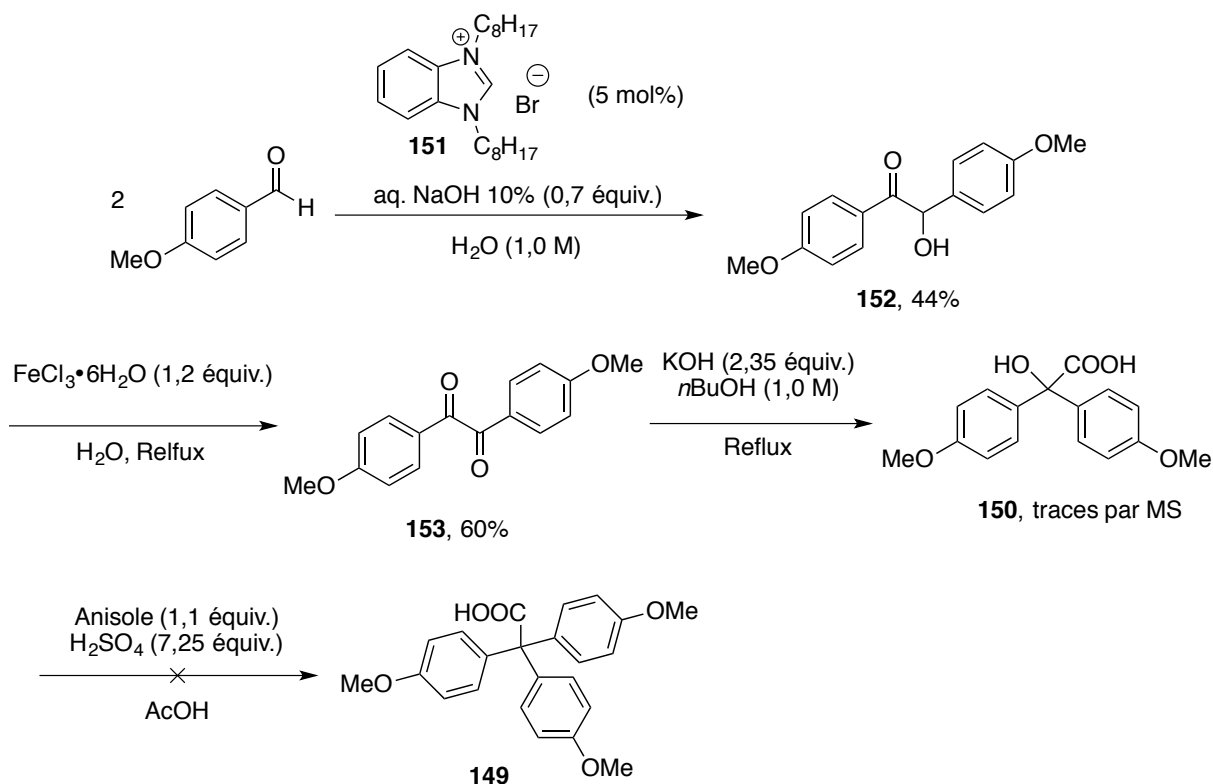
¹⁶⁸ Singh, N.; Singh, S. K.; Khanna, R. S.; Singh, K. N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2419.

¹⁶⁹ Brain, E. G.; Doyle, F. P.; Hardy, K.; Long, A. A. W.; Mehta, M. D.; Miller, D.; Nayler, J. H. C.; Soulal, M. J.; Stove, E. R.; Thomas, G. R. *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1962**, 1445.



Plusieurs produits intermédiaires à la formation de l'acide diarylglycolique **150** correspondant ont été observés, ce qui nous a mené à réaliser la synthèse de celui-ci en plusieurs étapes, comme cela a été rapporté dans la littérature auparavant.^{170,171,172}

Schéma 36. Approche vers la synthèse du composé **149**



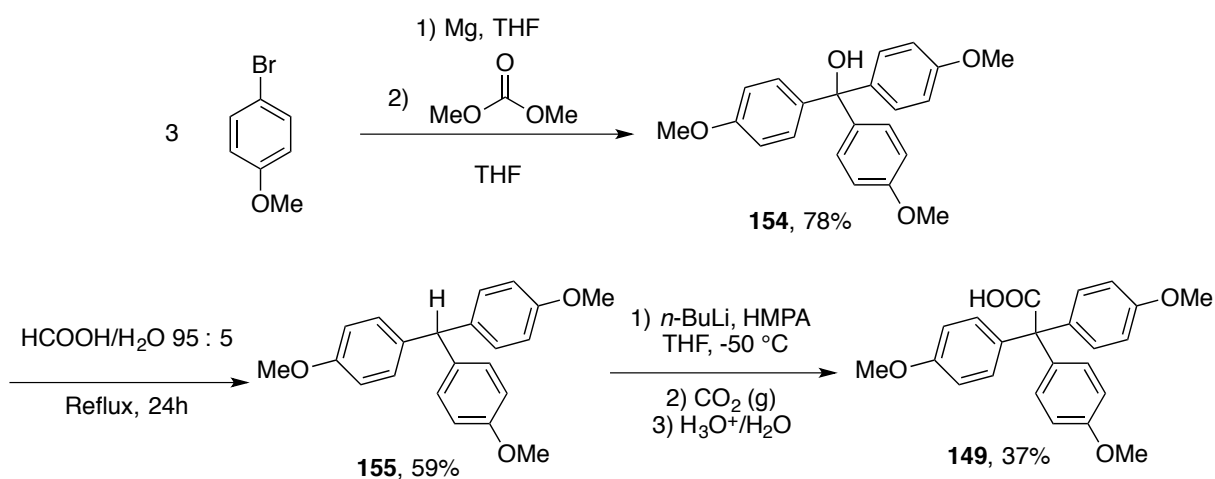
¹⁷⁰ Bi, X.; Wu, L.; Yan, C.; Jing, X.; Zhu, H. *J. Chil. Chem. Soc.* **2011**, *56*, 663.

¹⁷¹ Jing, X.; Pan, X.; Li, Z.; Shi, Y.; Yan, C. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 492.

¹⁷² Ohwada, T.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1862.

La première étape consiste en la condensation de deux molécules d'anisaldéhyde, catalysée par le sel d'imidazolium tétrafluoroborate **151**.¹⁷³ Le produit **152** est ensuite oxydé par du trichlorure de fer, donnant le *p*-anisil **153**. Enfin, un réarrangement de la dicétone doit nous donner l'acide 4,4'-diméthoxybenzilique **150**. Cependant, même si la masse de celui-ci a pu être détectée par analyse spectrométrique, lorsqu'il a été engagé dans la réaction suivante, le produit désiré n'a pas été obtenu. Ainsi, nous avons changé de voie de synthèse pour se rapprocher de celle utilisée pour préparer le ligand acide triphénylacétique (voir partie expérimentale). Cette voie est décrite pour le ligand acide tri-*p*-méthoxyphénylacétique (Schéma 37).

Schéma 37. Synthèse du composé **149**



La première étape, décrite dans la littérature, consiste en l'addition de 3 équivalents de bromure d'arylmagnésium sur le diméthylcarbonate, dans le THF anhydre à basse température.¹⁷⁴ La deuxième étape, inspirée de la littérature pour un substrat différent,¹⁷⁵ est une réduction du triarylméthanol **154** en présence d'acide ; cette réaction donne un rendement de 59%. La dernière étape est une synthèse d'acide carboxylique par déprotonation du substrat triarylméthane **155** en présence de *n*-butyl lithium et de HMPA suivie par l'addition du

¹⁷³ Dirk, S. M.; Johnson, R. S. U.S. Patent 8,427,809, 2013.

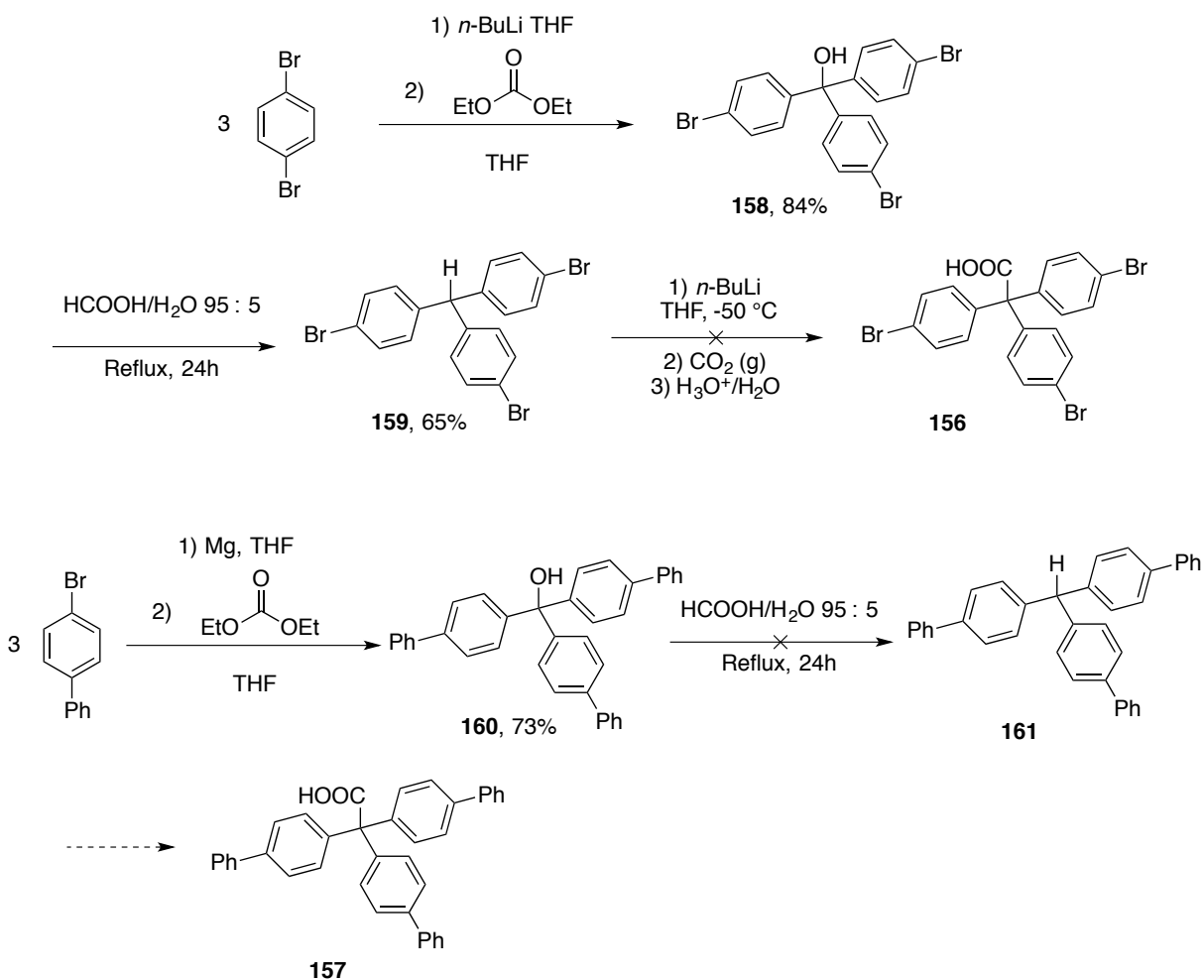
¹⁷⁴ Guieu, S.; Rocha, J.; Silva, A. M. S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2870.

¹⁷⁵ Bunck, D. N.; Dichtel, W. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1885.

carbanion sur le dioxyde de carbone. Cette étape a fait l'objet d'une courte optimisation car lors des premiers essais, en l'absence de HMPA, aucune trace du produit désiré n'était obtenue. En revanche, les analyses RMN du proton suggéraient fortement la déprotonation en position ortho par rapport au substituant méthoxy, suivie par l'attaque du CO₂ à cette même position. L'ajout de HMPA nous a permis d'observer l'obtention de l'acide carboxylique **149**, fort probablement par bris des agrégats du *n*-BuLi en solution et par bris de l'interaction entre ce dernier et les substituants méthoxy du substrat. Le rendement obtenu est modeste mais suffisant pour continuer avec la synthèse du dimère de rhodium tétrasubstitué.

Pour la synthèse des ligands **156** et **157**, c'est la même voie synthétique qui a été employée mais sans succès. L'acide 2,2,2-tris(4-bromophényl)acétique **156** n'a pu être obtenu par addition de l'anion de lithium sur le CO₂ : un échange halogène-lithium est suspecté, cependant la réaction ne semble tout de même pas donner le produit découlant de cet anion. En ce qui concerne le ligand **157**, le triarylméthanol **160** a été obtenu avec 73% de rendement mais la réduction par l'acide formique n'a pas fonctionné et le triarylméthane **161** n'a pu être synthétisé. Il faut aussi noter que les produits ne semblent pas être très solubles dans les solvants organiques usuels. Malgré les efforts nombreux et le temps mis en œuvre pour la synthèse de ligands triarylméthanes divers et variés, nous avons décidé de nous arrêter là et de nous contenter de l'acide 2,2,2-tris(4-méthoxyphényl)acétique **149** seul pour la poursuite de nos objectifs.

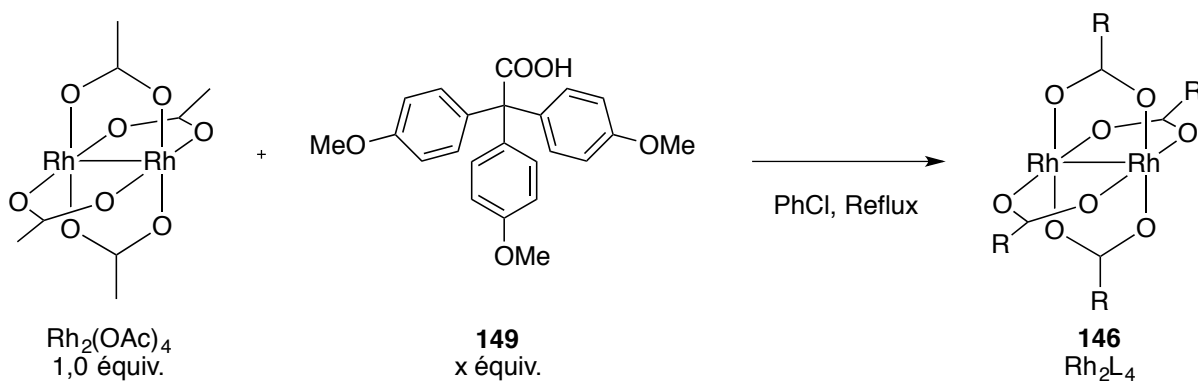
Schéma 38. Synthèses infructueuses des ligands 156 et 157



3. 3. c. Synthèse des dimères de rhodium correspondants

L'acide 2,2,2-tris(4-méthoxyphényl)acétique **149** en main, nous avons entrepris la synthèse du dimère de rhodium correspondant, suivant les méthodes classiques de déplacement des ligands acétate sur le Rh₂(OAc)₄, dans le chlorobenzène à reflux, à l'aide d'un montage Soxhlet (voir partie expérimentale). Cette réaction a été réalisée à trois reprises, utilisant des conditions légèrement différentes faisant varier notamment la stoechiométrie des réactifs et le temps de réaction (Tableau 19).

Tableau 19. Essais de préparation du dimère de rhodium **146**



Entrée	Nombre d'équivalents de ligand	Temps	Résultats
1	4,0 équiv.	2h	Mélange inséparable $\text{Rh}_2(\text{OAc})\text{L}_3$ et Rh_2L_4
2	6,0 équiv.	2h30	Mélange inséparable $\text{Rh}_2(\text{OAc})\text{L}_3$ et Rh_2L_4
3	6,0 équiv.	4h	Solide insoluble
4	6,0 équiv. Ajout 2,0 équiv.	2h 2h	Solide insoluble et mélange de $\text{Rh}_2(\text{OAc})\text{L}_3$ et Rh_2L_4

Les conditions de stoechiométrie $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4/\text{Ligand}$ 1,0 : 4,0 n'ont pas permis de déplacer tous les ligands acétate sur le dimère de départ. Lorsque 6,0 équivalents de **149** sont utilisés (Entrée 2), on arrive au même résultat : un mélange de $\text{Rh}_2(\text{OAc})\text{L}_3$ et Rh_2L_4 . Les deux espèces ont exactement le même R_f par CCM, ce qui nuit au suivi de la réaction. Elles ont pu être observées par une analyse LC-MS (Figure 29). Cependant, lors de la tentative de séparation par technique préparative, seule l'espèce $\text{Rh}_2(\text{OAc})\text{L}_3$ a pu être isolée, et en infimes quantités. L'espèce Rh_2L_4 a fort probablement précipité dans la colonne de séparation à cause des conditions d'éluion, utilisant de l'acétonitrile et du méthanol. Une séparation des deux espèces par recristallisation dans un système $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ a été tentée mais n'a pas permis de cristalliser séparément le composé désiré.

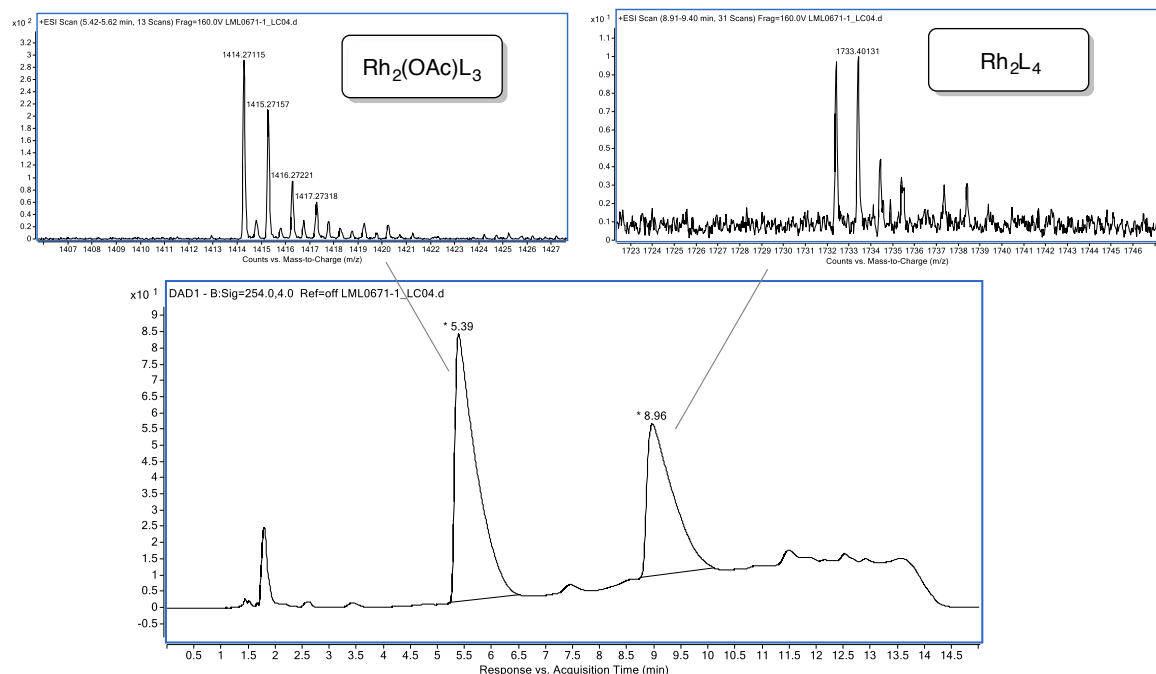


Figure 30. Analyse LC-MS du mélange de dimères de rhodium

Pensant qu'une fois trois ligands installés sur le dimère de rhodium, ce dernier aurait une acidité de Lewis bien moindre que le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, nous avons décidé de chauffer un peu plus longtemps le mélange afin de forcer le déplacement du dernier ligand acétate. Cet essai (Entrée 3) a donné lieu à un résultat tout à fait surprenant. La précipitation d'un solide vert turquoise au bout de 3h d'agitation à reflux. Ce solide n'est soluble dans aucun des solvants usuels (Figure 31).

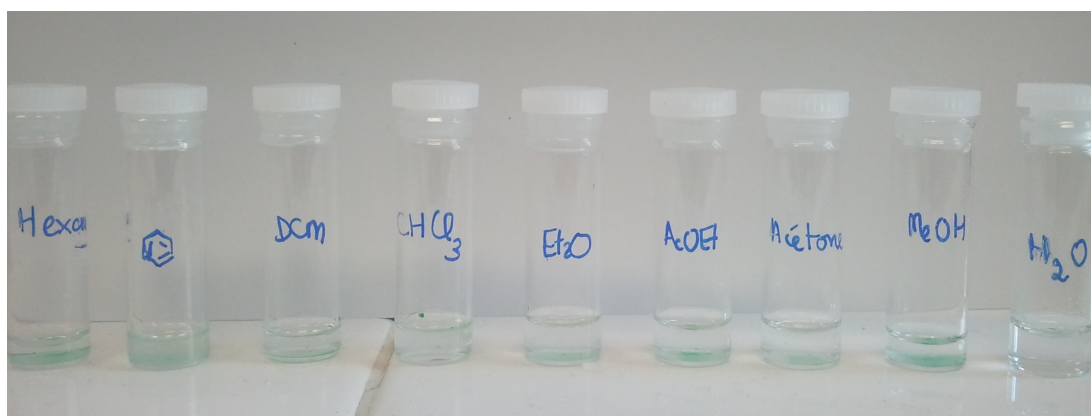


Figure 31. Essais de solubilité du précipité vert turquoise dans les solvants usuels

De plus, ce solide, non cristallin, une fois mis en contact avec du DMSO-d₆ (originellement à des fins d'analyse RMN), n'a montré de signe de coordination de celui-ci au site apical présumé (changement de couleur du vert au rouge) qu'après une quinzaine d'heures. Ce qui nous porte à penser que la position apicale est très peu accessible. Il se pourrait donc que l'espèce insoluble que nous avons formée soit un oligomère de dimère rhodium. Cependant, nous ignorons par quel genre de liaisons cet oligomère aurait pu voir le jour. À notre connaissance, aucune structure oligomérique assemblée par des ligands pontants monodentates de type carboxylate n'ont été rapportés dans la littérature. Cependant, des édifices supramoléculaires utilisant des dimères de rhodium comme blocs, assemblés par des ligands bidentate de plusieurs types ont été rapportées.^{176,177} En effet, Cotton, Lin et Murillo ont préparé et étudié des structures supramoléculaires de types variés. Les points d'ancrage des ligands sur les dimères de rhodium (de géométrie octaédrique) peuvent être de natures différentes : équatorial, axial ou bien les deux à la fois (Figure 32).

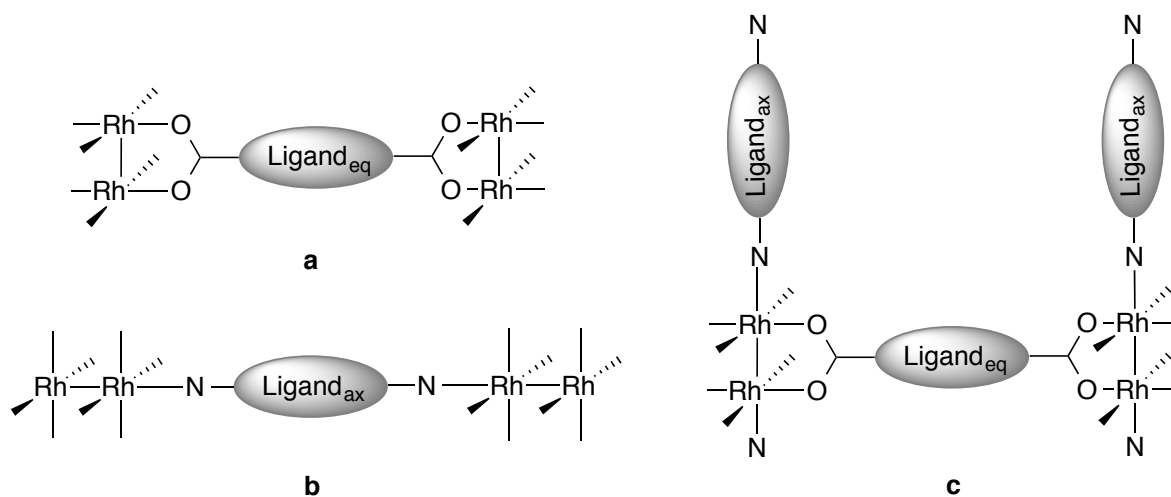


Figure 32. Édifices supramoléculaires faisant intervenir des a) ligands équatoriaux, b) ligands axiaux et c) les deux

¹⁷⁶ Cotton, F. A.; Lin, C.; Murillo, C. A. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 759.

¹⁷⁷ Cotton, F. A.; Lin, C.; Murillo, C. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4810.

Dans le cas de l'espèce que nous avons isolée, il ne peut exister de liaisons intermoléculaires du type de celles que l'on vient de mentionner car les ligands utilisés sont monodentates. Cependant, aucun solide similaire n'a été observé pour la synthèse du $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$, qui devrait être très similaire. Peut-être cela tient-il à la nature du ligand utilisé, autrement dit aux nombreux substituants *p*-méthoxy qu'il comporte. On pourrait imaginer une coordination d'un doublet non-liant d'un oxygène de méthoxy et d'une position axiale d'un autre dimère de rhodium et ainsi de suite, donnant un arrangement tridimensionnel compact. Cette hypothèse n'est pas facile à vérifier étant donnée le peu d'informations dont nous disposons sur ce solide. Ce qui est certain, c'est qu'il ne présente pas d'activité catalytique dans la réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H qui nous intéresse. Ceci est dû avant tout à sa non solubilité dans le milieu réactionnel : même après un temps prolongé, aucune trace d'oxazolidinone n'est observée.

3. 3. d. Conclusion et perspectives

Malgré beaucoup d'efforts, de temps et de matériel investis, l'étude entreprise n'a pas permis de tirer de conclusions quant à la réactivité, l'efficacité et à la robustesse des dimères de rhodium portant des ligands triarylacétates de substitution variée. Et ce pour la principale raison que les voies synthétiques utilisées n'ont soit pas mené à l'obtention du ligand en question, soit le catalyseur visé n'a pu être isolé de manière satisfaisante pour conduire des réactions d'amination de liens C-H. Il serait intéressant d'essayer d'autres conditions pour la préparation du dimère de rhodium (II) qui n'impliquerait pas le chauffage et la condensation des dimères de rhodium formés. Cela n'a pu être réalisé, malheureusement pour des raisons de temps.

3. 4. Insertion de nitrènes dans des liens $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ propargyliques

Une solution au problème de réactivité des liens C-H secondaires non activés serait de les remplacer par un des liens C-H plus faibles, comme des liens C-H α à une triple liaison C-C.

En effet, tout comme les liens C-H allyliques, les liens propargyliques sont plus réactifs que ceux proximaux à des chaînes alkyles saturées. Leurs énergies de dissociation respectives sont autour de 82 et 87 kcal/mol pour des carbones secondaires alors que celle d'un lien appartenant à une chaîne alkyle saturée est de 98 kcal/mol (Figure 33).¹⁵⁹

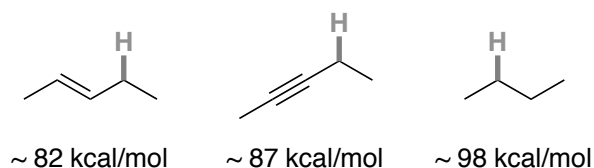


Figure 33. Énergies de dissociation de liens C-H allylique, propargylique et alkyle secondaires¹⁵⁹

Cependant, un problème de réactivité pourrait se présenter : étant donnée sa nature électrophile, le nitrène métallique pourrait être attaqué par une des liaisons π de l'alcyne et nuire à la transformation désirée. Ce type de réaction a été exploité par le groupe de Blakey lors du développement de réactions en cascade menant à des composés bicycliques.¹⁷⁸

L'avantage principal qu'offre la triple liaison de l'alcyne est qu'elle peut servir de point de départ à plusieurs transformations de dérivatisation. Il est notamment possible de la réduire partiellement ou totalement de manière sélective ou bien encore de la cliver complètement. Nous concernant, notre intérêt dans le cadre de ce chapitre serait de réduire totalement les deux insaturations pour donner la chaîne aliphatique saturée correspondante.

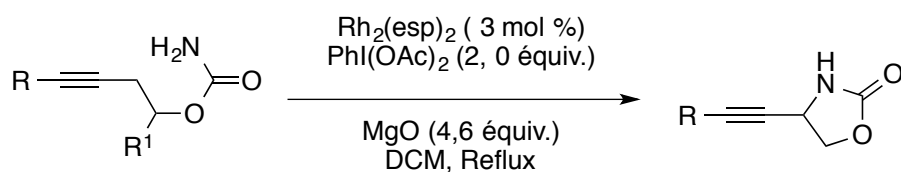
3. 4. a. Précédents dans la littérature

Contrairement à l'amination de liens C-H allyliques, largement étudiée en parallèle avec l'aziridination d'alcènes, l'insertion de nitrènes dans les liens C-H propargyliques a fait l'objet de peu de publications. Le groupe de Blakey a développé des méthodologies faisant intervenir

¹⁷⁸ Thornton, A. R.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5020.

la réaction intramoléculaire rhodo-catalysée entre un alcyne et un nitrène métallique dérivé de sulfamate primaire formant un intermédiaire cationique, piégé par un nucléophile.^{178,179,180} Ces méthodologies en cascade reposent sur la réactivité du nitrène métallique avec la liaison π de l'alcyne. En outre, d'autres groupes de recherche ont développé des méthodologies d'amination de liens C-H propargyliques. Le groupe de Schomaker a étudié la réactivité de tels liens pour la formation d'oxazolidinones à partir de carbamates primaires homopropargyliques (Tableau 20).¹⁸¹ Les rendements sont bons pour des substrats dont l'alcyne est conjugué avec un cycle aromatique. Néanmoins, on note une sévère baisse de rendement lorsque ces derniers sont substitués par des groupements fortement électro-attracteurs. Les rendements restent bons pour des alcynes substitués par des chaînes alkyles et même pour les carbamates dérivés d'alcools secondaires. Dans ces travaux figure également un exemple de substrat sulfamate primaire : un rendement de 47% est obtenu pour un substrat ayant le même motif de substitution qu'à l'entrée 1, donnant un sulfamate cyclique à six chaînons.

Tableau 20. Amination intramoléculaire de liens C-H propargyliques par Schomaker *et al.*¹⁸¹



Entrée	R	R ¹	Rendement
1	Ph	H	93%
2	<i>p</i> -CF ₃ -Ph	H	57%
3	Me	H	80%
4	Ph	Ph	74% ^a

^a *dr* (syn : anti) 2 : 1

¹⁷⁹ Thornton, A. R.; Martin, V. I.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2434.

¹⁸⁰ Mace, N.; Thornton, A. R.; Blakey, S. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5836.

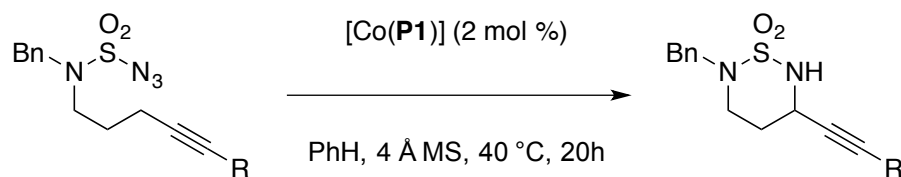
¹⁸¹ Grigg, R. D.; Rigoli, J. W.; Pearce, S. D.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2011**, *14*, 280.

Récemment, la méthodologie de White *et al.*, utilisant une phtalocyanine de manganèse, permet la cyclisation de sulfamates primaires possédant une triple liaison C-C, dans des rendements moyens.⁹²

Notre groupe de recherche, lors de l'étude de la réaction d'amination intermoléculaire stéréosélective, a également montré ce type de réactivité des liens C-H propargyliques.¹⁸²

Plus récemment, Zhang et ses collaborateurs ont développé une méthode d'amination intramoléculaire de liens C-H propargyliques, catalysée par une porphyrine de cobalt (II), à partir d'azotures de sulfamoyle (Tableau 21).¹⁰⁶ Les rendements sont excellents et la méthode tolère un certain nombre de fonctionnalités (alcènes, alcools non protégés, sulfures...).

Tableau 21. Amination de liens C-H à partir d'azotures de sulfamoyle bishomopropargyliques¹⁰⁶



Entrée	R	Rendement
1	H	99%
2	TBS	99%
3	Ph	88%

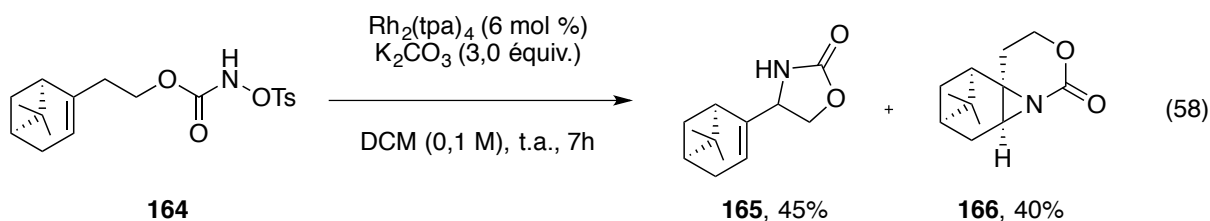
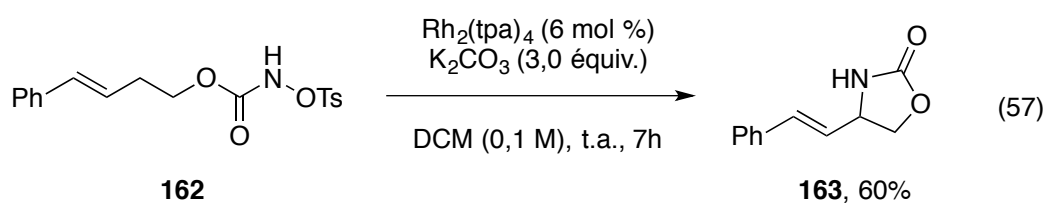
3. 4. b. Parallèle avec les substrats allyliques

Contrairement aux liens C-H propargyliques, la réactivité des liens C-H allyliques vis-à-vis d'espèces nitrènes métalliques a fait l'objet de beaucoup d'études.¹⁸³ L'amination du lien C-H

¹⁸² Lebel, H.; Trudel, C.; Spitz, C. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7799.

allylique versus la réaction d'aziridination de l'alcène constitue depuis environ deux décennies un réel défi du point de vue de la chimiosélectivité.

Dans ses travaux de thèse, Kim Huard a fait une très courte étude de substrats *N*-tosyloxycarbamates homoallyliques et s'est rendue compte que la sélectivité entre l'amination du lien C-H allylique et l'aziridination dépendait énormément du substrat dans ces conditions, plus précisément de la richesse en électrons et de la géométrie de la double liaison C=C (Équations 57 et 58).¹³²



¹³³ Pour l'amination de liens C-H allyliques : a) Ramirez, T. A.; Zhao, B.; Shi, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 931. et les références citées dans la revue b) Harvey, M. E.; Musaev, D. G.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17207. c) Lu, H.; Jiang, H.; Hu, Y.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2361. d) Lescot, C.; Darses, B.; Collet, F.; Retailleau, P.; Dauban, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7232. e) Paradine, S. M.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2036. f) Roizen, J. L.; Harvey, M. E.; Du Bois, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 911. g) Rigoli, J. W.; Weatherly, C. D.; Alderson, J. M.; Vo, B. T.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17238. h) Bagchi, V.; Paraskevopoulou, P.; Das, P.; Chi, L.; Wang, Q.; Choudhury, A.; Mathieson, J. S.; Cronin, L.; Pardue, D. B.; Cundari, T. R.; Mitrikas, G.; Sanakis, Y.; Stavropoulos, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11362.

Plutôt que de réaliser une amination de lien C-H allylique et de procéder ensuite à la réduction de l'alcène en chaîne saturée correspondante, nous avons décidé d'explorer la réaction d'amination de liens C-H propargyliques et de dériver l'alcyne correspondant.

3. 4. c. Insertion dans un lien C-H propargylique : Optimisation

Nous avons commencé par synthétiser le *N*-métyloxy-carbamate **169**, dans les conditions réactionnelles précédemment décrites, permettant de réaliser l'étude des conditions réactionnelles (Schéma 39). Le produit a été isolé avec 65% de rendement sur deux étapes. L'alcool de départ **167** a été efficacement synthétisé selon une procédure décrite dans la littérature (Équation 59).¹⁸⁴

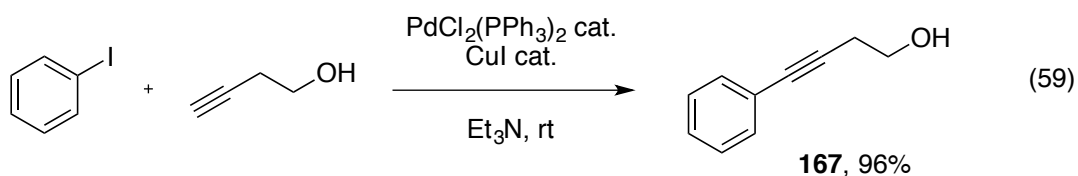
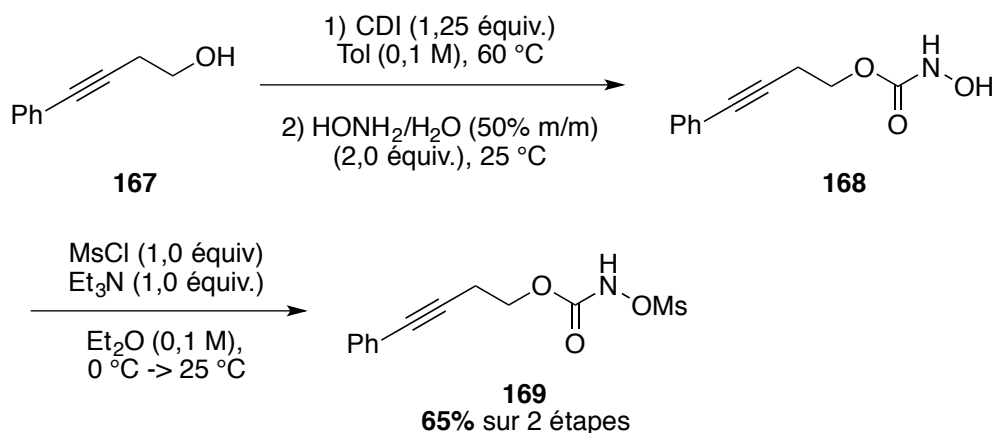


Schéma 39. Synthèse du substrat propargylique **169**



¹⁸⁴ Panteliev, J.; Huang, R. Y.; Lui, E. K.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5314.

À des fins de comparaison, nous avons synthétisé le substrat **172**, possédant une chaîne aliphatique saturée (Schéma 40), avec un rendement de 62% sur deux étapes. L'alcool de départ **170** a été synthétisé par hydrogénation catalytique de l'alcool homopropargylique précédemment préparé (Équation 60).

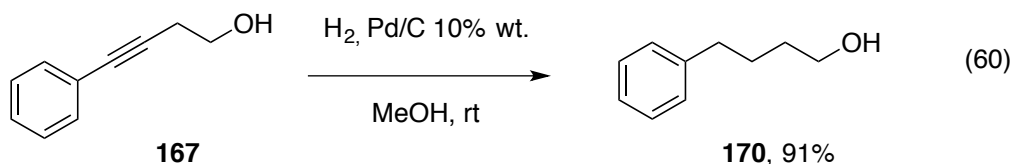
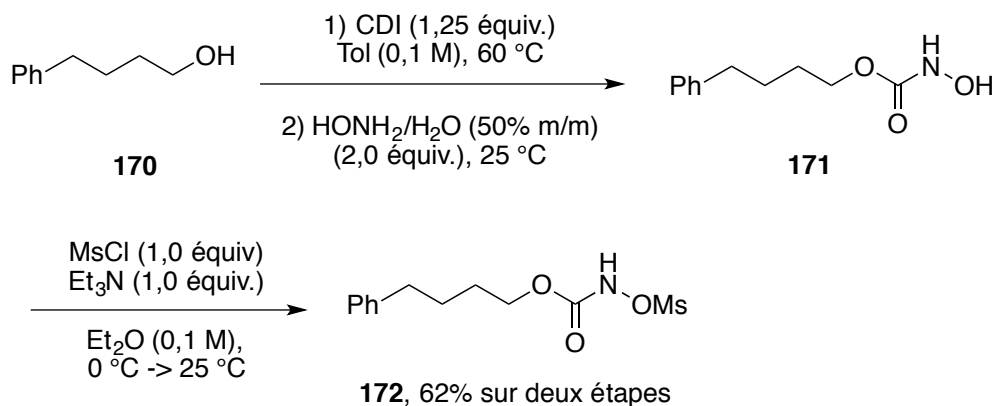
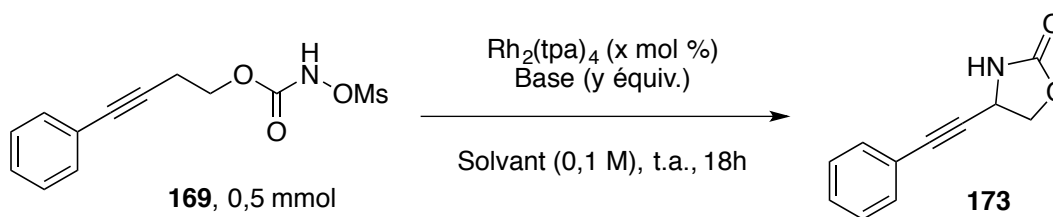


Schéma 40. Synthèse du *N*-mésoxylocarbamate **172**



Nous avons ensuite procédé à une très courte étude des conditions réactionnelles de l'amination du substrat **169**, sans toutefois, changer de catalyseur par rapport aux conditions développées précédemment. Trois systèmes base-solvant ont été testés (Tableau 22). Il apparaît, d'après ces résultats, que les solutions aqueuses saturées de K_2CO_3 et Na_2CO_3 à hauteur de 1,25 ou 1,5 équivalents, dans l'acétate d'éthyle permettent d'obtenir un rendement satisfaisant (74-75%).

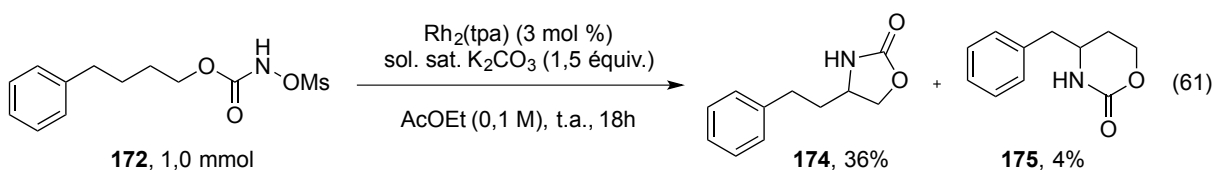
Tableau 22. Courte étude des conditions réactionnelles de l'amination intramoléculaire de liens C-H propargyliques



Entrée	$\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$	Base	Solvant	Rendement
1	3 mol %	aq. sat. K_2CO_3 (1,0 équiv.)	EtOAc	73%
2	3 mol %	aq. sat. K_2CO_3 (1,25 équiv.)	EtOAc	74%
3	3 mol %	aq. sat. K_2CO_3 (1,5 équiv.)	EtOAc	75% ^a
4	3 mol %	aq. sat. Na_2CO_3 (1,0 équiv.)	EtOAc	73%
5	3 mol %	aq. sat. Na_2CO_3 (1,25 équiv.)	EtOAc	74%
6	3 mol %	aq. sat. Na_2CO_3 (1,5 équiv.)	EtOAc	74%
7	3 mol %	EH-Na (1,0 équiv.)	<i>i</i> PrOAc	64% ^b
8	3 mol %	EH-Na (1,2 équiv.)	<i>i</i> PrOAc	62%
9	4 mol %	EH-Na (1,5 équiv.)	<i>i</i> PrOAc	50%

^a Dégradation du catalyseur ^b Réaction incomplète

La réaction d'insertion a été mise en œuvre sur le substrat **172**, possédant une chaîne saturée (Équation 61). Le rendement en oxazolidinone est très inférieur à ce qui est obtenu pour l'insertion dans un lien C-H propargylique dans les mêmes conditions (75%). De plus, l'oxazinanone **175** est obtenue en petite quantité comme sous-produit.



Cela confirme bien qu'un lien C-H propargylique est plus réactif vis-à-vis d'un nitrène de rhodium qu'un lien C-H secondaire non activé. Un autre substrat a été synthétisé afin d'éliminer l'effet de la conjugaison du cycle aromatique avec la triple liaison et de se rapprocher de l'électronique d'un lien C-H aliphatique non-activé. L'alcool de départ **178** a été synthétisé en plusieurs étapes, selon une procédure décrite dans la littérature (Schéma 41).¹⁸⁵ Le composé **180** a été obtenu à partir de l'alcool correspondant **178** avec un rendement de 57% sur deux étapes (Schéma 42).

Schéma 41. Synthèse de l'alcool **178**

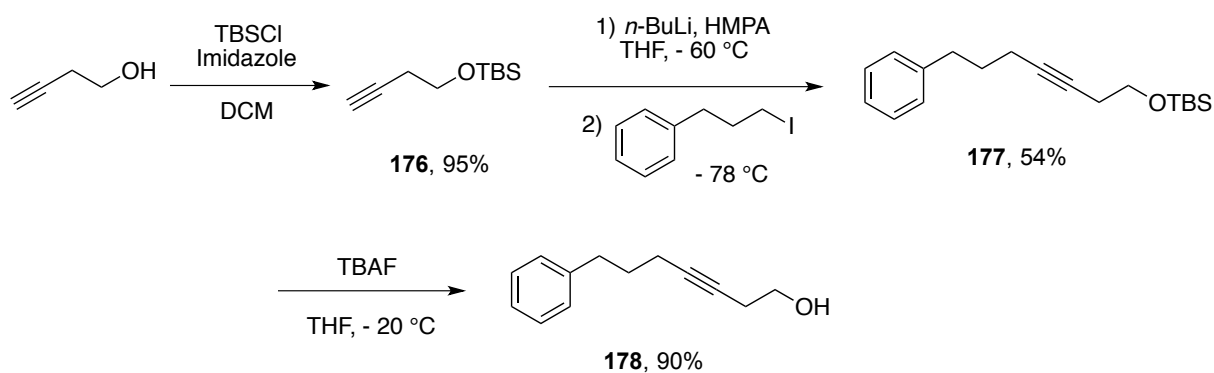
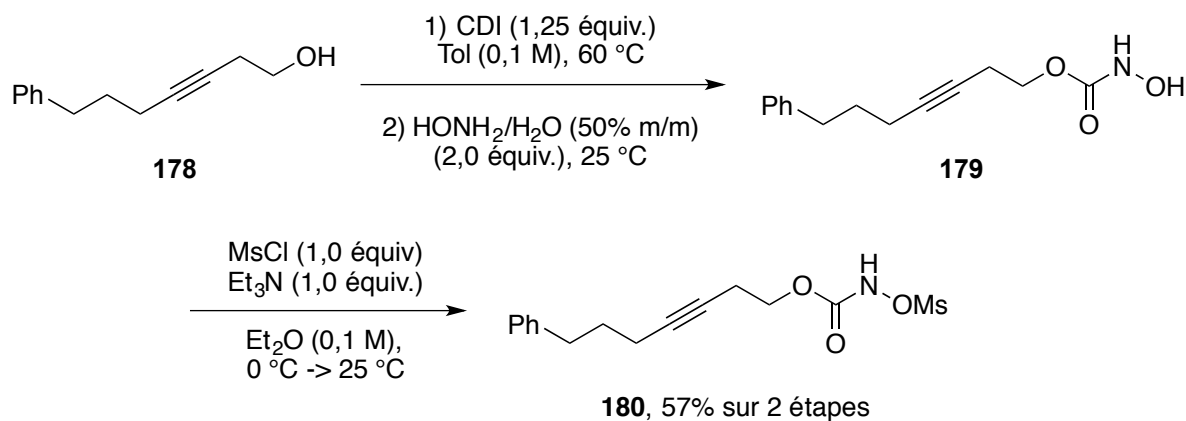


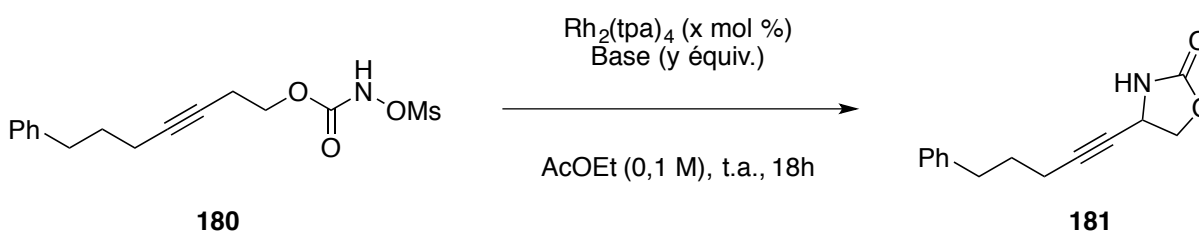
Schéma 42. Synthèse du *N*-mésoyloxycarbamate **180**



¹⁸⁵ Smith, S. M.; Takacs, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1740.

Le *N*-métyloxy-carbamate **180** a ensuite été étudié dans la réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H (Tableau 23).

Tableau 23. Courte optimisation des conditions réactionnelles de l'amination du substrat **180**



Entrée	Charge catalytique	Base	Rendement
1	3 mol %	sol. sat. K_2CO_3 (1,5 équiv.)	18%
2	6 mol %	sol. sat. K_2CO_3 (1,5 équiv.)	30%
3	6 mol %	KOAc (3,0 équiv.)	32%
4	3 mol %	sol. sat. K_2CO_3 (1,25 équiv.)	31%
5	3 mol %	sol. sat. K_2CO_3 (1,1 équiv.)	40%

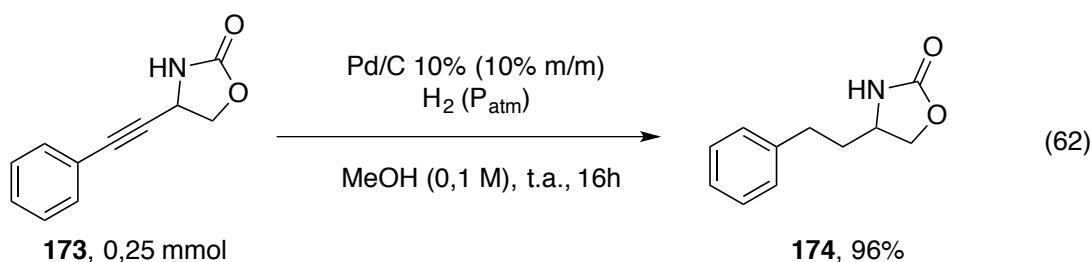
Dans les conditions optimales développées pour le substrat alcyne **169**, utilisant 1,25 ou 1,5 équivalents de solution aqueuse saturée de K_2CO_3 , le *N*-métyloxy-carbamate **180** donne de piètres résultats (Entrée 1) et ce, même lorsque qu'une charge catalytique plus grande est utilisée (Entrée 2). L'emploi d'une base plus faible, KOAc, ne donne pas d'amélioration (Entrée 3). Ce n'est que lorsqu'on fait diminuer la quantité de solution aqueuse saturée de carbonate de potassium que le rendement augmente (Entrées 4 et 5). On obtient 40% d'oxazolidinone en introduisant 1,1 équivalents de base. Il semblerait donc, comme cela a aussi été observé pour d'autres substrats aux chapitres 2 et 3, qu'un excès de base nuise à la réaction. Ce substrat montre donc que les conditions développées ne sont pas vraiment idéales pour ce type de liaisons mais demeurent toutefois meilleures que pour un composé possédant une chaîne aliphatique saturée, comme **172**. Il semblerait que la triple liaison C-C soit plus riche en électrons que celle du *N*-métyloxy-carbamate **169**, qui nous avait servi de substrat

d'optimisation. Elle pourrait donc réagir avec le nitrène métallique formé, comme cela avait été anticipé en début de sous-partie.

3. 4. d. Intérêts des alcynes

La raison première pour laquelle nous avons pensé à l'utilisation de substrats carbamates homopropargyliques est la diversité fonctionnelle qui peut être obtenue à partir des alcynes. Mis à part les réactions classiques d'addition stœchiométrique d'électrophiles, de réduction, de clivages oxydant et réducteur et les réactions d'homologation d'alcynes terminaux, d'autres réactions modernes ont vu le jour depuis quelques années. Des réactions de cyclo-additions, de couplages, d'isomérisation et de métathèse sont désormais disponibles dans la trousse à outils du chimiste de synthèse.¹⁸⁶

Dans notre démarche d'obtention d'oxazolidinones substituées par des chaînes aliphatiques saturées, nous avons souhaité illustrer l'efficacité de notre méthode en dérivatisant l'oxazolidinone **173** de deux façons (Équation 62 et Tableau 24).

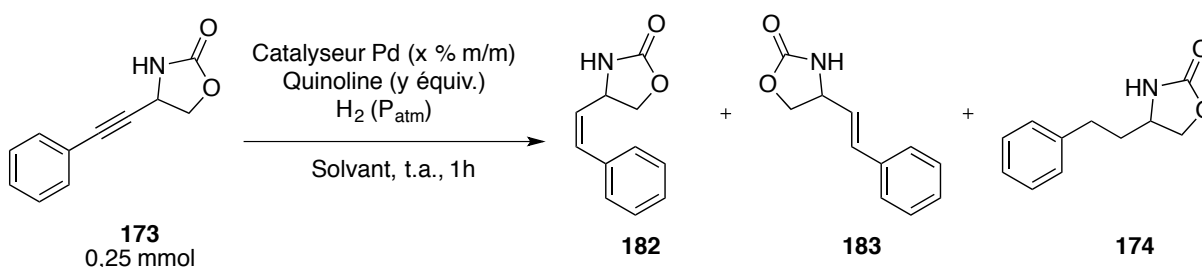


La réduction totale par hydrogénation catalysée par du palladium supporté sur charbon donne un rendement quantitatif en l'alcane correspondant. En combinant l'étape d'amination et la réduction, un rendement global de 72% est atteint ; ce qui est très supérieur au rendement de 36% obtenu pour l'amination du substrat **172**. Si l'on compare avec la réaction amination du substrat *N*-tosyloxycarbonate allylique correspondant (**162**) (dont le rendement est 60%), un

¹⁸⁶ B.M. Trost, et C.-J. Li (2015). *Modern Alkyne Chemistry*. Wiley Weinheim, Germany.

rendement maximal de 60% serait obtenu sur deux étapes. L'intérêt de la stratégie d'amination des liens C-H propargyliques est prouvé pour ce substrat.

Tableau 24. Optimisation des conditions réactionnelles pour la réduction de **173** par le catalyseur de Lindlar



Entrée	Catalyseur	Quinoline ^a	Solvant	Rendement		
				182	183	174
1	Pd Lindlar 5% (40% m/m)	-	AcOEt (0,1 M)	44% (44% ^b)	0%	traces
2	Pd Lindlar 5% (40% m/m)	10 équiv.	AcOEt (0,1 M)	87%	0%	5%
3	Pd Lindlar 5% (40% m/m)	20 équiv.	AcOEt (0,1 M)	96%	0%	0%

^a Quinoline distillée sur Zn poudre avant utilisation ^b Produit de départ récupéré après chromatographie

La réduction partielle sélective en présence du palladium de Lindlar et de quinoline nous donne un rendement très satisfaisant de 96% après une courte optimisation. Il est important de noter que la réaction d'amination du substrat allylique correspondant, donc possédant une double liaison de stéréochimie (*Z*), ne donnerait que le produit d'aziridination, comme cela a été observé par Cédric Spitz, Olivier Léogane et Carl Trudel, de notre groupe de recherche, lors de leurs travaux sur l'aziridination intermoléculaire stéréosélective de substrats allyliques.¹⁸⁷ Pour l'obtention de l'alcène (*Z*), il est donc nécessaire d'effectuer la réaction d'amination sur un substrat alcyne et de réduire partiellement le produit obtenu dans les conditions de Lindlar. L'efficacité des deux réactions précédentes montre l'utilité des alcynes comme substrats de l'amination intramoléculaire de liaisons C-H.

¹⁸⁷ Lebel, H.; Spitz, C.; Leogane, O.; Trudel, C.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460.

3. 4. e. Conclusion

Nous avons pu montrer que les liens C-H propargyliques possédaient une réactivité intéressante vis-à-vis des nitrènes de rhodium ; néanmoins, lorsque la triple liaison C-C est trop riche en électrons, comme c'est le cas pour le substrat **180**, elle devient problématique, car susceptible de réagir avec l'espèce nitrène. Tout comme pour les substrats allyliques, il semble que nous avons affaire à une compétition entre deux réactions et que l'issue de cette compétition dépend principalement du substrat.

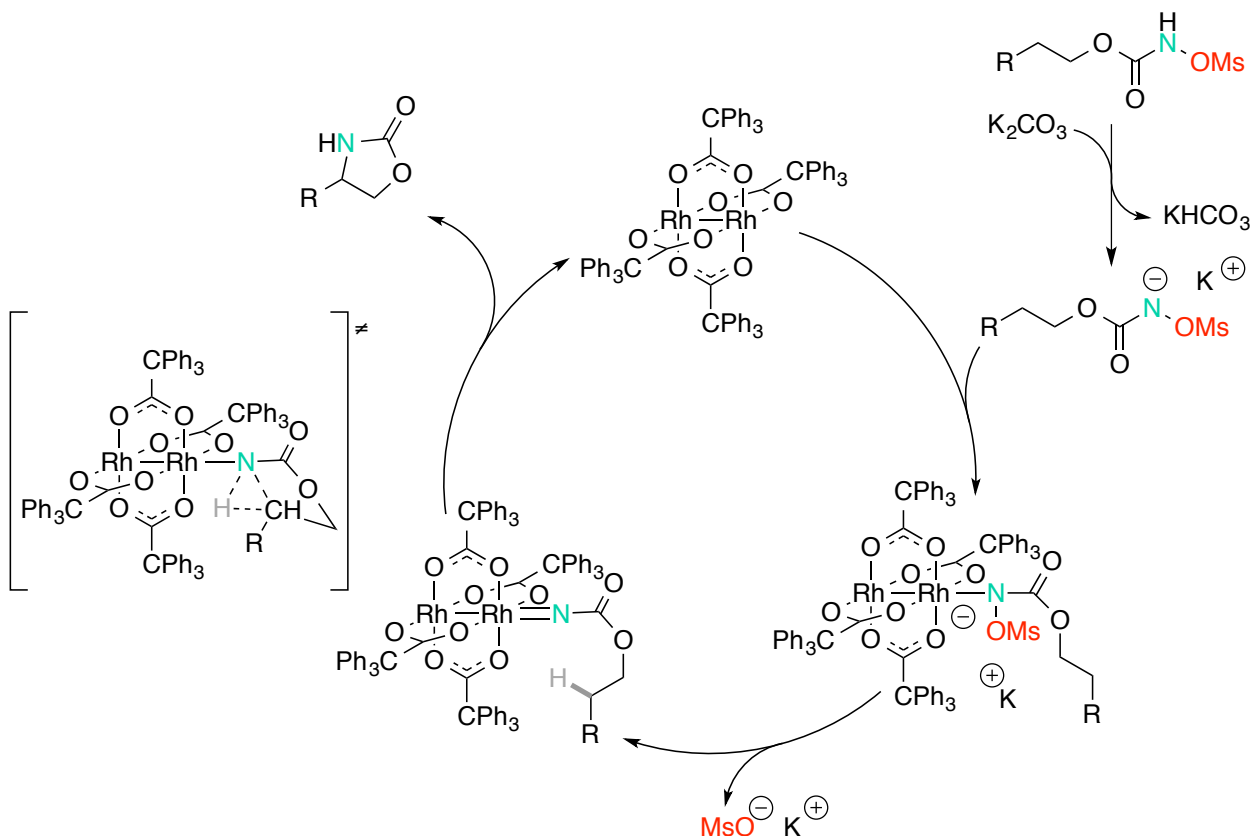
Malgré cela, nous avons pu montrer l'intérêt de notre stratégie pour un le substrat **169**, dont la triple liaison C-C est appauvrie en électrons, en transformant efficacement sa fonctionnalité.

3. 5. Conclusions

Les chapitres 2 et 3 nous ont permis de mettre certains éléments au clair concernant le mécanisme de la réaction d'amination intramoléculaire. Tout d'abord, nous avons pu mettre en évidence le fait que la déprotonation du *N*-métyloxy-carbamate ne nécessitait pas la coordination de celui-ci avec le dimère de rhodium, et que le sel en résultant était insoluble dans le milieu réactionnel. Ensuite, des expériences de compétition intramoléculaire ont montré que la chimiosélectivité de l'insertion dépendait du catalyseur utilisé. Ce qui suggère que le catalyseur est lié au nitrène lorsque celui-ci effectue l'insertion dans un lien C-H. De plus, une expérience de comparaison des groupements partants nous porte à penser que le groupement partant n'est plus lié à l'atome d'azote lorsque celui-ci effectue l'insertion. Enfin, la stéréospécificité de la réaction, lorsqu'un substrat énantiométrique est utilisé, indique que

l'étape d'insertion se produit en une seule étape, de manière concertée.¹⁸⁸ Tout ceci peut être résumé selon le mécanisme présenté au Schéma 43.

Schéma 43. Mécanisme réactionnel proposé pour l'amination intramoléculaire de liens C-H à partir de *N*-mésoxy-carbamates catalysée par un dimère de rhodium



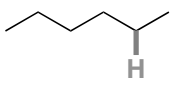
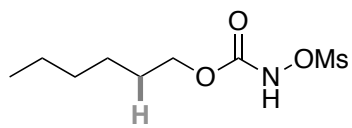
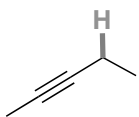
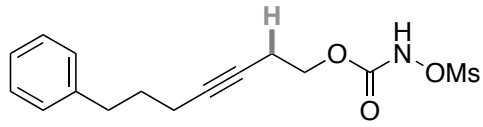

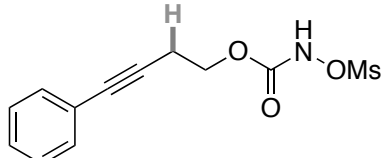
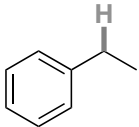
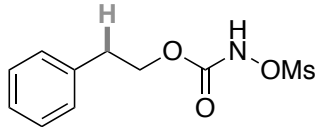
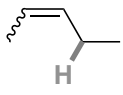
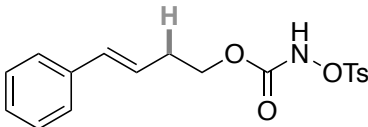
L'étude de l'étendue de la réaction permet de mettre plusieurs aspects de la réactivité en exergue, sans pour autant pouvoir être expliqués entièrement. Premièrement, il n'y a pas toujours de relation directe entre le rendement et l'énergie de dissociation de la liaison C-H à oxyder. Cette énergie représente l'énergie d'une liaison, plus précisément l'enthalpie nécessaire pour cliver cette liaison de manière homolytique à 0 K. Si l'on met en parallèle les énergies de liaison et les rendements obtenus pour plusieurs substrats, on se rend compte que

¹⁸⁸ L'existence d'un intermédiaire radicalaire ayant un temps de vie extrêmement court ne peut toutefois être exclue. Des études expérimentales et théoriques plus poussées doivent être effectuées afin d'avoir plus de certitudes.

ces deux grandeurs ne suivent pas une relation de proportionnalité (Tableaux 25 et 26). L'énergie de liaison ne semble pas dicter la réactivité du lien C-H vis-à-vis du nitrène métallique, dans nos conditions réactionnelles. Ce qui pourrait être cohérent avec le mécanisme réactionnel que nous avons proposé et dont l'étape d'insertion est concertée et ne passe pas par la création d'espèces radicalaires. En effet, l'énergie de liaison par rupture homolytique est directement liée à la stabilité des radicaux formés.

Des effets subtils d'électronique et d'encombrement stérique jouent un rôle important. Par exemple, les substrats **169** et **180** donnent des rendements substantiellement différents et cela pourrait être dû à la différence de richesse en électrons du lien C-H visé et à la réactivité de la triple liaison C-C adjacente. La conjugaison du lien triple avec le noyau aromatique tend à faire diminuer l'énergie du lien C-H propargylique et en même temps à faire diminuer le caractère nucléophile du lien triple lui-même. On a donc affaire ici à un critère électronique. Dans le cas des substrats **97** et **96**, les énergies de dissociation des liens C-H sont similaires mais les rendements sont aux antipodes. La différence réside d'abord dans les caractères secondaire et tertiaire des liens C-H et ensuite dans la géométrie du substrat. On aurait donc affaire à des facteurs électronique et stérique.

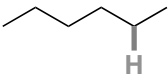
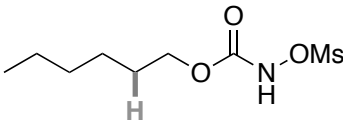
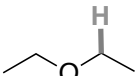
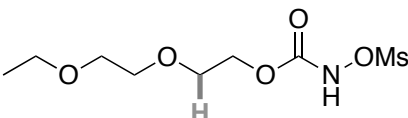
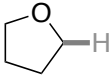
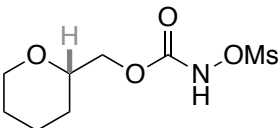
Tableau 25. Énergies de liaison et rendements d'amination intramoléculaire de liens C-H non activés, propargyliques, benzyliques et allyliques¹⁵⁹

Lien C-H	Énergie de dissociation du lien C-H	Substrat pour l'amination de lien C-H	Rendement
	98 kcal/mol		98 60%
	87 kcal/mol		180 40%
	87 kcal/mol		169 75%
	85 kcal/mol		64 89%
	82 kcal/mol		162 60% ^a

^a Résultat de Kim Huard

Ce qui est observable, d'une manière générale, à l'étude de ces résultats, est que plus le lien C-H est riche en électrons, plus celui-ci est réactif vis-à-vis du nitrène métallique, espèce électrophile.

Tableau 26. Énergies de liaison et rendements d'amination intramoléculaire de liens C-H non activés et α à un oxygène¹⁵⁹

Lien C-H	Énergie de dissociation du lien C-H	Substrat pour l'amination de lien C-H	Rendement
	98 kcal/mol		98 60%
	93 kcal/mol		97 47%
	92 kcal/mol		96 93%

Outre ces observations liées aux substrats, nous avons pu remarquer au cours de l'optimisation de nos protocoles expérimentaux, que le catalyseur jouait un grand rôle dans la réaction. Des effets électroniques et géométriques ont été mis en évidence lors de nos études, cependant, cela n'était pas suffisant pour expliquer toutes nos observations. Le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ apparaît comme le meilleur catalyseur en notre possession pour la transformation, sans pour autant que l'on puisse l'expliquer par des considérations électroniques. Une explication plausible pourrait se trouver dans l'encombrement stérique généré par les ligands triphénylacétate autour des centres métalliques. En effet, la transformation étudiée est une réaction de cyclisation et bien que la taille du cycle formé soit gouvernée par des questions d'angle et de longueur de liaison, cet encombrement stérique pourrait être à l'origine d'un repliement de la molécule favorable à la réaction et à la possible baisse d'entropie du système.

En conclusion, nous avons donc mis au point une méthode d'amination intramoléculaire de liens C-H propargyliques, permettant d'accéder facilement, par la suite, à des oxazolidinones allyliques ou possédant une chaîne alkyle saturée. Cette méthode, similaire à celle développée

pour l'amination intramoléculaire de liens C-H activés, est catalytique, facile à mettre en œuvre et économique en atomes. Cependant, elle présente quelques limitations. D'une part, certaines fonctionnalités nucléophiles, comme les alcènes et les alcynes peuvent poser problème en attaquant l'espèce nitrène intermédiaire électrophile. D'autre part, bien que cette méthode soit catalytique en dimère de rhodium triphénylacétate et que ce catalyseur puisse être recyclé dans certains cas, sans altérer la réactivité, il reste tout de même très coûteux. Il serait donc avantageux de pouvoir s'affranchir de métaux dispendieux et de développer des complexes de métaux plus abondants et tout aussi efficaces pour catalyser la transformation. C'est le thème du chapitre 4, qui s'intéresse plus particulièrement aux complexes de fer et de nickel.

Chapitre 4 Étude de complexes de fer et de nickel (II) et (III) pour promouvoir l'amination intramoléculaire de liens C-H

4. 1. Mise en contexte et objectifs du projet

Comme cela a pu être mis en évidence dans les chapitres précédents, la réaction d'amination de liens C-H, passant par un intermédiaire nitrène, a connu un nouvel essor lorsqu'un moyen de former les précurseurs iminoiodinanes *in situ* a été trouvé simultanément par les groupes de Che et de Du Bois.^{56,57} Les dimères de rhodium sont les complexes métalliques qui, dans un premier temps, ont reçu le plus d'attention de la communauté scientifique, pour leur efficacité à catalyser la réaction. En parallèle, d'autres catalyseurs ont pu être identifiés comme étant viables, avec parfois des sélectivités différentes. Bien qu'une porphyrine de fer ait été utilisée avec succès par Breslow et Gellman, en 1983, dans l'une des premières publications rapportant une réaction d'amination catalytique intramoléculaire de liens C-H à partir d'un iminoiodinane (Équation 6),⁴² il semble que les complexes de fer aient été boudés pendant un certain temps. Ces dernières années, cependant, ils ont connu un regain de popularité, et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le rhodium est un métal très rare alors que le fer est l'un des métaux les plus abondants sur Terre et est connu pour sa non-toxicité en général. De plus, des complexes de fer sont connus dans les systèmes vivants pour être des catalyseurs de réactions d'oxydo-réduction, comme les hémoprotéines cytochromes P450.¹⁸⁹ Permettant l'oxydation de liens C-H aliphatiques en liens C-O, ces systèmes ont suscité l'intérêt des chercheurs afin de développer des systèmes rendant possible la transformation de liens C-H en liens C-N. En outre, comme ces métallo-enzymes possèdent une portion porphyrine, les chimistes se sont inspirés de cette structure pour concevoir des complexes métalliques similaires simplifiés. Des porphyrines de métaux de transition variés, tels que le ruthénium, le cobalt et le fer ont pu être développées pour l'amination intramoléculaire de liens C-H.⁴⁹ Outre

¹⁸⁹ Groves J. T. (2005). Models and Mechanisms of Cytochrome P450 Action. Dans Ortiz de Montellano P. R. (ed.), *Cytochrome P450 : structure, mechanism, and biochemistry* (3^{ème} édition, p. 1-60). New York : Kluwer Academic/Plenum Publishers.

ces complexes de type métallo-porphyrine, d'autres complexes métalliques, peuvent également catalyser l'amination de liens C-H, comme cela a pu être exposé dans le chapitre d'introduction de ce document.

Dans un contexte de recherche de nouveaux catalyseurs plus verts et plus disponibles, nous avons, dans un premier temps, travaillé dans le but d'identifier un ou plusieurs complexes de fer (II) ou (III) capable de former des nitrènes métalliques capables d'oxyder un lien C-H de manière intramoléculaire. Nous avons souhaité aller vers le développement d'une nouvelle méthodologie employant les précurseurs *N*-métyloxy-carbamates, dont nous avons montré les qualités précédemment.

Dans un deuxième temps, nous avons entamé une brève étude sur les catalyseurs pincesurs de nickel (II) et (III), en collaboration avec le groupe du Professeur Davit Zargarian, de l'Université de Montréal.

4. 2. Catalyse par les complexes de fer

Le fer, le quatrième élément chimique le plus abondant dans la croûte terrestre, est un métal de transition connu de l'homme depuis des temps très anciens. Il fait partie des métaux qui sont de plus en plus utilisés en catalyse pour la synthèse organique. En effet, ces dernières années le nombre de procédés organiques catalysés par le fer a réellement explosé et la catalyse par les complexes de fer couvre presque toute l'étendue des transformations organiques enseignées dans les livres.^{190,191} Le but de ce chapitre n'étant pas de faire une revue de ces transformations, nous nous contenterons d'exposer les systèmes catalytiques qui ont été développés pour l'amination catalytique de liens C(sp³)-H, passant pas l'intermédiaire d'espèces nitrènes ou complexes de fer-imido.

¹⁹⁰ Bauer, I.; Knolker, H. J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170.

¹⁹¹ Bolm, C.; Legros, J.; Le Paih, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217.

4. 2. a. Précédents dans la littérature et aspects mécanistiques

Peu après les travaux pionniers de Breslow et Gellman (Équations 5 et 6),^{41,42} il a été montré en 1985 que l'utilisation d'une métalloenzyme cytochrome P450 de mammifère, naturelle, non modifiée, menait à l'amination intramoléculaire d'un précurseur iminoiodinane avec des rendements modestes.¹⁹² Et ce n'est que très récemment que les groupes de recherche d'Arnold et Fasan ont développé des méthodes d'amination catalytiques efficaces à partir de précurseurs azotés utilisant des enzymes cytochrome P450 modifiées.^{109,110,111,112}

Entre temps, un certain nombre de méthodologies utilisant comme catalyseurs des complexes de fer synthétiques portant des ligands de type hème et d'autres ligands azotés ont été développées.

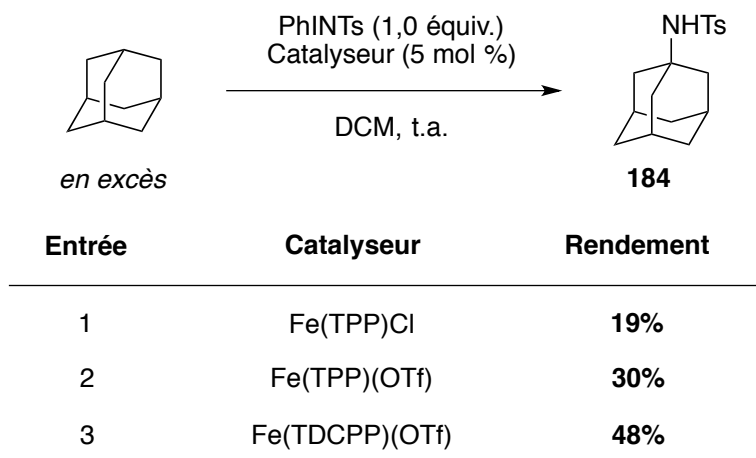
4. 2. a. i. Catalyseurs portant des ligands de type *hème*

En 1989, Mansuy et ses collaborateurs ont fait varier les substituants portés par la porphyrine de fer (III) utilisée comme catalyseur dans des réactions d'amination intermoléculaire d'alcane linéaires avec des tosyliminoiodinanes.¹⁹³ Ils ont observé une amélioration de leurs rendements lorsqu'ils utilisaient une porphyrine portant des substituants électroattracteurs (ici, la tétra-2,6-dichlorophénylporphyrine, TDCPP) et également lorsque l'anion chlorure était échangé pour un anion moins complexant comme un triflate (Tableau 27). Bien que les rendements de ces réactions ne soient pas supérieurs à 50% et que l'alcane soit présent en excès par rapport au réactif d'amination, ce travail a permis de montrer la dépendance structure-réactivité des porphyrines de fer.

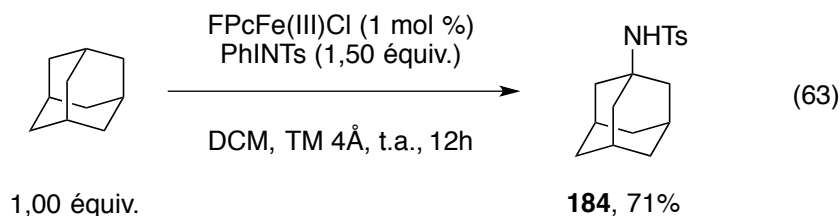
¹⁹² Svastits, E. W.; Dawson, J. H.; Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6427.

¹⁹³ Mahy, J.-P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *New J. Chem.* **1989**, *13*, 651.

Tableau 27. Variation du rendement d'amination intermoléculaire de l'adamantane en fonction de la porphyrine de fer (III) utilisée



Récemment, le groupe de Zhou a montré l'efficacité de catalyseurs ressemblant à des porphyrines de fer, les phtalocyanines de fer, à catalyser des réactions de transfert de nitrènes. Des réactions intermoléculaires d'aziridination et d'amination de liens C-H ont été conduites en présence de très faibles quantités de phtalocyanines de fer et d'un agent d'amination iminoiodinane, donnant de bons rendements pour des insertions dans des liens benzyliques, tertiaires et allyliques (Équation 63).¹⁹⁴ Il est intéressant de noter que les phtalocyanines d'autres métaux, comme le manganèse, le nickel, le cuivre et le cobalt (tous à l'état d'oxydation +II) donnent également des rendements très corrects pour l'aziridination du styrène.



¹⁹⁴ Yan, S.-Y.; Wang, Y.; Shu, Y.-J.; Liu, H.-H.; Zhou, X.-G. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2006**, *248*, 148.

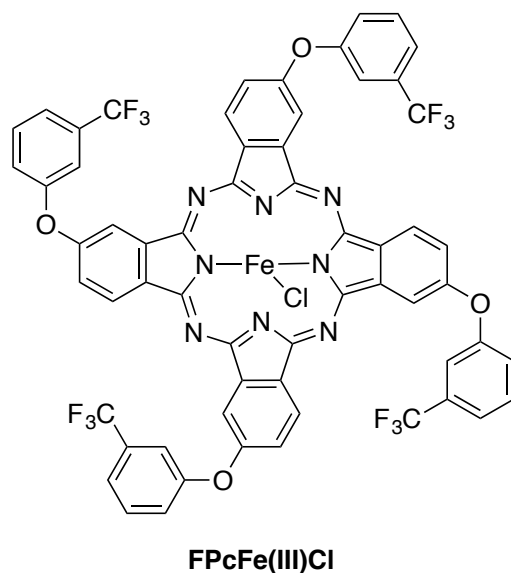
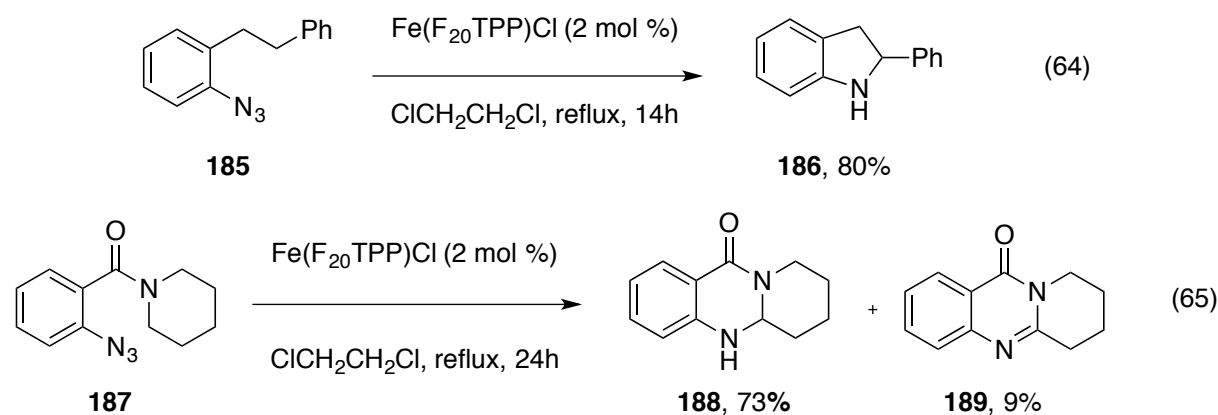


Figure 34. Structure de la phtalocyanine FPcFe(III)Cl utilisée par Zhou *et al.*

Dans la continuité de ces travaux, le groupe de White a travaillé sur l'amination intramoléculaire, cette fois-ci, de sulfamates en présence d'une source d'iode hypervalent et d'une quantité catalytique de phtalocyanine de fer $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{Pc})\text{Cl}$ (Figure 11 et Équation 10) et de AgSbF_6 . Une excellente chimiosélectivité en faveur de l'amination de liens C-H a été obtenue pour une gamme de substrats allyliques.⁹¹ Quelques expériences ont été réalisées afin d'avoir une idée plus précise du mécanisme en jeu. Une expérience avec un substrat deutéré a permis de mesurer un effet isotopique primaire d'environ 2,5 et on constate que la transformation est stéréospécifique. Cependant, lorsqu'un substrat allylique est utilisé, une isomérisation partielle de la double liaison de géométrie (Z) est observée. Ces observations supportent un mécanisme de type abstraction radicalaire d'hydrogène suivie par une recombinaison très rapide des radicaux bien qu'aucune étude théorique n'ait été effectuée sur ce système.

Le groupe de Che a montré que la porphyrine de fer, $\text{Fe}(\text{F}_{20}\text{TPP})\text{Cl}$ (Figure 6) était d'une polyvalence remarquable dans les réactions de transfert de nitrènes. Ce complexe porte un ligand perfluoré, est capable de catalyser des réactions intermoléculaires d'aziridination d'alcènes, d'amination de thioéthers et d'amination de liens C-H allyliques à partir de

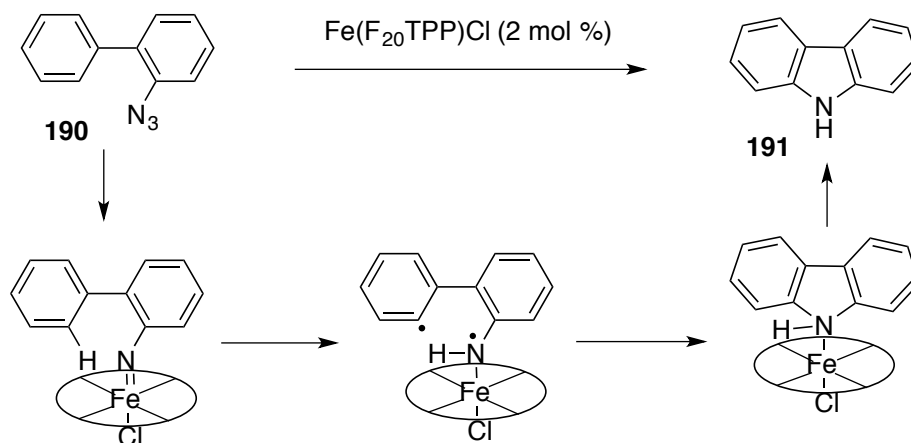
précurseurs azotures.¹⁹⁵ Ce catalyseur est également capable de promouvoir l'amination intramoléculaire de liens C-H vinyliques à partir d'azotures d'aryle, générant des indoles. De même, de bons rendements sont obtenus pour l'amination intramoléculaire de liens C-H benzyliques, à partir d'azotures aromatiques (Équation 64). L'amination de liens C-H α à des azotes de fonctions amides est également efficacement catalysée par Fe(F₂₀TPP)Cl (Équation 65).



Le mécanisme de la réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H aromatiques impliquant un azoture d'aryle a été étudié de manière théorique par DFT.¹⁵ Contrairement à ce qui avait été avancé pour ce type de réactions catalysées par des complexes d'iridium, de rhodium, de ruthénium et de zinc, pour lesquels un mécanisme impliquant la formation d'un nitrène métallique suivie de la formation d'un lien C-N par électrocyclisation puis par la migration d'un hydrure,¹⁶ cette étude a montré qu'après la formation du nitrène de fer, une abstraction radicalaire d'hydrogène a lieu, suivie par une recombinaison rapide, donnant le composé désiré (Schéma 44).

¹⁹⁵ Liu, Y.; Che, C. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10494.

Schéma 44. Mécanisme élucidé par DFT de l'amination intramoléculaire de liens C-H aromatiques à partir d'azotures catalysée par $\text{Fe}(\text{F}_{20}\text{TPP})\text{Cl}$



Ce catalyseur a aussi fait ses preuves pour un système « aniline primaire + diacétoxyiodobenzène » permettant l'amination intramoléculaire de liaisons $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ et $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$.²⁵ Il a été postulé qu'un intermédiaire de type nitrénoïde mixte $\{[\text{Fe}(\text{F}_{20}\text{TPP})\text{NAr}](\text{PhI}=\text{NAr})\}^+$ est l'espèce active d'amination, laquelle a été observée par ESI-MS; cependant, aucune étude théorique n'a été menée pour élucider le mécanisme exact, en jeu.

4. 2. a. ii. Catalyseurs portant des ligands de type non-hème

Se démarquant plus du modèle biomimétique des enzymes cytochromes 450, des catalyseurs métalliques portant des ligands de type non-hème ont été utilisés avec succès dans des réactions de transfert de nitrènes. En 2003, Que et ses collaborateurs ont montré la réactivité d'un complexe de fer portant un ligand azoté tridentate vis-à-vis d'un lien C-H aromatique de ce même ligand, en présence d'un tosyliminoiodinane.¹⁹⁶ D'autres complexes de fer en

¹⁹⁶ Jensen, M. P.; Mehn, M. P.; Que, L., Jr. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4357.

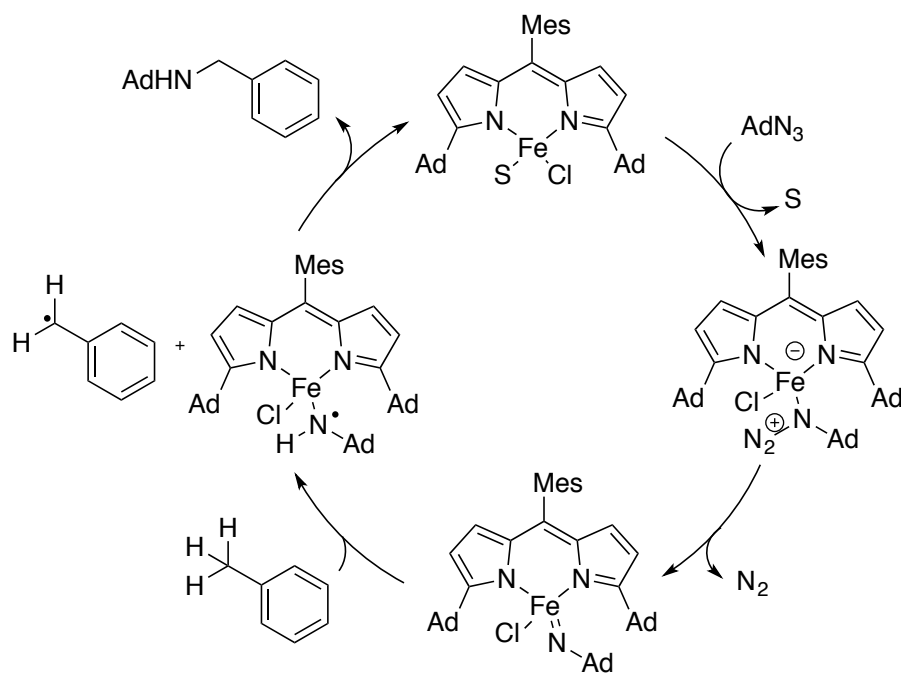
présence d'un iminoiodinane peuvent être utilisés pour la réaction d'amination de liens C(sp²)-H de manière intramoléculaire.¹⁹⁷

Des aminations via l'abstraction radicalaire d'un hydrogène d'un lien C(sp³)-H ont déjà été rapportées en présence de complexes de fer et d'azotures.¹⁹⁸ Cependant, ce n'est que très récemment que Betley et ses collaborateurs ont montré l'efficacité des complexes de fer dipyrrométhène pour l'amination de liens C-H.¹¹⁶ La réactivité particulière des complexes imido formés par le catalyseur en présence d'azotures aromatiques ou aliphatiques permet l'amination de liaisons C(sp³)-H de manières intra- et intermoléculaires.^{118,117} En effet, le caractère radicalaire de l'espèce imido intermédiaire, exacerbé par l'état de haut-spin (S = 2) du complexe de fer, serait à l'origine de l'activité catalytique du système développé par Betley et son groupe. Ils proposent un cycle catalytique en quatre étapes pour l'amination intermoléculaire du toluène par le complexe Ad₂Fe (Figure 15) en présence d'azoture d'adamantyle (Schéma 45).

¹⁹⁷ Pour une revue sur les réactions de C-H amination promues par des espèces imido ou nitrènes de fer, voir : Zhang, L.; Deng, L. *Chin. Sci. Bull.* **2012**, *57*, 2352.

¹⁹⁸ a) Lucas, R. L.; Powell, D. R.; Borovik, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11596 ; b) Mankad, N. P.; Muller, P.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4083 ; c) Ni, C.; Fettingner, J. C.; Long, G. J.; Brynda, M.; Power, P. P. *Chem. Commun.* **2008**, 6045.

Schéma 45. Mécanisme proposé pour l'amination de liens C-H catalysée par le complexe de fer Ad₂Fe de Betley



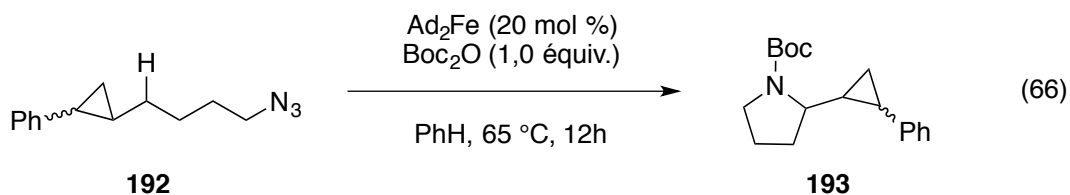
Tout d'abord, l'azoture se complexe au centre métallique du catalyseur et on observe le départ de diazote, menant à la formation d'une espèce imido de fer (III).¹⁹⁹ Cet intermédiaire réactif est ensuite capable de faire l'abstraction radicalaire d'un hydrogène du toluène et cette étape est suivie de la recombinaison rapide des espèces radicalaires formées. Cette hypothèse est appuyée par les diverses observations et expériences mécanistiques que les auteurs ont réalisées. Notamment, une valeur de k_H/k_D de 12,8 a été obtenue et une analyse de Hammett utilisant des paramètres de délocalisation de spin σ_{jj} (développés par Jiang),²⁰⁰ appuient un mécanisme à un électron en plusieurs étapes.¹¹⁹

La même hypothèse mécanistique a été faite pour la réaction intramoléculaire (Équations 13 et 14).¹¹⁷ Cette transformation est stéréospécifique et un effet isotopique primaire d'environ 5,3 est mesuré. De plus, une expérience impliquant un substrat « horloge radicalaire » n'a montré

¹⁹⁹ Un intermédiaire similaire a pu être préparé, isolé et caractérisé à partir de l'azoture de *p*-*tert*-butyl-phényle et un catalyseur de fer portant un ligand un peu différent.

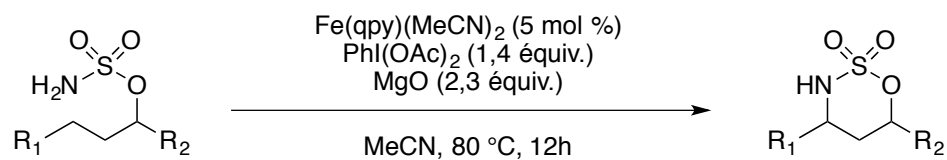
²⁰⁰ Jiang, X.-K. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 283.

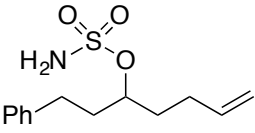
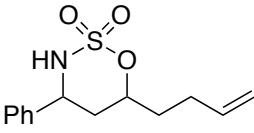
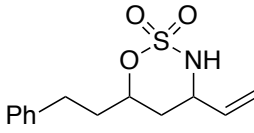
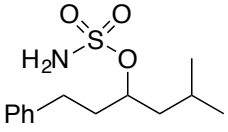
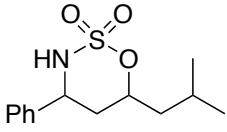
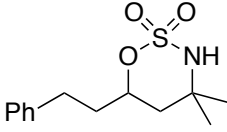
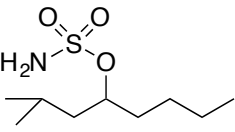
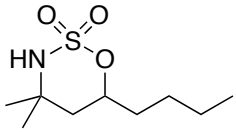
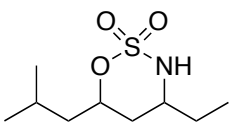
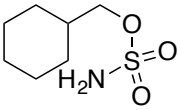
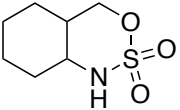
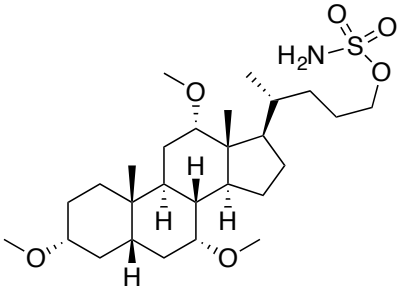
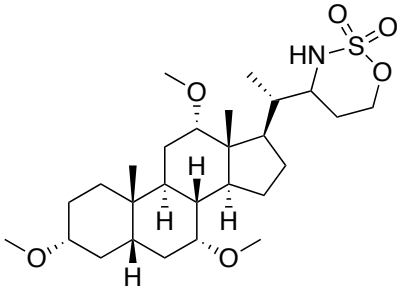
aucun sous-produit d'ouverture du cyclopropane (Équation 66), ce qui est compatible avec un mécanisme d'abstraction radicalaire d'hydrogène suivie d'une recombinaison très rapide mais ne permet pas d'exclure un mécanisme d'insertion concertée.



Tout comme pour le complexe Ad_2Fe de Betley, le complexe de fer quinquepyridine utilisé par le groupe de Che a montré un caractère radicalaire sur l'atome d'azote et un lien Fe-N allongé, par analyse DFT.²³ Il s'agit d'un complexe de fer portant un ligand azoté pentadentate (Figure 13), nommé quinquepyridine, qui est utilisé en présence d'espèces iminoiodinanes (pouvant être générées *in situ*). Le système en question est polyvalent, permettant de catalyser l'aziridination d'alcènes et l'amination de liens C-H intra- et intermoléculaires à partir de dérivés sulfamates et de diacétoxyiodobenzène (Tableau 28).

Tableau 28. Étendue réactionnelle de l'amination de liens C-H intramoléculaire de sulfamates catalysée par le complexe de fer quinquepyridine



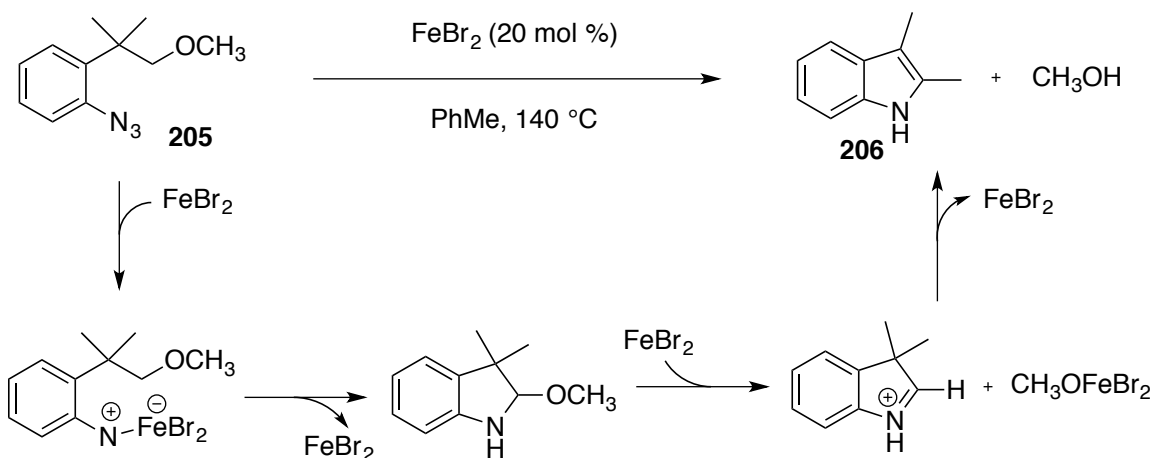
Entrée	Substrat	Produits et rendements	
1	 <p>194</p>	 <p>195, 59%</p>	 <p>196, 21%</p>
2	 <p>197</p>	 <p>198, 68%</p>	 <p>199, 21%</p>
3	 <p>200</p>	 <p>201, 86%</p>	 <p>202, 0%</p>
4	 <p>127</p>	 <p>128, 79%</p>	
5	 <p>203</p>	 <p>204, 71%</p>	

Ce système permet la catalyse efficace de l'amination intramoléculaire de liens C-H benzyliques, allyliques, tertiaires et même secondaires, dans cet ordre de réactivité décroissante, permettant ainsi une certaine sélectivité.

Dans le but de démontrer la réactivité de complexes bis(imido) de fer vis-à-vis de liens C-H, ces chercheurs ont tenté de préparer et de caractériser ces intermédiaires, sans succès. Cependant, un intermédiaire hepta-coordiné bis(imido) $[\text{Fe}(\text{qpy})(\text{NTs})_2]^{2+}$ a été détecté par spectrométrie de masse ESI-MS et son existence est aussi appuyée par des études de DFT. De plus, la théorie concorde avec la pratique pour le calcul des effets isotopiques primaires de la réaction intermoléculaire avec le cyclohexane, en prenant $[\text{Fe}(\text{qpy})(\text{NTs})_2]$ comme intermédiaire : des valeurs de 3,3 et 3,4 sont respectivement obtenues à 80 °C par DFT et de façon expérimentale. Les courbes de Hammett et les courbes de corrélation de vitesses réactionnelles vs les énergies de liaisons C-H supportent l'hypothèse que l'amination ait lieu par abstraction radicalaire d'un hydrogène suivie d'une recombinaison. Le développement de ce système catalytique très efficace et polyvalent fait suite à l'étude d'un autre système par le groupe de Che : le complexe de trichloroterpyridine (Figure 13),⁹⁴ moins efficace globalement que celui présenté ci-haut.

Récemment, un exemple de transformations en cascade utilisant un complexe de bromure de fer (II) a été rapporté dans la littérature par Driver *et al.* pour la formation d'indoles à partir d'azotures d'aryle.¹¹⁵ Un mécanisme a été postulé par Driver et ses collaborateurs et confirmé par une étude DFT (Schéma 46).¹⁸ L'étape d'amination se produirait en deux étapes : l'abstraction radicalaire d'un hydrogène de liens C(sp³)-H suivie d'une recombinaison des radicaux formés.

Schéma 46. Mécanisme élucidé par DFT de la réaction en cascade catalysée par FeBr₂, menant à des indoles à partir d'azotures



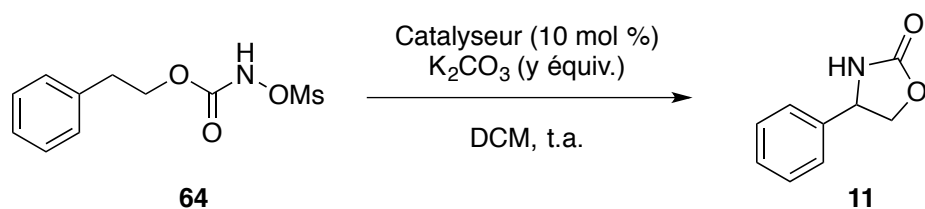
Mis à part ce dernier exemple, les complexes de fer utilisés dans les réactions catalytiques d'amination de liaisons C-H portent tous des ligands azotés. Il semblerait que ce type de ligands donneurs stabilisent les espèces nitrènes ou imido supposément formées et réactives. Le groupe de Betley a mis en évidence le caractère radicalaire de l'atome d'azote des espèces imido de son complexe de fer Ad₂Fe, comme l'avait fait le groupe de Zhang avec ses porphyrines de cobalt,¹⁰⁴ et a ouvert le champ pour l'exploration d'une nouvelle réactivité des complexes imido de fer.

4. 2. b. Développement d'une méthodologie avec des complexes de fer

Suite aux travaux réalisés avec les *N*-métyloxy-carbamates en présence d'un dimère de rhodium et d'une base, l'auteure de cette thèse s'est intéressée à l'utilisation d'un complexe de fer comme catalyseur, avec pour objectif de développer un procédé s'inscrivant dans une perspective de développement durable.

Un criblage d'un certain nombre de complexes disponibles dans le laboratoire a d'abord été réalisé dans des conditions non-anhydres (Tableau 29).

Tableau 29. Criblage de quelques complexes de fer pour la réaction d'amination de liens C-H intramolécule à partir de *N*-métyloxy-carbamates



Entrée	Catalyseur	Équiv. de base	Rendement ^a
1	FeBr ₂	3,0 équiv.	0%
2	FeCl ₂	1,5 équiv.	0%
3	Fe(acac) ₃	1,5 équiv.	0%
4	Fe(salen)Cl	1,5 équiv.	0%
5	Fe(TPP)Cl	1,5 équiv.	0%
6	Fe(Pc)Cl	3,0 équiv.	Traces

^a Analysé par RMN ¹H du brut réactionnel

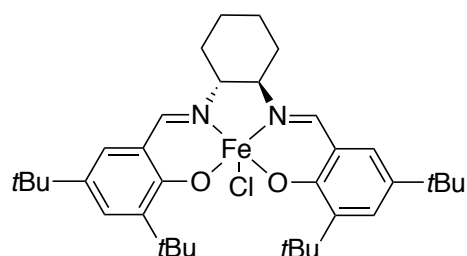
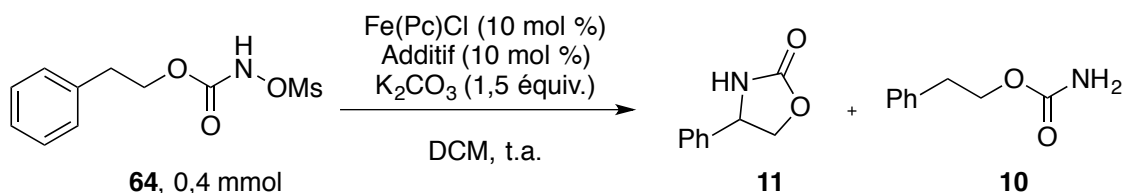


Figure 35. Structure de Fe(salen)Cl

De manière surprenante, la porphyrine de fer Fe(TPP)Cl (Figure 5) n'a donné aucun produit désiré par analyse RMN ¹H du brut réactionnel. Cependant, la phtalocyanine de fer (III) a permis la formation d'un peu produit observable par RMN ¹H. L'optimisation du système a donc été poursuivie avec ce type de complexes. Il est important de mentionner que le produit majoritaire est le carbamate primaire.

En nous inspirant du travail effectué par le groupe de White,⁹¹ nous avons essayé plusieurs additifs en quantité égale à celle du catalyseur afin de « piéger » l'anion de chlore et de le remplacer par un anion peu coordinant (Tableau 30). De cette manière, l'espèce métallique générée serait une espèce cationique plus dure que celle portant un chlorure, et posséderait donc un caractère acide de Lewis plus fort. On remarque que tétrafluoroborate d'argent donne un meilleur rendement en oxazolidinone que les autres sels utilisés. En outre, on constate à nouveau que le carbamate primaire est le sous-produit majoritaire de la réaction, provenant soit de l'abstraction radicalaire d'un hydrogène par le nitrène, soit de la dégradation du produit de départ. Toutes ces réactions ont été réalisées à l'abri de la lumière.

Tableau 30. Criblage de quelques sels d'argent et de sodium dans la réaction d'amination intramoléculaire catalysée par la phtalocyanine de fer Fe(Pc)Cl à l'abri de la lumière



Entr\u00e9e	Additif	Rendement 11	Rendement 10
1	-	9%	41%
2	AgSbF ₆	23%	51%
3	AgBF ₄	44%	27%
4	AgPF ₆	40%	24%
5	NaBARF ₄	20%	41%

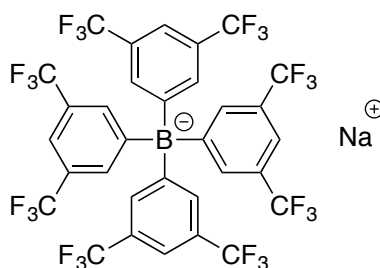
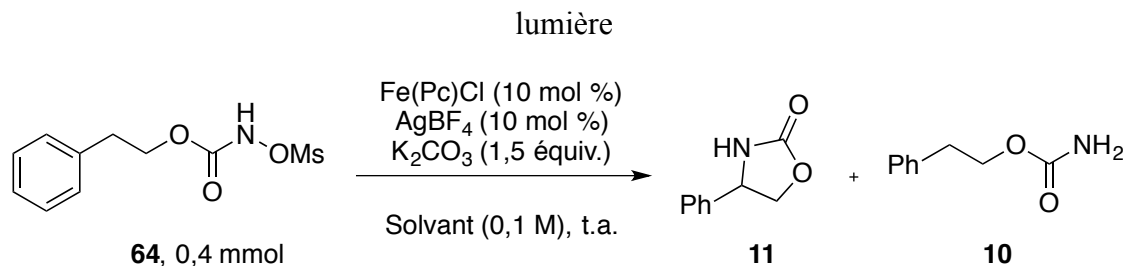


Figure 36. Structure de NaBARF₄

Par la suite, différents solvants ont été étudiés pour cette réaction (Tableau 31).

Tableau 31. Criblage de solvants pour la réaction d'amination intramoléculaire, à l'abri de la



Entrée	Solvant	Constante diélectrique	Rendement 11	Rendement 10
1	Toluène	2,4	11%	28%
2	MTBE	2,6	4%	40%
3	PhCl	5,6	23%	34%
4	EtOAc non anhydre	6,0	traces	n.d.
5	<i>i</i> PrOAc non anhydre	-	5%	51%
6	Cl ₂ CHCHCl ₂	8,4	63%	17%
7	CH ₂ Cl ₂	8,9	44%	27%
8	CH ₂ Cl ₂ non anhydre	-	35%	32%
9	PhCF ₃	9,4	22%	38%
10	CICHCHCI non anhydre	10,4	51%	49%
11	MeOH	33	0%	n.d.
12	MeCN	37	traces	n.d.

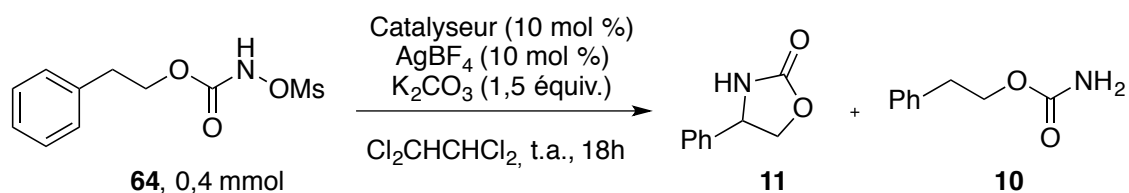
D'après ces résultats, la réaction d'amination fonctionnerait mieux dans des solvants de polarité modérée, comme on le constate en comparant les constantes diélectriques des solvants essayés. De plus, avec les solvants protiques (Entrée 11), ou possédant des atomes avec des doublets libres nucléophiles (Entrées 2, 4, 5 et 12), le produit n'est soit pas observé, soit en infimes quantités. La présence de traces d'eau fait diminuer les rendements. Il se pourrait que

ces solvants agissent comme des ligands du complexe de fer et inhibent la catalyse. De manière plus importante, les solvants chlorés montrent une bonne propension à promouvoir la réaction (Entrées 3, 6, 7 et 10) et c'est le 1,1,2,2-tétrachloroéthane qui nous a donné le meilleur rendement (Entrée 6), dans des conditions anhydres, à l'abri de la lumière. Ce solvant serait en mesure de stabiliser les espèces ioniques en présence sans pour autant inhiber la catalyse.

Nous avons souhaité voir l'influence d'autres facteurs, comme la quantité de l'additif ajouté AgBF_4 . Lorsqu'on double celle-ci à 20 mol %, le rendement en oxazolidinone passe de 63% à 32% dans le tétrachloroéthane. Lorsque 30 mol % d'additif sont utilisés, le rendement reste stable à 29%. Une augmentation de la température à 40 °C ne permet pas d'obtenir de meilleurs rendements (51%), lorsque les conditions de l'entrée 6 du tableau 31 sont utilisées. En outre, lorsqu'on diminue la quantité de base utilisée à 1,25 équivalents (par rapport aux conditions de l'entrée 6), le rendement est sensiblement le même (60%).

Par la suite, nous avons souhaité voir l'influence de l'électronique du ligand phtalocyanine et du degré d'oxydation du complexe de fer. Ces résultats sont compilés dans le tableau 32.

Tableau 32. Influence du ligand phtalocyanine et du degré d'oxydation du complexe de fer sur le rendement de la réaction d'amination intramoléculaire, à l'abri de la lumière



Entrée	Catalyseur	Rendement 11	Rendement 10
1	Fe(II)Pc	58%	7%
2	Fe(III)PcCl	63%	17%
3	<i>per</i> -ClPcFe(II)	9%	45%
4	<i>per</i> -ClPcFe(III)Cl	25%	18%

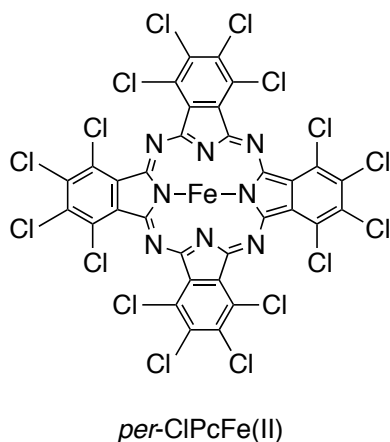


Figure 37. Structure de la phtalocyanine de fer *per*-CIPcFe(II)

En comparant les entrées 2 et 4 (ou 1 et 3), nous pouvons déduire qu'un ligand appauvri en électrons (tel *per*-CIPc) a un effet délétère sur la réactivité du catalyseur. De plus, il apparaît que le degré d'oxydation +III soit nécessaire à l'obtention de rendements légèrement supérieurs. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que le degré d'oxydation de l'espèce active lors de la catalyse est +III. Il serait possible d'utiliser une phtalocynine de fer (II) mais celle-ci subirait peut-être une oxydation par l'un des réactifs en présence avant de pénétrer le cycle catalytique. Nous avons tenté la synthèse de la naphthalocyanine de fer NcFe(II) (Figure 38), sans succès. En effet, nous n'avons pu obtenir le ligand correspondant avec certitude.²⁰¹

²⁰¹ L'analyse par spectrométrie de masse de haute résolution n'a pas permis de confirmer la structure du ligand. De plus, lors de la mise en contact de celui-ci avec une source de fer (II) à haute température dans le DMF, nous n'avons pas été capable d'isoler de complexes métalliques : il semblerait que seuls des produits de dégradation soient présents dans le milieu réactionnel.

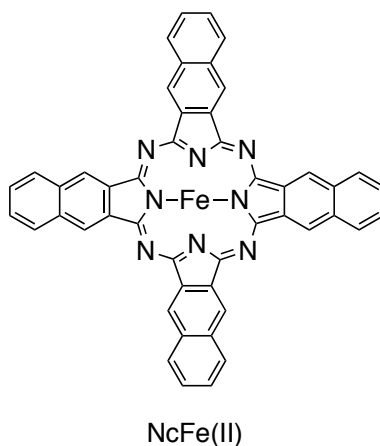
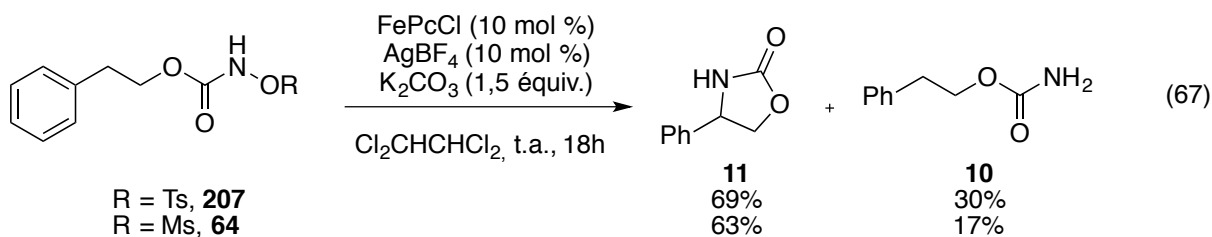
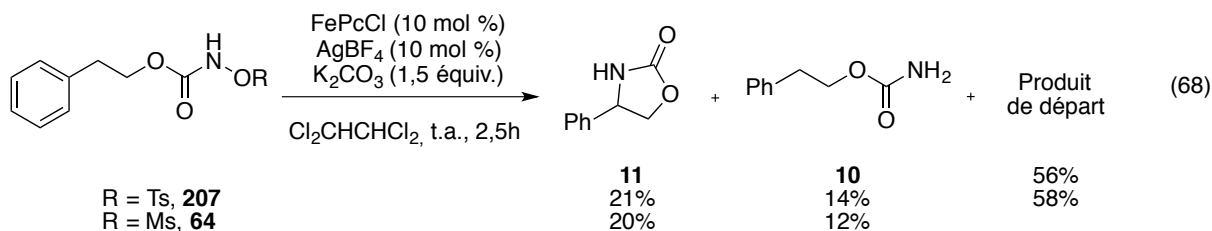


Figure 38. Structure de la naphthalocyanine de fer NcFe(II)

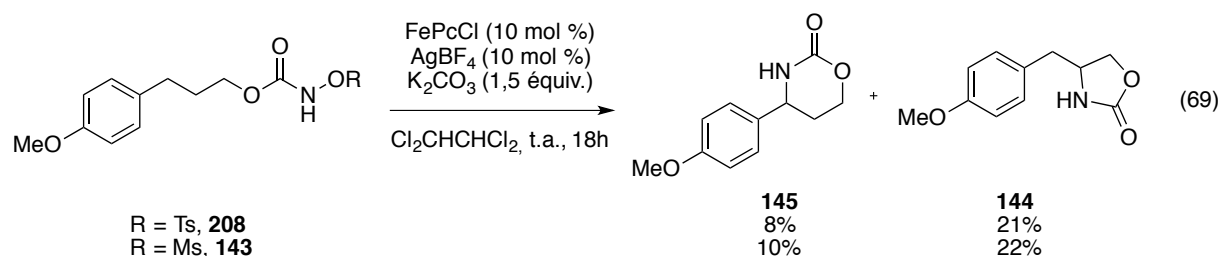
Enfin, nous avons souhaité voir l'influence du groupement partant sur le rendement de la réaction (Équation 67). Le *N*-tosyloxycarbamate **207** est plus stable dans les conditions réactionnelles que le *N*-métyloxycarbamate correspondant et un meilleur rendement a été observé. Compte tenu des résultats dont nous allons discuter par la suite, nous attribuons ce meilleur rendement à la stabilité accrue du *N*-tosyloxycarbamate à la base.



Nous avons, par la suite, effectué deux réactions en parallèle avec ces deux groupements partants, que nous avons arrêtées après 2 heures et demie (Équation 68). Les rendements obtenus en oxazolidinone et carbamate primaire sont sensiblement les mêmes, et les quantités de produits de départ récupérées également. Ceci indiquerait que l'étape cinétiquement déterminante n'est pas le départ du groupement partant et que ce dernier ne serait plus lié à l'azote lors de l'étape déterminant le produit (Schéma 34).

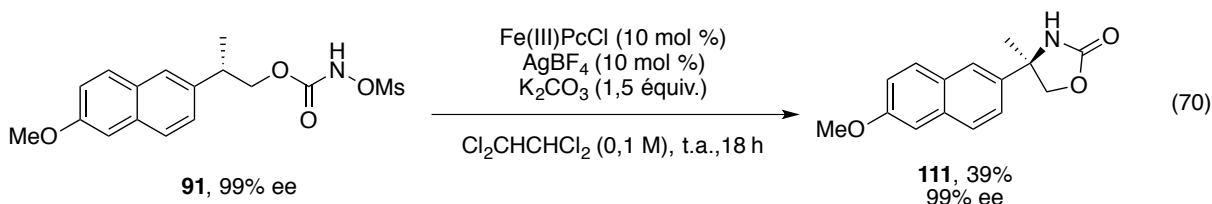


Dans la même optique, nous avons effectué la réaction d'amination sur deux substrats permettant d'observer de la chimiosélectivité et ne différant que par leur groupement partant (Équation 69).

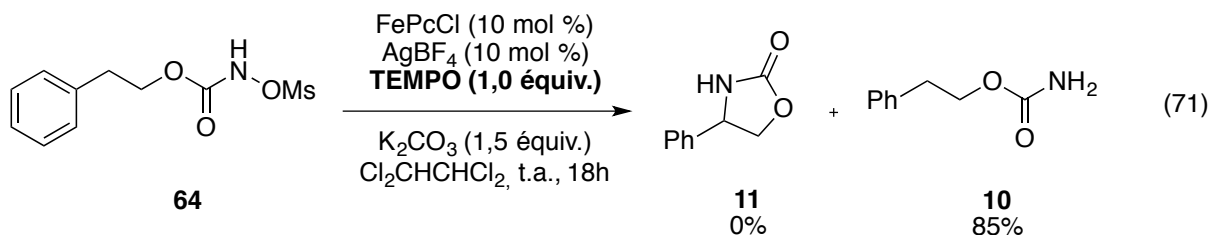


Les rendements en oxazinanone **145** et en oxazolidinone **144** sont sensiblement les mêmes pour les deux substrats. Ces rendements sont modérés et les autres produits observés sont le carbamate primaire et le produit de départ. Ces résultats tendent, encore une fois, à montrer qu'à l'étape déterminant le produit, le groupement partant n'est plus rattaché au substrat. Une espèce nitrène pourrait donc bel et bien être à l'origine de l'amination du lien C-H.

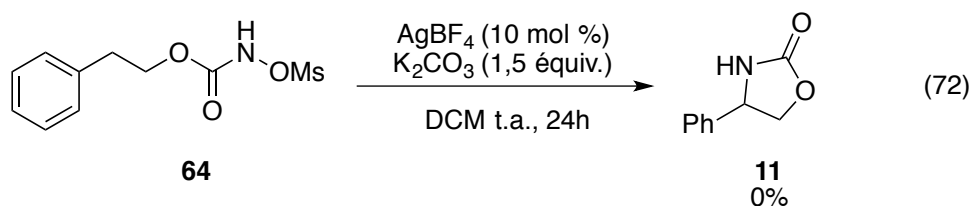
Dans le but de vérifier la stéréospécificité de la transformation, le substrat chiral **91** énantiomériquement enrichi a été utilisé (Équation 70). Bien que ne donnant pas un bon rendement, l'oxazolidinone est obtenue avec un excès énantiomère identique à celui du substrat de départ. La stéréospécificité de cette transformation ne nous permet pas d'affirmer que l'amination du lien C-H benzylique se fait de manière concertée car un mécanisme en deux étapes avec recombinaison très rapide des radicaux formés ne peut être exclu.



Afin de vérifier si des intermédiaires radicalaires sont effectivement formées durant la réaction, nous avons introduit un équivalent de TEMPO en même temps que les réactifs (Équation 71). Le groupe de Zhang avait lui aussi utilisé le TEMPO pour piéger un intermédiaire radicalaire dans ses réactions d'amination intramoléculaires catalysées par une porphyrine de cobalt (II) à partir de d'azotures de sulfamoyle.¹²⁷ Nous n'avons pas isolé d'oxazolidinone : la réaction ne forme que du carbamate primaire comme produit isolable. La réaction est inhibée par la présence du TEMPO à hauteur d'un équivalent, ce qui pourrait indiquer la présence d'espèces radicalaires en réaction. Néanmoins, n'ayant pu isoler de molécules correspondant au piégeage de certains de ses radicaux, nous ne pouvons conclure quant au mécanisme de l'amination.



Enfin, une réaction de contrôle en l'absence de complexe de fer a été réalisée afin de vérifier que le sel de tétrafluoroborate d'argent n'est pas à l'origine de la catalyse (Équation 72). Comme le rendement en oxazolidinone est de 0%, le catalyseur de fer est essentiel à la réaction.



4. 2. c. Conclusions et perspectives

Tout compte fait, nous avons mis en place des conditions réactionnelles permettant l'amination de liens C-H de *N*-métyloxy-carbamates en utilisant une phtalocyanine de fer comme catalyseur. Ce complexe de fer (III) FePcCl est capable, en présence d'une quantité équivalente d'AgBF₄, de promouvoir la formation d'oxazolidinone. Le rendement maximal que nous avons pu obtenir avec FePcCl est 63%, rendement nettement inférieur à celui obtenu avec le Rh₂(tpa)₄ (89%). Cependant, FePcCl est nettement moins cher que le dimère de rhodium triphénylacétate,²⁰² et le fer est bien plus abondant que le rhodium dans la croûte terrestre. Donc le système développé est avantageux d'un point de vue de la chimie du développement durable même s'il nécessite 10 mol % de catalyseur de fer. Le solvant qui a permis l'obtention du meilleur rendement est le 1,1,2,2-tétrachloroéthane, solvant chloré dont la grande toxicité est bien connue.²⁰³ Ceci constitue, de manière sûre, un inconvénient à la méthodologie; le dichlorométhane permet aussi à la transformation de se produire avec un rendement moindre, cependant.

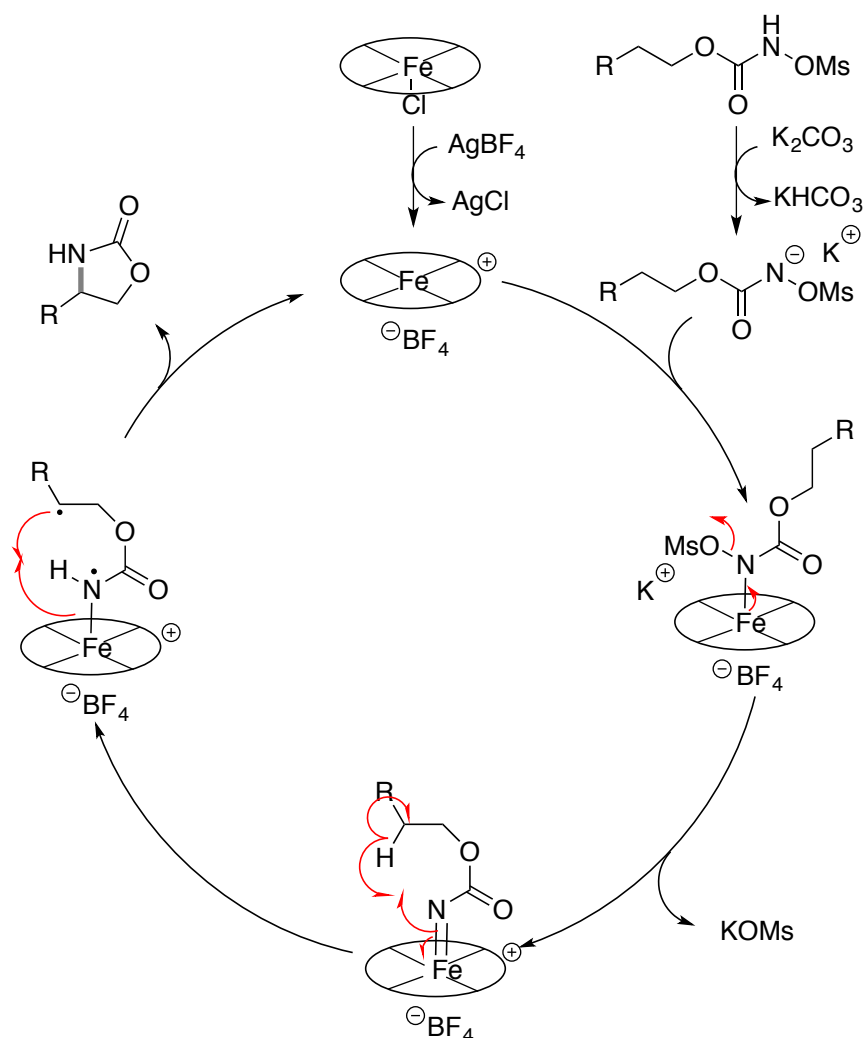
Ces résultats seuls, bien qu'encourageants, ne pourront pas être améliorés si nous n'avons aucune compréhension du mécanisme emprunté par le système. À la lumière des quelques expériences menées, nous sommes en mesure de proposer le cycle catalytique suivant (Schéma 47). Il s'agirait, selon nous, d'un mécanisme radicalaire. L'anion de chlore serait échangé pour BF₄⁻, donnant le complexe cationique FePcBF₄, espèce active. L'anion du *N*-métyloxy-carbamate se coordinerait au centre métallique et le métylate se détacherait, permettant la formation du nitrène de fer. L'atome d'azote ferait ensuite l'abstraction radicalaire d'un hydrogène d'une liaison C(sp³)-H, formant ainsi un radical sur l'atome de carbone. Il y aurait ensuite combinaison des deux centres radicalaires pour former une liaison

²⁰² En date du 1^{er} décembre 2015, Sigma-Aldrich Canada vendait 10 g de FePcCl 90% à 107\$CA alors que 100 mg de Rh₂(tpa)₄ coûtaient 130\$CA.

²⁰³ Fiche toxicologique WHMIS du 1,1,2,2-tétrachloroéthane sur le site internet de la commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST) du Québec, consultée le 01/12/2015.

C-N. L'oxazolidinone céderait sa place à une nouvelle molécule d'anion de *N*-métyloxycarbamate.

Schéma 47. Cycle catalytique proposé pour l'amination de liens C-H de *N*-métyloxycarbamates catalysée par la phthalocyanine de fer FePcCl



De notre point de vue, l'amélioration de ce système viendrait de la substitution du ligand par un autre qui conférerait un grand caractère radicalaire au lien $\text{Fe}=\text{N}$ de la structure nitrene/imido. Ainsi, l'abstraction radicalaire d'hydrogène serait d'autant plus facile. Il serait donc très intéressant de faire varier le motif de substitution de la phthalocyanine, par exemple par l'ajout de groupements électrodonneurs (méthoxy) ou électroattracteurs (noyaux

aromatiques). La solubilité des complexes correspondants dans des solvants non-toxiques est aussi un critère d'importance.

Les complexes de phtalocyanines sont de géométrie plane autour du centre métallique; il semblerait que cette configuration soit importante pour la catalyse de l'amination de liens C-H intramoléculaire. Les dimères de rhodium, sont également plans autour de chaque centre métallique, si l'on considère la position apicale où a lieu la transformation. De plus, si l'on considère les exemples d'amination catalysée par des complexes de fer, ces derniers possèdent des ligands azotés, de manière générale. Que ce soit pour les ligands de type hème ou pour les autres, les ligands possèdent minimalement deux azotes coordonnés au fer. Nous pourrions donc aller vers le développement de ligands multidentates azotés. Se détacher du motif plan symétrique des phtalocyanines permettrait alors peut-être d'introduire des éléments d'asymétrie et de développer une version stéréosélective de la transformation. Avant d'atteindre ce but, il reste du travail à effectuer au niveau de la structure du catalyseur et de la compréhension du mécanisme. Une étude théorique pourrait être d'une grande aide pour élucider le mécanisme de la transformation.

4. 3. Catalyse par les complexes de nickel

Le nickel est un métal de transition du groupe 10, au même titre que le palladium et le platine. Souvent considéré comme une alternative meilleur marché au palladium (0,1 \$US/mmol pour NiCl₂ et 5,8 \$US/mmol pour PdCl₂),²⁰⁴ il possède néanmoins une réactivité bien à lui, distincte de ses homologues du groupe 10. Plusieurs aspects de sa chimie ont été mis à profit par les chimistes organométalliciens pour le développement de méthodologies catalytiques singulières.^{204,205,206} Sa faible électronégativité et donc son aptitude à réaliser des additions oxydantes et des éliminations réductrices a permis son utilisation dans la catalyse de beaucoup de couplages croisés, qu'ils soient C(sp²)-C(sp²) ou C(sp³)-C(sp³).²⁰⁶ Les processus élémentaires impliquant le mouvement de deux électrons (tout comme pour le Pd et le Pt) permettent un certain nombre de transformations dont les couplages croisés biaryliques, les réactions de Heck, les couplages réductifs et d'autres.²⁰⁶ Cette réactivité est, en général, permise par les états d'oxydation 0 et +2 du nickel. Cependant, le nickel possède d'autres cordes à son arc : les états d'oxydation +1 et +3 sont également accessibles et peuvent ouvrir la porte à des processus impliquant le mouvement d'un seul électron (radicalaires), enrichissant considérablement le spectre des transformations réalisables par le nickel.^{204,206} Recherchant une nouvelle réactivité pour des complexes pinceurs de nickel développés par le groupe du Pr. Zargarian, nous nous sommes intéressés à leur utilisation éventuelle dans des réactions d'amination de liens C-H intramoléculaire.

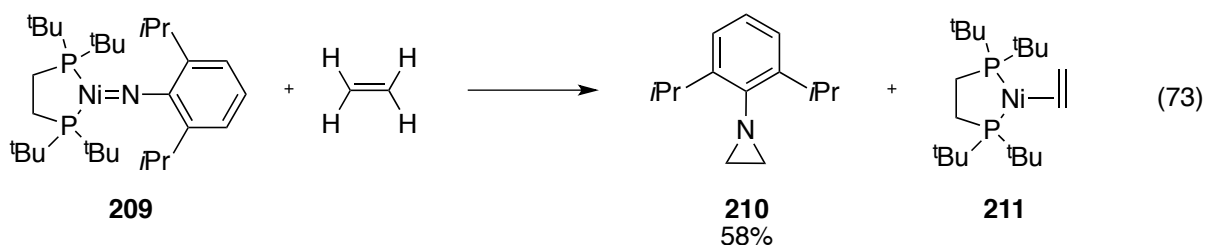
²⁰⁴ Ananikov, V. P. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1964.

²⁰⁵ Tamaru, Y. (2005) *Introductory Guide to Organonickel Chemistry*. Dans Y. Tamaru (dir.) *Modern Organonickel Chemistry* (p. 1-40). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

²⁰⁶ Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature* **2014**, *509*, 299.

4. 3. a. Précédents dans la littérature et aspects mécanistiques

À notre connaissance, il n'existe que très peu d'exemples de réactions d'amination de liens C-H impliquant le transfert d'une espèce nitrène ou imido de nickel. Toutefois, les groupes de Hillhouse, Cundari et Warren ont beaucoup travaillé à l'étude de la réactivité d'espèces nitrène/imido de nickel. En 2001, Hillhouse et ses collaborateurs ont synthétisé et caractérisé le premier complexe imido de nickel(II) **209**.²⁰⁷ Peu de temps après, ce complexe a été utilisé de manière stoechiométrique avec l'éthylène, formant une aziridine avec un rendement de 58% (Équation 73).²⁰⁸ Ces complexes imido ont par la suite été synthétisés en utilisant des précurseurs d'azotures d'adamantyle en présence de complexes de nickel.^{209,210} De plus, le caractère radicalaire de la liaison Ni-N a été mis en évidence dans ce type de complexes.²⁰⁹



En outre, le groupe de Cundari a montré, par une étude DFT, en 2008, la possibilité d'amination catalytique de liens C-H du 1,4-cyclohexadiène, suivant un mécanisme radicalaire, impliquant un intermédiaire nitrène de nickel.²¹¹ Le complexe **209**, a été étudié dans plusieurs autres réactions stoechiométriques depuis, et notamment dans une réaction avec un alcyne terminal. Une réactivité intéressante résultant en la formation d'un lien C-N, a été

²⁰⁷ Mindiola, D. J.; Hillhouse, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4623.

²⁰⁸ Waterman, R.; Hillhouse, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13350.

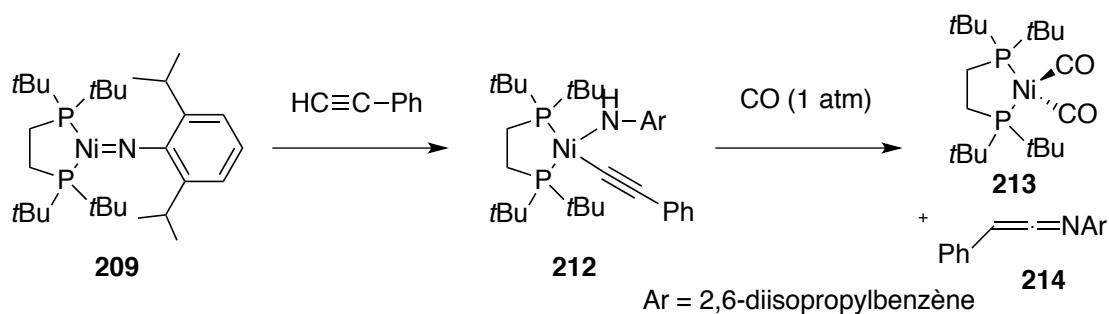
²⁰⁹ Kogut, E.; Wiencko, H. L.; Zhang, L.; Cordeau, D. E.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11248.

²¹⁰ Waterman, R.; Hillhouse, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12628.

²¹¹ Cundari, T. R.; Jimenez-Halla, J. O.; Morello, G. R.; Vaddadi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13051.

observée.²¹² Il semblerait que l'espèce imido soit capable de déprotoner l'alcyne et que par élimination réductrice (induite par l'ajout de CO), un couplage C-N ait lieu (Schéma 48). En outre, ce complexe est aussi capable de faire l'abstraction radicalaire d'un hydrogène de $\text{HSn}(n\text{-Bu})_3$.

Schéma 48. Réaction du complexe imido de nickel **209** avec un alcyne terminal

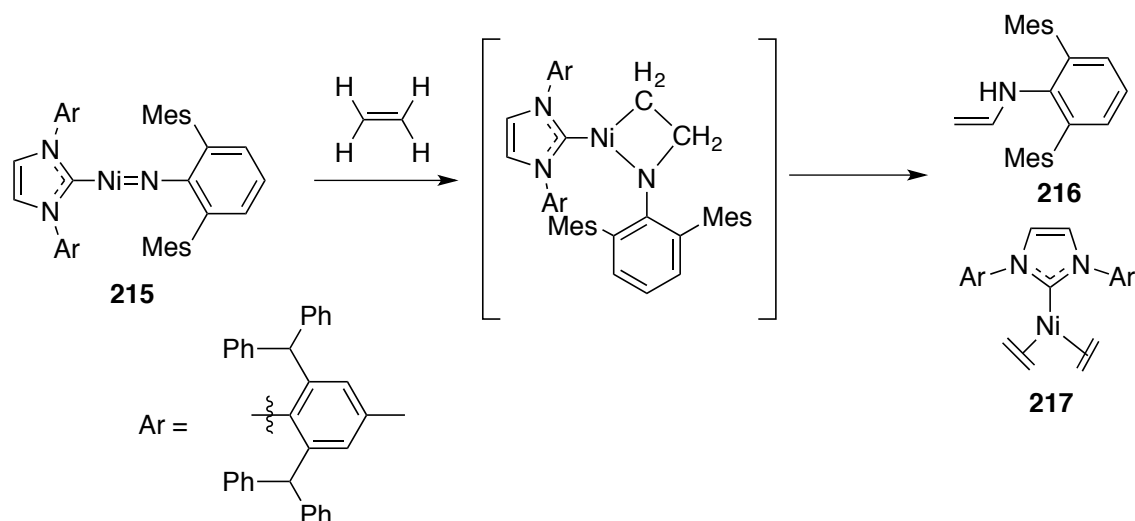


En 2010, Hillhouse, Cundari et leurs collaborateurs ont travaillé à la synthèse et à l'étude de complexes imido de nickel dicoordinés, possédant un ligand carbène *N*-hétérocyclique (NHC). Le complexe **215** réagit de manière stoechiométrique avec l'éthylène, résultant en l'amination de ce dernier.²¹³ Un intermédiaire a été observé au cours de la réaction, l'azamétallacyclobutane, ce qui exclurait les mécanismes d'abstraction radicalaire d'hydrogène suivie de recombinaison ainsi que l'insertion du nitrène dans le lien C-H (Schéma 49).

²¹² Mindiola, D. J.; Waterman, R.; Iluc, V. M.; Cundari, T. R.; Hillhouse, G. L. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 13227.

²¹³ Laskowski, C. A.; Miller, A. J.; Hillhouse, G. L.; Cundari, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 771.

Schéma 49. Amination du lien C-H de l'éthylène par un nitrène de nickel possédant un ligand NHC



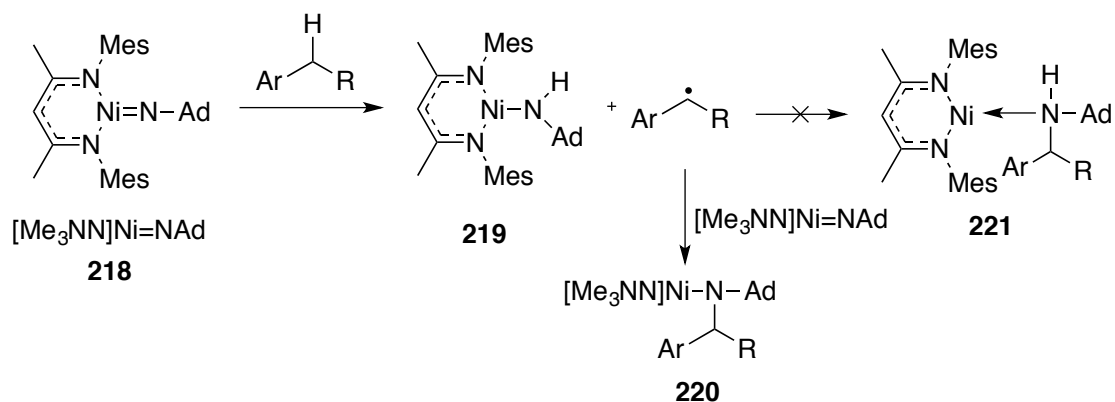
Utilisant un complexe très similaire, Hillhouse et Cundari ont continué leurs études de réactivité des complexes imido de nickel dicoordiné. Lorsqu'ils ont voulu oxyder un intermédiaire amidure de nickel, avant d'effectuer sa déprotonation (qui mènerait à l'espèce imido), ils ont observé la formation d'un métallacycle, provenant de la nickellation d'un lien C-H benzylique de manière intramoléculaire.²¹⁴ Ceci n'est pas un exemple de réactivité de complexes imido de nickel, mais il montre la possibilité d'activer des liens C(sp³)-H avec des complexes aminés de nickel.

En 2012, les groupes de Warren et Cundari ont travaillé conjointement sur l'étude d'un complexe dikétiminato/imido de nickel, **218**, dans la réaction stoechiométrique d'amination de liens C-H benzyliques. Ils ont conclu par des preuves expérimentales et théoriques que même si l'abstraction radicalaire d'hydrogène du substrat benzylique par l'imido de nickel [Me₃NN]Ni=NAd **218** était très favorisée, la réaction de ce dernier avec le radical formé R[•]

²¹⁴ Laskowski, C. A.; Morello, G. R.; Saouma, C. T.; Cundari, T. R.; Hillhouse, G. L. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 170.

l'était encore plus (Schéma 50).²¹⁵ Cela ne permet pas de générer le produit d'amination de manière quantitative bien que la réaction avec l'indane en excès (200 équivalents) permette d'isoler 33% de *N*-adamantyl-1-indanamine.

Schéma 50. Réaction stoechiométrique de l'imido $[\text{Me}_3\text{NN}]\text{Ni}=\text{NAd}$ **218** avec des substrats benzyliques



Bien que des exemples montrant la réactivité des complexes imido/nitrène de nickel vis-à-vis de liens $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ de manière stoechiométrique existent, aucune méthode d'amination de liens C-H catalytique n'a encore vu le jour, à notre connaissance.

4. 3. b. Les pinceurs de nickel

Les pinceurs de nickel, ou « pincers » en anglais, sont des complexes possédant un ligand chélatant tridentate, de nature monoanionique.²¹⁶ Le site d'ancrage central est en général un atome de carbone (d'hybridation sp^2 ou sp^3) anionique tandis que les ancrés des deux « bras » sont des atomes donneurs d'électrons, comme le phosphore, l'azote ou le soufre (Figure 39).

²¹⁵ Wiese, S.; McAfee, J. L.; Pahls, D. R.; McMullin, C. L.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10114.

²¹⁶ van Koten, G. *Top Organomet Chem* **2013**, *40*, 1.

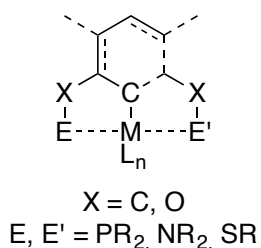


Figure 39. Structure générale de complexes métalliques de type pinceur

Des complexes pinces ont été synthétisés et étudiés pour un grand nombre de métaux de transition. En particulier, ce type de ligands a été utilisé afin de complexer le nickel, donnant lieu à une grande variété de structures et de propriétés. Les premiers complexes de nickel à avoir été développés sont ceux de type PCP et NCN (Figure 40), dans les années 1970 et 1980 respectivement.²¹⁷ Il existe aussi des ligands non symétriques, comme les POCN, comportant un ligand aminé et un ligand phosphinite.

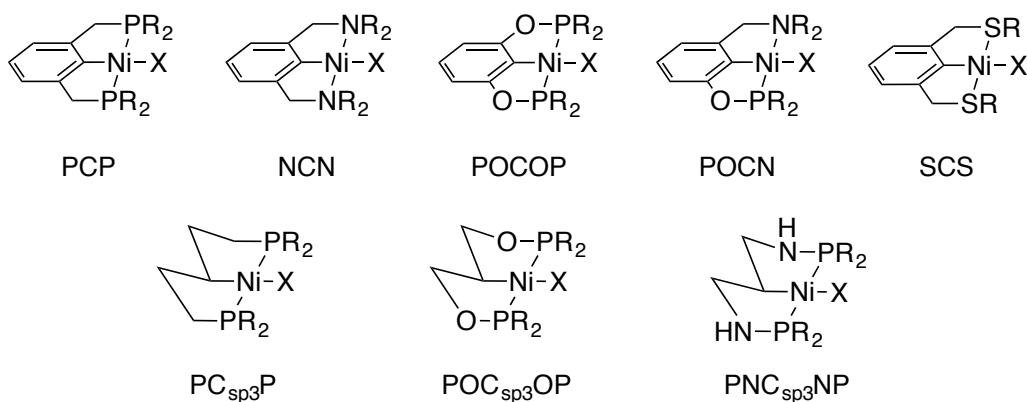
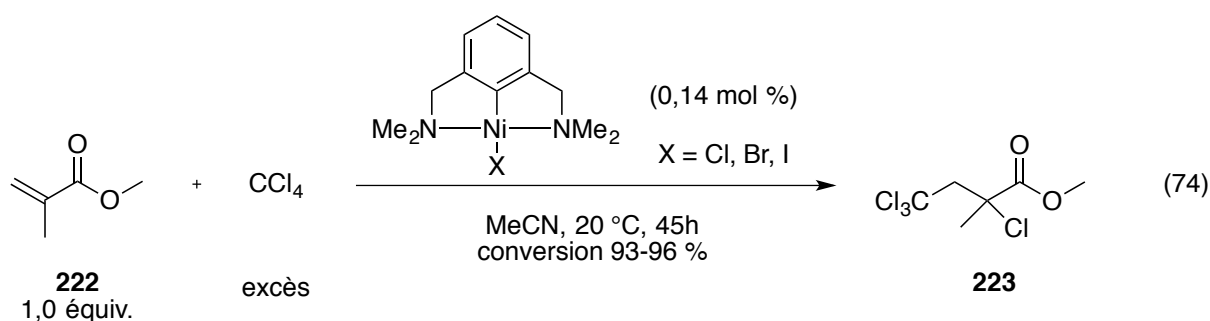


Figure 40. Plusieurs types de complexes pincesurs de nickel

Pour certains de ces complexes, des réactivités et activités catalytiques intéressantes ont été mises à profit. Par exemple, certains complexes PCP portant un ligand hydruure méthyle ou

²¹⁷ Zargarian, D.; Castonguay, A.; Spasyuk, D. M. *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *40*, 131.

allyle, sont capables de réagir de manière stoechiométrique avec le CO₂, donnant les carboxylates correspondants.²¹⁸ Des complexes PCsp³P sont, eux, capables de catalyser des couplages de Kumada²¹⁹ ou encore d'activer l'acrylonitrile pour des réactions d'addition de Michael.²²⁰ En outre, les complexes NCN de nickel ont été utilisés avec succès pour la catalyse de réactions d'addition de Kharash (Équation 74).²²¹ Selon une étude mécanistique détaillée, il a été proposé qu'à partir de l'espèce Ni(II), un complexe Ni(III) : CCl₃[•] se formait (par transfert d'électron et d'halogène), précédant l'attaque de l'alcène par le radical. S'ensuit une étape de transfert d'électron et d'halogène, suivie par la libération du produit.²²²



À nos yeux, il est important de noter que l'étude des complexes pinceurs de nickel en est encore à ses débuts, surtout si l'on considère les applications de ceux-ci en catalyse organométallique de réactions organiques. Dans la section suivante, portant sur l'évaluation de complexes pinceurs de nickel pour la catalyse de réactions d'amination de liens C-H, nous aborderons la réactivité d'autres complexes, en parallèle avec la discussion de nos résultats.

²¹⁸ Schmeier, T. J.; Hazari, N.; Incarvito, C. D.; Raskatov, J. A. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1824.

²¹⁹ Castonguay, A.; Beauchamp, A. L.; Zargarian, D. *Organometallics* **2008**, 27, 5723.

²²⁰ Castonguay, A.; Spasyuk, D. M.; Madern, N.; Beauchamp, A. L.; Zargarian, D. *Organometallics* **2009**, 28, 2134.

²²¹ Grove, D. M.; Verschuuren, A. H. M.; van Koten, G.; van Beek, J. A. M. *J. Organomet. Chem* **1989**, 372, C1.

²²² van de Kuil, L. A.; Grove, D. M.; Gossage, R. A.; Zwikker, J. W.; Jennekens, L. W.; Drenth, W.; van Koten, G. *Organometallics* **1997**, 16, 4985.

4. 3. c. Évaluation de quelques pinceurs POCN de nickel dans la réaction intramoléculaire d'amination de liens C-H à partir de *N*-métyloxy carbamates

Dans le cadre d'une collaboration avec le groupe de recherche du Pr. Davit Zargarian, à l'Université de Montréal, nous avons évalué l'activité catalytique de plusieurs des complexes pinceurs, développés par ce dernier. Ce groupe s'intéresse notamment à la synthèse et à l'étude de complexes POCOP, NCN, POCN et certains autres complexes pinceurs de nickel.

Nous avons commencé par essayer quelques complexes symétriques, de type POCOP, NCN et SCS dans la réaction intramoléculaire d'amination de liens C-H de *N*-métyloxy carbamates. Pour cela, nous avons utilisé le substrat **64**, en présence de 1,5 équivalents de K₂CO₃ solide, dans le dichlorométhane anhydre, sous atmosphère d'argon. Le tableau 33 résume ces résultats et la figure 41 détaille la structure des catalyseurs en question. Les réactions ont été effectuées sur petite échelle (0,15 mmol) étant donné la petite quantité de chaque catalyseur dont nous disposions. Ceci a pu rendre la purification fastidieuse lorsqu'un grand nombre de sous-produits réactionnels étaient observés.

Les complexes symétriques POCOP (entrées 1 à 4) ne sont pas capables de catalyser la réaction d'amination. Aucune trace d'oxazolidinone n'est observée. Le complexe à l'état d'oxydation Ni(II) est, entre autres, capable de promouvoir la fluoration d'halogénures de benzyle, en présence de fluorure d'argent en excès.²²³ Ces complexes, du fait de l'effet donneur puissant du carbone anionique, possèdent un centre métallique riche en électrons; ce qui fait d'eux des espèces facilement oxydables.²²⁴ Il est possible d'isoler les composés cationiques de Ni(II) correspondants, coordonnés à un molécule d'acétonitrile.²²⁵ Ces complexes sont capables de catalyser des réactions d'addition d'aza-Michael, probablement par activation de l'accepteur par coordination du nitrile au centre métallique.^{226,227} Dans nos conditions

²²³ Vabre, B.; Petiot, P.; Declercq, R.; Zargarian, D. *Organometallics* **2014**, *33*, 5173.

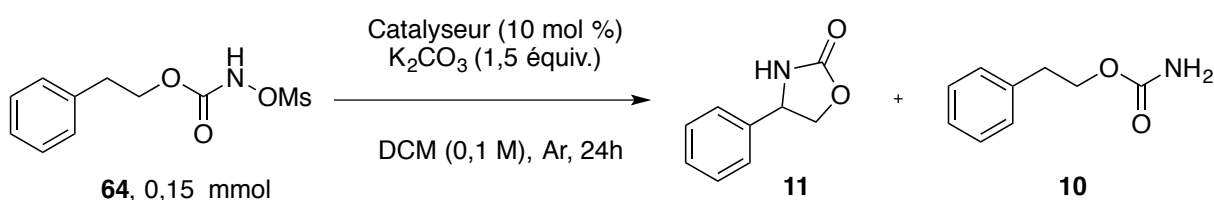
²²⁴ Vabre, B.; Spasyuk, D. M.; Zargarian, D. *Organometallics* **2012**, *31*, 8561.

²²⁵ Lapointe, S.; Vabre, B.; Zargarian, D. *Organometallics* **2015**, *34*, 3520.

²²⁶ Pandarus, V.; Zargarian, D. *Organometallics* **2007**, *26*, 4321.

réactionnelles, les complexes sous leur forme cationique (entrées 3 et 6) ne parviennent pas à promouvoir la formation de l'hétérocycle désiré. Les complexes de type POCsp³OP se sont aussi montrés inefficaces (entrées 7 et 8), tout comme les complexes non-symétriques (entrées 5, 6 et 9). Il apparaît donc que les complexes de type POCOP ne permettent pas la catalyse de la réaction de C-H amination avec des *N*-métyloxycarbamates.

Tableau 33. Essais de quelques complexes pinceurs POCOP, NCN et SCS de nickel dans la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire



Entrée	Catalyseur	Rendement 11	Rendement 10
1	224-Br	0%	12%
2	224-Cl	0%	20% (impur)
3	[224-MeCN]⁺OSO₂CF₃	0%	8%
4	225	traces	16%
5	226	traces	12%
6	227	traces	16%
7	228-Br	0%	24%
8	228-OSiMe₃	0%	traces
9	229	0%	0%
10	230	0%	traces
11	231	0%	61%

²²⁷ Castonguay, A.; Spasyuk, D. M.; Madern, N.; Beauchamp, A. L.; Zargarian, D. *Organometallics* **2009**, *28*, 2134.

En utilisant des complexes de type NCN et SCS (entrées 10 et 11), aucune trace de produit désirée n'est observée. Il semblerait qu'une diminution de l'électrophilie du centre métallique par le ligand NCN (par rapport aux POCOP) ne joue pas en faveur de la transformation.

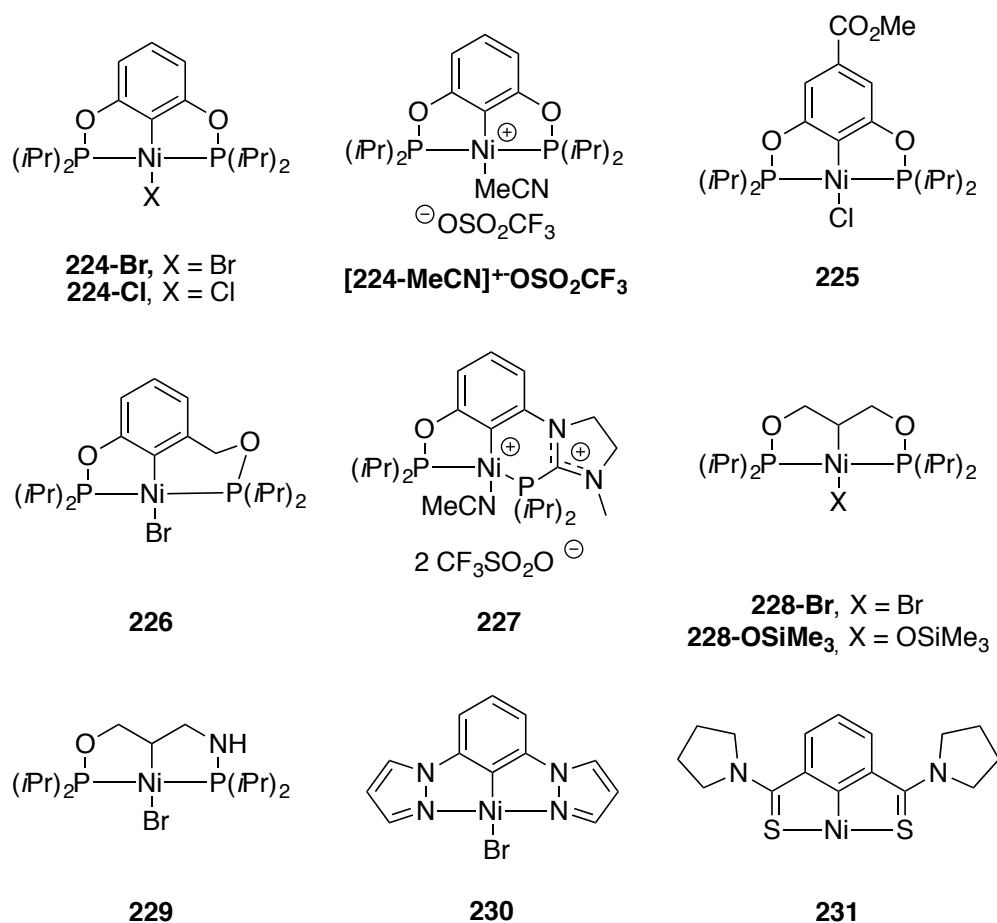


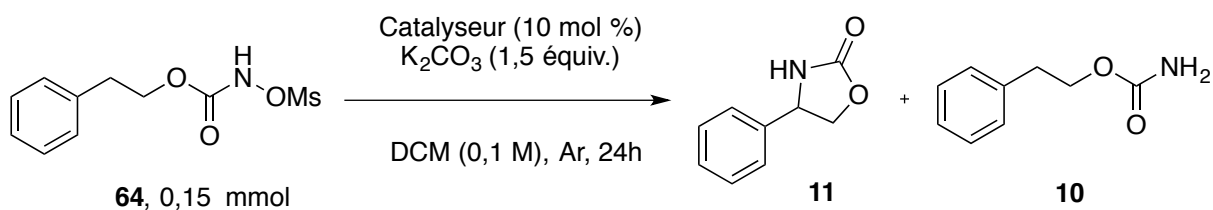
Figure 41. Structures des complexes pinceurs de nickel utilisés dans l'amination de liens C-H intramoléculaire

Nous nous sommes, par la suite, tournés vers des complexes non symétriques de type POCN. Ces derniers ont été synthétisés et caractérisés pour la première fois par le groupe de Zargarian en 2009.²²⁸ Il a été montré qu'ils étaient facilement oxydables et que les complexes de Ni(III), des composés paramagnétiques, étaient capables de catalyser la réaction d'addition radicalaire

²²⁸ Spasyuk, D. M.; Zargarian, D.; van der Est, A. *Organometallics* **2009**, *28*, 6531.

de Kharash. D'après les résultats de notre étude (Tableau 34), les complexes POCN de Ni(II) possédant une partie imine (entrées 1 à 3) sont capables de catalyser l'amination intramoléculaire du *N*-métyloxy-carbamate **64**, avec un nombre d'échanges (TON) assez faible, compris entre 2 et 3. Les complexes POCN aminés **235** et **236** (entrées 4 et 5) ne donnent pas de résultats positifs alors que **237**, possédant une partie morpholine, donne un rendement de 37% en oxazolidinone.

Tableau 34. Essais de quelques pincesurs de nickel POCN dans la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire



Entrée	Catalyseur	Rendement 11	Rendement 10
1	232-Br	20%	48% (impur)
2	233	29%	61% (impur)
3	234	25%	8%
4	235	traces	20%
5	236	0%	traces
6	237	37%	traces

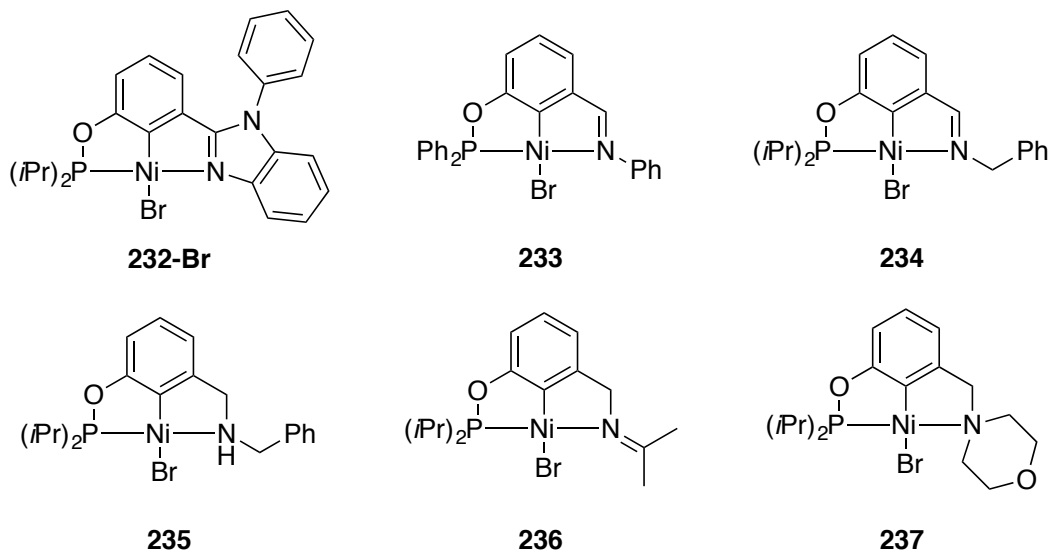


Figure 42. Structures des complexes POCN de nickel essayés dans la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire

Ce qui ressort en premier lieu de cette étude est la capacité des complexes mixtes POCN de promouvoir la réaction d'amination de liens C-H des *N*-mésoxyloxy-carbamates. Les complexes POCOP, supposément plus électrophiles que ces derniers, à cause de la nature moins donneuse des ligands phosphinites, sont incapables de catalyser cette réaction. De même, les complexes NCN, dont le centre métallique est plus riche en électrons que les POCN et POCOP, ne semblent d'aucune utilité dans notre transformation. En outre, il est intéressant de noter que le carbamate primaire **10** est aussi isolé en quantités non négligeables à l'issue de la réaction. Cela indique qu'il y a bien une réactivité des complexes pinceurs de nickel vis-à-vis des *N*-mésoxyloxy-carbamates, même si celle-ci ne mène pas forcément au produit cyclique.

Dans le but de comparer les résultats donnés par les POCN, nous nous sommes intéressés à l'aptitude des moitiés amines ou imines à donner des électrons au centre métallique. Ainsi, la basicité des moitiés azotées, directement reliée aux pKa des ammonium ou iminium, a été mise en corrélation avec les rendements obtenus (Figure 43).²²⁹ Nous n'avons comparé que les

²²⁹ Le pKa de certains iminium n'étant pas connus avec exactitude, mais estimés entre 7 et 9, ont été placés sur l'échelle par nos soins, suivant des considérations d'effets électroniques.

parties azotées des complexes **232**, **234**, **235**, **236** et **237** car elles possèdent toutes la même moitié phosphinite $P(iPr)_2$; ce qui n'est pas le cas du complexe **233**. Il semblerait que les ligands amine ou imine ayant un pKa entre 5 et 8 – 9 soient capables, dans une certaine mesure, de promouvoir la formation de l'oxazolidinone désirée. D'autres effets entrent peut-être en jeu dans l'activité des catalyseurs POCN de nickel, seulement, n'ayant pas accès à d'autres structures, nous ne sommes pas en mesure de les étudier.

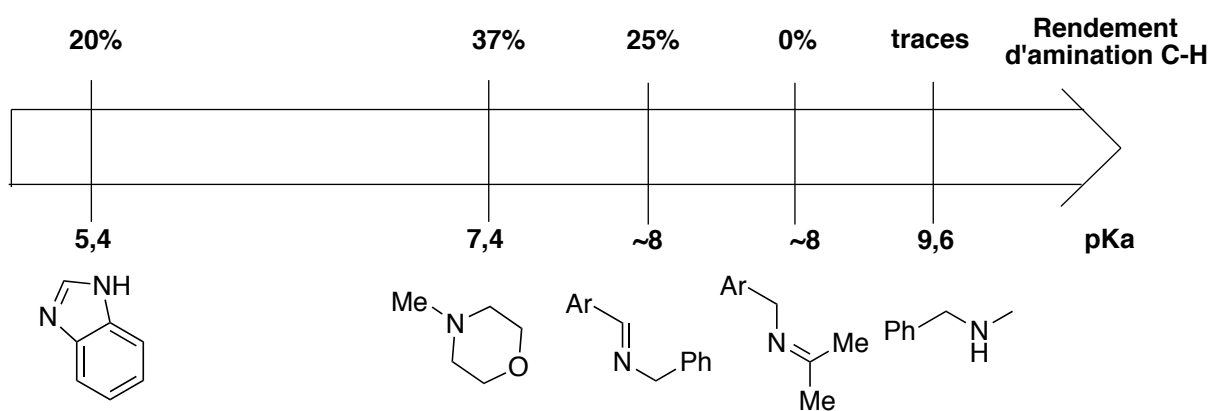
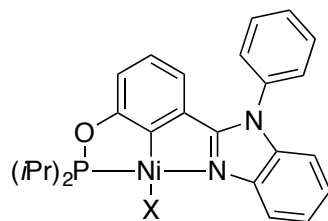


Figure 43. Relation entre le pKa des ligands azotés des complexes POCN et le rendement d'amination de liens C-H

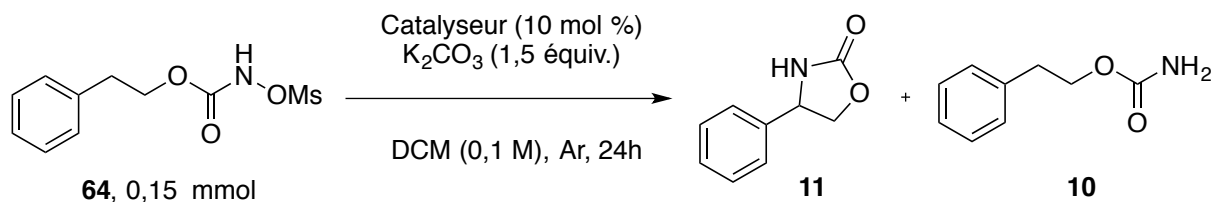
Sur les ligands de type pinceur, il y a plusieurs facteurs sur lesquels nous pouvons jouer afin de modifier la réactivité du complexe de nickel. Comme nous l'avons vu précédemment, il est possible de changer la nature des atomes constituant le ligand; mais, il est aussi possible de jouer sur le degré d'oxydation du métal ainsi que sur l'anion qui lui est associé. Possédant plusieurs composés de nickel(II) de même structure ne différant que par leur anion (Figure 44), nous avons entrepris de voir l'influence de ce dernier sur la réaction d'amination. Les résultats sont compilés dans le tableau 35.



X = Cl, **232-Cl**
 X = Br, **232-Br**
 X = OTs, **232-OTs**
 X = OTf, **232-OTf**

Figure 44. Structures des complexes **232-X**

Tableau 35. Influence de l'anion sur la catalyse de la réaction d'amination de liens C-H intramoléculeire



Entrée	Catalyseur	Rendement 11	Rendement 10
1	232-Cl	33%	8%
2	232-Br	20%	48% (impur)
3	232-OTs	16%	16% (impur)
4	232-OTf	0%	16%

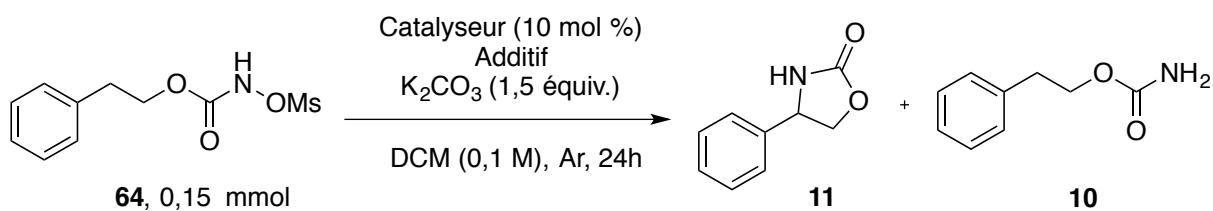
Il apparaît que l'activité du catalyseur va décroissante lorsqu'on va de l'anion le plus complexant au moins complexant (de l'entrée 1 vers 4). Donc, un centre métallique de nature « dure » serait favorable à la promotion de la réaction. Le complexe **232-Cl** fournit un rendement encourageant (33%) meilleur que ceux obtenus jusqu'alors.

Par la suite, nous avons essayé plusieurs additifs, dans le but d'échanger l'anion du catalyseur (Tableau 36). À partir de ces résultats, il est difficile de tirer une conclusion précise. Les

additifs possédant des anions peu nucléophiles (AgBF_4 , AgPF_6 , et KI) ajoutés à hauteur de 10 mol % ne semblent pas altérer l'activité catalytique du complexe **232**. Il semblerait que l'anion chlorure ne soit pas déplacé par ces anions. Si l'on utilise le complexe **232-Br** comme complexe de départ, conjointement avec 10 mol % de AgBF_4 (entrée 3), le rendement obtenu est le même qu'avec **232-Cl**. En revanche, lorsqu'un sel possédant un anion plus nucléophile, comme l'anion méthanesulfonate (entrée 6), est utilisé à hauteur de 10 mol %, le rendement se voit augmenter d'environ 20% (jusqu'à 49%). Cette observation est intéressante : cela signifierait que l'anion chlorure se fait substitué par MsO^- et que le complexe formé est plus efficace pour catalyser la réaction d'amination. Cependant, il faut prendre en compte la formation progressive de l'anion MsO^- au cours de la réaction, par dégradation (productive ou non) du *N*-métyloxy-carbamate. Donc, même sans additif, le complexe **232-OMs** devrait se former au cours de la réaction. En comparant ce résultat avec l'entrée 3 du tableau précédent (Tableau 35) apparaît une contradiction : l'utilisation du complexe **232-OTs** donne un rendement médiocre tandis que la formation du complexe **232-OMs** *in situ* mène à un rendement honnête. Même dans ce cas, une quantité non négligeable de carbamate primaire est isolée.

Une expérience a été réalisée en utilisant un excès de chlorure de tétrabutylammonium TBACl par rapport au catalyseur (entrée 7). On s'assure ainsi d'avoir le complexe **232-Cl** dans le milieu réactionnel. Le rendement obtenu est très médiocre comparativement à l'entrée utilisant **232-Cl** seul (entrée 1). Cela conforte notre hypothèse que l'anion chlorure est substitué par l'anion MsO^- au cours de la réaction sans additif. Beaucoup de zones d'ombre demeurent encore dans notre étude, mais ce qui est certain c'est que l'anion joue un rôle dans le mécanisme de notre réaction.

Tableau 36. Influence d'additifs sur le rendement de la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire

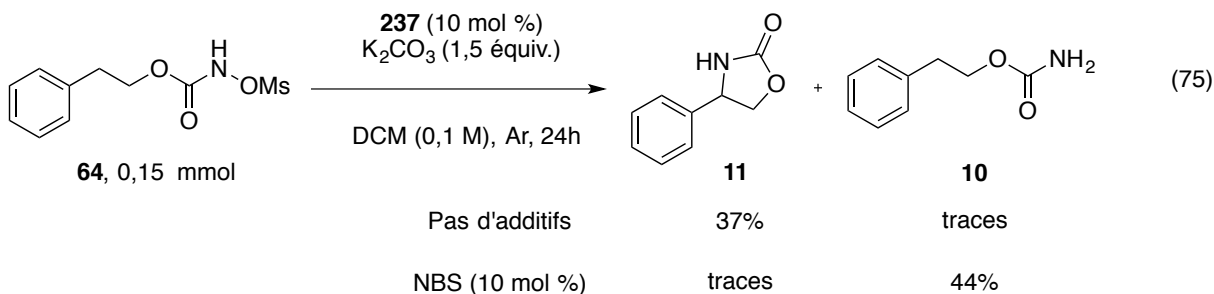


Entrée	Catalyseur	Additif	Rendement 11	Rendement 10
1	232-Cl	-	33%	8%
2	232-Cl	$AgBF_4$ (10 mol %)	29%	24%
3	232-Br	$AgBF_4$ (10 mol %)	29%	32% (impur)
4	232-Cl	$AgPF_6$ (10 mol %)	29%	0%
5	232-Cl	KI (10 mol %)	29%	28%
6	232-Cl	MsONa (10 mol %)	49%	24% (impur)
7	232-Cl	TBACl (1,0 équiv.)	6%	51% (impur)

Ayant mis en exergue l'influence du type de ligand et de l'anion sur l'activité catalytique du pinceur de nickel, nous nous sommes par la suite interrogés sur l'influence de l'état d'oxydation du centre métallique. Nous avons utilisé le catalyseur **237** en présence de 10 mol % de *N*-bromosuccinimide (NBS), jouant le rôle d'oxydant. Cet oxydant a été utilisé par Zargarian et ses collaborateurs afin d'oxyder des pinceurs POCN de Ni(II) en espèces trivalentes de Ni(III).^{228,230,231}

²³⁰ Spasyuk, D. M.; Gorelsky, S. I.; van der Est, A.; Zargarian, D. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 2661.

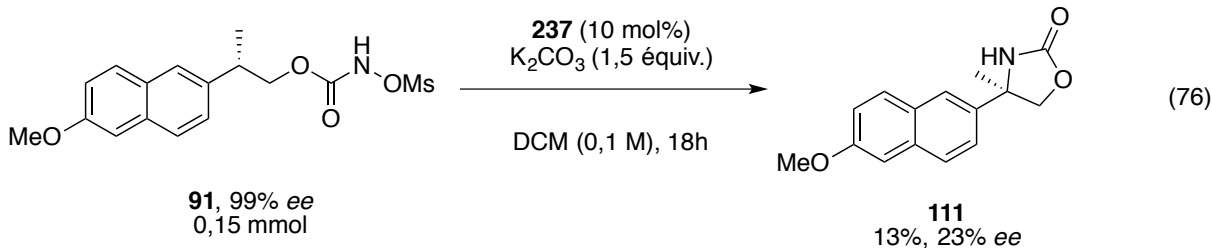
²³¹ Mougang-Soumé, B.; Belanger-Gariépy, F.; Zargarian, D. *Organometallics* **2014**, *33*, 5990.



En présence de NBS, on observe des traces de produit sur l'analyse RMN ¹H du brut réactionnel. Il semblerait, que pour ce catalyseur, l'état d'oxydation III soit inapte à promouvoir la réaction de manière catalytique.

Ayant observé, dans certains cas, un changement de couleur du milieu réactionnel (passant de jaune-oranger à incolore), nous avons voulu savoir si l'un des réactifs ne causait pas la dégradation du catalyseur. Ainsi, nous avons effectué des expériences de RMN afin de vérifier si, à long terme, le pouvoir oxydant du *N*-mésoxyoxycarbamate n'encourageait pas l'oxydation puis la dégradation du catalyseur. Le complexe **237** en présence d'un équivalent de *N*-mésoxyoxycarbamate **64** dans CDCl₃, change de couleur après une nuit (il passe du jaune au brun). De plus, la RMN du ³¹P du mélange ne donne plus aucun signal alors que le catalyseur seul possédait un signal 201 ppm. La RMN ¹H, après la nuit, donne un spectre possédant des signaux très élargis et indéfinis. Ceci indique soit l'oxydation du catalyseur **237**, dont le spectre RMN devrait être silencieux puisque le composé serait paramagnétique; soit sa dégradation. En revanche, lorsque le catalyseur est mis en présence d'un équivalent de K₂CO₃ dans CDCl₃, on n'observe aucun changement dans les signaux d'origine. Il semblerait donc que le *N*-mésoxyoxycarbamate réagisse avec le catalyseur au bout de quelques heures de contact. Mais, cela n'empêche pas à la réaction d'amination de se produire lorsqu'une base est présente.

Souhaitant avoir plus d'indices sur le type de mécanisme impliqué dans la transformation du lien C-H, nous avons effectué une expérience impliquant l'utilisation d'un substrat énantiomériquement enrichi. Nous avons réalisé l'amination intramoléculaire du substrat **91**, dont l'excès énantiomérique est 99% (Équation 76).

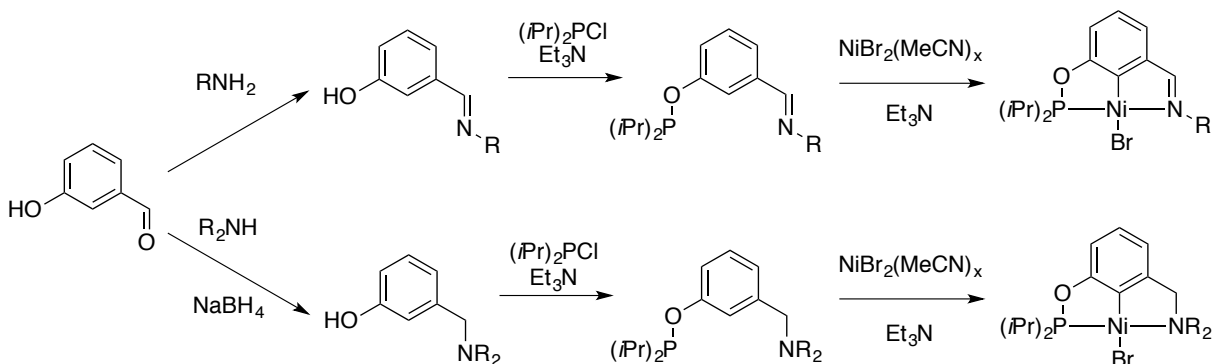


L'oxazolidinone désirée est isolée avec un rendement très modeste (13%), mais l'excès énantiomère a chuté de 99% à seulement 23%. Cette perte d'information chirale nous permet d'avancer le postulat que la transformation passe par un intermédiaire de type radicalaire (comme nous l'avons détaillé dans les chapitres précédents). Ceci est assez probable étant donné l'aptitude des complexes POCN à catalyser les réactions d'addition de Kharash.

4. 3. d. Conclusions sur les pincers de nickel

Tout compte fait, les complexes « pincers » de nickel (II) sont des candidats intéressants pour la catalyse de l'amination de liens C-H intramoléculaire à partir de *N*-mésoxyoxycarbamates. D'une part, ce type de ligand pinceur confère une certaine stabilité aux complexes en question. D'autre part, les ligands sont assez facilement préparés en quelques étapes et les complexes aussi (Schéma 51).

Schéma 51. Synthèses des ligands POCN et des complexes de Ni(II) correspondants



L'étude de l'activité catalytique de plusieurs pinceurs de nickel dans la réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire nous a permis d'identifier plusieurs complexes POCN de Ni(II) qui pourraient être des catalyseurs possibles. Nous avons constaté l'influence de la structure du ligand et de l'anion sur l'activité catalytique ainsi que celle de certains additifs. Pour continuer d'étudier les relations structure-réactivité, nous pourrions faire varier la partie « phosphinite » du ligand, en échangeant les groupements isopropyle par d'autres groupements alkyles ou aryles. De plus, d'autres parties aminées pourraient être essayées sur le ligand afin d'identifier un catalyseur encore plus efficace. Enfin, nous pourrions faire varier la substitution du noyau aromatique, en étudiant l'influence de groupements électrodonneurs et électroattracteurs.

Une particularité intéressante des complexes pinceurs de nickel n'a pas du tout été évoquée : c'est l'arrangement dans l'espace des atomes constituant les complexes utilisés. Le centre métallique a une géométrie plan carrée et les complexes POCN sont plans, autour des atomes directement coordonnés au nickel. Il semblerait que cette géométrie plane soit nécessaire à la réaction d'amination de liens C-H, comme nous avons pu le constater avec les dimères de rhodium carboxylate et les phthalocyanines de fer (eux aussi plans).

En outre, il serait intéressant d'utiliser d'autres précurseurs de nitrènes dans la réaction d'amination. On pourrait essayer d'utiliser des azotures de carbamoyle vu que certains azotures ont pu être utilisés pour la formation de nitrènes de nickel (voir plus haut).

Il reste encore un grand territoire inexploré en ce qui concerne la catalyse de l'amination de liens C-H par des complexes pinceurs de nickel, à partir de *N*-métyloxy-carbamates. Cependant, ce projet promet de belles avancées, tant bien du point de vue méthodologie que du point de vue de la compréhension des mécanismes en jeu.

4. 4. Conclusion et perspectives

La catalyse de l'amination intramoléculaire de liens C-H de *N*-métyloxy-carbamates par des complexes métalliques autres que le rhodium est possible.

La phtalocyanine de fer(III) FePcCl est capable, en présence d'AgBF₄ et de la base K₂CO₃ de promouvoir la transformation avec des rendements autour de 60%, dans les solvants chlorés. Le mécanisme postulé fait intervenir une espèce nitrène de fer, réalisant l'abstraction radicalaire d'un hydrogène de lien C(sp³)-H suivie d'une recombinaison rapide des radicaux carboné et azoté. Avant de pouvoir réaliser une étude de l'étendue réactionnelle, il serait préférable de faire une étude de l'influence de la structure du ligand phtalocyanine sur la réactivité du complexe correspondant. De plus, une étude du solvant permettrait peut-être d'identifier un solvant vert, non-halogéné, capable de promouvoir la réaction.

Les pinceurs de nickel (II) POCN sont, eux aussi, capables de catalyser la réaction d'amination intramoléculaire, mais avec des rendements moins élevés (jusqu'à 49%). Il semblerait qu'un centre métallique peu cationique soit requis pour la catalyse de la transformation, bien que nous ne bénéficions que de peu d'indices sur la structure de l'espèce active et sur le mécanisme emprunté par le système. Des effets de la structure du ligand pinceur sur l'activité du catalyseur ont pu être identifiés; cependant, il reste du travail à effectuer pour identifier un catalyseur plus puissant. Une voie d'amélioration possible résiderait dans l'étude d'autres précurseurs de nitrènes (azotures de carbamoyle ou iminoiodinanes, par exemple).

Conclusion

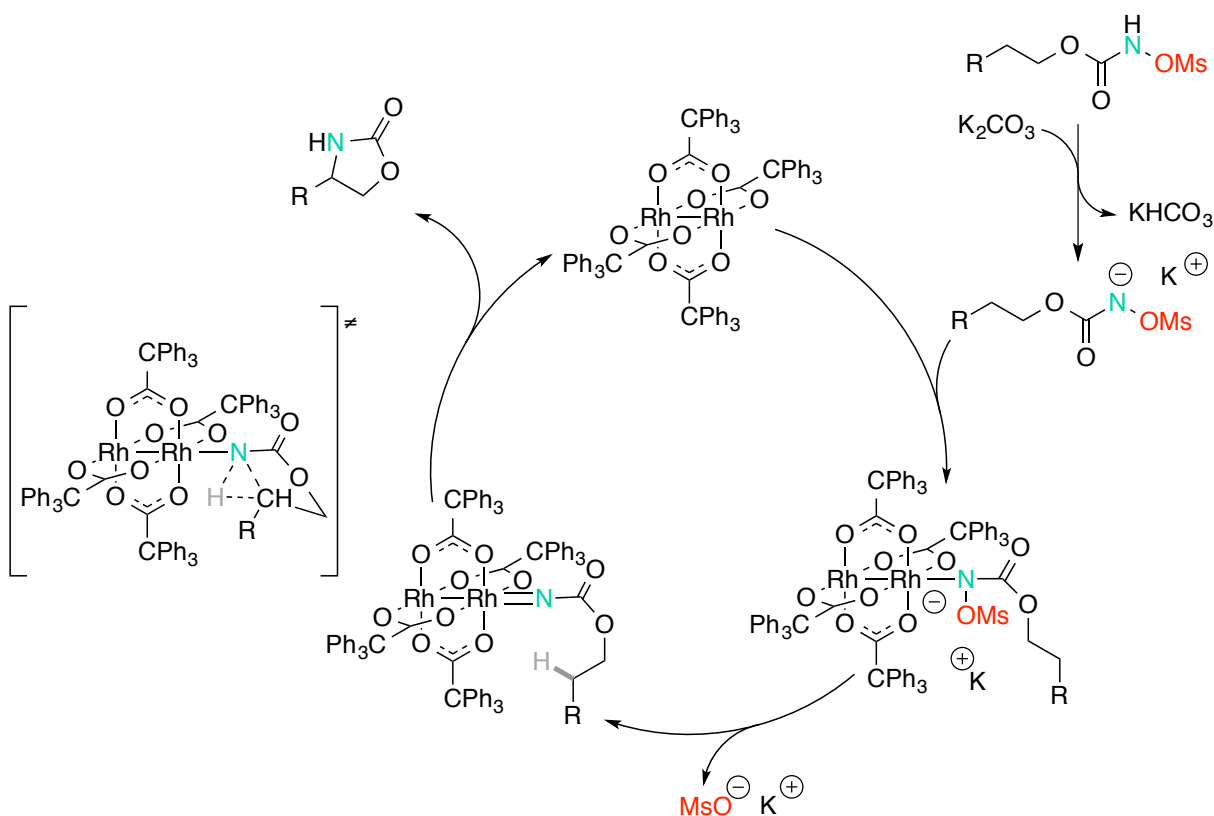
Les réactions de fonctionnalisation de liens C-H, et en particulier la réaction d'amination, constituent des stratégies de choix pour la synthèse de molécules organiques complexes.^{1,2} Dans cette optique de développement durable, appliquée à la chimie, notre groupe de recherche a développé les *N*-sulfonyloxycarbamates comme précurseurs de nitrènes métalliques pour l'amination rhodo-catalysée de liens C-H.^{34,36,132,133}

Dans ces travaux de thèse, nous avons tout d'abord développé l'utilisation de *N*-métyloxycarbamates, précurseurs plus légers de nitrènes, dans les réactions d'amination intramoléculaire pour la formation d'oxazolidinones. En présence de 3 mol % de dimère de rhodium Rh₂(tpa)₄ (quantité catalytique diminuée de moitié par rapport à la méthodologie développée par Kim Huard) et de 1,5 équivalents d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium, dans l'acétate d'éthyle non anhydre, à température ambiante, l'amination s'effectue de manière satisfaisante. Ces conditions réactionnelles sont tolérantes de l'atmosphère ambiante et de la présence d'eau et permettent la formation d'oxazolidinones à l'échelle du gramme. Après avoir réalisé l'optimisation des conditions réactionnelles, nous avons étudié l'étendue réactionnelle de la transformation. Plusieurs fonctionnalités sont bien tolérées (les alcools silylés, les halogénures, les sulfures, les éthers...) bien que les fonctionnalités possédant un azote nucléophile non protégé inhibent la réaction (supposément, par complexation au dimère de rhodium). Notre méthodologie permet l'amination de liens C-H benzyliques ou de manière plus générale, de liens α à des aromatiques ou hétéroaromatiques, ainsi que de liens α à un atome d'oxygène. L'insertion de liens C-H non activés donne des rendements moins élevés, cependant, l'utilisation de substrats possédant des liens C-H propargyliques permet l'obtention d'une bonne chimiosélectivité (pas de réactions du nitrène avec les liens π), et ce dans de bons rendements. Les oxazolidinones obtenues peuvent ensuite être dérivatisées de diverses manières.

Du point de vue mécanistique, plusieurs observations ont pu être faites et quelques hypothèses émises. Nous pensons que la déprotonation du *N*-métyloxycarbamate par K₂CO₃ peut avoir lieu sans complexation préalable au dimère de rhodium. S'en suit la dite complexation, puis le

départ du groupement partant pour donner l'espèce nitrène métallique. Celle-ci serait de nature singulet et effectuerait une insertion concertée dans le lien C-H γ au carbamate (selon un état de transition asynchrone à trois centres). Enfin, l'oxazolidinone ainsi formée céderait son site de coordination sur le dimère de rhodium à une nouvelle molécule de *N*-métyloxy-carbamate.

Schéma 52. Proposition de cycle catalytique pour la réaction rhodo-catalysée d'amination intramoléculaire de liens C-H à partir de *N*-métyloxy-carbamates



Des études mécanistiques plus poussées sont en cours dans notre laboratoire (travaux de thèse de Maroua Khalifa) afin de mieux comprendre les phénomènes ayant lieu dans notre système. Une étude théorique, par la méthode DFT, est également en cours dans notre groupe, en collaboration avec le groupe du Pr. Matthias Ernzerhof à l'UdeM (travaux de thèse d'Emna Azek).

Un axe de recherche future serait tout d'abord l'utilisation de la méthodologie dans la synthèse de molécules complexes d'intérêt. Il serait, pour cela, très intéressant de développer une version énantiosélective ou du moins stéréosélective de la méthode afin d'avoir accès à des oxazolidinones chirales. Des études rapides de dimères de rhodium chiraux ont été conduites par Kim Huard et l'auteure de cette thèse, sans pouvoir obtenir d'excès énantiomères supérieurs à 20%.^{232,233} Il semblerait, de ce point de vue et de celui du développement durable, que les dimères de rhodium (métal noble, dispendieux et peu abondant) ne soient pas les catalyseurs de choix pour la transformation. Ainsi, dans un deuxième temps, nous sommes penchés sur le développement de méthodologies utilisant des complexes de métaux de transition de la première ligne comme catalyseurs. Ces derniers sont, d'une manière générale, moins chers et plus abondants.

Nous avons montré que les phthalocyanines de fer sont capables de catalyser l'amination de liens C-H intramoléculaire de *N*-métyloxy carbamates. Néanmoins, des conditions anhydres et une atmosphère inerte sont nécessaires au bon déroulement de la transformation. Un solvant chloré assez nocif, le 1,1,2,2-tétrachloroéthane est utilisé, ce qui constitue un inconvénient à la méthode. Dans un premier temps, il serait intéressant d'effectuer une étude de l'influence de la structure des ligands sur la catalyse afin d'identifier un catalyseur qui soit puissant tout en étant chimiosélectif. Une étude de sa solubilité dans les solvants usuels permettrait peut-être de s'affranchir de solvants halogénés nocifs. Par la suite, une étude de l'étendue réactionnelle et de la sélectivité du système pourrait être effectuée.

De même, nous avons amorcé la mise en place d'une méthodologie utilisant des complexes pinces de nickel comme catalyseurs de la transformation. Contrairement aux complexes de fer, ceux de nickel n'ont jamais été utilisés dans la catalyse de réactions d'amination, bien que des réactions stoechiométriques aient été décrites.²¹⁵ Notre étude a permis d'identifier les complexes POCN de nickel, développés par le groupe de Zargarian, comme des catalyseurs potentiels de l'amination des *N*-métyloxy carbamates. Une étude plus poussée des relations structure-réactivité reste à effectuer afin d'obtenir de meilleurs rendements. De même que des études mécanistiques aideraient au développement d'une méthodologie efficace.

²³² Huard, K. ; Lebel, H., Résultats non publiés.

²³³ Mamani Laparra, L. ; Lebel, H., Résultats non publiés.

À l'issue de ces objectifs, on pourrait envisager de mettre au point une version énantiosélective des transformations catalysées par les complexes de fer et de nickel. Étant donnée la géométrie plane autour des centres métalliques de ces derniers et bien que des ligands phtalocyanines et pinceurs chiraux existent, il serait préférable d'envisager l'utilisation de structures permettant facilement d'introduire une asymétrie. Pour cela, on explorerait des ligands de même nature (même atomes coordonnés au centre métallique), mais possédant une chiralité proche du site réactionnel. Ceci constituerait alors tout un travail de synthèse organique et organométallique.

Dans un autre ordre d'idée, dans le but d'améliorer le procédé, le *N*-métyloxy-carbamate pourrait être échangé pour un précurseur de nitrène métallique plus « vert », comme un azoture de carbamoyle. Ce type de précurseurs ne nécessite pas d'additifs qui provoquent le départ du groupement partant, étape menant à l'espèce nitrène. De plus, le seul sous-produit généré est une molécule de diazote.

En somme, ces travaux de thèse ont permis le développement et la compréhension de certains phénomènes dans la réaction d'amination intramoléculaire des *N*-métyloxy-carbamates. Cependant, beaucoup de questionnements ont vu le jour pendant ces travaux et ne trouveront de réponses qu'en poursuivant les recherches sur les réactions d'amination de liens C-H promues par des espèces nitrènes métalliques.

Bibliographie et notes

- ¹ Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67.
- ² Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976.
- ³ Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439.
- ⁴ Pour quelques revues choisies sur l'activation de liens C-H par des métaux de transition, voir : a) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879 ; b) Crabtree, R. H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2437 ; c) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 507 ; d) Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1077 ; e) Jazzar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Sofack-Kreutzer, J.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654 ; f) Wencel-Delord, J.; Droge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740 ; g) Qiu, G.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 169 ; h) Yang, L.; Huang, H. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3468.
- ⁵ a) Marcotullio, M.; Campagna, V.; Sternativo, S.; Costantino, F.; Curini, M. *Synthesis* **2006**, 2760 ; b) Motokura, K.; Nakagiri, N.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6006 ; c) Green, J. E.; Bender, D. M.; Jackson, S.; O'Donnell, M. J.; McCarthy, J. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 807.
- ⁶ Alinezhad, H.; Yavari, H.; Salehian, F. *Curr. Org. Chem.* **2015**, *19*, 1021.
- ⁷ Muller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795.
- ⁸ Correa, A.; Bolm, C. *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *46*, 55.
- ⁹ Moody, C. J. (1991). Oxidation by nitrene insertion. Dans Trost, B. M. ; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis* (Volume 7, p. 21-38). Oxford : Pergamon.
- ¹⁰ Vyas, S. ; Winter, A. H. ; Hadad, C. M. (2013). Theory and computation in the study of nitrenes and their excited-state photoprecursors. Dans Falvey, D. E ; Gudmundsdottir, D. *Nitrenes and Nitrenium Ions* (p. 33-76). Hoboken, NJ, USA : John Wiley & Sons, Inc.
- ¹¹ Gritsan, N. P. (2013). Properties of carbonyl nitrenes and related acyl nitrenes. Dans Falvey, D. E ; Gudmundsdottir, D. *Nitrenes and Nitrenium Ions* (p. 481-548). Hoboken, NJ, USA : John Wiley & Sons, Inc.
- ¹² Lin, X.; Zhao, C.; Che, C. M.; Ke, Z.; Phillips, D. L. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1101.
- ¹³ Lin, X.; Che, C. M.; Phillips, D. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 529.
- ¹⁴ Harvey, M. E.; Musaev, D. G.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17207.

- ¹⁵ Li, J.; Wu, C.; Zhang, Q.; Yan, B. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 14369.
- ¹⁶ Zhang, Q.; Wu, C.; Zhou, L.; Li, J. *Organometallics* **2013**, 32, 415.
- ¹⁷ Zhang, X.; Xu, H.; Zhao, C. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9799.
- ¹⁸ Ren, Q.; Shen, X.; Wan, J.; Fang, J. *Organometallics* **2015**, 34, 1129.
- ¹⁹ Au, S.-M.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Fung, W.-H.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9120.
- ²⁰ Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Huang, J. S.; Che, C. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3610.
- ²¹ Guo, Z.; Guan, X.; Huang, J. S.; Tsui, W. M.; Lin, Z.; Che, C. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 11320.
- ²² Perry, R. H.; Cahill, T. J., 3rd; Roizen, J. L.; Du Bois, J.; Zare, R. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, 109, 18295.
- ²³ Liu, Y.; Guan, X.; Wong, E. L.; Liu, P.; Huang, J. S.; Che, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7194.
- ²⁴ Bagchi, V.; Paraskevopoulou, P.; Das, P.; Chi, L.; Wang, Q.; Choudhury, A.; Mathieson, J. S.; Cronin, L.; Pardue, D. B.; Cundari, T. R.; Mitrikas, G.; Sanakis, Y.; Stavropoulos, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11362.
- ²⁵ Liu, Y.; Chen, G. Q.; Tse, C. W.; Guan, X.; Xu, Z. J.; Huang, J. S.; Che, C. M. *Chem Asian J* **2015**, 10, 100.
- ²⁶ Che, C. M.; Lo, V. K. Y.; Zhou, C. Y. (2014). Oxidation by metals (Nitrene). Dans Knochel, P. (dir.), *Comprehensive Organic Synthesis II* (2^{ème} édition, volume 7, p. 26-85). Amsterdam : Elsevier.
- ²⁷ Chanda, B. M.; Vyas, R.; Bedekar, A. V. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 30.
- ²⁸ Harden, J. D.; Ruppel, J. V.; Gao, G. Y.; Zhang, X. P. *Chem. Commun.* **2007**, 4644.
- ²⁹ Wang, H.; Li, Y.; Wang, Z.; Lou, J.; Xiao, Y.; Qiu, G.; Hu, X.; Altenbach, H.-J.; Liu, P. *RSC Adv.* **2014**, 4, 25287.
- ³⁰ Vyas, R.; Gao, G. Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1907.
- ³¹ Gao, G. Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3191.
- ³² Lwowski, W.; Maricich, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3630.
- ³³ Seno, M.; Namba, T.; Kise, H. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3345.
- ³⁴ Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14198.

- ³⁵ Lebel, H.; Huard, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 639.
- ³⁶ Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222.
- ³⁷ Lebel, H.; Lectard, S.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4797.
- ³⁸ Pour une revue récente sur les azotures organiques voir : Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
- ³⁹ Pour une revue couvrant les avancées, jusqu'à 2010, sur les réactions de transfert d'azote catalysées par des métaux de transition à partir d'azotures, voir : Driver, T. G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3831.
- ⁴⁰ Tamura, Y.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3301.
- ⁴¹ Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1400.
- ⁴² Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728.
- ⁴³ Mahy, J. P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1927.
- ⁴⁴ a) Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 1161. b) Mahy, J.-P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 1517.
- ⁴⁵ Pour des revues sur les réactions d'aziridination et d'amination de liens C-H à partir d'iminodiodinanes, voir : a) Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett* **2003**, 1571. b) Chang, J. W. W.; Ton, T. M. U.; Chan, P. W. H. *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 331.
- ⁴⁶ Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328.
- ⁴⁷ Pour des revues sur les cytochromes P450 et les réactions qu'ils sont capables de catalyser, voir : a) Ortiz de Montellano, P. R. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 932. b) Denisov, I. G.; Makris, T. M.; Sligar, S. G.; Schlichting, I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2253. c) Sono, M.; Roach, M. P.; Coulter, E. D.; Dawson, J. H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2841.
- ⁴⁸ Mansuy, D. *Coord. Chem. Rev.* **1993**, *125*, 129.
- ⁴⁹ Che, C. M.; Lo, V. K.; Zhou, C. Y.; Huang, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1950.
- ⁵⁰ Lu, H.; Zhang, X. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1899.
- ⁵¹ Mahy, J. P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1927.
- ⁵² Nägeli, I.; Baud, C.; Bernardinelli, G. E.; Jacquier, Y.; Moraon, M.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1087.

- ⁵³ Müller, P.; Baud, C.; Nägeli, I. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 597.
- ⁵⁴ Au, S.-M.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Fung, W.-H.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9120.
- ⁵⁵ Zhou, X.-G.; Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Chem. Commun.* **1999**, 2377.
- ⁵⁶ Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Zhou, X.-G.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233.
- ⁵⁷ Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598.
- ⁵⁸ Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935.
- ⁵⁹ Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378.
- ⁶⁰ Fruit, C.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1607.
- ⁶¹ Hashimoto, S.; Yamawaki, M.; Kitagaki, S.; Anada, M. *Heterocycles* **2006**, *69*, 527.
- ⁶² Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220.
- ⁶³ Kim, M.; Mulcahy, J. V.; Espino, C. G.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073.
- ⁶⁴ Kurokawa, T.; Kim, M.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777.
- ⁶⁵ Olson, D. E.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11248.
- ⁶⁶ Pour des exemples d'applications de la méthode de Du Bois sur les sucres et iminosucres, voir : a) Toumieux, S.; Compain, P.; Martin, O. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4731 ; b) Toumieux, S.; Compain, P.; Martin, O. R.; Selkti, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4493 ; c) Morin, M. S. T.; Toumieux, S.; Compain, P.; Peyrat, S.; Kalinowska-Tluscik, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8531 ; d) Toumieux, S.; Compain, P.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2155.
- ⁶⁷ Pour des exemples d'applications de la méthodologie de Du Bois dans des synthèses totales de molécules complexes, voir : a) Wehn, P. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950 ; b) Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510 ; c) Huang, H.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1991 ; d) Parker, K. A.; Chang, W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3891 ; e) Conrad, R. M.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5465 ; f) Narina, S. V.; Kumar, T. S.; George, S.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 65 ; g) Yakura, T.; Sato, S.; Yoshimoto, Y. *Chem. & Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1284 ; h) Mulcahy, J. V.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12630 ; i) Tanino, T.; Ichikawa, S.; Shiro, M.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1366 ; j) Takahashi, K.; Yamaguchi, D.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1644 ; k) Diethelm, S.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6084.
- ⁶⁸ Fleming, J. J.; Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2028.

- ⁶⁹ a) Fleming, J. J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3926 ; b) Fleming, J. J.; McReynolds, M. D.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9964.
- ⁷⁰ Wehn, P. M.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4685.
- ⁷¹ Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3465.
- ⁷² Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Huang, J. S.; Che, C. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3610.
- ⁷³ Zhang, J.; Hong Chan, P. W.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5403.
- ⁷⁴ Liu, P.; Wong, E. L.; Yuen, A. W.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3275.
- ⁷⁵ Milczek, E.; Boudet, N.; Blakey, S. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6825.
- ⁷⁶ Blakey, S. B.; L. Bon, J. *Heterocycles* **2012**, *84*, 1313.
- ⁷⁷ Barman, D. N.; Nicholas, K. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 908.
- ⁷⁸ Pour des exemples récents d'amination de liens C-H et d'aziridination intermoléculaires utilisant des complexes de cuivre, voir : a) Arenas, I.; Fuentes, M. A.; Alvarez, E.; Diaz, Y.; Caballero, A.; Castillon, S.; Perez, P. J. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 3991 ; b) Bagchi, V.; Paraskevopoulou, P.; Das, P.; Chi, L.; Wang, Q.; Choudhury, A.; Mathieson, J. S.; Cronin, L.; Pardue, D. B.; Cundari, T. R.; Mitrikas, G.; Sanakis, Y.; Stavropoulos, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11362.
- ⁷⁹ Cui, Y.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4210.
- ⁸⁰ Li, Z.; Capretto, D. A.; Rahaman, R.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5184.
- ⁸¹ Hutters, A. D.; Quasdorf, K. W.; Styduhar, E. D.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15797.
- ⁸² Quasdorf, K. W.; Hutters, A. D.; Lodewyk, M. W.; Tantillo, D. J.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1396.
- ⁸³ C. G. Espino (2004). *C-H Amination Reactions for Organic Synthesis : Discovery, Scope and Mechanism* (PhD Thesis). Stanford University.
- ⁸⁴ Cui, Y.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16202.
- ⁸⁵ Rigoli, J. W.; Weatherly, C. D.; Vo, B. T.; Neale, S.; Meis, A. R.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 290.

- ⁸⁶ Pour des revues sur les réactions de transfert de nitrènes catalysées par des complexes d'argent : a) Li, Z.; He, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4313 ; b) Scamp, R. J.; Rigoli, J. W.; Schomaker, J. M. *Pure Appl. Chem.* **2014**, 86, 381.
- ⁸⁷ Rigoli, J. W.; Weatherly, C. D.; Alderson, J. M.; Vo, B. T.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 17238.
- ⁸⁸ Alderson, J. M.; Phelps, A. M.; Scamp, R. J.; Dolan, N. S.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 16720.
- ⁸⁹ a) Li, Z.; Ding, X.; He, C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5876 ; b) Li, Z.; Capretto, D. A.; Rahaman, R. O.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12058.
- ⁹⁰ Yan, S.-Y.; Wang, Y.; Shu, Y.-J.; Liu, H.-H.; Zhou, X.-G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 248, 148.
- ⁹¹ Paradine, S. M.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2036.
- ⁹² Paradine, S. M.; Griffin, J. R.; Zhao, J.; Petronico, A. L.; Miller, S. M.; White, M. C. *Nat. Chem.* **2015**, 7, 987.
- ⁹³ Liu, Y.; Chen, G. Q.; Tse, C. W.; Guan, X.; Xu, Z. J.; Huang, J. S.; Che, C. M. *Chem. Asian J.* **2015**, 10, 100.
- ⁹⁴ Liu, P.; Wong, E. L.; Yuen, A. W.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3275.
- ⁹⁵ Zhang, L.; Deng, L. *Chin. Sci. Bull.* **2012**, 57, 2352.
- ⁹⁶ Chow, T. W.-S.; Chen, G.-Q.; Liu, Y.; Zhou, C.-Y.; Che, C.-M. *Pure Appl. Chem.* **2012**, 84.
- ⁹⁷ Kwart, H.; Khan, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1951.
- ⁹⁸ a) Cenini, S.; Tollari, S.; Penoni, A.; Cereda, C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, 137, 135 ; b) Cenini, S.; Gallo, E.; Penoni, A.; Ragaini, F.; Tollari, S. *Chem. Commun.* **2000**, 2265 ; c) Ragaini, F.; Penoni, A.; Gallo, E.; Tollari, S.; Li Gotti, C.; Lapadula, M.; Mangioni, E.; Cenini, S. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 249.
- ⁹⁹ Fantauzzi, S.; Caselli, A.; Gallo, E. *Dalton Trans.* **2009**, 5434.
- ¹⁰⁰ Fantauzzi, S.; Gallo, E.; Caselli, A.; Ragaini, F.; Casati, N.; Macchi, P.; Cenini, S. *Chem. Commun.* **2009**, 3952.
- ¹⁰¹ Ruppel, J. V.; Kamble, R. M.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4889.
- ¹⁰² Lu, H.; Tao, J.; Jones, J. E.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1248.
- ¹⁰³ Lu, H.; Subbarayan, V.; Tao, J.; Zhang, X. P. *Organometallics* **2010**, 29, 389.

- ¹⁰⁴ Lu, H.; Jiang, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10192.
- ¹⁰⁵ Lu, H.; Jiang, H.; Hu, Y.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2361.
- ¹⁰⁶ Lu, H.; Li, C.; Jiang, H.; Lizardi, C. L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7028.
- ¹⁰⁷ Intrieri, D.; Mariani, M.; Caselli, A.; Ragaini, F.; Gallo, E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10487.
- ¹⁰⁸ Xiao, W.; Wei, J.; Zhou, C. Y.; Che, C. M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4619.
- ¹⁰⁹ McIntosh, J. A.; Coelho, P. S.; Farwell, C. C.; Wang, Z. J.; Lewis, J. C.; Brown, T. R.; Arnold, F. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9309.
- ¹¹⁰ Singh, R.; Bordeaux, M.; Fasan, R. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 546.
- ¹¹¹ Bordeaux, M.; Singh, R.; Fasan, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 5697.
- ¹¹² Singh, R.; Kolev, J. N.; Sutura, P. A.; Fasan, R. *ACS Catal.* **2015**, 1685.
- ¹¹³ Sun, K.; Sachwani, R.; Richert, K. J.; Driver, T. G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3598.
- ¹¹⁴ Nguyen, Q.; Sun, K.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7262.
- ¹¹⁵ Nguyen, Q.; Nguyen, T.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 620.
- ¹¹⁶ King, E. R.; Betley, T. A. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2361.
- ¹¹⁷ Hennessy, E. T.; Betley, T. A. *Science* **2013**, *340*, 591.
- ¹¹⁸ King, E. R.; Hennessy, E. T.; Betley, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4917.
- ¹¹⁹ Hennessy, E. T.; Liu, R. Y.; Iovan, D. A.; Duncan, R. A.; Betley, T. A. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1526.
- ¹²⁰ Pour une revue sur les réactions de transfert de nitrènes asymétriques, voir : Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 117.
- ¹²¹ Ichinose, M.; Suematsu, H.; Yasutomi, Y.; Nishioka, Y.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9884.
- ¹²² Fiori, K. W.; Espino, C. G.; Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3042.
- ¹²³ Collet, F.; Lescot, C.; Liang, C.; Dauban, P. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10401.
- ¹²⁴ Zhang, X.; Ke, Z.; DeYonker, N. J.; Xu, H.; Li, Z. F.; Xu, X.; Zhang, X.; Su, C. Y.; Phillips, D. L.; Zhao, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12460.
- ¹²⁵ Zhang, X.; Xu, H.; Zhao, C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9799.
- ¹²⁶ Musaev, D. G.; Blakey, S. B. *Organometallics* **2012**, *31*, 4950.
- ¹²⁷ Lu, H.; Hu, Y.; Jiang, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5158.

- ¹²⁸ Goswami, M.; Lyaskovskyy, V.; Domingos, S. R.; Buma, W. J.; Woutersen, S.; Troeppner, O.; Ivanovic-Burmazovic, I.; Lu, H.; Cui, X.; Zhang, X. P.; Reijerse, E. J.; DeBeer, S.; van Schooneveld, M. M.; Pfaff, F. F.; Ray, K.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5468.
- ¹²⁹ Barman, D. N.; Liu, P.; Houk, K. N.; Nicholas, K. M. *Organometallics* **2010**, *29*, 3404.
- ¹³⁰ Aguila, M. J.; Badiei, Y. M.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9399.
- ¹³¹ Suarez, A. I. O.; Lyaskovskyy, V.; Reek, J. N. H.; van der Vlugt, J. I.; de Bruin, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12510.
- ¹³² Huard K. (2008). *Les N-tosyloxycarbamates : une nouvelle source de nitrènes métalliques pour la réaction d'insertion de liens carbone-hydrogène* (Thèse de doctorat). Université de Montréal.
- ¹³³ Lebel, H. ; Huard, K. *Org. Synth.* **2009**, *86*, 59.
- ¹³⁴ Pour des revues sur la synthèse d'oxazolidinones voir : a) Dyen, M. E.; Swern, D. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 197 ; b) Zappia, G.; Gacs-Baitz, E.; Delle Monache, G.; Misiti, D.; Nevola, L.; Botta, B. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 81.
- ¹³⁵ a) Ager, D.J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Aldrichim. Acta* **1997**, *30*, 3 ; b) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835.
- ¹³⁶ Pour quelques revues sur l'utilisation d'oxazolidinones en tant qu'antibiotiques, voir : a) Diekema, D. J.; Jones, R. N. *Drugs* **2000**, *59*, 7 ; b) Bozdogan, B.; Appelbaum, P. C. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2004**, *23*, 113 ; c) Shaw, K. J.; Barbachyn, M. R. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2011**, *1241*, 48 ; d) Pandit, N.; Singla, R. K.; Shrivastava, B. *Int. J. Med. Chem.* **2012**, *2012*, 159285 ; e) Zhanel, G. G.; Love, R.; Adam, H.; Golden, A.; Zelenitsky, S.; Schweizer, F.; Gorityala, B.; Lagace-Wiens, P. R.; Rubinstein, E.; Walkty, A.; Gin, A. S.; Gilmour, M.; Hoban, D. J.; Lynch, J. P., 3rd; Karlowsky, J. A. *Drugs* **2015**, *75*, 253.
- ¹³⁷ Anastas P. T.; Warner J. C. *Green Chemistry, Theory and Practice*. Oxford University Press, Oxford, 1987.
- ¹³⁸ Kim Huard avait rapporté 92% de rendement pour le ce substrat, dans sa thèse.
- ¹³⁹ Gernon, M. D.; Wu, M.; Buszta, T.; Janney, P. *Green. Chem.*, **1999**, *1*, 127 – 140.
- ¹⁴⁰ Fiche toxicologique N° 107, Acétate de propyle, Acétate d'isopropyle, INRS, Édition 2004.
- ¹⁴¹ Chan, J.; Baucom, K. D.; Murry, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14106.

- ¹⁴² Les viscosités dynamiques de l'AcOEt et de l'*i*-PrOAc sont respectivement 0,421 et 0,57 mPa.s
- ¹⁴³ *March's Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms, and Structure*, Michael B. Smith and Jerry March, Wiley, New Jersey, 2007.
- ¹⁴⁴ *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, E. A. Braude, F. C. Nachod, Academic Press, NY, 1955.
- ¹⁴⁵ Trudel, C.; Lebel, H. Résultats non publiés.
- ¹⁴⁶ Georgiades, S. N.; Clardy, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3117.
- ¹⁴⁷ Ghosh, N.; Nayak, S.; Sahoo, A. K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 500.
- ¹⁴⁸ Hashmi, A. S. K.; Wölflle, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9021.
- ¹⁴⁹ M. Parmentier (2009). *Synthèse totale de la (+)-Désoxygaliéllalactone et les N-tosyloxycarbamates comme source de nitrènes pour l'aziridination énantiosélective des styrènes* (Thèse de doctorat). Université de Montréal.
- ¹⁵⁰ Il est cependant préférable de les recristalliser avant de les utiliser.
- ¹⁵¹ Des impuretés, telles un excès de base ou d'acide, doivent être présentes. Un essai effectué dans l'éther anhydre en présence d'un équivalent de KH a été effectué, sans succès.
- ¹⁵² Cependant, ce problème de suivi par CCM est aisément réglé par la réalisation d'un traitement acide aqueux de l'aliquot prélevé.
- ¹⁵³ Greck, C.; Genêt, J. *Synlett* **1997**, *1997*, 741.
- ¹⁵⁴ Khalifa, M. ; Lebel, H. Résultats non publiés.
- ¹⁵⁵ Raju, R.; Prasad, K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1341.
- ¹⁵⁶ Sato, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 6264.
- ¹⁵⁷ a) Lebel, H.; Piras, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3572. b) Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5473. c) Okamura, H.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1305.
- ¹⁵⁸ Le rendement de la première réaction d'insertion est plus faible qu'à l'équation 14 car la purification par chromatographie sur gel de silice n'a pas permis de récupérer tout le produit désiré. En effet, cette oxazolidinone révèle peu sous l'action des révélateurs chimiques usuels et certaines fractions contenant du produit ont pu être jetées.
- ¹⁵⁹ Luo, Y.-R. *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*; CRC Press, 2002.

- ¹⁶⁰ Zatolochnaya, O. V.; Gevorgyan, V. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 661.
- ¹⁶¹ Jeffrey, J. L.; Sarpong, R. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4092.
- ¹⁶² Neumann, J. J.; Rakshit, S.; Droge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6892.
- ¹⁶³ He, G.; Zhao, Y.; Zhang, S.; Lu, C.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3.
- ¹⁶⁴ Nadres, E. T.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7.
- ¹⁶⁵ McNally, A.; Haffemayer, B.; Collins, B. S.; Gaunt, M. J. *Nature* **2014**, *510*, 129.
- ¹⁶⁶ Ruppel, J. V.; Jones, J. E.; Huff, C. A.; Kamble, R. M.; Chen, Y.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1995.
- ¹⁶⁷ Bess, E. N.; DeLuca, R. J.; Tindall, D. J.; Oderinde, M. S.; Roizen, J. L.; Du Bois, J.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5783.
- ¹⁶⁸ Singh, N.; Singh, S. K.; Khanna, R. S.; Singh, K. N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2419.
- ¹⁶⁹ Brain, E. G.; Doyle, F. P.; Hardy, K.; Long, A. A. W.; Mehta, M. D.; Miller, D.; Nayler, J. H. C.; Soulal, M. J.; Stove, E. R.; Thomas, G. R. *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1962**, 1445.
- ¹⁷⁰ Bi, X.; Wu, L.; Yan, C.; Jing, X.; Zhu, H. *J. Chil. Chem. Soc.* **2011**, *56*, 663.
- ¹⁷¹ Jing, X.; Pan, X.; Li, Z.; Shi, Y.; Yan, C. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 492.
- ¹⁷² Ohwada, T.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1862.
- ¹⁷³ Dirk, S. M.; Johnson, R. S. U.S. Patent 8,427,809, 2013.
- ¹⁷⁴ Guieu, S.; Rocha, J.; Silva, A. M. S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2870.
- ¹⁷⁵ Bunck, D. N.; Dichtel, W. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1885.
- ¹⁷⁶ Cotton, F. A.; Lin, C.; Murillo, C. A. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 759.
- ¹⁷⁷ Cotton, F. A.; Lin, C.; Murillo, C. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4810.
- ¹⁷⁸ Thornton, A. R.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5020.
- ¹⁷⁹ Thornton, A. R.; Martin, V. I.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2434.
- ¹⁸⁰ Mace, N.; Thornton, A. R.; Blakey, S. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5836.
- ¹⁸¹ Grigg, R. D.; Rigoli, J. W.; Pearce, S. D.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2011**, *14*, 280.
- ¹⁸² Lebel, H.; Trudel, C.; Spitz, C. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7799.
- ¹⁸³ Pour l'amination de liens C-H allyliques : a) Ramirez, T. A.; Zhao, B.; Shi, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 931. et les références citées dans la revue b) Harvey, M. E.; Musaev, D. G.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17207. c) Lu, H.; Jiang, H.; Hu, Y.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2361. d) Lescot, C.; Darses, B.; Collet, F.; Retailleau, P.; Dauban, P.

- J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7232. e) Paradine, S. M.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2036. f) Roizen, J. L.; Harvey, M. E.; Du Bois, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 911. g) Rigoli, J. W.; Weatherly, C. D.; Alderson, J. M.; Vo, B. T.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17238. h) Bagchi, V.; Paraskevopoulou, P.; Das, P.; Chi, L.; Wang, Q.; Choudhury, A.; Mathieson, J. S.; Cronin, L.; Pardue, D. B.; Cundari, T. R.; Mitrikas, G.; Sanakis, Y.; Stavropoulos, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11362.
- ¹⁸⁴ Pantelev, J.; Huang, R. Y.; Lui, E. K.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5314.
- ¹⁸⁵ Smith, S. M.; Takacs, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1740.
- ¹⁸⁶ B.M. Trost, et C.-J. Li (2015). *Modern Alkyne Chemistry*. Wiley Weinheim, Germany.
- ¹⁸⁷ Lebel, H.; Spitz, C.; Leogane, O.; Trudel, C.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460.
- ¹⁸⁸ L'existence d'un intermédiaire radicalaire ayant un temps de vie extrêmement court ne peut toutefois être exclue. Des études expérimentales et théoriques plus poussées doivent être effectuées afin d'avoir plus de certitudes.
- ¹⁸⁹ Groves J. T. (2005). Models and Mechanisms of Cytochrome P450 Action. Dans Ortiz de Montellano P. R. (ed.), *Cytochrome P450 : structure, mechanism, and biochemistry* (3^{ème} édition, p. 1-60). New York : Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- ¹⁹⁰ Bauer, I.; Knolker, H. J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170.
- ¹⁹¹ Bolm, C.; Legros, J.; Le Paih, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217.
- ¹⁹² Svastits, E. W.; Dawson, J. H.; Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6427.
- ¹⁹³ Mahy, J.-P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *New J. Chem.* **1989**, *13*, 651.
- ¹⁹⁴ Yan, S.-Y.; Wang, Y.; Shu, Y.-J.; Liu, H.-H.; Zhou, X.-G. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2006**, *248*, 148.
- ¹⁹⁵ Liu, Y.; Che, C. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10494.
- ¹⁹⁶ Jensen, M. P.; Mehn, M. P.; Que, L., Jr. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4357.
- ¹⁹⁷ Pour une revue sur les réactions de C-H amination promues par des espèces imido ou nitrènes de fer, voir : Zhang, L.; Deng, L. *Chin. Sci. Bull.* **2012**, *57*, 2352.
- ¹⁹⁸ a) Lucas, R. L.; Powell, D. R.; Borovik, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11596 ; b) Mankad, N. P.; Muller, P.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4083 ; c) Ni, C.; Fettingner, J. C.; Long, G. J.; Brynda, M.; Power, P. P. *Chem. Commun.* **2008**, 6045.

- ¹⁹⁹ Un intermédiaire similaire a pu être préparé, isolé et caractérisé à partir de l'azoture de *p*-*tert*-butyl-phényle et un catalyseur de fer portant un ligand un peu différent.
- ²⁰⁰ Jiang, X.-K. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 283.
- ²⁰¹ L'analyse par spectrométrie de masse de haute résolution n'a pas permis de confirmer la structure du ligand. De plus, lors de la mise en contact de celui-ci avec une source de fer (II) à haute température dans le DMF, nous n'avons pas été capable d'isoler de complexes métalliques : il semblerait que seule des produits de dégradation soient présents dans le milieu réactionnel.
- ²⁰² En date du 1^{er} décembre 2015, Sigma-Aldrich Canada vendait 10 g de FePcCl 90% à 107\$CA alors que 100 mg de Rh₂(tpa)₄ coûtaient 130\$CA.
- ²⁰³ Fiche toxicologique WHMIS du 1,1,2,2-tétrachloroéthane sur le site internet de la commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST) du Québec, consultée le 01/12/2015.
- ²⁰⁴ Ananikov, V. P. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1964.
- ²⁰⁵ Tamaru, Y. (2005) Introductory Guide to Organonickel Chemistry. Dans Y. Tamaru (dir.) *Modern Organonickel Chemistry* (p. 1-40). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- ²⁰⁶ Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature* **2014**, *509*, 299.
- ²⁰⁷ Mindiola, D. J.; Hillhouse, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4623.
- ²⁰⁸ Waterman, R.; Hillhouse, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13350.
- ²⁰⁹ Kogut, E.; Wiencko, H. L.; Zhang, L.; Cordeau, D. E.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11248.
- ²¹⁰ Waterman, R.; Hillhouse, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12628.
- ²¹¹ Cundari, T. R.; Jimenez-Halla, J. O.; Morello, G. R.; Vaddadi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13051.
- ²¹² Mindiola, D. J.; Waterman, R.; Iluc, V. M.; Cundari, T. R.; Hillhouse, G. L. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 13227.
- ²¹³ Laskowski, C. A.; Miller, A. J.; Hillhouse, G. L.; Cundari, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 771.

- ²¹⁴ Laskowski, C. A.; Morello, G. R.; Saouma, C. T.; Cundari, T. R.; Hillhouse, G. L. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 170.
- ²¹⁵ Wiese, S.; McAfee, J. L.; Pahls, D. R.; McMullin, C. L.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10114.
- ²¹⁶ van Koten, G. *Top Organomet Chem* **2013**, *40*, 1.
- ²¹⁷ Zargarian, D.; Castonguay, A.; Spasyuk, D. M. *Top Organomet Chem* **2013**, *40*, 131.
- ²¹⁸ Schmeier, T. J.; Hazari, N.; Incarvito, C. D.; Raskatov, J. A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1824.
- ²¹⁹ Castonguay, A.; Beauchamp, A. L.; Zargarian, D. *Organometallics* **2008**, *27*, 5723.
- ²²⁰ Castonguay, A.; Spasyuk, D. M.; Madern, N.; Beauchamp, A. L.; Zargarian, D. *Organometallics* **2009**, *28*, 2134.
- ²²¹ Grove, D. M.; Verschuuren, A. H. M.; van Koten, G.; van Beek, J. A. M. *J. Organomet. Chem* **1989**, *372*, C1.
- ²²² van de Kuil, L. A.; Grove, D. M.; Gossage, R. A.; Zwikker, J. W.; Jenneskens, L. W.; Drenth, W.; van Koten, G. *Organometallics* **1997**, *16*, 4985.
- ²²³ Vabre, B.; Petiot, P.; Declercq, R.; Zargarian, D. *Organometallics* **2014**, *33*, 5173.
- ²²⁴ Vabre, B.; Spasyuk, D. M.; Zargarian, D. *Organometallics* **2012**, *31*, 8561.
- ²²⁵ Lapointe, S.; Vabre, B.; Zargarian, D. *Organometallics* **2015**, *34*, 3520.
- ²²⁶ Pandarus, V.; Zargarian, D. *Organometallics* **2007**, *26*, 4321.
- ²²⁷ Castonguay, A.; Spasyuk, D. M.; Madern, N.; Beauchamp, A. L.; Zargarian, D. *Organometallics* **2009**, *28*, 2134.
- ²²⁸ Spasyuk, D. M.; Zargarian, D.; van der Est, A. *Organometallics* **2009**, *28*, 6531.
- ²²⁹ Le pKa de certains iminium n'étant pas connus avec exactitude, mais estimés entre 7 et 9, ont été placés sur l'échelle par nos soins, suivant des considérations d'effets électroniques.
- ²³⁰ Spasyuk, D. M.; Gorelsky, S. I.; van der Est, A.; Zargarian, D. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 2661.
- ²³¹ Mougang-Soumé, B.; Belanger-Gariépy, F.; Zargarian, D. *Organometallics* **2014**, *33*, 5990.
- ²³² Huard, K. ; Lebel, H., Résultats non publiés.
- ²³³ Mamani Laparra, L. ; Lebel, H., Résultats non publiés.

Partie expérimentale

Notes générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ou une atmosphère inerte ont été effectuées sous atmosphère d'argon, dans de la verrerie séchée à la flamme et refroidie sous flux d'argon ou bien séchée dans une étuve à 110 °C pendant au moins 8 heures préalablement. Les rendements rapportés sont des rendements isolés, sauf indication contraire. Les produits de départ proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Co., Alfa Aesar, Acros Organics, Strem Chemicals ou Fluka et sont de qualité "reagent" ou supérieure. Les solvants utilisés proviennent des compagnies Fischer Scientific ou Caledon et sont de qualité "ACS" ou "HPLC". Lorsque nécessaire, ces solvants ont été séchés et désoxygénés à l'aide de colonnes de type GlassContour.

Les analyses par chromatographie sur couche mince ont été effectuées avec des plaques de gel de silice déposées sur une surface de verre, de type Merck gel de silice 60 F₅₂₄, imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Les plaques ont été révélées par lumière UV, ou par des révélateurs chimiques (solution aqueuse de KMnO₄, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique CAM, solution d'acide phosphomolybdique PMA). Les purifications par colonne de chromatographie ont été effectuées avec un gel de silice Silicycle Siliaflash® P60 en utilisant l'éluant indiqué.

Les spectres de RMN ¹H ont été réalisés dans le CDCl₃, sauf indication contraire, sur un appareil de type Bruker Avance 500 ou de type Bruker Avance 400 (de fréquences respectives 500 et 400 MHz). Les déplacements chimiques sont rapportés en ppm en utilisant le chloroforme résiduel comme étalon interne (7,26 ppm), ou bien le DMSO (2,50 ppm). Les signaux sont décrits comme suit : déplacement chimique en ppm, multiplicité (s = singulet, d, doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet, br = large), intégration, constante de couplage en Hz et assignation. Les spectres de RMN ¹³C ont été réalisés dans le

CDCl₃, sauf indication contraire, sur un appareil de type Bruker Avance 500 ou Avance 400 ou encore Avance 300 (de fréquences respectives 125, 100 et 75 MHz) avec un découplage proton. Les déplacements chimiques sont rapportés en ppm en utilisant le chloroforme résiduel comme étalon interne (77.0 ppm) ou bien le DMSO (39.52 ppm). Les signaux sont décrits comme suit : déplacement chimique en ppm, assignation. L'assignation des signaux a été appuyée, si besoin, par des analyses COSY ou DEPT 135.

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil de type Mel-Temp® et ne sont pas corrigés. Pour chacun d'eux, une mesure avec un faible gradient de température a été effectuée à la suite d'une mesure avec gradient de température élevé.

Les spectres infrarouge (IR) ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre de type Bruker ALPHA Platinum ATR FT-IR, et analysés à l'aide du logiciel OPUS. Les bandes notables (en importance et en pertinence) sont rapportées en centimètres réciproques (cm⁻¹).

Les spectres de masse de haute résolution (HRMS) ont été enregistrés sur un spectromètre de masse à temps de vol (TOF) LC-MSD TOF d'Agilent Technologies, avec ionisation par électronébuliseur (ESI), avec le concours du Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal.

Les analyses par chromatographie liquide haute performance ont été réalisées sur un appareil de type Hewlett Packard 1100, possédant une pompe à gradient quaternaire et un détecteur UV à barrette de diodes. Les chromatogrammes ont été interprétés en utilisant le logiciel HP Chemstation. Les valeurs d'excès énantiomères rapportées l'ont été en utilisant des colonnes à support chiral. Les données sont décrites comme suit : type de colonne, débit d'élution, éluant et temps de rétention (t_r).

Les pouvoirs rotatoires des composés chiraux ont été mesurés à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium), soit à l'aide d'un polarimètre thermostaté de type Anton Paar MCP 200, soit sur un polarimètre de modèle 1343 de Perkin Elmer à température ambiante. Une

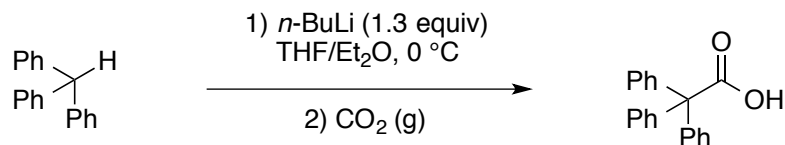
cellule optique en quartz de volume 1 mL et de parcours optique 1 dm a été utilisée. Les données sont rapportées dans l'ordre suivant : $[\alpha]_D^T$ (où T est la température en °C), concentration (*c* g/100 mL), solvant.

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse couplées avec spectrométrie de masse ont été effectuées à l'aide d'un appareil de type Agilent 6890N couplé à un spectromètre de type Agilent 5975B, utilisé en mode d'ionisation chimique. Le gaz vecteur utilisé est le dihydrogène H₂.

Les procédures décrivant la préparation des composés ayant été synthétisés dans la présente thèse sont décrites ci-après, en langue anglaise. Figurent également la caractérisation complète des composés nouveaux et celles de ceux déjà décrits auparavant dans la littérature. La première section rassemble les procédures pour la synthèse des composés décrits dans les chapitres 2 et 3; la deuxième, celle des composés décrits au chapitre 4.

Procédures décrivant la synthèse des composés décrits aux chapitres 2 et 3

Synthesis of **triphenylacetic acid**:

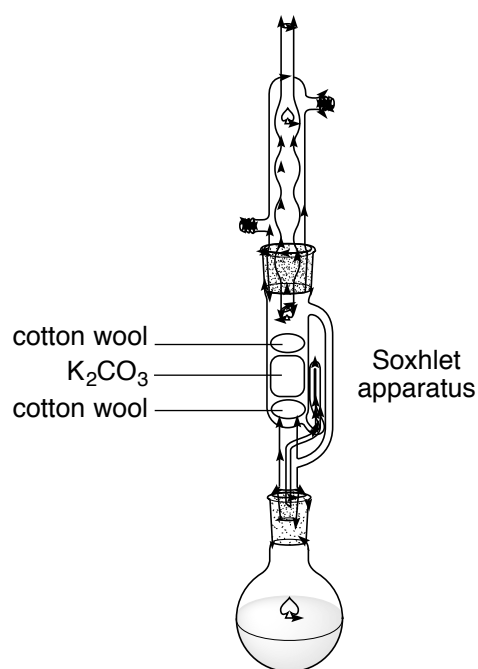
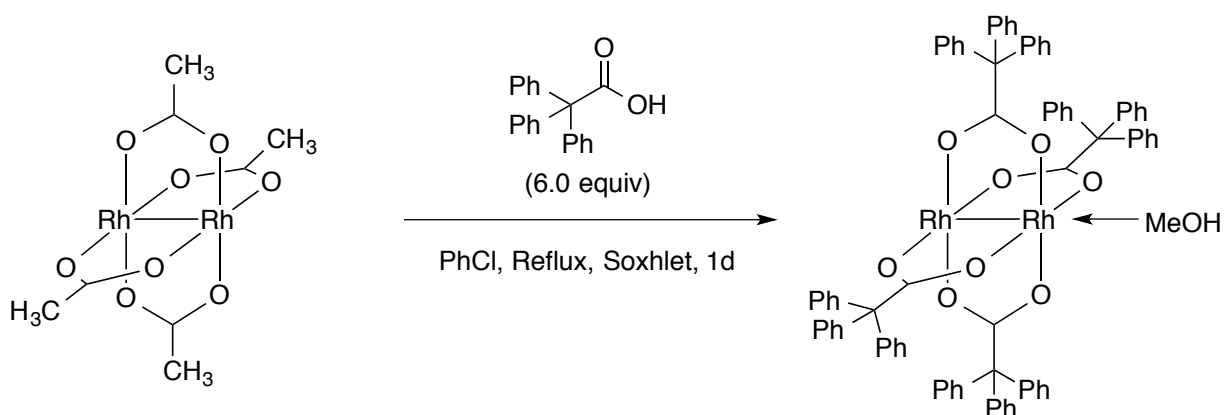


In a 250 mL round-bottomed flask, previously flame-dried under argon, and equipped with a magnetic stirbar, triphenylmethane (4.89 g, 20.0 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous THF (50 mL) and anhydrous Et₂O (25 mL). A commercial solution of 2.2 M *n*-butyl lithium in hexanes (15.0 mL, 26.0 mmol, 1.30 equiv) was added dropwise under argon at 0°C; a red solution was obtained. The red solution was then stirred at rt for 1 hour. In a flame-dried 250 mL round bottomed flask, a few pieces of dry ice were introduced. The gaseous carbon dioxide was then transferred via cannula to the solution of the lithium anion of triphenylmethane; the solution became yellow. The yellow solution was allowed to stir for 1 hour at rt.

The reaction mixture was washed three times with sodium bicarbonate (3 x 100 mL) and cautiously neutralized with concentrated HCl to pH 2-3 at 0°C. The acid layer was then extracted with Et₂O (3 x 100mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the solvent removed under vacuum to afford a white solid. Trituration in EtOAc/Hexanes mixture. This mixture was left in the fridge o/n. The white crystals were filtered out on a Buchner funnel (4.312 g, 14.95 mmol, **75% yield**).

R_f 0.48 (AcOEt/Hexanes 8 : 2); **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.33-7.27 (m, 6H, *H_{Ar}*), 7.27-7.23 (m, 3H, *H_{Ar}*), 7.16-7.11 (m, 6H, *H_{Ar}*); **¹³C NMR** (125 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 174.3 (C=O), 143.2 (*C_{quatAr}*), 129.9, 127.7, 126.6 (*CH_{Ar}*), 66.9 (*C_{quat}*).

Synthesis of rhodium (II) tetrakis(triphenylacetate) dimer $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$:

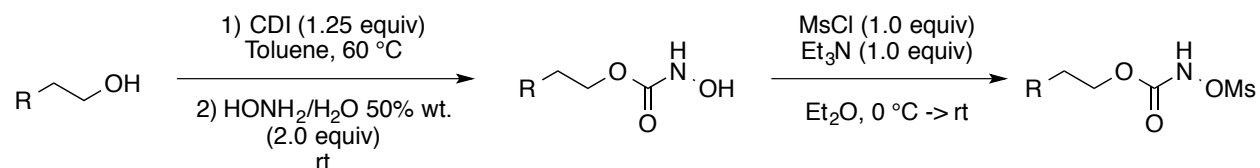


The synthesis was carried out in a 50 mL round-bottom flask, surmounted by a Soxhlet apparatus and a condenser. The Soxhlet apparatus was filled with successively cotton wool, potassium carbonate and cotton wool to ensure trapping of acetate after it has been displaced by triphenylacetate ligand. Rhodium acetate (0.398 g, 0.90 mmol, 1.00 equiv) was suspended in chlorobenzene (25 mL). Triphenylacetic acid (1.557 g, 5.40 mmol, 6.00 equiv) was added at rt and the green suspension was refluxed for ca. 24 hours (ca. 160 °C). After cooling down of the system, the Soxhlet apparatus was replaced by a distillation microkit and chlorobenzene was distilled off under reduced pressure. The green residue was chromatographed on a short pad of silica gel eluting with MeOH/DCM 0 : 1 then 5 : 95. A green solid was obtained. It was taken up in the minimum amount of hot MeOH and DCM was added to induce recrystallization. The mixture was left o/n in the refrigerator. Green/turquoise crystals (complex with one molecule of MeOH) were recovered by Buchner funnel filtration and dried under vacuum (1.115 g, 0.804 mmol, **89% yield**).

R_f 0.22 (AcOEt/Hexanes 1 : 9); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.07 (tt, 12H, 7.0 Hz, 1.0 Hz, *H_{Ar}*), 6.87 (t, 24H, 8.0 Hz, *H_{Ar}*), 6.63 (dd, 24H, 8.5 Hz, 1.0 Hz, *H_{Ar}*), 3.53 (s, 3H, MeOH); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 193.0 (C=O), 143.1 (*C_{quatAr}*), 130.5, 127.3, 126.6 (*CH_{Ar}*), 69.1 (*C_{quat}*), 51.7 (CH₃OH).

Syntheses of *N*-methanesulfonyloxycarbamates

General Procedure A



In a 250 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, CDI (2.027 g, 12.50 mmol, 1.25 equiv) was suspended in non-anhydrous toluene (100 mL, 0.1 M). The suspension was heated up to 60 °C and the alcohol (10.0 mmol, 1.0 equiv) was added. The homogeneous solution was stirred at 60 °C for 1 to 3 hours until complete disappearance of the starting alcohol. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6). The reaction mixture was allowed to cool down to room temperature and a sample of the formed intermediate was taken out.

Aqueous hydroxylamine solution 50% wt. (1.27 mL, 20.0 mL, 2.0 equiv) was added to the mixture, which was vigorously stirred at room temperature for 10 minutes to a few hours (depending on the substrate) until complete consumption of the intermediate. The reaction was closely monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6) as the desired *N*-hydroxycarbamate can further react with hydroxylamine.

The reaction was quenched using a 1.2 N aqueous solution of HCl (60 mL). The layers were separated and the aqueous was extracted using EtOAc (3 x 60 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and filtered. Solvent was evaporated under reduced pressure.

For most substrates, the crude was used without further purification in the next step, after checking by ^1H NMR. If needed, the crude was either triturated in hexanes or

chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 4 : 6. All *N*-hydroxycarbamates were crystalline white solids.

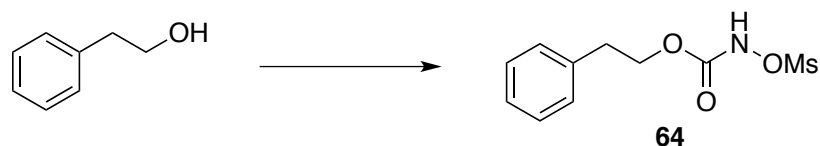
In a 250 mL, flame-dried round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, under argon atmosphere, the *N*-hydroxycarbamate (1.0 equiv) was dissolved in anhydrous Et₂O (100 mL, 0.1 M). At 0 °C, under argon, methanesulfonyl chloride (1.0 equiv) was added, followed by triethylamine dropwise (1.0 equiv.). A white precipitate rapidly forms and the white suspension was stirred at room temperature, under argon, for 2 hours. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6).

The reaction was quenched by addition of water (ca. 60 mL). The two layers were separated and the aqueous was extracted using Et₂O (3 x 60 mL). The combined organic layers were combined, washed with brine, dried over sodium sulfate and solvent was removed under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 25 : 75 to 3 : 7. Most of the synthesized *N*-mesyloxycarbamates were crystalline white solids.

General Procedure B

Same procedure as General procedure A except that the addition of aqueous hydroxylamine solution was added at 40 °C instead of room temperature.

Syntheses and characterization of *N*-mesyloxycarbamates



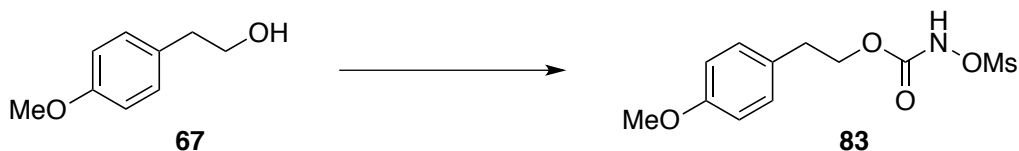
Synthesis of Phenethyl *N*-mesyloxycarbamate 64. The title compound was prepared following **General Procedure A** starting from commercially available phenethyl alcohol.

Phenethyl alcohol (12.22 g, 100.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (20.27 g, 125.0 mmol, 1.25 equiv) in non anhydrous toluene (500 mL, 0.1 M) at 60 °C for two hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (12.26 mL, 200.0 mmol, 1.25 equiv) was added at rt. After 15 minutes, 400 mL of a aqueous HCl 1.2 N solution were added as well as 400 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (3 x 250 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The white solid residue was triturated in hexanes to remove residual traces of the starting alcohol. The intermediate *N*-hydroxycarbamate was isolated as a crystalline white solid (16.20 g, 89.4 mmol, 89% yield).

This *N*-hydroxycarbamate (8.10 g, 44.7 mmol, 1.00 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (3.46 mL, 44.7 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (6.21 mL, 44.7 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et₂O (300 mL, 0.15 M) for two hours. Water (150 mL) was added and the aqueous was extracted using Et₂O (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 27 : 73 and a white crystalline solid was obtained (9.75 g, 37.6 mmol, 84% yield, **75% yield over 2 steps**).

R_f 0.4 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 71.0-72.0 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.06 (s, 1H, NH), 7.40-7.15 (m, 5H, *H_{Ar}*), 4.48 (t, 2H, 8.5 Hz, OCH₂), 3.03 (s, 3H, OSO₂CH₃), 3.00 (t, 2H, 8.5 Hz, OCH₂CH₂); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.7 (C=O), 136.8 (*C_{quatAr}*), 128.9, 128.7, 126.9 (*CH_{Ar}*), 67.7 (OCH₂), 36.1 (OSO₂CH₃), 35.0 (OCH₂CH₂); **IR** (neat) 3246,

1736, 1485, 1376, 1247, 1173, 708 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NNaO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 282.04066; found: 282.04057.



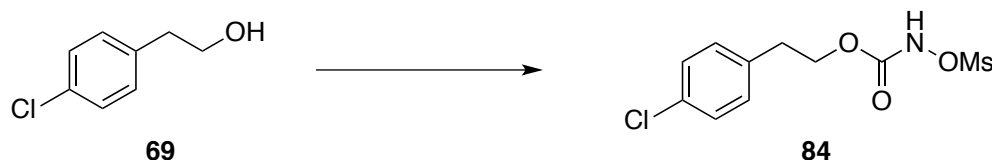
Synthesis of 4-methoxyphenethyl N-mesyloxycarbamate 83. The title compound was prepared following **General Procedure A** starting from corresponding alcohol **67**.

2-(4-methoxyphenyl)ethanol (2.69 g, 17.7 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (3.58 g, 22.1 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (160 mL, 0.11 M) at 60 °C for two hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (2.15 mL, 35.3 mmol, 2.00 equiv) was added at rt. After 20 minutes, 85 mL of a aqueous HCl 1.2 N solution were added as well as 100 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (2 x 100 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. *N*-hydroxycarbamate was isolated as a white solid (3.59 g, 17.0 mmol, 96% yield).

This *N*-hydroxycarbamate (1.67 g, 7.9 mmol, 1.00 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (0.610 mL, 7.90 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (1.10 mL, 7.90 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et_2O (80 mL, 0.1 M) for two hours. Water (80 mL) was added as well as Et_2O (15 mL). The aqueous was extracted using Et_2O (3 x 65 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 23 : 77 and a white crystalline solid was obtained (1.73 g, 6.00 mmol, 76% yield, **73% yield over 2 steps**).

R_f 0.41 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 60.8 °C ; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.38 (s, 1H, NH), 7.13 (d, 2H, 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.85 (d, 2H, 8.0 Hz, 4.48 (t, 2H, 8.5 Hz, H_{Ar}), 4.41 (t, 2H, 8.0 Hz, OCH_2), 3.05 (s, 3H, OSO_2CH_3), 2.93 (t, 2H, 8.0 Hz, OCH_2CH_2) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.6 ($\text{C}=\text{O}$), 156.0 (C_{quatAr}), 130.0, 129.0, 114.2 (CH_{Ar} and C_{quatAr}), 68.0 (OCH_2), 55.4 (OCH_3), 36.1 (OSO_2CH_3), 34.2 (OCH_2CH_2); **IR** (neat) 3206, 1734, 1370,

1247, 816 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NNaO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 312.05123; found: 312.05233.



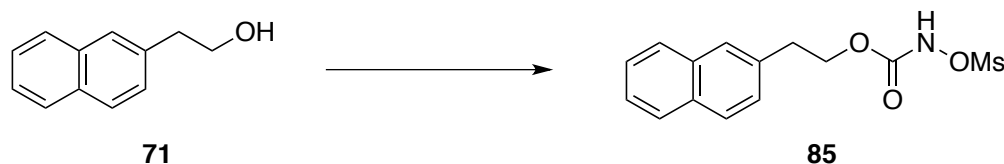
Synthesis of 4-chlorophenethyl *N*-mesyloxycarbamate 84. The title compound was prepared following **General Procedure A** starting from corresponding alcohol **69**.

2-(4-chlorophenyl)ethanol (1.57 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (2.03 g, 12.5 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (100 mL, 0.1 M) at 60 °C for two hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (1.23 mL, 20.0 mmol, 2.00 equiv) was added at rt. After 20 minutes, 50 mL of a aqueous HCl 1.2 N solution were added as well as 50 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (2 x 50 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. *N*-hydroxycarbamate was isolated as an impure beige solid (2.02 g, traces of starting alcohol by ^1H NMR).

This impure *N*-hydroxycarbamate (2.01 g, 9.29 mmol, 1.00 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (0.719 mL, 9.29 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (1.29 mL, 9.29 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et_2O (95 mL, 0.1 M) for two hours. Water (50 mL) was added as well as Et_2O (15 mL). The aqueous was extracted using Et_2O (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 3 : 7 and a white crystalline solid was obtained (1.51 g, 5.14 mmol, **51% yield over 2 steps**).

R_f 0.45 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 73.1-75.1 °C; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.06 (s, 1H, NH), 7.35-7.25 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.20-7.10 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.41 (t, 2H, 7.0 Hz, OCH_2), 3.08 (s, 3H, OSO_2CH_3), 2.97 (t, 2H, 7.0 Hz, OCH_2CH_2); **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 155.6 ($\text{C}=\text{O}$), 135.2, 132.8 (C_{quatAr}), 130.2, 128.8 (CH_{Ar}), 67.4 (OCH_2), 36.2

(OSO₂CH₃), 34.4 (OCH₂CH₂); **IR** (neat) 3181, 1731, 1371, 1175, 806 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. For C₁₀H₁₂NNaO₅S [M+Na]⁺: 316.00169; found: 316.00287.



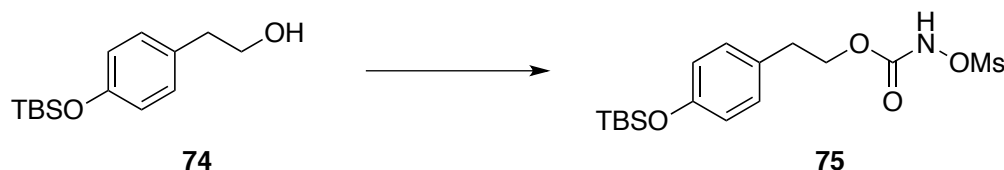
Synthesis of 2-(naphthalen-2-yl)ethyl *N*-mesyloxycarbamate 85. The title compound was prepared following **General Procedure A** starting from corresponding alcohol **71**.

2-(naphthalen-2-yl)ethanol (3.15 g, 18.3 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (3.71 g, 22.9 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (150 mL, 0.12 M) at 60 °C for two hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (2.24 mL, 36.6 mmol, 2.00 equiv) was added at rt. After 20 minutes, 85 mL of a aqueous HCl 1.2 N solution were added as well as 100 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (2 x 100 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The *N*-hydroxycarbamate was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 4 : 6. A white solid was isolated (3.37 g, 14.6 mmol, **80% yield**).

The *N*-hydroxycarbamate (3.13 g, 13.5 mmol, 1.00 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (1.05 mL, 13.5 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (1.88 mL, 13.5 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et₂O (135 mL, 0.1 M) for two hours. Water (85 mL) was added as well as Et₂O (15 mL). The aqueous was extracted using Et₂O (3 x 65 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 23 : 77 and a white crystalline solid was obtained (3.50 g, 11.3 mmol, 84% yield, **67% yield over 2 steps**).

R_f 0.38 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 86.5 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.15 (s, 1H, *NH*), 7.85-7.75 (m, 3H, *H_{Ar}*), 7.66 (s, 1H, *H_{Ar}*), 7.50-7.40 (m, 2H, *H_{Ar}*), 7.40-7.30 (m, 1H, *H_{Ar}*), 4.55 (t, 2H, 8.0 Hz, OCH₂), 3.15 (t, 2H, 8.0 Hz, OCH₂CH₂), 2.92 (s, 3H, OSO₂CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.9 (C=O), 134.4, 133.6, 132.5 (*C_{quatAr}*), 128.5, 127.8,

127.7, 127.6, 127.1, 126.5, 125.9 (CH_{Ar}), 67.7 (OCH_2), 36.2 (OSO_2CH_3), 35.3 (OCH_2CH_2); **IR** (neat) 3328, 3227, 1740, 1367, 1243, 1173, 815 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NNaO}_5\text{S} [\text{M}+\text{Na}]^+$: 332.05631; found: 332.05646.



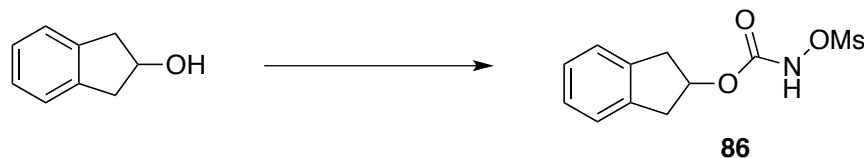
Synthesis of 4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenethyl *N*-mesyloxycarbamate 75. The title compound was prepared following **General Procedure A** starting from corresponding alcohol **74**.

2-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)ethan-1-ol (2.55 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (2.03 g, 12.5 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (100 mL, 0.1 M) at 60 °C for two hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (1.23 mL, 20.0 mmol, 2.00 equiv) was added at rt. After 20 hours, 60 mL of water were added as well as 60 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (2 x 60 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The *N*-hydroxycarbamate was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 4 : 6. An impure white solid was isolated (1.87 g).

The *N*-hydroxycarbamate (1.87 g, « 6.00 mmol », 1.00 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (0.464 mL, 6.00 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (0.834 mL, 6.00 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et_2O (60 mL, 0.1 M) for two hours. Water (60 mL) was added. The aqueous was extracted using Et_2O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 27 : 73 and a pale yellow oil was obtained (1.52 g, 3.91 mmol, **39% yield over 2 steps**).

R_f 0.36 (AcOEt/Hexanes 3 : 7) ; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.11 (s, 1H, NH), 7.06 (d, 2H, 8.5 Hz, H_{Ar}), 6.78 (d, 2H, 8.5 Hz, H_{Ar}), 4.42 (t, 2H, 7.0 Hz, OCH_2), 3.07 (s, 3H, OSO_2CH_3), 3.92 (t, 2H, 7.0 Hz, OCH_2CH_2), 0.98 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.19 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ;

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 155.7 ($\text{C}=\text{O}$), 154.6 (C_{quatAr}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.3 (C_{quatAr}), 120.2 (CH_{Ar}), 67.9 (OCH_2), 36.2 (OSO_2CH_3), 34.2 (OCH_2CH_2), 25.6 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); IR (neat) 3279, 1743, 1510, 1372, 1250, 1181 cm^{-1} ; HRMS (APCI) calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSi} [\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 407.16666; found: 407.16818.



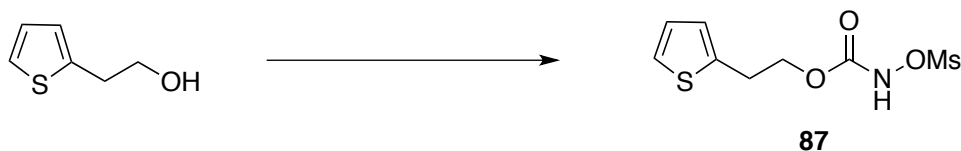
Synthesis of 2,3-dihydro-1H-inden-2-yl *N*-mesyloxycarbamate 86. The title compound was prepared following **General Procedure B** starting from commercially available 2-indanol.

2-Indanol (4.03 g, 30.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (6.08 g, 37.5 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (250 mL, 0.12 M) at 60 °C for two hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (3.65 mL, 60.0 mmol, 2.00 equiv) was added at 40 °C. After 20 minutes, 85 mL of a aqueous HCl 1.2 N solution were added as well as 100 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (2 x 100 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. A beige solid was isolated (5.38 g, 27.8 mmol, **93% yield**).

The *N*-hydroxycarbamate (2.51 g, 13.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (1.00 mL, 13.0 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (1.81 mL, 13.0 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et_2O (130 mL, 0.1 M) for two hours. Water (80 mL) was added as well as Et_2O (15 mL). The aqueous was extracted using Et_2O (3 x 65 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 23 :77 and a white crystalline solid was obtained (2.82 g, 10.4 mmol, 80% yield, **74% yield over 2 steps**).

R_f 0.42 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 109.4 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.18 (s, 1H, NH), 7.35-7.15 (m, 4H, H_{Ar}), 5.70-5.55 (m, 1H, OCH), 3.37 (dd, 2H, 17.2 Hz, 6.0 Hz, OCHCH₂), 3.12 (dd, 2H, 17.2 Hz, 2.0 Hz, OCHCH₂), 3.10 (s, 3H, OSO_2CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 155.6 ($\text{C}=\text{O}$), 139.7 (C_{quatAr}), 127.1, 124.7 (CH_{Ar}), 79.4 (OCH), 39.5

(OCHCH₂), 36.3 (OSO₂CH₃); **IR** (neat) 3287, 1731, 1367, 1467, 1182, 743, 710 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₁₀H₁₃NNaO₅S [M+Na]⁺: 294.04066; found: 294.04119.



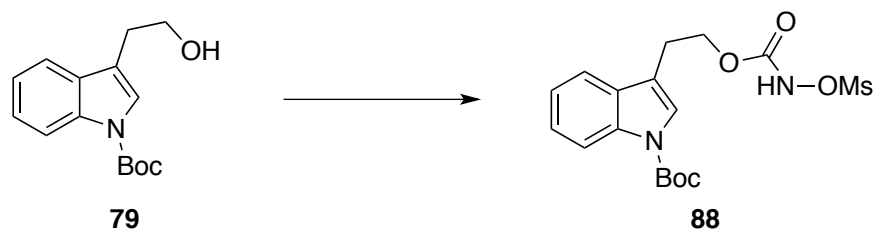
Synthesis of 2-(thiophen-2-yl)ethyl *N*-mesyloxycarbamate 87. The title compound was prepared following **General Procedure A** starting from commercially available 2-thiopheneethanol.

2-Thiopheneethanol (1.28 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (2.03 g, 12.5 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (100 mL, 0.1 M) at 60 °C for two hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (1.23 mL, 20.0 mmol, 2.00 equiv) was added at rt. After 15 minutes, 50 mL of a aqueous HCl 1.2 N solution were added as well as 50 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (50 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The *N*-hydroxycarbamate was obtained impure as a pale yellow solid (1.83 g, 9.80 mmol, **98% yield**).

This *N*-hydroxycarbamate (1.83 g, 9.80 mmol, 1.00 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (0.757 mL, 9.80 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (1.36 mL, 9.80 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et₂O (100 mL, 0.1 M) for two hours. Water (50 mL) was added as well as Et₂O (15 mL). The aqueous was extracted using Et₂O (50 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 1 : 3 and a white crystalline solid was obtained (2.04 g, 7.69 mmol, **77% yield over 2 steps**).

R_f 0.54 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 33.0 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.42 (s, 1H, NH), 7.17 (dd, 1H, 5.0 Hz, 1.0 Hz, SCH), 6.95 (dd, 1H, 5.0 Hz, 3.5 Hz, SCHCH), 6.88 (dd, 1H, 3.5 Hz, 1.0 Hz, SCHCHCH), 4.46 (t, 2H, 6.5 Hz, OCH₂), 3.21 (t, 2H, 6.5 Hz, OCH₂CH₂), 3.08 (s, 3H, OSO₂CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.7 (C=O),

138.8 (C_{quatAr}), 127.0, 125.9, 124.3 (CH_{Ar}), 67.4 (OCH_2), 36.1 (OSO_2CH_3), 29.2 (OCH_2CH_2); **IR** (neat) 3236, 1734, 1374, 1175, 698 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc. for $C_8H_{15}N_2O_5S_2$ $[M+NH_4]^+$: 283.04169; found: 283.04254.

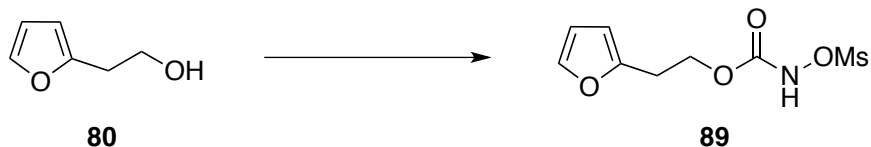


Synthesis of tert-butyl 3-(2-(((mesyloxy)carbamoyl)oxy)ethyl)-1H-indole-1-carboxylate 88. The title compound was prepared following **General Procedure A** starting from corresponding alcohol **79**.

tert-Butyl 3-(2-hydroxyethyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (13.92 g, 15.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (3.04 g, 18.8 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (150 mL, 0.1 M) at 60 °C for one hour. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (1.84 mL, 30.0 mmol, 2.00 equiv) was added at rt. After one hour, 100 mL of water were added as well as 100 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (2 x 100 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 4 : 6 then 6 : 4. *N*-hydroxycarbamate was obtained as a white solid (3.58 g, impure by 1H NMR).

This *N*-hydroxycarbamate (3.58 g, « 11.2 mmol », 1.00 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (0.866 mL, 11.2 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (1.56 mL, 11.2 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et_2O (110 mL, 0.1 M) for three hours. Water (70 mL) was added as well as Et_2O (15 mL). The two layers were separated. The aqueous was extracted using Et_2O (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 25 : 75 and a white solid was obtained (23.64 g, 9.14 mmol, **61% yield over 2 steps**). This material degrades readily if at room temperature. Preserve in freezer.

R_f 0.36 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** none (degrades before it melts); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.77 (s, 1H, NCH), 8.13 (br s, 1H, NH), 7.54 (d, 1H, 7.5 Hz, CH_{Ar}), 7.49 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.40-7.30 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.30-7.20 (m, 1H, CH_{Ar}), 4.52 (t, 2H, 7.0 Hz, OCH₂), 3.09 (m, 5H, OCH₂CH₂ + OSO₂CH₃), 1.69 (s, 9H, C(CH₃)₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.0, 149.7 (C=O), 135.2, 130.1 (C_{quatAr}), 124.5, 123.5, 122.6, 118.6 (CH_{Ar}), 115.8 (C_{quatAr}), 115.2 (CH_{Ar}), 83.9 (C(CH₃)₃), 66.4 (OCH₂), 36.0 (OSO₂CH₃), 28.1 (C(CH₃)₃), 24.4 (OCH₂CH₂); **IR** (neat) 3400, 3270, 1749, 1380, 1174, 766 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₁₇H₂₂N₂NaO₇S [M+NH₄]⁺: 421.10399; found: 421.10513.

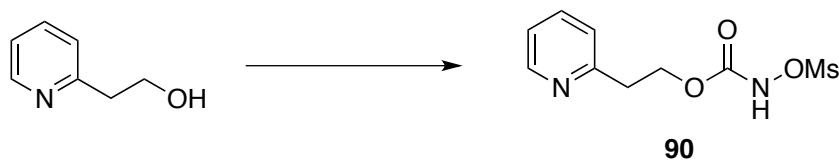


Synthesis of 2-(furan-2-yl)ethyl *N*-mesyloxy carbamate 89. The title compound was prepared following **General Procedure A** starting from corresponding alcohol **80**.

2-(furan-2-yl)ethanol (1.12 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (2.03 g, 12.5 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (100 mL, 0.1 M) at 60 °C for 0.5 hour. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (1.23 mL, 20.0 mmol, 2.00 equiv) was added at rt. After 15 minutes, 60 mL of a aqueous HCl 1.2 N solution were added as well as 60 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (2 x 60 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The *N*-hydroxycarbamate was obtained impure as colourless oil (1.57 g).

This *N*-hydroxycarbamate (1.57 g, «9.16 mmol», 1.00 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (0.709 mL, 9.16 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (1.27 mL, 9.16 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et₂O (90 mL, 0.1 M) for two hours. Water (60 mL) was added. The aqueous was extracted using Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 27 : 73 and a white solid was obtained (1.69 g, 6.80 mmol, **68% yield over 2 steps**).

R_f 0.37 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 42.0-44.0 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.26 (s, 1H, *NH*), 7.33 (dd, 1H, 2.0 Hz, 1.0 Hz, *OCH*), 6.30 (dd, 1H, 3.0 Hz, 2.0 Hz, *OCHCH*), 6.11 (dd, 1H, 3.0 Hz, 1.0 Hz, *OCHCHCH*), 4.49 (t, 2H, 6.5 Hz, *OCH₂*), 3.10 (s, 3H, *OSO₂CH₃*) 3.04 (t, 2H, 6.5 Hz, *OCH₂CH₂*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.7 (*C=O*), 150.8 (*C_{quatAr}*), 141.8, 110.4, 107.0 (*CH_{Ar}*), 65.2 (*OCH₂*), 36.2 (*OSO₂CH₃*), 27.7 (*OCH₂CH₂*); **IR** (neat) 3258, 1769, 1355, 1229, 967 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₈H₁₁NNaO₆S [M+Na]⁺: 272.01993; found: 272.02032.



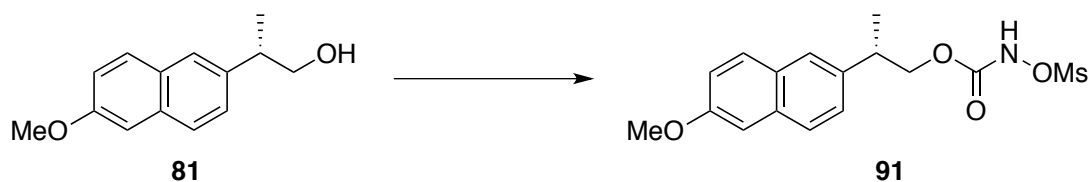
Synthesis of 2-(pyridin-2-yl)ethyl *N*-mesyloxycarbamate 90. The title compound was synthesized using an unoptimized procedure starting from commercially available 2-(pyridin-2-yl)ethan-1-ol.

2-(pyridin-2-yl)ethan-1-ol (1.13 mL, 1.23 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (2.03 g, 12.5 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (100 mL, 0.1 M) at 60 °C for 2 hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (1.23 mL, 20.0 mmol, 2.00 equiv) was added at 30 °C. This step was closely monitored by TLC (MeOH/DCM : 5 : 95). After 10 minutes, 80 mL of H₂O were added as well as 80 mL of AcOEt. The aqueous was extracted using EtOAc (2 x 80 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The *N*-hydroxycarbamate was obtained as a *N*-hydroxycarbamate/imidazole 1.0 : 0.83 mixture (1.09 g yellow crystalline solid, quantified by ¹H NMR analysis, **45%** theoretical yield).

This impure *N*-hydroxycarbamate (theoretically 0.83 g, 4.55 mmol, 1.00 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (0.644 mL, 8.32 mmol, 1.83 equiv) in anhydrous DCM (25 mL, 0.18 M) for two hours. An aqueous saturated solution of NH₄Cl (30 mL) was added as well as AcOEt (30 mL). The aqueous was neutralized using an aqueous saturated solution of NaHCO₃. This aqueous layer was extracted using AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under

reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 8 : 2 then 1 : 0 and white solid was obtained (0.192 g, 0.738 mmol, **7% yield over 2 steps**).

R_f 0.30 (AcOEt/Hexanes 8 : 2); **mp** 76-78 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.99 (s, 1H, NH), 8.90 (d, 1H, 5.5 Hz, *H_{Ar}*), 8.42 (t, 1H, 7.5 Hz, *H_{Ar}*), 7.89 (t, 1H, 6.5 Hz, *H_{Ar}*), 7.83 (d, 1H, 8.0 Hz, *H_{Ar}*), 4.60 (t, 2H, 5.5 Hz, OCH₂), 3.54 (t, 2H, 5.5 Hz, OCH₂CH₂), 3.17 (s, 3H, OSO₂CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 184.7 (C=O), 154.7 (*C_{quatAr}*), 145.0, 142.7, 126.2, 124.1 (*CH_{Ar}*), 64.6 (OCH₂), 36.4 (OSO₂CH₃), 34.7 (OCH₂CH₂); **IR** (neat) 2685, 1742, 1373, 1180, 1090 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₉H₁₃N₂O₅S [M+H]⁺: 261.05397; found: 261.0538.



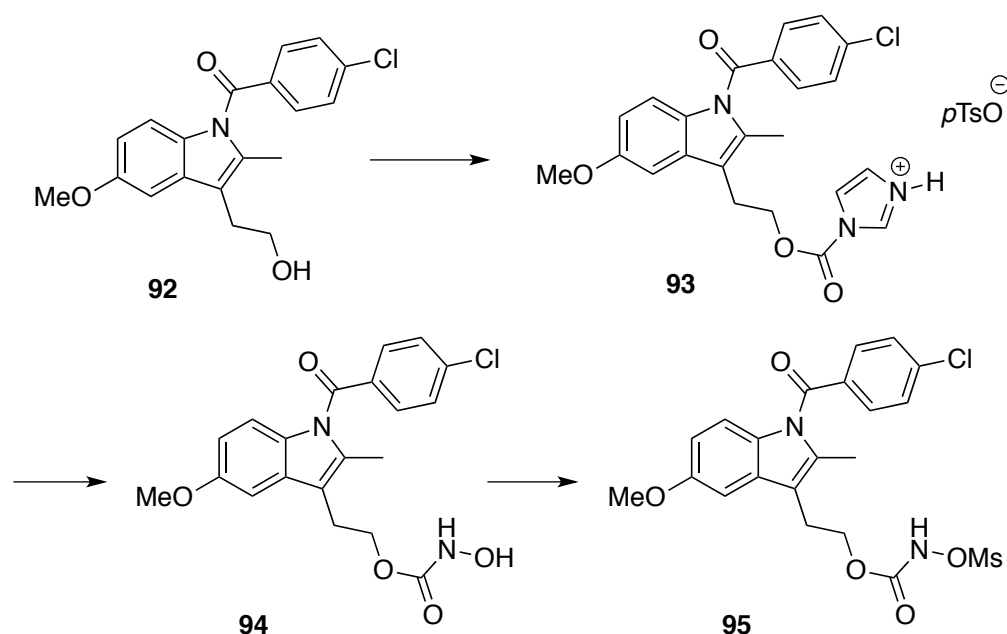
Synthesis of (S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propyl N-mesyloxycarbamate 91. The title compound was prepared following **General Procedure A** starting from corresponding alcohol **81**.

(*S*)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propan-1-ol (99% *ee* purity) (2.52 g, 11.7 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (2.36 g, 14.6 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (110 mL, 0.11 M) at 60 °C for 2 hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (1.43 mL, 23.3 mmol, 2.00 equiv) was added at rt. After 15 minutes, 70 mL of a aqueous HCl 1.2 N solution were added as well as 60 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using AcOEt (3 x 50 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude *N*-hydroxycarbamate was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 4 : 6. The intermediate was obtained as an impure white solid (1.935 g, « 7.03 mmol », « 60% yield »).

This *N*-hydroxycarbamate (1.90 g, « 6.9 mmol », 1.00 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (0.63 mL, 6.9 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (0.96 mL, 6.9

mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et₂O (70 mL, 0.1 M) for two hours. Water (50 mL) was added. The aqueous was extracted using Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed twice on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 27 : 73 without allowing to get rid of impurities close in R_f. The crude was recrystallized in a CHCl₃/Hexanes mixture yielding a crystalline white solid (0.852 g, 2.41 mmol, « 35 % yield », **21% yield over 2 steps**).

R_f 0.30 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 104-106 °C ; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.19 (s, 1H, NH), 7.70 (t, 2H, 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.68 (s, 1H, H_{Ar}), 7.32 (dd, 1H, 8.0 Hz, 1.5 Hz, H_{Ar}), 7.15 (dd, 1H, 8.5 Hz, 2.5 Hz, H_{Ar}), 4.46-4.34 (m, 2H, OCH₂), 3.91 (s, 3H, ArOCH₃), 3.33-3.23 (m, 1H, ArCH), 2.82 (s, 3H, OSO₂CH₃), 1.38 (d, 3H, 7.0 Hz, CHCH₃) ; **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157.6 (C=O), 155.8, 137.2, 133.6 (C_{quatAr}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.9 (C_{quatAr}), 127.2, 125.9, 125.7, 119.1, 105.6 (CH_{Ar}), 71.9 (OCH₂), 55.3 (ArOCH₃), 38.9 (OSO₂CH₃), 35.8 (ArCH), 17.8 (CHCH₃) ; **IR** (neat) 3235, 1749, 1709, 1410, 1178, 1021 cm⁻¹; **HRMS** (APCI) calc. for C₁₆H₂₃N₂O₆S [M+NH₄]⁺: 371.12713; found: 371.1263 ; **[α]_D²⁰** = - 26.1 ° (c 1.0, CHCl₃) ; **Enantiomeric excess** was determined by chiral HPLC analysis : **98.5% ee**, Chiracel[®] ADH, 1.00 mL/min, 95 : 5 Hexanes/*i*-PrOH, 230 nm, t_R (minor) = 18.28 min, t_R(major) = 19.88 min.



Synthesis of 2-(1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl *N*-mesyloxycarbamate **95.** The title compound was prepared starting from alcohol **92**.

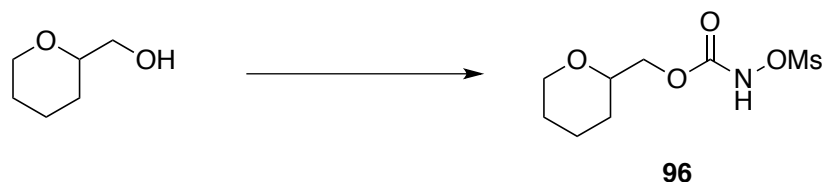
In a flame-dried 250 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, CDI (0.892 g, 5.50 mmol, 1.1 equiv) was dissolved in anhydrous THF (25 mL, 0.2 M). Under argon, (4-chlorophenyl)(3-(2-hydroxyethyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-1-yl)methanone **92** (1.72 g, 5.00 mmol, 1.00 equiv) was added followed by one drop of DBU. The yellow mixture was stirred at room temperature, under argon for 2.5 hours. Reaction was monitored by TLC (EtOAc/Hexanes 4 : 6). Solvent was evaporated under reduced pressure. Et₂O (50 mL) was added as well as water (50 mL). The two layers were separated. The organic layer was extracted twice with water (2 x 50 mL), washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure, yielding a yellow solid. It was taken up in acetone (spectro grade, 20 mL, 0.25 M) and *p*-toluenesulfonic acid (0.904 g, 5.25 mmol, 1.05 equiv) was added. The yellow homogeneous mixture was stirred at rt for 30 minutes. Solvent was evaporated under reduced pressure. Diethyl ether (20 mL) was added and the slightly green solid was filtered out (2.83 g, 4.64 mmol, 93% yield).

In a flame-dried 100 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, *p*-toluenesulfonate salt **93** (2.75 g, 4.50 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous ACN (23 mL, 0.2 M). At 0 °C and under argon, hydroxylamine hydrochloride (1.25 g, 18.0 mmol, 4.00

equiv) and imidazole (0.919 g, 13.5 mmol, 3.00 equiv) were added and the reaction mixture was stirred at rt for 1 hour (TLC monitoring AcOEt/Hexanes 6 : 4.) Solvent was evaporated under reduced pressure. Water was added (60 mL) followed by EtOAc (60 mL) and the layers were separated. The aqueous was extracted using EtOAc (2 x 60 mL) and the combined layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated off. The crude was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 4 : 6 then 1 : 1. Some of the starting alcohol was recovered (0.543 g, 1.57 mmol, 35% yield). The N-hydroxycarbamate was obtained as a bright yellow solid (0.869 g, 2.16 mmol, **48% yield**).

N-hydroxycarbamate **94** (0.825 g, 2.05 mmol, 1.00 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (0.159 mL, 2.05 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (0.285 mL, 2.05 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et₂O (20 mL, 0.1 M) for two hours. Water (15 mL) was added. The two layers were separated. The aqueous was extracted using Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 3 : 7 then 1 : 1. Three flash chromatographies had to be carried out due to difficulty of separation. A pale yellow solid was obtained (0.297 g, 0.618 mmol, 30% yield, **13% yield over three steps**).

R_f 0.26 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 64-66 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.02 (s, 1H, NH), 7.70-7.60 (m, 2H, *H_{Ar}*), 7.52-7.7.44 (m, 2H, *H_{Ar}*), 6.93 (d, 1H, 2.5 Hz, *H_{Ar}*), 6.88 (d, 1H, 9.0 Hz, *H_{Ar}*), 6.68 (dd, 1H, 9.0 Hz, 2.5 Hz, *H_{Ar}*), 4.44 (t, 2H, 7.0 Hz, OCH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.12-3.03 (m, 5H, OCH₂CH₂ + OSO₂CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.3, 156.1, 155.7 (C=O & C_{quatAr}), 139.5, 133.8 (C_{quatAr}), 131.1 (CH_{Ar}), 130.9, 130.6 (C_{quatAr}), 129.2 (CH_{Ar}), 115.1 (CH_{Ar}), 114.2 (C_{quatAr}), 111.4, 101.0 (CH_{Ar}), 66.3 (OCH₂), 55.8 (OCH₃), 36.2 (OSO₂CH₃), 23.7 (OCH₂CH₂), 13.2 (CH₃); **IR** (neat) 2980, 1675, 1369, 1319, 1179, 1033 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₂₁H₂₁ClN₂NaO₇S [M+Na]⁺: 503.06502; found: 503.06598.

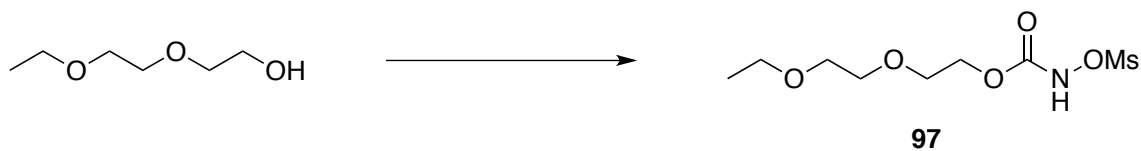


Synthesis of (tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl *N*-mesyloxycarbamate 96. The title compound was prepared following **General Procedure A** starting from commercially available tetrahydropyran-2-methanol.

Tetrahydropyran-2-methanol (3.48 g, 30.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (6.08 g, 30.0 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (300 mL, 0.1 M) at 60 °C for two hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (3.68 mL, 60.0 mmol, 2.00 equiv) was added at rt. After 20 minutes, 100 mL of a aqueous HCl 1.2 N solution were added as well as 100 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (5 x 100 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. An impure colourless oil was isolated (5.12 g, impure by ¹H NMR).

The impure *N*-hydroxycarbamate (5.12 g, theoretically 30.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (2.32 mL, 30.0 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (4.17 mL, 30.0 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et₂O (300 mL, 0.1 M) for three hours. Water (75 mL) was added as well as Et₂O (15 mL). The aqueous was extracted using Et₂O (3 x 125 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 47 :53 and a white crystalline solid was obtained (6.52 g, 25.8 mmol, **86% yield over 2 steps**).

R_f 0.38 (AcOEt/Hexanes 1 : 1); **mp** 75.8-77.4 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.74 (s, 1H, NH), 4.30-4.20 (m, 1H, C(O)OCH₂), 4.20-4.10 (m, 1H, C(O)OCH₂), 4.05-3.95 (m, 1H, OCH₂), 3.65-3.50 (m, 1H, C(O)CH₂CH), 3.45-3.30 (m, 1H, OCH₂), 3.19 (s, 3H, OSO₂CH₃), 1.95-1.85 (m, 1H, OCH₂CH₂CH₂), 1.65-1.40 (m, 4H, OCHCH₂ + OCH₂CH₂CH₂ + OCH₂CH₂), 1.40-1.30 (m, 1H, OCHCH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.9 (C=O), 75.2 (OCH), 69.8, 68.3 (OCH₂), 36.4 (OSO₂CH₃), 27.3, 25.5, 22.7 (CH₂); **IR** (neat) 3397, 2850, 1752, 1364, 1168, 803 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₈H₁₅NNaO₆S [M+Na]⁺: 276.05123; found: 276.05166.

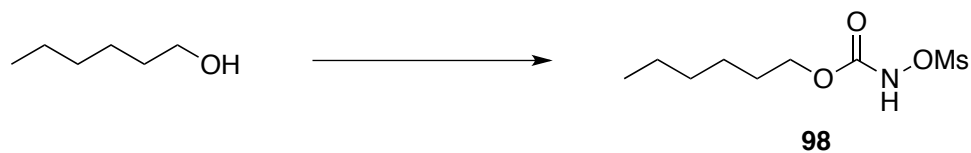


Synthesis of 2-(2-ethoxyethoxy)ethyl *N*-mesyloxycarbamate 97. The title compound was prepared following **General Procedure B** starting from commercially available 2-(2-ethoxyethoxy)ethan-1-ol.

2-(2-ethoxyethoxy)ethan-1-ol (also known as carbitol) (1.34 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (2.03 g, 12.5 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (100 mL, 0.1 M) at 60 °C for 1.5 hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (1.23 mL, 20.0 mmol, 2.00 equiv) was added at 40 °C. After 15 minutes, 50 mL of a aqueous HCl 1.2 N solution were added as well as 100 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (3 x 50 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. An impure colourless oil was isolated (0.561 g, « 2.90 mmol », « **29% yield** »).

The impure *N*-hydroxycarbamate (0.542 g, « 2.80 mmol », « 1.00 equiv ») was reacted with methanesulfonyl chloride (0.22 mL, 2.8 mmol, 1.0 equiv) and triethylamine (0.35 mL, 2.8 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et₂O (30 mL, 0.1 M) for 2 hours. Water (30 mL) was added. The aqueous was extracted using Et₂O (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 4 : 6 then 6 : 4 and a white crystalline solid was obtained (0.36 g, 1.3 mmol, « 48% yield », **14% yield over 2 steps**).

R_f 0.35 (AcOEt/Hexanes 6 : 4); **mp** 40-42 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.44 (s, 1H, NH), 4.42-4.37 (m, 2H, 7.0 Hz, C(O)OCH₂), 3.77-3.71 (m, 2H, C(O)OCH₂CH₂), 3.66-3.61 (m, 2H, C(O)OCH₂CH₂OCH₂CH₂O), 3.59-3.55 (m, 2H, C(O)OCH₂CH₂OCH₂CH₂O), 3.52 (q, 2H, 7.0 Hz, CH₃CH₂O), 3.20 (s, 3H, OSO₂CH₃), 1.21 (t, 3H, 7.0 Hz, CH₃CH₂O); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.9 (C=O), 70.6, 69.7, 68.7, 66.7, 66.3 (CH₂), 36.4 (OSO₂CH₃), 15.1 (CH₃); **IR** (neat) 3171, 2894, 1750, 1361, 1082 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₈H₁₈NO₇S [M+H]⁺: 272.07985; found: 272.08068.

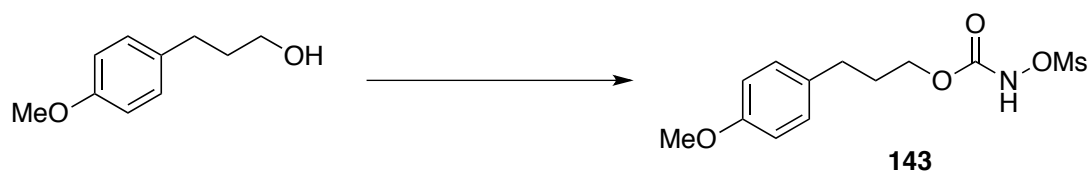


Synthesis of Hexyl *N*-mesyloxycarbamate 98. The title compound was prepared following **General Procedure A** starting from commercially available hexan-1-ol.

Hexan-1-ol (3.06 g, 30.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (6.08 g, 30.0 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (250 mL, 0.12 M) at 60 °C for 1.5 hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (3.68 mL, 60.0 mmol, 2.00 equiv) was added at rt. After 20 minutes, 100 mL of a aqueous HCl 1.2 N solution were added as well as 100 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (2 x 100 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. A colourless oil was isolated (4.14 g, 25.7 mmol, **86% yield**).

The impure *N*-hydroxycarbamate (4.03 g, 25.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (1.93 mL, 25.0 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (3.47 mL, 25.0 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et₂O (200 mL, 0.12 M) for 2.5 hours. Water (100 mL) was added. The aqueous was extracted using Et₂O (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 25 :75 and a white crystalline solid was obtained (4.99 g, 20.8 mmol, 83% yield, **71% yield over 2 steps**).

R_f 0.72 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 33.7-34.7 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.37 (s, 1H, NH), 4.22 (t, 2H, 7.0 Hz, OCH₂), 3.18 (s, 3H, OSO₂CH₃), 1.75-1.60 (m, 2H, OCH₂CH₂), 1.40-1.20 (m, 6H, OCH₂CH₂CH₂ + OCH₂CH₂CH₂CH₂), 0.88 (t, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.1 (C=O), 67.8.2 (OCH₂), 36.2 (OSO₂CH₃), 31.2, 28.5, 25.2, 22.4 (CH₂), 13.9 (CH₃); **IR** (neat) 3166, 2933, 1720, 1367, 1179, 818 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₈H₁₇NNaO₅S [M+Na]⁺: 262.07196; found: 262.07194.

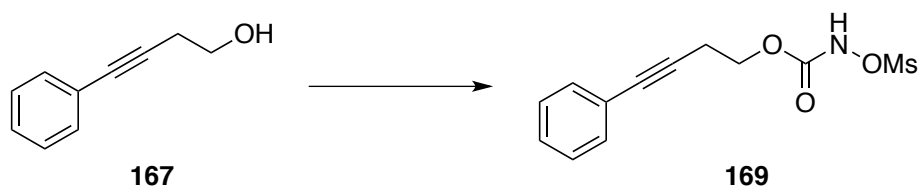


Synthesis of 3-(4-Methoxyphenyl)propyl *N*-mesyloxycarbamate 143. The title compound was prepared following **General Procedure A** starting from corresponding alcohol.

3-(4-Methoxyphenyl)propan-1-ol (1.66 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (2.03 g, 12.5 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (100 mL, 0.1 M) at 60 °C for 5 hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (1.23 mL, 20.0 mmol, 2.00 equiv) was added at rt. After 15 minutes, 50 mL of a aqueous HCl 1.2 N solution were added as well as 50 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (50 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. A pale yellow solid was isolated (1.80 g). It was triturated in hexanes, filtered and dried under vacuum. A white solid was isolated (1.92 g, 8.55 mmol, **85% yield**).

The *N*-hydroxycarbamate (1.92 g, 8.55 mmol, 1.00 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (0.661 mL, 8.55 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (1.19 mL, 8.55 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et₂O (85 mL, 0.1 M) for 2 hours. Water (50 mL) was added. The aqueous was extracted using Et₂O (50 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 25 :75 then 3 : 7 and a white crystalline solid was obtained (2.13 g, 7.31 mmol, 85% yield, **73% yield over 2 steps**).

R_f 0.43 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 67.5-69.0 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.02 (s, 1H, NH), 7.08 (d, 2H, 8.5 Hz, CH_{Ar}), 6.84 (d, 2H, 8.5 Hz, CH_{Ar}), 4.25 (t, 2H, 6.5 Hz, OCH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.18 (s, 3H, OSO₂CH₃), 2.65 (t, 2H, 7.0 Hz, CH₂), 2.05-1.90 (m, 2H, OCH₂CH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158.0 (C=O), 155.8, 132.5 (C_{quatAr}), 129.3, 114.0 (CH_{Ar}), 67.0 (OCH₂), 55.3 (OCH₃), 36.4 (OSO₂CH₃), 30.9 (PhCH₂), 30.3 (CH₂); **IR** (neat) 3265, 1757, 1375, 1178, 806 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₁₂H₁₇NNaO₆S [M+Na]⁺: 326.06688; found: 326.06830.

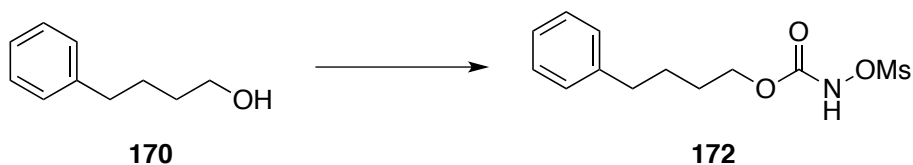


Synthesis of 4-Phenylbut-3-yn-1-yl *N*-mesyloxycarbamate 169. The title compound was prepared following **General Procedure A** starting from corresponding alcohol **167**.

4-Phenylbut-3-yn-1-ol **167** (1.46 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (2.03 g, 12.5 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (100 mL, 0.1 M) at 60 °C for 2 hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (1.23 mL, 20.0 mmol, 2.00 equiv) was added at rt. After 15 minutes, 50 mL of a aqueous HCl 1.2 N solution were added as well as 50 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (50 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. A pale yellow solid was isolated (2.01 g, impure by ¹H NMR).

The impure *N*-hydroxycarbamate (2.01 g, « 9.78 mmol », 1.00 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (0.757 mL, 9.78 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (1.36 mL, 9.78 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et₂O (100 mL, 0.1 M) for 2 hours. Water (50 mL) was added. The aqueous was extracted using Et₂O (50 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 27 : 73 and a white crystalline solid was obtained (1.84 g, 6.50 mmol, **65% yield over 2 steps**).

R_f 0.62 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 79.1-80.1 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.39 (s, 1H, NH), 7.45-7.35 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.35-7.25 (m, 3H, CH_{Ar}), 4.42 (t, 2H, 6.5 Hz, OCH₂), 3.16 (s, 3H, OSO₂CH₃), 2.82 (t, 2H, 6.5 Hz, OCH₂CH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.6 (C=O), 131.6, 128.3, 128.2 (CH_{Ar}), 122.8 (C_{quatAr}), 84.5, 82.5 (C_{quat}), 65.1 (OCH₂), 36.3 (OSO₂CH₃), 20.1 (OCH₂CH₂); **IR** (neat) 3282, 1757, 1374, 1170, 972, 752 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₁₂H₁₃NNaO₅S [M+Na]⁺: 306.04066; found: 306.04019.

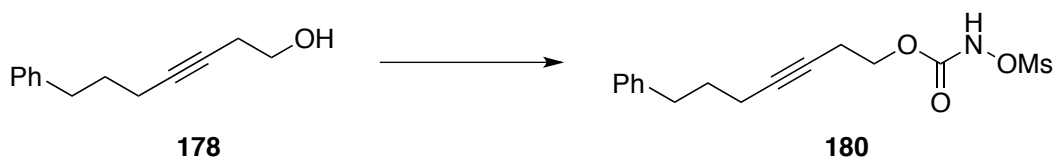


Synthesis of 4-Phenylbutyl *N*-mesyloxycarbamate 172. The title compound was prepared following **General Procedure A** starting from corresponding alcohol **170**.

4-Phenylbutan-1-ol **170** (1.50 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (2.03 g, 12.5 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (100 mL, 0.1 M) at 60 °C for 3.5 hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (1.23 mL, 20.0 mmol, 2.00 equiv) was added at rt. After 20 minutes, 50 mL of a aqueous HCl 1.2 N solution were added as well as 50 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (2 x 30 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. A pale yellow solid was isolated (2.01 g, impure by ¹H NMR).

The impure *N*-hydroxycarbamate (2.01 g, « 9.62 mmol », 1.00 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (0.744 mL, 9.62 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (1.34 mL, 9.62 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et₂O (100 mL, 0.1 M) for 4 hours. Water (100 mL) was added. The aqueous was extracted using Et₂O (2 x 80 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 27 :73 and a white crystalline solid was obtained (1.77 g, 6.16 mmol, **62% yield over 2 steps**).

R_f 0.61 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 82.1-83.7 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.36 (s, 1H, NH), 7.35-7.25 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.25-7.10 (m, 3H, CH_{Ar}), 4.25 (t, 2H, 6.0 Hz, OCH₂), 3.15 (s, 3H, OSO₂CH₃), 2.65 (t, 2H, 7.0 Hz, CH₂Ph), 1.75-1.65 (m, 4H, PhCH₂CH₂ + OCH₂CH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.0 (C=O), 141.6 (C_{quatAr}), 128.3, 128.4, 125.9 (CH_{Ar}), 67.5 (OCH₂), 36.2 (OSO₂CH₃), 35.3 (PhCH₂), 28.0, 27.3 (CH₂); **IR** (neat) 3210, 1733, 1370, 1181, 749 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₈H₂₁N₂O₅S [M+NH₄]⁺: 305.11657; found: 305.1175.



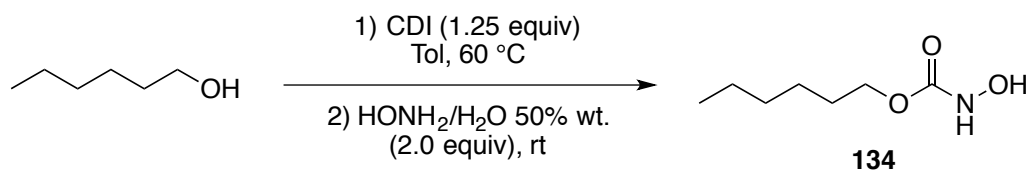
Synthesis of 7-phenylhept-3-yn-1-yl *N*-mesyloxycarbamate 180. The title compound was prepared following **General Procedure A** starting from corresponding alcohol **178**.

7-Phenylhept-3-yn-1-ol **178** (1.68 g, 8.95 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (1.81 g, 11.2 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (90 mL, 0.1 M) at 60 °C for three hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (1.10 mL, 17.9 mmol, 2.00 equiv) was added at rt. After 35 minutes, 50 mL of a aqueous HCl 1.2 N solution were added as well as 50 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (2 x 50 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained pale yellow solid was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 4 : 6 (1.60 g, 6.48 mmol, **72% yield**).

The *N*-hydroxycarbamate (1.59 g, 6.44 mmol, 1.00 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (0.499 mL, 6.44 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (0.895 mL, 6.44 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et₂O (60 mL, 0.1 M) for 2.5 hours. Water (50 mL) was added. The aqueous was extracted using Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 and a white crystalline solid was obtained (1.65 g, 5.06 mmol, 79% yield, **57% yield over 2 steps**).

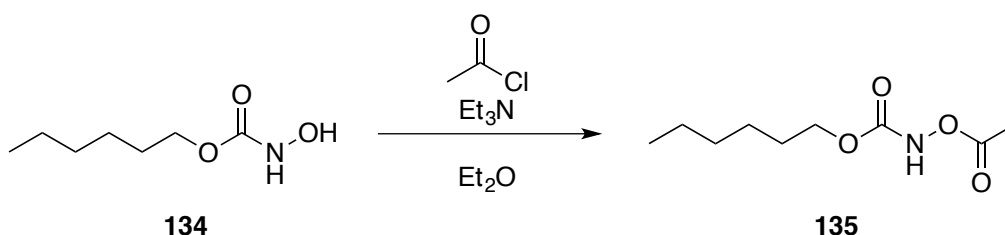
R_f 0.70 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 51.2-52.2 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.34 (s, 1H, NH), 7.35-7.25 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.25-7.15 (m, 3H, CH_{Ar}), 4.31 (t, 2H, 7.0 Hz, OCH₂), 3.17 (s, 3H, OSO₂CH₃), 2.70 (t, 2H, 7.5 Hz, PhCH₂), 2.60-2.55 (m, 2H, OCH₂CH₂), 2.20-2.10 (m, 2H, PhCH₂CH₂CH₂), 1.85-1.75 (qn, 2H, 7.0 Hz, PhCH₂CH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.6 (C=O), 141.5, (C_{quatAr}), 128.4, 128.3, 125.9 (CH_{Ar}), 82.2, 75.2 (C_{quat}), 65.6 (OCH₂), 36.3 (OSO₂CH₃), 34.7 (PhCH₂), 30.3 (OCH₂CH₂), 19.4, 18.0 (CH₂); **IR** (neat) 3184, 1735, 1370, 1253, 1176, 967 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₁₅H₂₃N₂O₅S [M+NH₄]⁺: 343.13222 ; found: 343.13329.

Synthesis of differently *N*-substituted carbamates



Synthesis of hexyl *N*-hydroxycarbamate 134. The title compound was synthesized starting from commercial *n*-hexanol and used in other derivatization reactions. For that reason, it was not characterized.

Hexan-1-ol (4.09 g, 40.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (8.11 g, 50.0 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (300 mL, 0.13 M) at 60 °C for 3 hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (4.90 mL, 80.0 mmol, 2.00 equiv) was added at rt. After 30 minutes, 100 mL of a aqueous HCl 1.2 N solution were added as well as 100 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (2 x 100 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. An impure white solid was obtained and was then triturated in hexanes yielding a white solid (3.83 g, 23.8 mmol, **59% yield**).

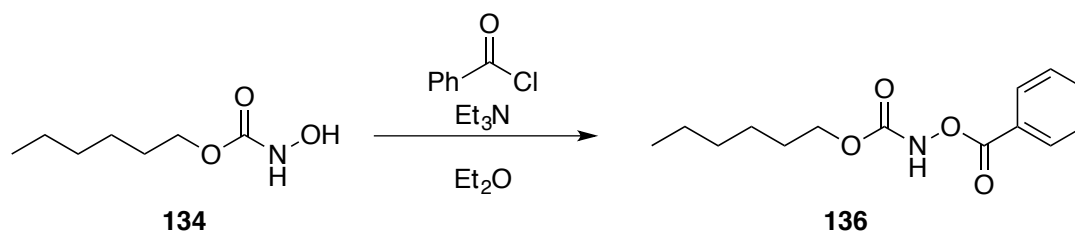


Synthesis of hexyl *N*-acetoxycarbamate 135. The title compound was prepared starting from synthesized *N*-hydroxycarbamate **134**.

In a flame-dried 100 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, hexyl *N*-hydroxycarbamate **134** (0.806 g, 5.00 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous ether (50 mL, 0.1 M), under an argon atmosphere. At 0 °C, acetyl chloride (0.357 mL, 5.00 mmol, 1.00

equiv) was added followed by triethylamine (0.695 mL, 5.00 mmol, 1.00 equiv) dropwise. A white precipitate appeared upon addition and the white suspension was stirred at room temperature for 15 hours. Water (50 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted using ether (3 x 40 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure. The crude was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8. A colourless oil (0.880 g, 4.33 mmol, **87% yield**) was isolated.

R_f 0.55 (AcOEt/Hexanes 3 : 7); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.08 (s, 1H, NH), 4.18 (t, 2H, 7.0 Hz, OCH₂), 2.21 (s, 3H, OC(O)CH₃), 1.68-1.60 (m, 2H, OCH₂CH₂), 1.39-1.25 (m, 6H, CH₂), 0.88 (t, 3H, 7.0 Hz, CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.8, 156.6 (C=O), 67.0 (OCH₂), 31.3, 28.6, 25.3, 22.5 (CH₂), 18.3 (C(O)CH₃), 13.9 (CH₃); **IR** (neat) 3271, 2957, 2931, 1793, 1734, 1179 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₉H₁₇NNaO₄ [M+Na]⁺: 226.10498; found: 226.10507.

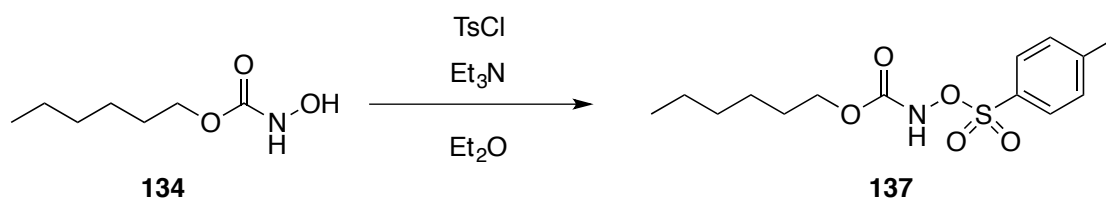


Synthesis of hexyl *N*-benzoyloxycarbamate **136.** The title compound was prepared starting from synthesized *N*-hydroxycarbamate **134**.

In a flame-dried 100 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, *N*-hydroxycarbamate **134** (0.806 g, 5.00 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous ether (50 mL, 0.1 M), under an argon atmosphere. At 0 °C, benzoyl chloride (0.581 mL, 0.703 g, 5.00 mmol, 1.00 equiv) was added followed by triethylamine (0.695 mL, 5.00 mmol, 1.00 equiv) dropwise. A white precipitate appeared upon addition and the white suspension was stirred at room temperature for 15 hours. Water (50 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted using ether (3 x 40 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and solvent was removed under reduced

pressure. The crude was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 15 : 85 then 2 : 8 yielding a colourless oil (1.193 g, 4.50 mmol, **90% yield**).

R_f 0.62 (AcOEt/Hexanes 3 : 7); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.33 (s, 1H, NH), 8.10 (d, 2H, 7.5 Hz, *H_{Ar}*), 7.63 (t, 1H, 7.5 Hz, *H_{Ar}*), 7.49 (t, 2H, 7.5 Hz, *H_{Ar}*), 4.22 (t, 2H, 7.0 Hz, OCH₂), 1.71-1.62 (m, 2H, OCH₂CH₂), 1.39-1.25 (m, 6H, CH₂), 0.87 (t, 3H, 7.0 Hz, CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.9, 156.8 (C=O), 134.2, 129.9, 128.7 (CH_{Ar}), 126.7 (C_{quatAr}), 67.1 (OCH₂), 31.3, 28.6, 25.3, 22.5 (CH₂), 13.9 (CH₃); **IR** (neat) 3272, 2957, 2930, 1734, 1227, 1106 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₁₄H₁₉NNaO₄ [M+Na]⁺: 288.12063; found: 288.12157.

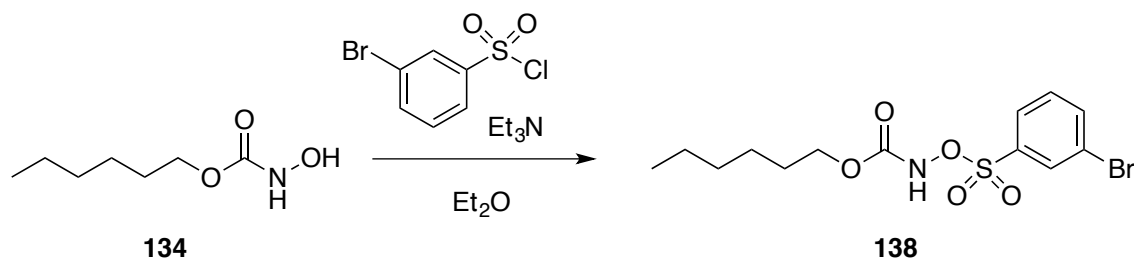


Synthesis of hexyl N-tosyloxycarbamate 137. The title compound was prepared starting from N-hydroxycarbamate **134** following a reported procedure.³⁴

In a flame-dried 250 mL round-bottom flask, N-hydroxycarbamate **134** (0.403 g, 2.50 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous ether (25 mL, 0.1 M). At 0 °C, the sulfonyl chloride (0.477 g, 2.50 mmol, 1.00 equiv) was added followed by triethylamine (0.348 mL, 0.253 g, 2.50 mmol, 1.00 equiv) dropwise. A white precipitate appeared upon addition and the white heterogeneous mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Water (25 mL) was added and the two layers were separated. The aqueous was extracted using diethyl ether (2 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure. The crude was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 yielding a white crystalline solid (0.636 g, 2.02 mmol, **81% yield**).

R_f 0.26 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); **mp** 57-59 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.87 (d, 2H, 8.5 Hz, *H_{Ar}*), 7.79 (s, 1H, NH), 7.36 (d, 2H, 8.5 Hz, *H_{Ar}*), 4.01 (t, 2H, 7.0 Hz, OCH₂), 2.46 (ArCH₃), 1.60-1.40 (m, 2H, OCH₂CH₂), 1.35-1.15 (m, 6H, CH₂), 0.88 (t, 3H, 7.0 Hz,

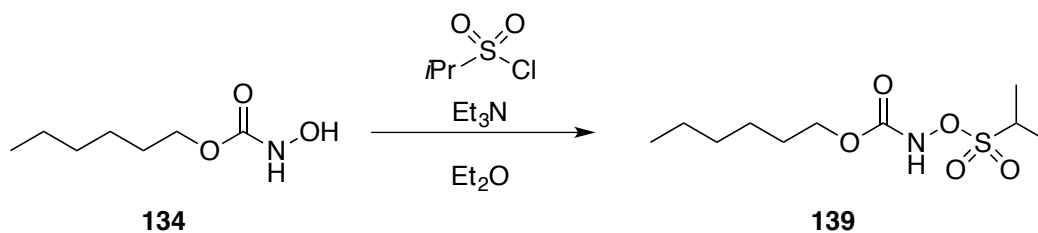
CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 155.5 (C=O), 146.1, 130.4 (C_{quatAr}), 129.7, 129.6 (CH_{Ar}), 67.3 (OCH₂), 31.3, 28.4, 25.1, 22.4 (CH₂), 21.8 (ArCH₃), 13.9 (CH₃).



Synthesis of hexyl N-(((3-bromophenyl)sulfonyl)oxy)carbamate 138. The title compound was prepared starting from N-hydroxycarbamate **134**.

In a flame-dried 250 mL round-bottom flask, N-hydroxycarbamate **134** (0.403 g, 2.50 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous ether (25 mL, 0.1 M). At 0 °C, the sulfonyl chloride (0.269 mL, 0.477 g, 2.50 mmol, 1.00 equiv) was added followed by triethylamine (0.348 mL, 0.253 g, 2.50 mmol, 1.00 equiv) dropwise. A white precipitate appeared upon addition and the white heterogeneous mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Water (50 mL) was added and the two layers were separated. The aqueous was extracted using diethyl ether (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and solvent was removed under reduced pressure. The crude was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 15 : 85 then 2 : 8 yielding a pale yellow oil (0.800 g, 2.10 mmol, **84% yield**).

R_f 0.38 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.13 (t, 1H, 1.5 Hz, H_{Ar}), 7.93 (s, 1H, NH), 7.99-7.94 (m, 1H, H_{Ar}), 7.87-7.83 (m, 1H, H_{Ar}), 7.45 (t, 1H, 8.0 Hz, H_{Ar}), 4.03 (t, 2H, 7.0 Hz, OCH₂), 1.60-1.45 (m, 2H, OCH₂CH₂), 1.30-1.20 (m, 6H, CH₂), 0.88 (t, 3H, 7.0 Hz, CH₃); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 155.5 (C=O), 137.8 (CH_{Ar}), 135.2 (C_{quatAr}), 130.5, 132.2, 128.1 (CH_{Ar}), 122.9 (C_{quatAr}), 67.6 (OCH₂), 31.2, 28.4, 25.1, 22.4 (CH₂), 13.9 (CH₃); IR (neat) 3251, 2957, 2930, 1740, 1385, 1188 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calc. for $C_{13}H_{18}BrNNaO_5S$ [$M+Na$]⁺: 401.99813; found: 401.99974.



Synthesis of hexyl *N*-((isopropylsulfonyl)oxy)carbamate **139.** The title compound was prepared starting from synthesized *N*-hydroxycarbamate **134**.

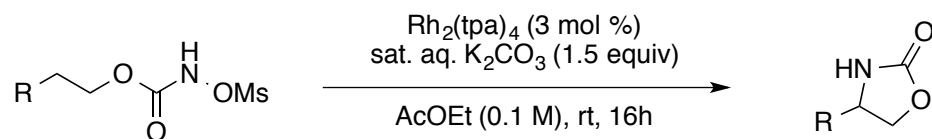
In a flame-dried 250 mL round-bottom flask, *N*-hydroxycarbamate **134** (0.403 g, 2.50 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous ether (25 mL, 0.1 M). At 0 °C, the sulfonyl chloride (0.280 mL, 0.357 g, 2.50 mmol, 1.00 equiv) was added followed by triethylamine (0.348 mL, 0.253 g, 2.50 mmol, 1.00 equiv) dropwise. The homogeneous mixture was stirred at room temperature for 24 hours.

Water (30 mL) was added and the two layers were separated. The aqueous was extracted using ether (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 15 : 85 then 2 : 8 yielding a pale yellow oil (0.406 g, 1.52 mmol, **61% yield**).

R_f 0.28 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.33 (s, 1H, NH), 8.10 (s, 1H, NH), 4.21 (t, 2H, 7.0 Hz, OCH₂), 3.70-3.57 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.72-1.61 (m, 2H, OCH₂CH₂), 1.52 (d, 6H, 7.0 Hz, CH(CH₃)₂), 1.39-1.25 (m, 6H, CH₂), 0.89 (t, 3H, 7.0 Hz, CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.0 (C=O), 67.6 (OCH₂), 51.6 (SO₂CH), 31.3, 28.5, 25.2, 22.4 (CH₂), 16.5 (CH(CH₃)₂), 13.9 (CH₃); **IR** (neat) 3273, 2957, 2932, 1742, 1363, 1181, 749 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₁₀H₂₁NNaO₅ [M+Na]⁺: 290.10326; found: 290.10435.

Synthesis and characterization of oxazolidinones

General Procedure C



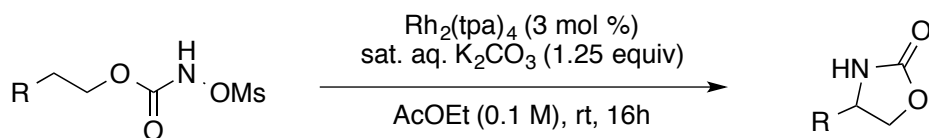
For each substrate, the insertion reaction was run twice, on 0.5 mmol and 1.0 mmol scales.

In a 15 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, the *N*-mesyloxycarbamate (1.0 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in non-anhydrous AcOEt (10.0 mL, 0.1 M). $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (40.7 mg, 3.00 mol %,) was added followed by a saturated aqueous K_2CO_3 solution (0.187 mL, 1.50 equiv) after complete dissolution of the rhodium dimer. The turquoise heterogeneous mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6).

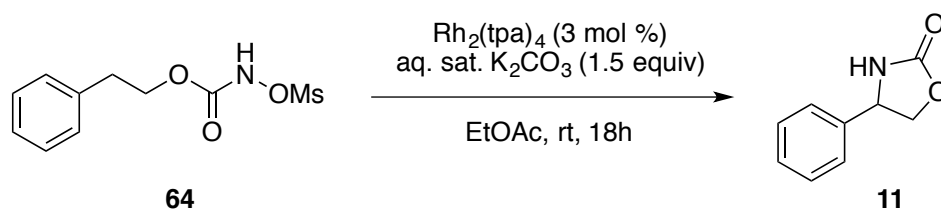
The crude mixture was filtered through celite, the cake being thoroughly washed with AcOEt. Solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

Most of the oxazolidinones were isolated as crystalline white solids.

General Procedure D



Same procedure as General Procedure C except that 1.25 equiv of saturated aqueous K_2CO_3 solution was added instead of 1.5 equiv.

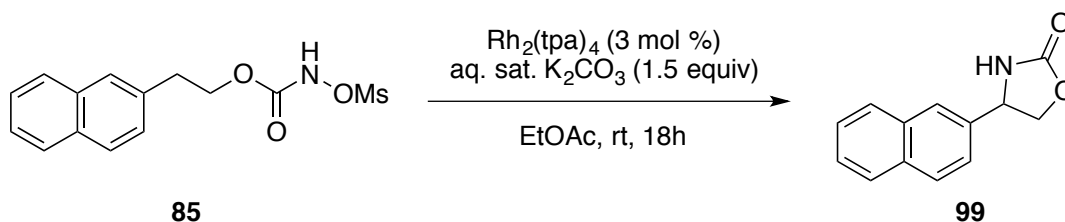


Synthesis of 4-phenyloxazolidin-2-one 11. The title compound was prepared following **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **64**.

Reaction was carried out on 0.5 mmol (89% yield) and 1.0 mmol scale (83% yield).

Procedure for 0.5 mmol scale: *N*-mesyloxycarbamate **64** (0.130 g, 0.5 mmol, 1.00 equiv) was reacted with $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (0.021 g, 0.015 mmol, 3.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K_2CO_3 (0.093 mL, 0.75 mmol, 1.5 equiv) in AcOEt (5 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (0.072 g, 0.44 mmol, **89% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

R_f 0.17 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 134.6-136.3 °C (lit. 135-136 °C)³⁴; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.50-7.30 (m, 5 H, H_{Ar}), 5.73 (br s, 1H, NH), 4.96 (dd, 1H, 8.0 Hz, 7.5 Hz, NCH), 4.74 (t, 1H, 9.0 Hz, OCH_2), 4.19 (dd, 1H, 9.0 Hz, 7.0 Hz, OCH_2); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.5 (C=O), 139.4 (C_{quatAr}), 129.2, 128.9, 126.0 (CH_{Ar}), 75.5 (OCH_2), 56.4 (NCH).



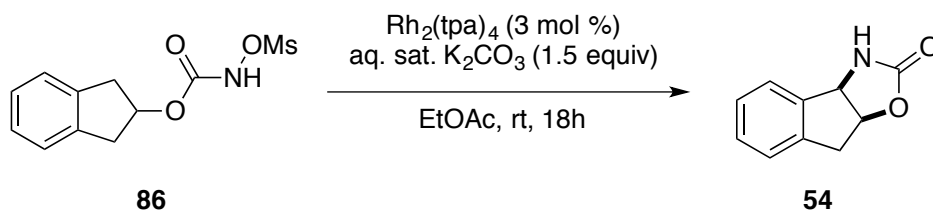
Synthesis of 4-(naphthalen-2-yl)oxazolidin-2-one 99. The title compound was prepared following **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **85**.

Reaction was carried out on 0.5 mmol (85% yield) and 1.0 mmol scale (84% yield).

Procedure for 1.0 mmol scale: *N*-mesyloxycarbamate **85** (0.309 g, 1.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (0.042 g, 0.03 mmol, 3 mol %) and an aqueous saturated solution of K_2CO_3 (0.187 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv) in AcOEt (10 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired

oxazolidinone (0.180 g, 0.84 mmol, **84% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

R_f 0.16 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 153.4 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.95-7.80 (m, 3H, *H_{Ar}*), 7.76 (s, 1H, *H_{Ar}*), 7.55-7.45 (m, 2H, *H_{Ar}*), 7.43 (dd, 1H, 8.8 Hz, 2.0 Hz, *H_{Ar}*), 6.20 (br s, 1H, *NH*), 5.09 (t, 1H, 7.6 Hz, *NCH*), 4.77 (t, 1H, 8.8 Hz, *OCH₂*), 4.24 (dd, 1H, 8.8 Hz, 6.8 Hz, *CH₂*); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.9 (*C=O*), 136.8, 133.5, 133.3 (*C_{quatAr}*), 128.0, 127.9, 126.9, 126.7, 125.5, 123.3 (*CH_{Ar}*), 72.5 (*CH₂*), 56.6 (*CH*).

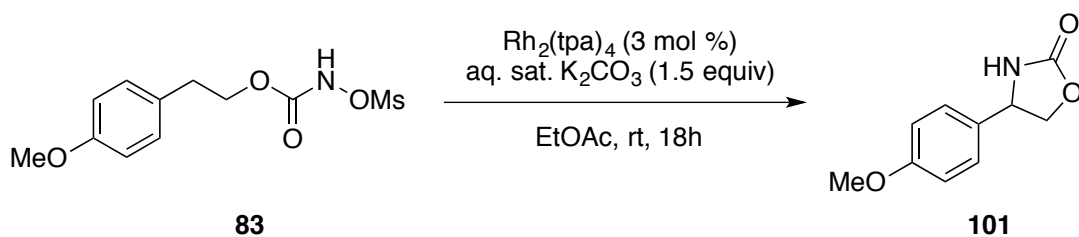


Synthesis of *cis*-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-2-one **54.** The title compound was prepared following **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **86**.

Reaction was carried out on 0.5 mmol (83% yield) and 1.0 mmol scale (86% yield).

Procedure for 1.0 mmol scale: *N*-mesyloxycarbamate **86** (0.271 g, 1.00 mmol, 1.00 equiv) was reacted with Rh₂(tpa)₄ (0.042 g, 0.030 mmol, 3.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K₂CO₃ (0.187 mL, 1.50 mmol, 1.50 equiv) in AcOEt (10 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (0.150 g, 0.86 mmol, **86% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

R_f 0.14 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 157.8 °C (lit. 160-162 °C)³⁴; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.20 (m, 4H, *H_{Ar}*), 7.09 (br s, 1H, *NH*), 5.50-5.35 (m, 1H, *OCH*), 5.18 (d, 1H, 7.2 Hz, *NCH*), 3.50-3.30 (m, 2H, *OCHCH₂*); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.0 (*C=O*), 140.4, 139.8 (*C_{quatAr}*), 129.5, 128.0, 125.6, 125.0 (*CH_{Ar}*), 80.7 (*NCH*), 61.4 (*OCH*), 38.9 (*CH₂*).

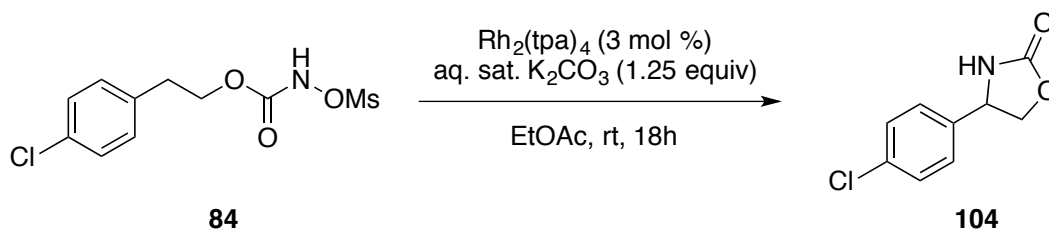


Synthesis of 4-(4-methoxyphenyl)oxazolidin-2-one 101. The title compound was prepared following **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **83**.

Reaction was carried out on 0.25 mmol (79% yield) and 1.0 mmol scale (79% yield).

Procedure for 1.0 mmol scale: *N*-mesyloxycarbamate **83** (0.289 g, 1.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (0.042 g, 0.030 mmol, 3.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K_2CO_3 (0.187 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv) in AcOEt (10 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (0.153 g, 0.79 mmol, **79% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

R_f 0.16 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 111.0 °C (lit. 111 °C)²³⁴; **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.26 (d, 2H, 8.5 Hz, H_{Ar}), 6.92 (d, 2H, 8.5 Hz, H_{Ar}), 5.65 (br s, 1H, NH), 4.90 (t, 1H, 8.0 Hz, NCH), 4.70 (t, 1H, 9.0 Hz, OCH_2), 4.16 (dd, 1H, 9.0 Hz, 7.5 Hz, OCH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3); **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.0 ($C=O$), 131.5 (C_{quatAr}), 127.5, 114.6 (CH_{Ar}), 72.8 (CH_2), 56.0 (OCH_3), 55.5 (CH).



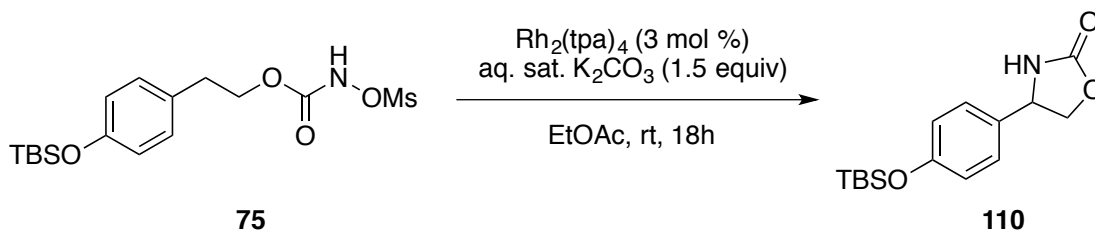
Synthesis of 4-(4-chlorophenyl)oxazolidin-2-one 104. The title compound was prepared following **General Procedure D** starting from *N*-mesyloxycarbamate **84**.

Reaction was carried out on 0.25 mmol and 0.5 mmol scale.

²³⁴ Huth, A. ; Neubauer, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, *1*, 56.

Procedure for 0.5 mmol scale: *N*-mesyloxycarbamate **84** (0.147 g, 0.5 mmol, 1.00 equiv) was reacted with $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (0.021 g, 0.015 mmol, 3.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K_2CO_3 (0.078 mL, 0.63 mmol, 1.25 equiv) in AcOEt (5 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (0.072 g, 0.36 mmol, **73% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

R_f 0.13 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 110.2-111.3 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37 (d, 2H, 8.5 Hz, H_{Ar}), 7.28 (d, 2H, 8.5 Hz, H_{Ar}), 6.17 (br s, 1H, NH), 4.94 (t, 1H, 8.0 Hz, NCH), 4.72 (t, 1H, 9.0 Hz, OCH_2), 4.14 (dd, 1H, 9.0 Hz, 7.0 Hz, OCH_2); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.6 (C=O), 138.0, 134.7 (C_{quatAr}), 129.4, 127.4 (CH_{Ar}), 72.3 (CH), 55.8 (CH_2).

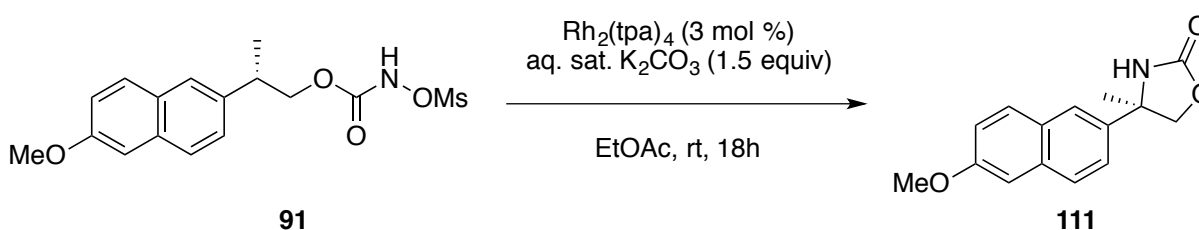


Synthesis 4-(4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)oxazolidin-2-one 110. The title compound was prepared following **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **75**.

Reaction was carried out on 0.5 mmol and 1.0 mmol scale.

Procedure for 1.0 mmol scale: *N*-mesyloxycarbamate **75** (0.390 g, 1.00 mmol, 1.00 equiv) was reacted with $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (0.041 g, 0.030 mmol, 3.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K_2CO_3 (0.187 mL, 1.50 mmol, 1.50 equiv) in AcOEt (10 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (0.200 g, 0.68 mmol, **68% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

R_f 0.21 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 110.8-112.2 °C (lit. 110-112 °C)²³⁵; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.20 (d, 2H, 8.5 Hz, *H_{Ar}*), 6.85 (d, 2H, 9.0 Hz, *H_{Ar}*), 5.52 (br s, 1H, *NH*), 4.89 (t, 1H, 8.0 Hz, *NCH*), 4.70 (t, 1H, 8.5 Hz, *OCH₂*), 4.17 (dd, 1H, 8.5Hz, 7.0 Hz, *OCH₂*), 0.98 (s, 9H *OSiC(CH₃)₃*), 0.20 (s, 6H, *OSi(CH₃)₂*); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.4 (*C=O*), 156.2, 138.9 (*C_{quatAr}*), 127.3, 120.7 (*CH_{Ar}*), 72.7 (*OCH₂*), 56.0 (*NCH*), 25.6 (*OSiC(CH₃)₃*), 18.2 (*OSiC(CH₃)₃*), -4.4 (*OSi(CH₃)₂*).



Synthesis of (-)-4-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-4-methyloxazolidin-2-one 111. The title compound was prepared following **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **91**.

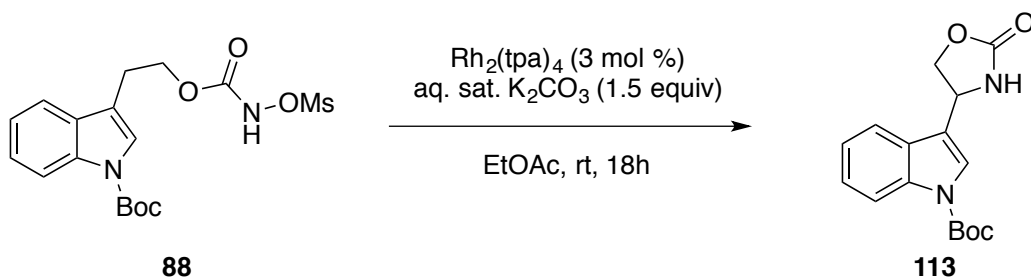
Using $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ as catalyst, reaction was carried out on 0.25 mmol (92% yield) and 0.5 mmol scales (87% yield).

Procedure for 0.5 mmol scale: *N*-mesyloxycarbamate **91** (0.177 g, 0.50 mmol, 1.0 equiv) was reacted with $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (0.021 g, 0.015 mmol, 3.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K_2CO_3 (0.093 mL, 0.75 mmol, 1.5 equiv) in AcOEt (5 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (0.112 g, 0.435 mmol, **87% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

R_f 0.15 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 99% *ee* (-)-compound : 181-184 °C, racemic mixture : 148-150 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.80-7.71 (m, 3H, *H_{Ar}*), 7.44 (dd, 1H, 8.5 Hz, 2.0 Hz, *H_{Ar}*), 7.19 (dd, 1H, 9.0 Hz, 2.5 Hz, *H_{Ar}*), 7.13 (d, 1H, 2.5 Hz, *H_{Ar}*), 5.65 (s, 1H, *NH*), 4.42 (s, 2H, *OCH₂*), 3.93 (s, 3H, *ArOCH₃*), 1.85 (s, 3H, *NCCH₃*); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158.7 (*C=O*), 158.2, 138.1, 133.9 (*C_{quatAr}*), 129.6 (*CH_{Ar}*), 128.4 (*C_{quatAr}*),

²³⁵ Chavda, S.; Coulbeck, E.; Dingjan, M.; Eames, J.; Flinn, A.; Northen, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1536.

128.0, 123.4, 123.2, 119.6, 105.5 (CH_{Ar}), 78.2 (OCH_2), 60.2 ($NCCH_2$), 55.3 ($ArOCH_3$), 27.3 ($NCCH_3$); **IR** (neat) 3229, 1756, 1366, 1165, 1037, 1027 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc. for $C_{15}H_{16}NO_3$ $[M+H]^+$: 258.11247; found: 258.1131; $[\alpha]_D^{20} = -36.0^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$); **Enantiomeric excess** was determined by chiral HPLC analysis: **99% ee**, Chiracel[®] OD, 1.00 mL/min, 90 : 10 Hexanes/*i*-PrOH, 210 nm, t_R (minor) = 25.05 min, t_R (major) = 31.34 min.

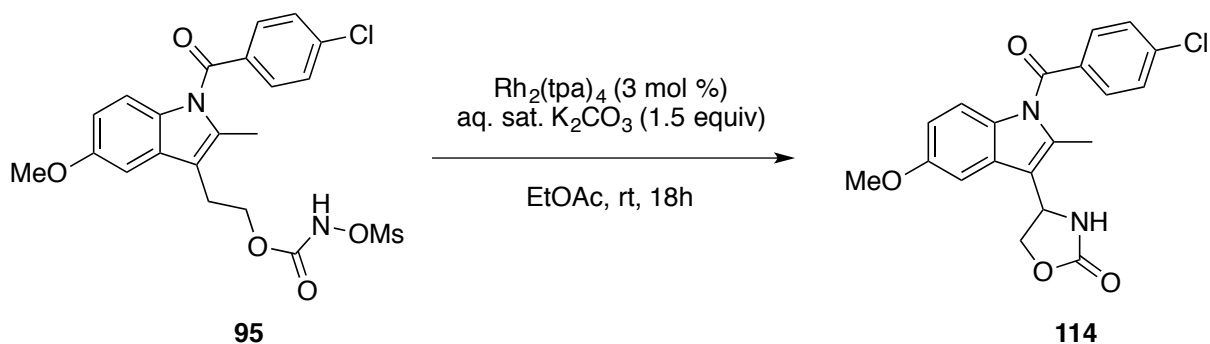


Synthesis of 4-(1-*tert*-butoxycarbonyl-1*H*-indol-3-yl)-oxazolidin-2-one 113. The title compound was prepared following **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **88**.

Reaction was carried out on 0.5 mmol (79% yield) and 1.0 mmol scale (73% yield).

Procedure for 1.0 mmol scale : *N*-mesyloxycarbamate **88** (0.398 g, 1.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with $Rh_2(tpa)_4$ (0.042 g, 0.03 mmol, 3.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K_2CO_3 (0.187 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv) in AcOEt (10 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (0.222 g, 0.73 mmol, **73% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

R_f 0.25 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 51.0-53.0 °C ; **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.16 (d, 1H, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.60(s, 1H, H_{Ar}), 7.51 (d, 1H, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.36-7.30 (m, 1H, H_{Ar}), 7.27-7.18 (m, 1H, H_{Ar}), 6.73 (s, 1H, NH), 5.16 (dd, 1H, 8.4 Hz, 6.8 Hz, NCH), 4.71 (t, 1H, 8.4 Hz, OCH_2), 4.36 (dd, 1H, 8.4 Hz, 6.0 Hz, OCH_2), 1.66 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); **¹³C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 159.8, 149.2 ($C=O$), 136.0, 127.2 (C_{quatAr}), 124.9, 123.6, 122.9, 118.8 (CH_{Ar}), 118.7 (C_{quatAr}), 115.5 (CH_{Ar}), 84.1 ($C(CH_3)_3$), 70.3 (OCH_2), 49.5 (NCH), 28.0 ($C(CH_3)_3$); **IR** (neat) 3261, 2978, 1728, 1366, 1151, 744 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc. for $C_{16}H_{19}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 303.13393; found: 303.13482.



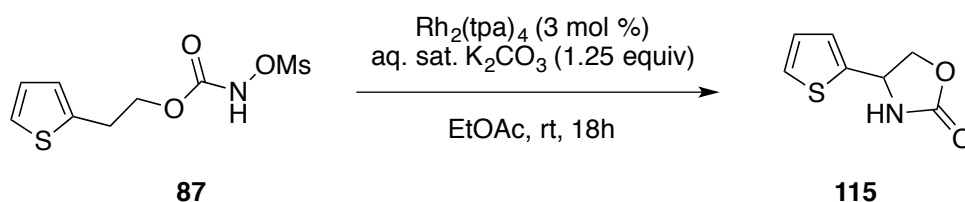
Synthesis of 4-(1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)oxazolidin-2-one 114. The title compound was prepared following **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **95**.

Reaction was carried out on 0.1 mmol (48% yield) and 0.2 mmol scale (51% yield).

Procedure for 0.2 mmol scale : *N*-mesyloxycarbamate **95** (96.2 mg, 0.20 mmol, 1.00 equiv) was reacted with $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (8.1 mg, 0.006 mmol, 3.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K_2CO_3 (0.037 mL, 0.30 mmol, 1.5 equiv) in AcOEt (2.0 mL, 0.1 M) for 18 hours.

The desired oxazolidinone (39 mg, 0.10 mmol, **51% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6 and finally 8 : 2.

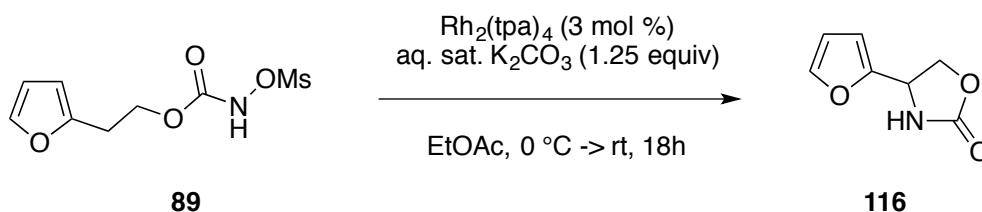
R_f 0.25 (AcOEt/Hexanes 6 : 4); **mp** 156-158 °C ; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.67 (d, 2H, 8.5 Hz, H_{Ar}), 7.49 (d, 2H, 8.5 Hz, H_{Ar}), 7.09 (d, 1H, 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.79 (d, 1H, 9.0 Hz, H_{Ar}), 6.70 (dd, 1H, 9.5 Hz, 2.5 Hz, H_{Ar}), 5.32-5.25 (m, 1H, NCH), 5.18 (s, 1H, NH), 4.76 (t, 1H, 9.0 Hz, OCH_2), 4.54 (dd, 1H, 8.5 Hz, 7.0 Hz, OCH_2), 3.82 (s, 3H, ArOCH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.8, 158.9 (C=O), 156.0, 140.0, 136.2, 133.2 (C_{quatAr}), 131.4 (CH_{Ar}), 131.2 (C_{quatAr}), 129.3 (CH_{Ar}), 127.4, 115.2 (C_{quatAr}), 115.1, 112.4, 101.4 (CH_{Ar}), 69.4 (OCH_2), 55.7 (ArOCH_3), 48.8 (NCH), 12.9 (CH_3) ; **IR** (neat) 1733, 1678, 1595, 1321, 1214, 1085 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 385.09496; found: 385.09626.



Synthesis of 4-(thiophen-2-yl)oxazolidin-2-one 115. The title compound was prepared following **General Procedure D** starting from *N*-mesyloxycarbamate **87**.

N-mesyloxycarbamate **87** (0.133 g, 0.5 mmol, 1.00 equiv) was reacted with $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (0.021 g, 0.015 mmol, 3.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K_2CO_3 (0.078 mL, 0.63 mmol, 1.25 equiv) in AcOEt (5 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (0.061 g, 0.36 mmol, **72% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

R_f 0.17 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 100.5-101.1 °C (lit. 101.0-101.5 °C, ref: JACS, 2006, 128, (20), 6536-6537); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.31 (dd, 1H, 5.0 Hz, 1.25 Hz, SCH), 7.05 (ddd, 1H, 3.5 Hz, 1.0 Hz, 0.5 Hz, SCHCHCH), 6.99 (dd, 1H, 5.0 Hz, 3.5 Hz, SCHCH), 5.24 (t, 1H, 7.5 Hz, NCH), 4.71 (t, 1H, 8.5 Hz, OCH_2), 4.28 (dd, 1H, 9.0 Hz, 7.0 Hz, OCH_2); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.0 (C=O), 142.9 (C_{quatAr}), 127.2, 126.0, 125.4 (CH_{Ar}), 72.6 (OCH_2), 52.3 (NCH).

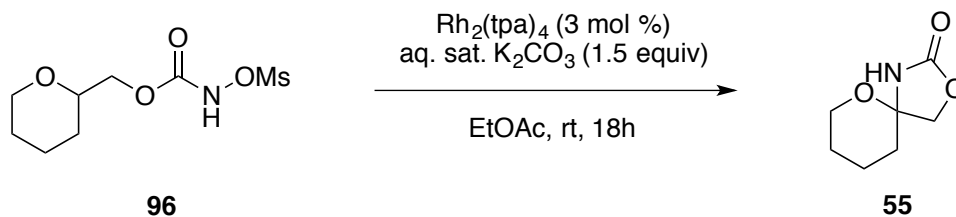


Synthesis of 4-(furan-2-yl)oxazolidin-2-one 116. The title compound was prepared starting from *N*-mesyloxycarbamate **89**.

In a 15 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, the *N*-mesyloxycarbamate **89** (62.3 mg, 0.25 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in AcOEt (2.5 mL, 0.1 M). $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (10.4 mg, 0.0075 mmol, 3.0 mol %) was added and after it had completely dissolved, at 0 °C, an aqueous saturated solution of K_2CO_3 (0.039 mL, 0.31 mmol, 1.25 equiv) was added dropwise. The heterogeneous green mixture was stirred for 2 hours at 0°C and overnight at room

temperature. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6). The heterogeneous mixture was filtered through celite and the cake was thoroughly washed using AcOEt. Solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6, then pure AcOEt. The oxazolidinone was isolated as a white crystalline solid (11 mg, 0.072 mmol, **29% yield**).

R_f 0.17 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 93.0-95.0 °C (lit. 99-100 °C)²³⁶; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.43 (dd, 1H, 2.0 Hz, 1.0 Hz, OCH), 6.37 (dd, 1H, 3.5 Hz, 2.0 Hz, OCHCH), 6.35 (d, 1H, 3.5 Hz, OCHCHCH), 5.30 (br s, 1H, NH), 4.99 (dd, 1H, 8.5 Hz, 6.0 Hz, NCH), 4.66 (dd, 8.5 Hz, 8.5 Hz, OCH₂), 4.46 (dd, 1H, 8.5 Hz, 6.0 Hz, OCH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 151.4 (OC_{quat}), 143.4 (OCH), 110.6, 107.8 (OCHCH and OCHCHCH), 69.1 (OCH₂), 49.9 (NCH); **HRMS** (ESI) calc. for C₇H₈NO₃ [M+H]⁺: 154.04987; found: 154.04994.



Synthesis of 3,6-dioxa-1-azaspiro[4.5]decan-2-one 55. The title compound was prepared following **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **96**.

Procedure for 1.0 mmol of substrate:

N-mesyloxycarbamate **96** (0.253 g, 1.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with Rh₂(tpa)₄ (0.042 g, 0.03 mmol, 3.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K₂CO₃ (0.187 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv) in AcOEt (10 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (0.147 g, 0.93 mmol, **93% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 1 : 1 then 6 : 4.

²³⁶ Chakraborty, T. K.; Ghosh, S.; Dutta, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5085.

Procedure for 8.0 mmol of substrate:

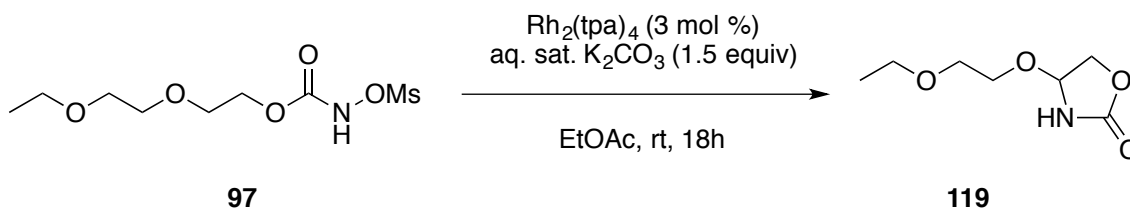
N-mesyloxycarbamate **96** (2.026 g, 8.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with Rh₂(tpa)₄ (0.111 g, 0.08 mmol, 1.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K₂CO₃ (1.49 mL, 12.0 mmol, 1.5 equiv) in AcOEt (40 mL, 0.2 M) for 48 hours. The desired oxazolidinone (1.135 g, 7.22 mmol, **90% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 1 : 1 then 6 : 4.

Procedure including the recycling of the catalyst:

N-mesyloxycarbamate **96** (0.253 g, 1.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with Rh₂(tpa)₄ (0.042 g, 0.03 mmol, 3.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K₂CO₃ (0.187 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv) in AcOEt (10 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (0.127 g, 0.81 mmol, **81% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 1 : 1 then 6 : 4. The undegraded catalyst (0.039 g, 0.028 mmol, 95% yield) was recovered as the first fractions of the chromatography purification. This material was used as the catalyst for another insertion reaction, whose procedure follows:

N-mesyloxycarbamate **96** (0.243 g, .96 mmol, 1.00 equiv) was reacted with Rh₂(tpa)₄ (0.039 g, 0.029 mmol, 3.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K₂CO₃ (0.179 mL, 1.44 mmol, 1.5 equiv) in AcOEt (9.6 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (0.129 g, 0.82 mmol, **86% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 1 : 1 then 6 : 4

R_f 0.12 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 113.0-114.0 °C ; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.48 (br s, 1H, *NH*), 4.30 (d, 1H, 9.2 Hz, C(O)OCH₂), 4.10 (d, 1H, 9.2 Hz, C(O)OCH₂), 3.80-3.70 (m, 2H, OCH₂), 1.90-1.75 (m, 4H, CH₂), 1.75-1.55 (m, 2H, CH₂); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.5 (C=O), 87.1 (C_{quat}), 76.1 (C(O)CH₂), 63.0 (OCH₂), 33.5, 24.5, 20.0 (CH₂).

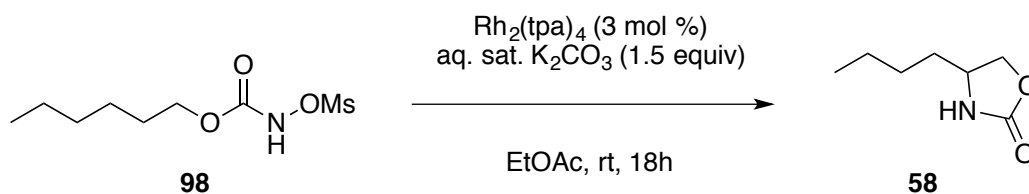


Synthesis of 4-(2-ethoxyethoxy)oxazolidin-2-one 119. The title compound was prepared following **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **97**.

Reaction was carried out on 0.25 mmol (50% yield) and 0.5 mmol scale (45% yield).

Procedure for 0.5 mmol scale: *N*-mesyloxycarbamate **97** (0.136 g, 0.50 mmol, 1.0 equiv) was reacted with $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (21 mg, 0.015 mmol, 3.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K_2CO_3 (0.093 mL, 0.75 mmol, 1.5 equiv) in AcOEt (5.0 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (39 mg, 0.23 mmol, **45% yield**) was obtained as a colourless oil after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 4 : 6 then 6 : 4 and finally 1 : 0.

R_f 0.21 (AcOEt/Hexanes 6 : 4); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.00 (br s, 1H, NH), 5.14-5.09 (m, 1H, NCH), 4.45 (dd, 1H, 10.0 Hz, 6.0 Hz, OCH_2), 4.27 (dd, 1H, 9.5 Hz, 1.5 Hz, OCH_2), 3.78-3.72 (m, 1H, NCHOCH_2), 3.69-3.56 (m, 2H, OCH_2), 3.67-3.48 (m, 3H, OCH_2), 1.23 (t, 3H, 7.0 Hz, OCH_2CH_3); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.8 (C=O), 84.4 (NCH), 71.5, 70.3, 68.4, 66.8 (OCH_2), 15.0 (CH_3); **IR** (neat) 3281, 1748, 1099 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc. for $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 176.09173; found: 176.09211.



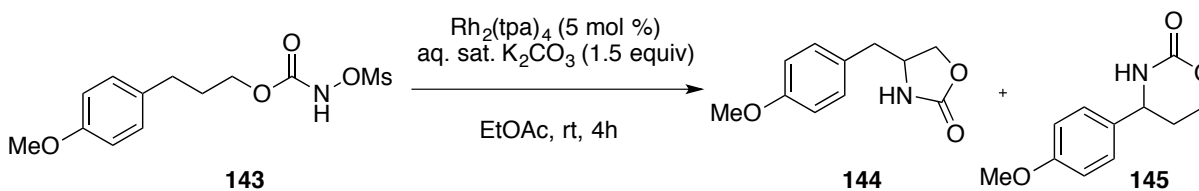
Synthesis of 4-butyloxazolidin-2-one 58. The title compound was prepared following **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **98**.

Reaction was carried out twice on a 0.5 mmol scale (60% yield each time).

N-mesyloxycarbamate **98** (0.120 g, 0.5 mmol, 1.00 equiv) was reacted with $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (0.021 g, 0.015 mmol, 3.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K_2CO_3 (0.093 mL, 0.75 mmol,

1.5 equiv) in AcOEt (5.0 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (0.043 g, 0.30 mmol, **60% yield**) was obtained as a colourless oil after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

R_f 0.16 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.35 (br s, 1H, NH), 4.47 (t, 1H, 8.5 Hz, OCH_2), 4.00 (dd, 1H, 8.5 Hz, 6.0 Hz, OCH_2), 3.90-3.80 (m, 1H, NCH), 1.70-1.45 (m, 2H, NCH CH_2), 1.40-1.30 (m, 4H, CH_2), 0.90 (t, 3H, 7.0 Hz, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.1 ($\text{C}=\text{O}$), 70.3 (OCH_2), 52.6 (NCH), 35.0 (NCH CH_2), 27.3, 22.4 (CH_2), 13.8 (CH_3).



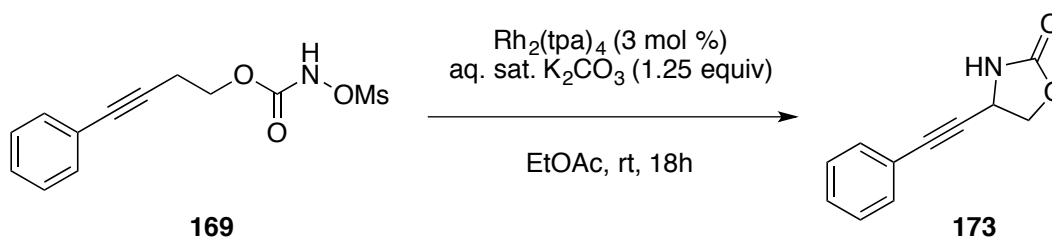
Synthesis of 4-(4-methoxybenzyl)oxazolidin-2-one 144 and 4-(4-methoxyphenyl)-1,3-oxazinan-2-one 145. The reaction was carried out on a 0.5 mmol with two catalysts : $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ and $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$.

Procedure with $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$: N-mesyloxycarbamate **143** (0.146 g, 0.50 mmol, 1.00 equiv) was reacted with $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (0.034 g, 0.025 mmol, 5.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K_2CO_3 (0.093 mL, 0.75 mmol, 1.5 equiv) in AcOEt (5.0 mL, 0.1 M) for 4 hours. The crude was filtered through celite and solvent was evaporated under reduced pressure yielding a green oil. A ratio of ca. 1.0 : 1.6 oxazolidinone/oxazinanone was measured by GC-MS analysis of the crude.

Procedure with $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$: N-mesyloxycarbamate **143** (0.146 g, 0.50 mmol, 1.00 equiv) was reacted with $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (0.036 g, 0.025 mmol, 5.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K_2CO_3 (0.093 mL, 0.75 mmol, 1.5 equiv) in AcOEt (5.0 mL, 0.1 M) for 4 hours. The crude was filtered through celite and solvent was evaporated under reduced pressure yielding a green oil. A ratio of ca. 1.0 : 6.4 oxazolidinone/oxazinanone was measured by GC-MS analysis of the crude.

4-(4-methoxybenzyl)oxazolidin-2-one 144: R_f 0.32 (AcOEt/Hexanes 8 : 2); **mp** 90.6-91.6 °C (lit. 75 °C (*S*)-enantiomer)²³⁷; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.09 (d, 2H, 9.0 Hz, H_{Ar}), 6.86 (d, 2H, 9.0 Hz, H_{Ar}), 5.51 (br s, 1H, *NH*), 4.44 (t, 1H, 8.0 Hz, OCH_2), 4.13 (dd, 1H, 9.0 Hz, 5.5 Hz, OCH_2), 4.06-4.00 (m, 1H, *NCH*), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.81 (d, 2H, 7.0 Hz, PhCH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.2 ($\text{C}=\text{O}$), 158.8 (C_{quatAr}), 130.0 (CH_{Ar}), 127.8 (C_{quatAr}), 114.4 (CH_{Ar}), 69.6 (OCH_2), 55.3 (*NCH*), 53.9 (OCH_3), 40.5 (PhCH_2).

4-(4-methoxyphenyl)-1,3-oxazin-2-one 145: R_f 0.13 (AcOEt/Hexanes 8 : 2); **mp** 146.9-147.9 °C ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.24 (d, 2H, 8.5 Hz, H_{Ar}), 6.91 (d, 2H, 9.0 Hz, H_{Ar}), 5.30 (br s, 1H, *NH*), 4.60 (dd, 1H, 8.5 Hz, 5.0 Hz, *NCH*), 4.32-4.25 (m, 2H, OCH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.30-2.15 (m, 1H, CH_2), 2.05-1.90 (m, 1H, CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.6 ($\text{C}=\text{O}$), 153.7, 133.0 (C_{quatAr}), 127.2, 114.4 (CH_{Ar}), 65.2 (OCH_2), 55.4 (OCH_3), 54.7 (*NCH*), 30.6 (CH_2) ; **IR** (neat) 3227, 1683, 1250, 1076, 815, 768 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NNaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 230.07876; found: 230.07797.

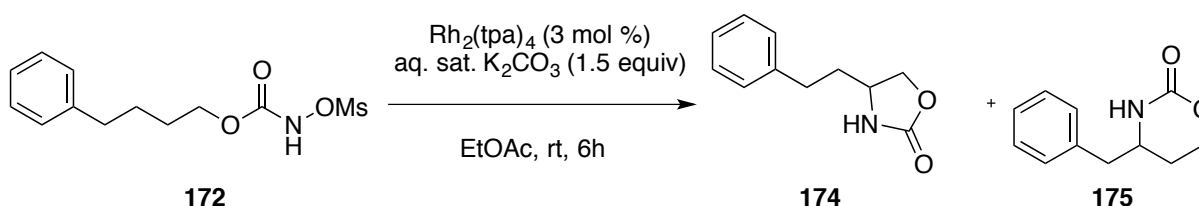


Synthesis of 4-(phenylethynyl)oxazolidin-2-one 173. The title compound was prepared following **General Procedure D** starting from *N*-mesyloxycarbamate **169**.

N-mesyloxycarbamate **169** (0.142 g, 0.50 mmol, 1.00 equiv) was reacted with $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (0.021 g, 0.015 mmol, 3.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K_2CO_3 (0.078 mL, 0.63 mmol, 1.25 equiv) in AcOEt (5 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (0.069 g, 0.37 mmol, **74% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

²³⁷ Tussetschläger, S.; Baro, A.; Laschat, S.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 5590.

R_f 0.24 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 106.1-107.1 °C ; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37-7.24 (m, 2H, *H_{Ar}*), 7.25-7.15 (m, 3H, *H_{Ar}*), 6.15 (br s, 1H, *NH*), 4.74 (dd, 1H, 8.5 Hz, 6.0 Hz, *NCH*), 4.54 (t, 1H, 8.5 Hz, *OCH₂*), 4.35 (dd, 1H, 8.5 Hz, 6.0 Hz, *OCH₂*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.0 (*C=O*), 131.7, 129.0, 128.4 (*CH_{Ar}*), 121.5 (*C_{quatAr}*), 85.5, 85.1 (*C_{quatAlkyne}*), 70.3 (*OCH₂*), 44.3 (*NCH*)); **IR** (neat) 3335, 1730, 1404, 1205, 930, 751, 691 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₁₁H₉NO₂ [M+H]⁺: 188.0706; found: 188.07134.

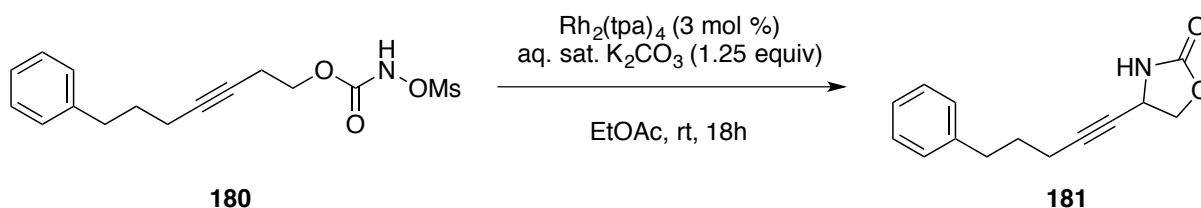


Synthesis of 4-phenethyloxazolidin-2-one 174 and 4-benzyl-1,3-oxazinan-2-one 175. The title compound was prepared following **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **172**.

N-mesyloxycarbamate **172** (0.287 g, 1.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with Rh₂(tpa)₄ (0.042 g, 0.03 mmol, 3.0 mol %) and an aqueous saturated solution of K₂CO₃ (0.187 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv) in AcOEt (10 mL, 0.1 M) for 6 hours. Oxazolidinone (0.068 g, 0.36 mmol, **36% yield**) and oxazinanone (0.008 g, 0.04 mmol, **4% yield**) were obtained as crystalline white solids after flash chromatography eluting with AcOEt/DCM 2 : 8 then 1 : 1.

4-phenethyloxazolidin-2-one 174: **R_f** 0.14 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 65.3-68.3 °C ; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33-7.27 (m, 2H, *H_{Ar}*), 7.25-7.19 (m, 1H, *H_{Ar}*), 7.19-7.14 (m, 2H, *H_{Ar}*), 6.05 (br s, 1H, *NH*), 4.46 (t, 1H, 8.5 Hz, *OCH₂*), 4.01 (dd, 1H, 8.5 Hz, 6.0 Hz, *OCH₂*), 3.91-3.82 (m, 1H, *NCH*), 2.75-2.61 (m, 2H, *NCHCH₂*), 2.00-1.84 (m, 2H, *PhCH₂*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.8 (*C=O*), 140.1 (*C_{quatAr}*), 128.7, 128.3, 126.5 (*CH_{Ar}*), 70.2 (*OCH₂*), 52.1 (*NCH*), 36.9 (*PhCH₂*), 31.7 (*CH₂*); **IR** (neat) 3224, 1744, 1710, 1241, 1033, 698 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₁₁H₁₃NNaO₂ [M+Na]⁺: 214.08385; found: 214.08392.

4-benzyl-1,3-oxazinan-2-one 175: R_f 0.18 (AcOEt/Hexanes 6 : 4); **mp** 140-142 °C ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37-7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30-7.24 (m, 1H, H_{Ar}), 7.21-7.15 (m, 2H, H_{Ar}), 5.21 (br s, 1H, NH), 4.40-4.32 (m, 1H, OCH_2), 4.26-4.18 (m, 1H, OCH_2), 3.76-3.67 (m, 1H, NCH), 2.88 (dd, 1H, 13.5 Hz, 6.0 Hz, PhCH_2), 2.71 (dd, 1H, 13.5 Hz, 8.0 Hz, PhCH_2), 2.08-1.98 (m, 1H, OCH_2CH_2), 1.85-1.74 (m, 1H, OCH_2CH_2) ; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.8 ($\text{C}=\text{O}$), 135.9 (C_{quatAr}), 129.1, 129.0, 127.3 (CH_{Ar}), 65.5 (OCH_2), 52.1 (NCH), 42.8 (PhCH_2), 27.4 (CH_2).

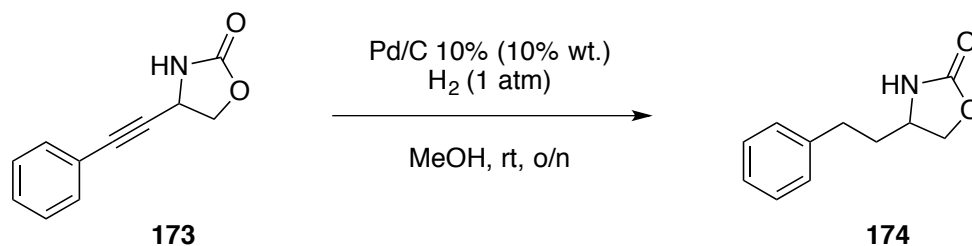


Synthesis of 4-(5-phenylpent-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one 181. The title compound was prepared starting from *N*-mesyloxycarbamate **180**.

In a 15 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, *N*-mesyloxycarbamate **180** (81.3 mg, 0.25 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in AcOEt (2.5 mL, 0.1 M). $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (10.4 mg, 0.0075 mmol, 3 mol %) was added and after it had completely dissolved, an aqueous saturated solution of K_2CO_3 (0.034 mL, 0.28 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise. The heterogeneous green mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6). The heterogeneous mixture was filtered through celite and the cake was thoroughly washed using AcOEt. Solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6. The oxazolidinone was isolated as a pale yellow oil (23 mg, 0.10 mmol, **40% yield**).

R_f 0.27 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.35-7.15 (m, 5H, H_{Ar}), 6.35 (br s, 1H, NH), 4.60-4.55 (m, 1H, NCH), 4.52 (t, 1H, 8.0 Hz, OCH_2), 4.27 (dd, 1H, 8.0 Hz, 5.5 Hz, OCH_2), 2.70 (t, 2H, 7.0 Hz, PhCH_2), 2.20 (td, 2H, 9.0 Hz, 2.0 Hz, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.83 (qn, 2H, 7.5 Hz, PhCH_2CH_2) ; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.9 ($\text{C}=\text{O}$), 141.2 (C_{quatAr}), 128.5, 128.4, 126.0 (CH_{Ar}), 86.3, 77.1 ($C_{quat alkyne}$), 70.6 (OCH_2),

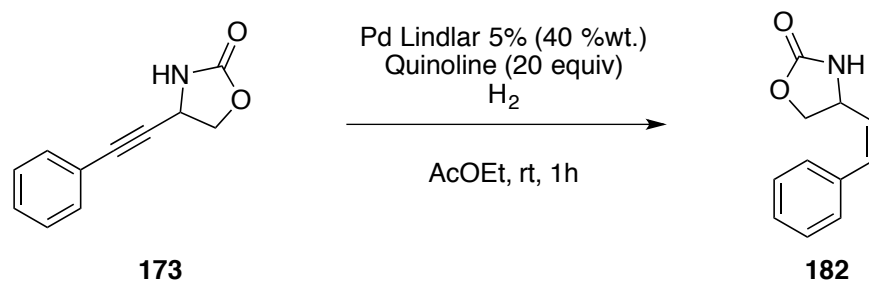
43.9 (NCH), 34.7 (PhCH₂), 29.7 (PhCH₂CH₂CH₂), 18.0 (PhCH₂CH₂); **IR** (neat) 3264, 2939, 1745, 1215, 1033 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₁₄H₁₇NO₂ [M+H]⁺: 230.11756 ; found: 230.11809.



Synthesis of (Z)-4-styryloxazolidin-2-one 174. The title compound was prepared starting from oxazolidinone **173**.

In a 25 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, Pd/C 10% catalyst (5.0 mg, 10% wt. related to starting oxazolidinone) was suspended in MeOH (2.5 mL, 0.1 M). Oxazolidinone **173** (46.8 mg, 0.25 mmol, 1.00 equiv) was added. Hydrogen was bubbled into the suspension twice using hydrogen balloons (connected with needles). A hydrogen balloon was connected to the reaction atmosphere and the suspension was stirred o/n at rt. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6).

The reaction mixture was filtered through celite and the cake was thoroughly washed with MeOH. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 4 : 6. White crystals were isolated (46 mg, 0.24 mmol, **96% yield**).



Synthesis of (Z)-4-styryloxazolidin-2-one 182. The title compound was prepared starting from oxazolidinone **173**.

In a 25 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, Lindlar's catalyst (18.8 mg, 40% wt. related to starting oxazolidinone) was suspended in AcOEt (2.5 mL, 0.1 M). Oxazolidinone **173** (46.8 mg, 0.25 mmol, 1.00 equiv) was added followed by quinoline (0.590 mL, 5.00 mmol, 20.0 equiv). Hydrogen was bubbled into the suspension twice using hydrogen balloons (connected with needles). A hydrogen balloon was connected to the reaction atmosphere and the suspension was stirred at rt for 1 hour. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6).

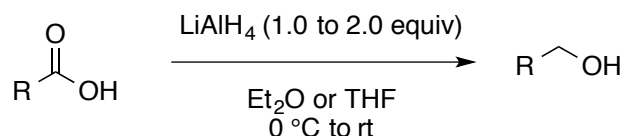
The reaction mixture was filtered through celite and the cake was thoroughly washed with AcOEt. The organic layer (25 mL) was washed with a 1,2 N HCl aqueous solution (15 mL). The organic layer was washed with water (15 mL) and brine, dried over Na₂SO₄ and solvent was removed under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 4 : 6. White crystals were isolated (46 mg, 0.24 mmol, **96% yield**).

R_f 0.26 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 120.5-122.0 °C (lit. 90-91 °C)²³⁸; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39-7.27 (m, 3H, *H_{Ar}*), 7.12 (d, 2H, 7.5 Hz, *H_{Ar}*), 6.71 (d, 1H, 11.5 Hz, PhCH=CH), 6.45 (br s, 1H, *NH*), 5.68 (dd, 1H, 11.5 Hz, 9.0 Hz, CH=CHCHN), 4.81 (q, 1H, 8.5 Hz, *CHN*), 4.55 (t, 1H, 8.5 Hz, OCH₂), 4.12 (dd, 1H, 8.5 Hz, 7.0 Hz, OCH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.9 (C=O), 135.3 (*C_{quatAr}*), 134.0 (PhCH=CH), 129.3 (CH=CHCHN), 128.5, 128.3, 127.8 (*CH_{Ar}*), 70.3 (OCH₂), 50.2 (NCH).

²³⁸ Sibi, M. P.; Rutherford, D.; Renhowe, P. A.; Li, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7509.

Synthesis and characterization of alcohols

General Procedure E



In a flame-dried round bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, lithium aluminium hydride (1.00 to 2.00 equiv) was suspended in anhydrous THF or Et₂O (0.2 to 1.0 M). At 0 °C and under argon, the corresponding carboxylic acid was added in small portions to the suspension. Gas evolution was observed and the reaction was left to stir at room temperature for reaction times between 2h and 20h (specified for each substrate). The reaction was monitored by TLC (a mini-work-up was carried out on the aliquot by adding small volumes of an aqueous saturated solution of Rochelle salt and EtOAc). The reaction mixture was slowly transferred to a large beaker containing an ice-cold saturated aqueous solution of Rochelle salt (EtOAc was used to fully rinse the flask). The biphasic mixture was vigorously stirred at rt for 5 hours. This mixture was filtered through celite (some EtOAc was added) and the layers were separated. The organic was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃, with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure. In most cases, the isolated alcohol was of good enough purity as seen by ¹H NMR analysis. If not mentioned otherwise, the alcohols were used without further purification in the next step.



Synthesis of 2-(4-methoxyphenyl)ethan-1-ol 67. The title compound was prepared following **General Procedure E** starting from commercially available 2-(4-methoxyphenyl)acetic acid **66**.

2-(4-methoxyphenyl)acetic acid (3.32 g, 20.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with LiAlH₄ (1.52 g, 40.0 mmol, 2.00 equiv) in anhydrous Et₂O (20 mL, 1.0 M) overnight. A saturated aqueous solution of Rochelle salt (40 mL) was used to quench the reaction and after filtration through celite, layer separation, washing, drying and concentration the alcohol was obtained as a pale yellow oil (3.23 g, 17.8 mmol, **94% yield**).

R_f 0.19 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.15 (d, 2H, 9.0 Hz, *H_{Ar}*) 6.86 (d, 2H, 9.0 Hz, *H_{Ar}*), 3.90-3.75 (m, 5H, HOCH₂ + OCH₃), 2.81 (t, 2H, 6.5 Hz, PhCH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158.3, 130.4 (*C_{quatAr}*), 129.9, 114.0 (*CH_{Ar}*), 63.8 (HOCH₂), 55.3 (OCH₃), 38.2 (PhCH₂).



Synthesis of 2-(4-chlorophenyl)ethan-1-ol 69. The title compound was prepared following **General Procedure E** starting from commercially available 2-(4-chlorophenyl)acetic acid **68**.

2-(4-chlorophenyl)acetic acid (2.56 g, 15.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with LiAlH₄ (0.569 g, 15.0 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous THF (80 mL, 0.2 M) overnight. A saturated aqueous solution of Rochelle salt (50 mL) was used to quench the reaction and after filtration through celite, layer separation, washing, drying and concentration the alcohol was obtained as a pale yellow oil (2.31 g, 14.7 mmol, **98% yield**).

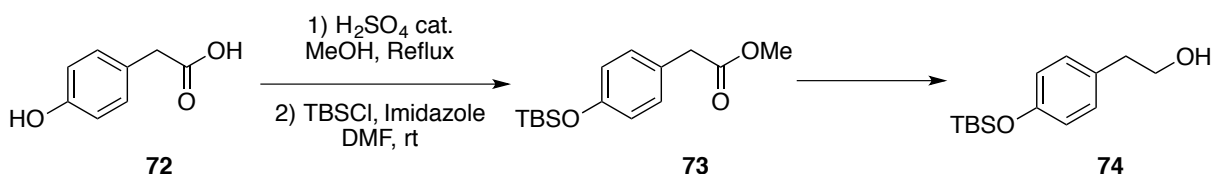
R_f 0.59 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.20 (m, 2H, *H_{Ar}*), 7.20-7.10 (m, 2H, *H_{Ar}*), 3.83 (t, 2H, 6.5 Hz, HOCH₂), 2.83 (t, 2H, 6.5 Hz, PhCH₂), 1.60 (br s,

1H, OH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 137.0, 132.2 (C_{quatAr}), 130.3, 128.6 (CH_{Ar}), 63.4 (HOCH₂), 38.4 (PhCH₂).



Synthesis of 2-(naphthalen-2-yl)ethan-1-ol 71. The title compound was prepared following **General Procedure E** starting from commercially available 2-(naphthalen-2-yl)acetic acid **70**. 2-(naphthalen-2-yl)acetic acid (3.00 g, 16.1 mmol, 1.00 equiv) was reacted with LiAlH₄ (0.569 g, 32.2 mmol, 2.00 equiv) in anhydrous Et₂O (80 mL, 1.0 M) for 3 hours. A saturated aqueous solution of Rochelle salt (30 mL) was used to quench the reaction and after filtration through celite, layer separation, washing, drying and concentration the alcohol was obtained as a white solid (2.66 g, 15.5 mmol, **96% yield**).

R_f 0.53 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 67.2-68.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.90-7.78 (m, 3H, H_{Ar}), 7.69 (s, 1H, H_{Ar}), 7.50-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.38-7.28 (m, 1H, H_{Ar}), 3.94 (t, 2H, 6.5 Hz, HOCH₂), 3.03 (t, 2H, 6.5 Hz, ArCH₂), 1.67 (br s, 1H, OH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 135.9, 133.5, 132.2 (C_{quatAr}), 128.2, 127.6, 127.4, 127.3, 126.0, 125.4 (CH_{Ar}), 63.4 (HOCH₂), 39.3 (ArCH₂).



Synthesis of 2-(4-((tert-butyldimethylsilyloxy)phenyl)ethan-1-ol 74. The title compound was prepared following reported procedures¹⁴⁶ starting from commercial 4-hydroxyphenylacetic acid **72**.

In a 100 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar and a condenser, 4-hydroxyphenylacetic acid (2.32 g, 15.2 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in MeOH (23 mL, 0.7 M). Concentrated sulfuric acid (0.025 mL, 0.46 mmol, 0.03 equiv) was added and the

mixture was refluxed for 3 hours. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6). Solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was chromatographed on silica gel eluting with EtOAc/Hexanes 2 : 8. Methyl 4-hydroxyphenylacetate was obtained as a colourless oil (2.45 g, 14.7 mmol, 97% yield).

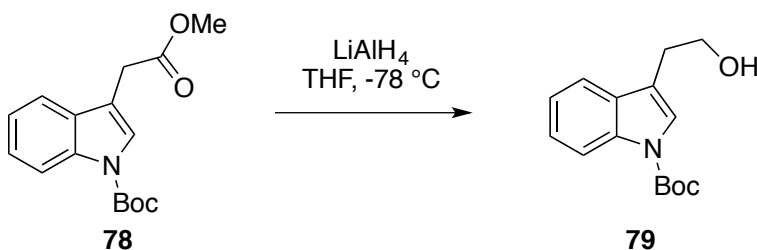
In a 100 mL flame dried round-bottom flask, the phenol (2.43 g, 14.6 mmol, 1.00 equiv), TBSCl (2.64 g, 17.5 mmol, 1.2 equiv) and imidazole (5.97 g, 87.7 mmol, 6.00 equiv) were introduced. DMF (15 mL, 1.0 M) was added and the mixture was stirred at room temperature under argon for 12 hours. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 2 : 8). The mixture was diluted in dichloromethane (20 mL) and washed twice with an aqueous solution of HCl 1.2 N (20 mL), water (20 mL) and brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel eluting with EtOAc/Hexanes 1 : 9. TBS protected phenol **73** was isolated as a colourless oil (4,12 g, 14.7 mmol, 97% yield over two steps).

73: *R_f* 0.43 (AcOEt/Hexanes 1 : 9); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.13 (d, 2H, 8.4 Hz, *H_{Ar}*), 6.78 (d, 2H, 8.8 Hz, *H_{Ar}*), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.55 (s, 2H, CH₂), 0.97 (s, 9H, OSi(CH₃)₃), 0.19 (s, 6H, OSi(CH₃)₂).

In a 100 ml flame-dried round bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, LiAlH₄ (1.19 g, 31.4 mmol, 2.2 equiv) was suspended in anhydrous THF (20 mL, 1.6 M). This suspension was cooled down to 0 °C and ester **73** (4.00 g, 14.3 mmol, 1.00 equiv) was added slowly as a solution in THF (15 mL, 0.1 M). The mixture was stirred at rt for one hour. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 2 : 8).

An aqueous saturated solution of Rochelle salt (30 mL) was prepared in a large beaker. It was cooled down to 0 °C and the reaction mixture was added dropwise to this stirred solution (rinse with Et₂O). The biphasic mixture was left to stir at rt for 5 hours. The biphasic solution was filtered through celite and the two layers were separated. The aqueous was extracted using EtOAc (30 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. Alcohol **74** was obtained as a colourless oil and needed no further purification (2.63 g, 10.4 mmol, **73% yield**).

74: R_f 0.47 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.10-7.00 (m, 2H, H_{Ar}) 6.85-6.75 (m, 2H, H_{Ar}), 3.82 (t, 2H, 6.5 Hz, OCH_2), 2.80 (t, 2H, 6.5 Hz, OCH_2CH_2), 0.98 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.19 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 154.3, 130.9 (C_{quatAr}), 130.1, 129.9, 120.1, 115.4 (CH_{Ar}), 63.8 (OCH_2), 38.4 (OCH_2CH_2), 25.7 ($C(CH_3)_3$), 18.2 ($C(CH_3)_3$), -4.4 ($Si(CH_3)_2$).

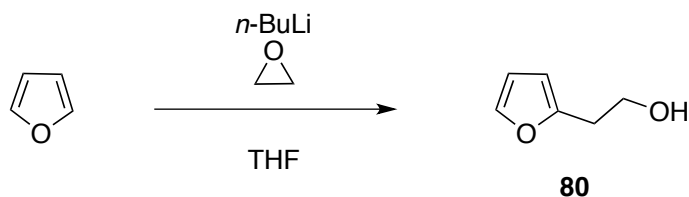


Synthesis of *tert*-butyl 3-(2-hydroxyethyl)-1*H*-indole-1-carboxylate 79. The title compound was prepared following a reported procedure¹⁴⁷ starting from compound **78**.

In a 250 mL flame-dried round bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, $LiAlH_4$ (1.33 g, 35.1 mmol, 1.3 equiv) was suspended in anhydrous THF (50 mL, 0.7 M). It was cooled down to -78 °C and *tert*-butyl 3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-1*H*-indole-1-carboxylate **78** (7.81 g, 27.0 mmol, 1.00 equiv) was added slowly as a solution in THF (30 mL, 0.9 M). This heterogeneous mixture was stirred at -78 °C for 50 minutes. The mixture was allowed to reach -40 °C and the reaction was slowly quenched using 10 mL of an aqueous solution of HCl 1.2 N. The mixture was extracted using ether (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 25 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. A yellow oil was obtained which was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 25 : 75. The desired product was isolated as yellow oil (6.02 g, 23.0 mmol, **85% yield**).

R_f 0.45 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.20-8.10 (br s, 1H, NCH), 7.60-7.50 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.48 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.37-7.29 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.28-7.20 (m, 1H, CH_{Ar}), 3.92 (t, 2H, 6.5 Hz, $HOCH_2$), 2.96 (td, 2H, 6.5 Hz, 1.0 Hz, $HOCH_2CH_2$), 1.67 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 149.6 ($C=O$), 135.5, 130.4 (C_{quatAr}),

124.4, 123.5, 122.4, 118.9 (CH_{Ar}), 117.0 (C_{quatAr}), 115.3 (CH_{Ar}), 83.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.9 (HOCH_2), 28.4 (HOCH_2CH_2), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

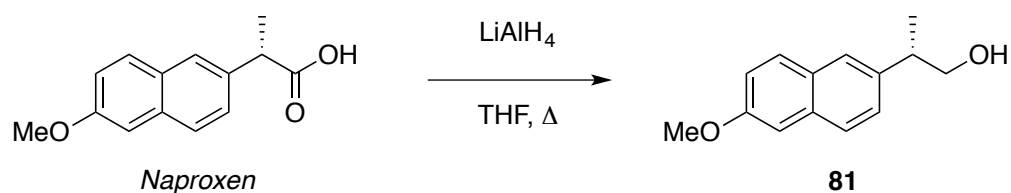


Synthesis of 2-(furan-2-yl)ethan-1-ol 80.

The following procedure was mainly inspired from a reported procedure.¹⁴⁸

In a flame-dried 500 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, furan (3.64 mL, 50.0 mmol, 1.00 equiv) was diluted in anhydrous THF (70-100 mL, 0.5-0.7 M). This solution was cooled down to 0 °C and a 2.25 M *n*-butyl lithium solution in hexanes (22.7 mmol, 50.0 mmol, 1.00 equiv) was added dropwise at this temperature. The orange solution was allowed to reach rt and it was stirred for 2.5 hours. It was cooled down to 0 °C and a commercially available 2.5 M ethylene oxide solution in THF (22.0 mL, 55.0 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise. The orange homogeneous mixture was allowed to reach rt and was stirred for 14 hours. The reaction was quenched by adding an aqueous saturated solution of NH_4Cl (100 mL). The two layers were separated and the aqueous was extracted using DCM (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude orange oil was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 25 : 75 then 3 : 7. The desired alcohol was isolated as pale orange oil (2.06 g, 18.4 mmol, **37% yield**).

R_f 0.35 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.33 (t, 1H, 1.0 Hz, OCH), 6.31 (t, 1H, 2.4 Hz, OCHCH), 6.10 (d, 1H, 3.2 Hz, OCHCHCH), 3.86 (t, 2H, 6.4 Hz, OCH₂), 2.89 (t, 2H, 6.4 Hz, OCH₂CH₂); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152.8 (C_{quat}), 141.6, 110.3, 106.5 (CH_{Ar}), 61.1 (OCH₂), 31.6 (OCH₂CH₂).



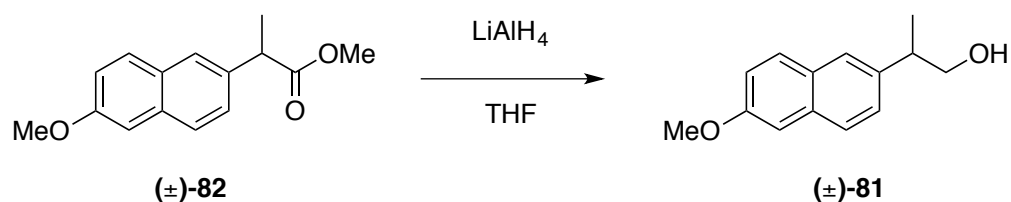
Synthesis of (S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propan-1-ol 81. The title compound was prepared starting from commercial (S)-naproxen.

In a flame-dried 250 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar and a condenser, lithium aluminium hydride (0.911 g, 24.0 mmol, 2.00 equiv) was suspended in anhydrous THF (20 mL), under argon. At room temperature, a solution of the carboxylic acid (2.763 g, 12.0 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous THF (50 mL) was added to the suspension. The mixture was heated up to reflux for 2 hours. After cooling down to room temperature, the mixture was slowly added to a vigorously stirred saturated solution of Rochelle salt (50 mL) in a beaker. The biphasic mixture was left to stir for 5 hours and filtered through celite. Layers were separated and the organic was washed with brine and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness under reduced pressure. The solid residue was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 3 : 7 yielding a crystalline white solid (2.56 g, 11.8 mmol, **99% yield**)

R_f 0.39 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 89-91 °C (lit. 93 °C)²³⁹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.71 (t, 2H, 7.6 Hz, *H_{Ar}*), 7.61 (s, 1H, *H_{Ar}*), 7.35 (d, 1H, 10.0 Hz, *H_{Ar}*), 7.17-7.10 (m, 2H, *H_{Ar}*), 3.92 (s, 3H, ArOCH₃), 3.78 (d, 2H, 6.8 Hz, HOCH₂), 3.15-3.03 (m, 1H, HOCH₂CH), 1.35 (d, 3H, 7.2 Hz, CHCH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157.4, 138.6, 133.5, 129.1 (*C_{quat}*), 129.0, 127.2, 126.2, 125.9, 118.9, 105.6 (*CH_{Ar}*), 68.6 (HOCH₂), 55.3 (ArOCH₃), 42.4 (ArCH), 17.6 (CH₃); [**α**]_D²⁰ = - 17.8 ° (*c* 1.0, CHCl₃) (lit. - 17.9 ° *c* 1.0, CHCl₃)²⁴⁰; **Enantiomeric excess** was determined by chiral HPLC analysis : **98.5% ee**, Chiracel[®] ADH, 1.00 mL/min, 95 : 5 Hexanes/*i*-PrOH, 210 nm, *t_R* (minor) = 18.14 min, *t_R*(major) = 19.73 min.

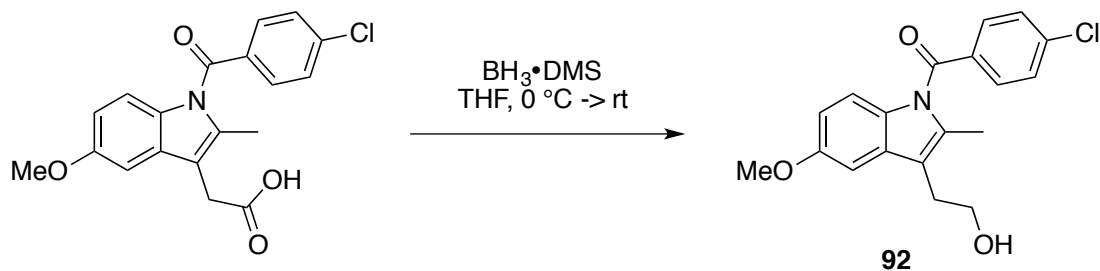
²³⁹ Tojo, K.; Hirose, T.; Aoki, Y. *Liquid Crystals* **2008**, *35*, 681.

²⁴⁰ Friest, J. A.; Maezato, Y.; Broussy, S.; Blum, P.; Berkowitz, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5930.



Synthesis of racemic 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propan-1-ol (±)-81. The racemic compound was prepared following **General Procedure E** starting from racemic methyl (*S*)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoate (±)-82.

The methyl ester (0.244 g, 1.00 mmol, 1.00 equiv) was reacted with LiAlH₄ (0.038 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (10 mL, 0.1 M) for 3 hours. A saturated aqueous solution of Rochelle salt (10 mL) was used to quench the reaction and after filtration through celite, layer separation, washing, drying and concentration the alcohol was obtained as a white solid (0.21 g, 0.97 mmol, **97% yield**).



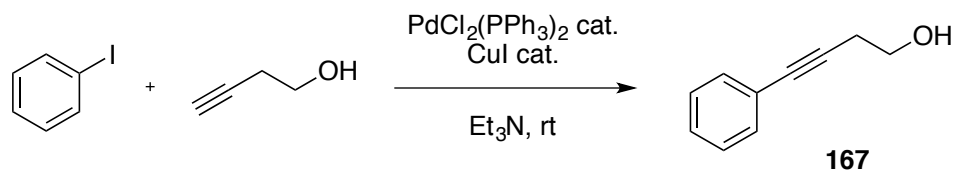
Synthesis of (4-chlorophenyl)(3-(2-hydroxyethyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-1-yl)methanone 92. The title compound was synthesized following a reported procedure starting from commercially available indomethacin.²⁴¹

A solution of BH₃•DMS (1.42 mL, 15.0 mmol, 1.05 equiv) in anhydrous THF (ca. 6 mL, ca. 2.5 M) was slowly added to an ice-cold solution of indomethacin (5.12 g, 14.3 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous THF (75 mL, 0.2 M). The reaction mixture was allowed to reach rt and was stirred for 15 hours.

²⁴¹ Wey, S. J.; Augustyniak, M. E.; Cochran, E. D.; Ellis, J. L.; Fang, X.; Garvey, D. S.; ... Zifcak, B. M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6367.

Excess $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ was destroyed by slow addition of MeOH (1 mL). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM (100 mL). It was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO_3 , water, then an aqueous solution of HCl 3N, water and brine. This organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in Et_2O (25 mL) and triturated in hexanes (100 mL). The pale yellow solid was filtered out on a Buchner funnel. It was dissolved in 25 mL of ether and sonicated. 100 mL of hexanes were added and the suspension was put in the refrigerator overnight. The pale yellow solid was filtered on a Buchner funnel and washed with hexanes (4.40 g, 12.8 mmol, **90% yield**).

R_f 0.09 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); mp 124.5-125.5 °C (lit. 111-113 °C)²⁴¹; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.66 (d, 2H, 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.47 (d, 2H, 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.95 (d, 1H, 2.4 Hz, H_{Ar}), 6.87 (d, 1H, 9.2 Hz, H_{Ar}), 6.67 (dd, 1H, 9.2 Hz, 2.8 Hz, H_{Ar}), 3.87 (t, 2H, 6.4 Hz, HOCH_2), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 2.95 (t, 2H, 6.8 Hz, OCH_2CH_2), 2.38 (s, 3H, CH_3), 1.55 (br s, 1H, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.3, 156.0 ($\text{C}=\text{O}$), 139.2, 135.5, 134.0 (C_{quatAr}), 131.1 (CH_{Ar}), 131.0 (C_{quatAr}), 129.1 (CH_{Ar}), 115.9 (C_{quatAr}), 115.0, 111.4, 101.3 (CH_{Ar}), 62.1 (HOCH_2), 55.7 (OCH_3), 27.6 (HOCH_2CH_2), 13.3 (CH_3).



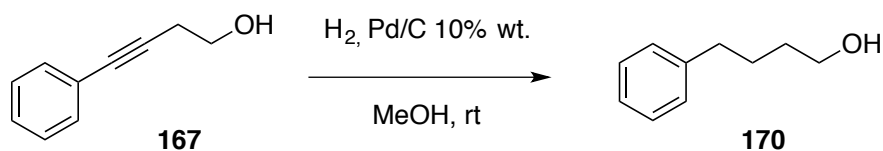
Synthesis of 4-phenylbut-3-yn-1-ol 167. The title compound was prepared following a reported procedure¹⁸⁴ starting from commercially available but-3-yn-1-ol and iodobenzene.

In a flame-dried 100 mL round bottom flask, bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (0.105 g, 0.15 mmol, 1.0 mol %) and copper iodide (0.057 g, 0.30 mmol, 2.0 mol %) were weighed in a glovebox and then suspended in anhydrous triethylamine (60 mL, 0.25 M). Under argon, iodobenzene (3.06 g, 15.0 mmol, 1.00 equiv) was added followed by the alkyne (1.10 g, 15.8 mmol, 1.05 equiv). When the alkyne was added, the suspension went from

yellow to brown. The reaction mixture was stirred overnight at rt under argon (TLC monitoring AcOEt/Hexanes 2 : 8).

The reaction mixture was filtered on a sintered glass funnel and the cake was washed using triethylamine. The filtrate was distilled under reduced pressure to remove triethylamine. A dark brown oil was obtained which was chromatographed twice on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 25 : 75. The desired alcohol was isolated as a yellow oil (2.11 g, 14.4 mmol, **96% yield**).

R_f 0.26 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45-7.38 (m, 2H, *H_{Ar}*), 7.32-7.25 (m, 3H, *H_{Ar}*), 3.82 (t, 2H, 6.0 Hz, HOCH₂), 2.69 (t, 2H, 6.0 Hz, HOCH₂CH₂), 2.00 (br s, 1H, OH); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 131.6, 128.2, 127.9 (*CH_{Ar}*), 123.3 (*C_{quatAr}*), 86.3, 82.5 (*C_{quatAlkyne}*), 61.1 (HOCH₂), 23.8 (HOCH₂CH₂).

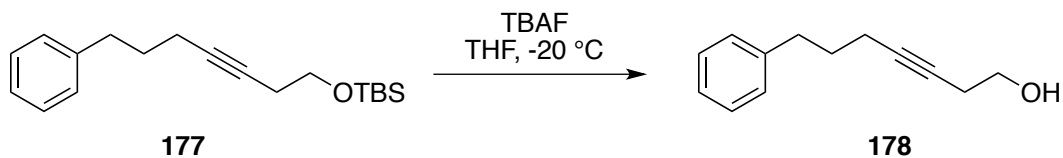


Synthesis of 4-phenylbutan-1-ol 170. The title compound was prepared by catalytic hydrogenation of 4-phenylbut-3-yn-1-ol **167**.

In a 100 mL flame-dried round bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, 4-phenylbut-3-yn-1-ol **167** (1.83 g, 12.5 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous MeOH (50 mL, 0.25 M). Carbon-supported palladium 10% wt. (0.183 g, 10% wt.) was added. Through the black suspension, argon followed by hydrogen were bubbled. The reaction flask was then surmounted by a hydrogen-containing balloon. The reaction mixture was stirred at rt overnight and was then filtered through celite (the cake was washed with 100 mL of a MeOH/CHCl₃ 1 : 1 mixture) and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8. The desired alcohol was isolated as a colourless oil (1.70 g, 11.3 mmol, **91% yield**).

R_f 0.24 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.30-7.20 (m, 2H, *H_{Ar}*), 7.20-7.15 (m, 3H, *H_{Ar}*), 3.66 (t, 2H, 6.5 Hz, HOCH₂), 2.65 (t, 2H, 7.0 Hz, PhCH₂), 1.75-1.65 (m, 2H, HOCH₂CH₂), 1.65-1.55 (m, 2H, PhCH₂CH₂), 1.55 (br s, 1H, OH); **¹³C NMR** (125

MHz, CDCl₃) δ (ppm) 142.3 (*C_{quatAr}*), 128.4, 128.3, 125.7 (*CH_{Ar}*), 62.8 (HOCH₂), 35.6 (PhCH₂), 32.3, 27.5 (CH₂).



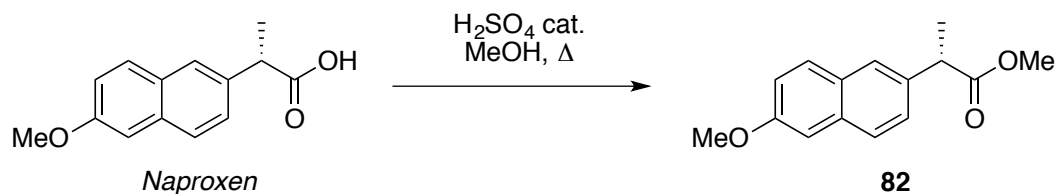
Synthesis of 7-phenylhept-3-yn-1-ol 178. The title compound was synthesized following a reported procedure¹⁸⁵ starting from protected alcohol **177**.

In a 50 mL flame-dried round bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, the TBS-protected alcohol **177** (3.33 g, 11.0 mmol, 1.00 equiv) was diluted in anhydrous THF (22 mL, 0.5 M). The mixture was placed at -20 °C, under argon, and a 1.0 M solution of TBAF in THF (16.9 mL, 16.9 mmol, 1.53 equiv) was added slowly at the same temperature. The reaction mixture was stirred at -20 °C for 30 minutes.

Water (15 mL) was added to quench the reaction. The aqueous layer was extracted using diethyl ether (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 1 : 9. A colourless oil was isolated (1.87 g, 9.92 mmol, **90% yield**).

R_f 0.28 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.30-7.25 (m, 2H, *H_{Ar}*), 7.25-7.15 (m, 3H, *H_{Ar}*), 3.69 (t, 2H, 7.5 Hz, H_{6.4} Hz, OCH₂), 2.71 (t, 2H, 7.6 Hz, PhCH₂), 2.48-2.39 (m, 2H, OCH₂CH₂), 2.23-2.12 (m, 2H, PhCH₂CH₂CH₂), 1.88-1.70 (m + br s, 3H, PhCH₂CH₂ + OH); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 141.6 (*C_{quatAr}*), 128.5, 128.3, 125.9 (*CH_{Ar}*), 82.2, 76.9 (*C_{Alkyne}*), 61.4 (HOCH₂), 34.2, 30.5, 23.2, 18.2 (CH₂).

Synthesis and characterization of intermediates



Synthesis of methyl (*S*)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoate **82.** The title compound was prepared following a reported procedure²⁴² starting from commercial (*S*)-naproxen.

In a 100 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar and a condenser, the carboxylic acid (1.151 g, 5.00 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in methanol (50 mL, 0.1 M) and sulfuric acid (0.172 mL, 1.75 mmol, 0.35 equiv) was added. The mixture was stirred at reflux for 2 hours. An aqueous saturated solution of NaHCO₃ (30 mL) and dichloromethane (50 mL) were added and the layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and solvent was evaporated under reduced pressure. A white powder was obtained (1.188 g, 4.86 mmol, **97% yield**).

R_f 0.48 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.70 (d, 2H, 8.5 Hz, *H_{Ar}*), 7.66 (d, 1H, 1.5 Hz, *H_{Ar}*), 7.40 (dd, 1H, 8.5 Hz, 1.5 Hz, *H_{Ar}*), 7.14 (dd, 1H, 8.5 Hz, 2.0 Hz, *H_{Ar}*), 7.11 (d, 1H, 2.5 Hz, *H_{Ar}*), 3.91 (s, 3H, ArOCH₃), 3.86 (q, 1H, 7.0 Hz, ArCH), 3.67 (s, 3H, C(O)OCH₃), 1.58 (d, 3H, 7.0 Hz, CHCH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.1 (C=O), 157.6, 135.7, 133.7 (*C_{quatAr}*), 129.3 (CH_{Ar}), 128.9 (*C_{quatAr}*), 127.2, 126.2, 125.9, 119.0, 105.6 (CH_{Ar}), 55.3 (ArOCH₃), 52.0 (C(O)OCH₃), 45.3 (ArCH), 18.6 (CHCH₃).

Enantioenriched compound : **mp** 86-87 °C (lit. 92 °C)²⁴³; [α]_D²⁰ = + 75.0 ° (*c* 1.05, CHCl₃) (lit. +75.0 °, *c* 0.949, CHCl₃)²⁴⁴.

²⁴² Noorduin, W. L.; Kaptein, B.; Meekes, H.; van Enkevort, W. J.; Kellogg, R. M.; Vlieg, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4581.

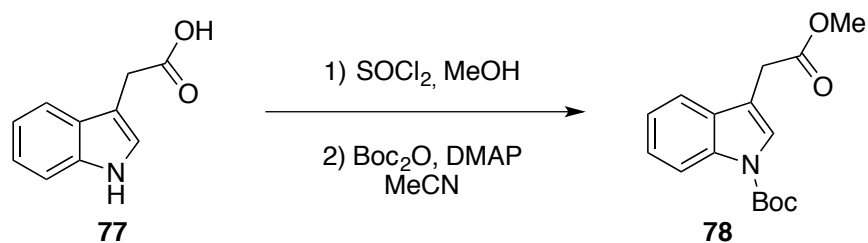
²⁴³ Piccolo, O.; Spreafico, F.; Visentin, G.; Valoti, E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 10.

²⁴⁴ Tsuchihashi, G.-i. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5427.

Racemization of methyl (*S*)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoate. The racemic compound was prepared starting from the enantioenriched compound **82**.

In a flame-dried 250 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, under argon atmosphere, the enantio-enriched methyl ester (1.01 g, 4.50 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous THF (60 mL, 0.075 M). At 0 °C, potassium tert-butoxide (0.505 g, 4.50 mmol, 1.00 equiv) was added in one portion. The originally colourless solution turned yellow. It was allowed to reach room temperature over 5 minutes of stirring. Water (ca. 10 mL) was added and the solution lost its colour. Diethyl ether was added (30 mL) as well as water (30 mL). The layers were separated and the aqueous was extracted using diethyl ether (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The white solid residue was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 12 : 88. The product was obtained with an impurity. It was recrystallized in CH₂Cl₂/Hexanes. White crystals were obtained (0.293 g, 1.20 mmol, **27% yield**).

mp 63-64 °C ; $[\alpha]_D^{25} = -1.6^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃).



Synthesis of *tert*-butyl 3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-1*H*-indole-1-carboxylate **78.**

The procedure was taken from the supporting info from a reported procedure¹⁴⁷ starting from commercially available 3-indoleacetic acid **77**.

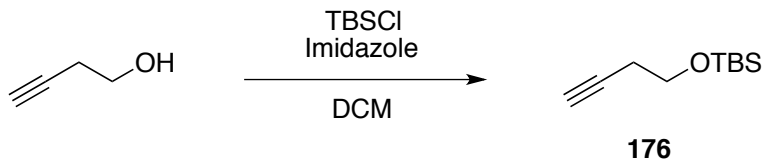
In a flame-dried 500 mL round bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, 3-indoleacetic acid **77** (5.26 g, 30.0 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous methanol (250 mL, 0.12 M). This solution was cooled down to 0 °C and thionyl chloride (10.9 mL, 150 mmol, 5.00 equiv) was added slowly at 0 °C. The slightly pink solution was stirred at rt for 5 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure. The crude was taken up in EtOAc (250 mL)

and this organic layer was washed with water (2 x 30 mL), with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (2 x 30 mL) and with brine. It was dried over MgSO₄, filtered and solvent was evaporated off. Methyl 3-indoleacetate was obtained as a pink-brown oil (R_f 0.50 in AcOEt/Hexanes 4 : 6) which was used without further purification in the next step.

In a 250 mL round bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, the latter material (« 30.0 mmol », 1.00 equiv) was diluted in anhydrous MeCN (25 mL, 1.2 M). DMAP (0.733 g, 6.0 mmol, 0.2 equiv) was added followed by di-*tert*-butyl dicarbonate (9.82 g, 45.0 mmol, 1.5 equiv) at rt. The yellowish mixture was stirred at rt for 2 hours. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4:6).

The reaction mixture was diluted in EtOAc (100 mL) and water was added (25 mL). The two layers were separated and the aqueous was extracted using EtOAc (2 x 25 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 20 mL) and brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure. A pink-brown oil was obtained which was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 1 : 9. Desired product was isolated as yellow oil (8.15 g, 28.2 mmol, **94% yield over two steps**).

R_f 0.23 (AcOEt/Hexanes 1 : 9); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.20-8.10 (br s, 1H, NCH), 7.60-7.50 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.35-7.30 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.30-7.20 (m, 1H, CH_{Ar}), 3.75-3.70 (m, 5H, CH₂ + OCH₃), 1.67 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.5, 149.6 (C=O), 135.4, 130.0 (C_{quatAr}), 124.5, 124.4, 122.6, 119.0, 115.3 (CH_{Ar}), 113.0 (C_{quatAr}), 83.6 (C(CH₃)₃), 52.1 (C(O)CH₃), 30.9 (CH₂), 28.2 (C(CH₃)₃).



Synthesis of (but-3-yn-1-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane 176. The title compound was prepared following a reported procedure²⁴⁵ starting from commercially available but-3-yn-1-ol.

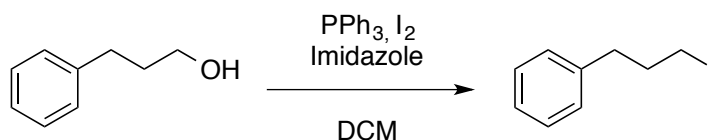
²⁴⁵ Tang, W.; Prusov, E. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3401.

In a 100 mL flame-dried round bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, under argon, 3-butyn-1-ol (1.51 mL, 20.0 mmol, 1.00 equiv) and imidazole (2.72 g, 40.0 mmol, 2.00 equiv) were dissolved in anhydrous DCM (10 mL, 2.0 M). In a 50 mL flame-dried round bottom flask, TBSCl (3.32 g, 22.0 mmol, 1.1 equiv) was dissolved in anhydrous DCM (10 mL, 2.2 M) under argon. This solution was added using a syringe to the solution of the alcohol at 0 °C under argon. The mixture, which became heterogeneous few seconds after addition, was stirred at rt for 2 hours. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 2 : 8).

An aqueous saturated solution of NH₄Cl (20 mL) was added. The whole mixture was transferred into a separation funnel for extraction. The aqueous was extracted using DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed using a saturated solution of

NaHCO₃ (40 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. A light yellow liquid was obtained, which was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 5 : 95. The desired compound was obtained as a colourless oil (3.51 g, 19.0 mmol, **95% yield**).

R_f 0.86 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.74 (t, 2H, 7.2 Hz, OCH₂), 2.40 (td, 2H, 7.2 Hz, 2.8 Hz, OCH₂CH₂), 1.96 (d, 1H, 2.8 Hz, CH), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 81.5, 69.3 (*C_{alkyne}*), 61.7 (OCH₂), 25.9 (C(CH₃)₃), 22.8 (OCH₂CH₂), 18.3 (C(CH₃)₃), -5.31 (Si(CH₃)₂).



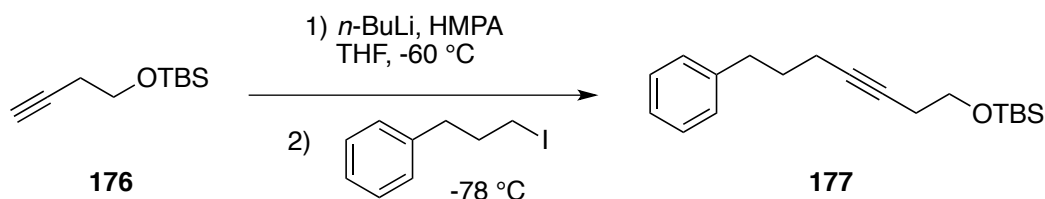
Synthesis of (3-iodopropyl)benzene. The title compound was prepared according to a reported procedure¹⁸⁵ starting from 3-phenylpropanol.

In a 250 mL flame-dried round bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, triphenylphosphine (11.8 g, 45.0 mmol, 1.5 equiv) and iodine (11.4 g, 45.0 mmol, 1.5 equiv) were dissolved in anhydrous dichloromethane (210 mL, 0.21 M). The dark red homogeneous mixture was stirred at rt for 10 minutes. Imidazole (5.11 g, 75.0 mmol, 2.5 equiv) was added in one portion, the mixture became heterogeneous and orange. It was stirred at rt for 10

minutes. The alcohol (3.93 mL, 30.0 mmol, 1.00 equiv) was added dropwise and the reaction mixture (heterogeneous and orange) was stirred at rt under argon for 3 hours.

The reaction was quenched by addition of an aqueous saturated solution of sodium metabisulfite ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, 150 mL). The orange colour disappeared and the organic layer became yellow. The two layers were separated. The aqueous layer was extracted using DCM (3 x 100 mL). All organic layers were combined and dried over Na_2SO_4 , filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 5 : 95. A pale yellow oil was isolated (6.88 g, 28.0 mmol, **93% yield**).

R_f 0.90 (AcOEt/Hexanes 1 : 9); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.35-7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.17 (m, 3H, H_{Ar}), 3.19 (t, 2H, 6.5 Hz, CH_2I), 2.75 (t, 2H, 7.0 Hz, PhCH_2), 2.19-2.10 (m, 2H, PhCH_2CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140.4 (C_{quatAr}), 128.5, 128.5, 126.1 (CH_{Ar}), 36.2, 34.9 (CH_2I & PhCH_2), 6.3 (CH_2).



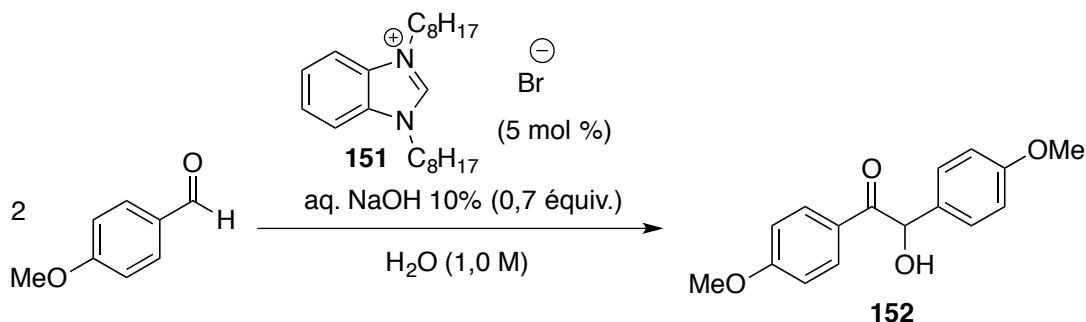
Synthesis of *tert*-butyldimethyl((7-phenylhept-3-yn-1-yl)oxy)silane **177.** The title compound was synthesized following a reported procedure¹⁸⁵ starting from alcohol **176** and (3-iodopropyl)benzene.

In a 250 mL flame dried round bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, alkyne **176** (3.82 g, 20.7 mmol, 1.16 equiv) was diluted in anhydrous THF (40 mL, 0.5 M). Under argon, at -60 °C, a 2.38 solution of *n*-BuLi in hexanes (9.15 mL, 9.78 mmol, 1.22 equiv) was added dropwise. A yellow colour slowly appeared. It was stirred for one hour while heating up to -5 °C. The yellow solution was cooled down to -78 °C and a mixture of the alkyl iodide (4.40 g, 17.9 mmol, 1.00 equiv) and HMPA (10.4 mL, 59.9 mmol, 3.35 equiv) in THF (40 mL, 0.45 M) was added. The yellow mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes and it was allowed to warm up slowly to room temperature over a few hours.

At 0 °C, water (100 mL) was added to quench the reaction. The two layers were separated and the aqueous was extracted using diethyl ether (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and solvent was evaporated off. The crude orange oil was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 1.5 : 98.5 then 2 : 98. A colourless oil was obtained (3.37g, 11.1 mmol, **54% yield**).

R_f 0.92 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.30-7.25 (m, 2H, *H_{Ar}*), 7.25-7.15 (m, 3H, *H_{Ar}*), 3.71 (t, 2H, 7.5 Hz, OCH₂), 2.71 (t, 2H, 7.5 Hz, PhCH₂), 2.42-2.37 (m, 2H, OCH₂CH₂), 2.19-2.12 (m, 2H, PhCH₂CH₂CH₂), 1.80 (qn, 2H, 7.5 Hz, PhCH₂CH₂), 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 141.8 (*C_{quatAr}*), 128.5, 128.3, 125.8 (*CH_{Ar}*), 80.9, 77.5 (*C_{Alkyne}*), 62.4 (OCH₂), 34.8 (PhCH₂), 30.5 (OCH₂CH₂), 25.9 (C(CH₃)₃), 23.2 (CH₂), 18.3 (C(CH₃)₃), 18.2 (CH₂), -5.3 (Si(CH₃)₂).

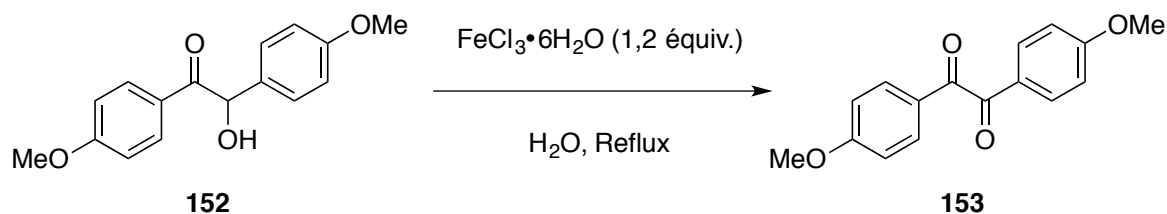
Synthesis and characterization of ligands and their intermediates



Synthesis of 2-hydroxy-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan-1-one 153. The title compound was prepared starting from commercial 4-methoxybenzaldehyde, which was distilled prior to use. In a 100 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, 4-methoxybenzaldehyde (1.361 g, 10.0 mmol, 2.00 equiv) and the benzimidazolium salt (0.212 g, 0.50 mmol, 10 mol %) were dissolved in water (10 mL, 1.0 M). A 10% NaOH aqueous solution (2.5 mL, 6.9 mmol, 1.4 equiv) was added and the mixture was heated up to reflux for 2 hours. Acetic acid was added to reach pH 5-6 and the mixture was extracted using AcOEt (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6 yielding the desired benzoin as a white solid (0.594 g, 2.18 mmol, **44% yield**).

R_f 0.35 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 110-111 °C (lit. 111-113 °C)²⁴⁶; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.90 (d, 2H, 9.0 Hz, *H_{Ar}*), 7.25 (d, 2H, 7.0 Hz, *H_{Ar}*), 6.90-6.80 (m, 4H, *H_{Ar}*), 5.85 (d, 1H, 5.5 Hz, *OH*), 4.57 (d, 1H, 5.5 Hz, *ArCHOH*), 3.82 (s, 3H, *ArOCH₃*), 3.76 (s, 3H, *ArOCH₃*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 197.3 (*C=O*), 164.0, 159.6, 131.8 (*C_{quatAr}*), 131.6, 129.0 (*CH_{Ar}*), 126.3 (*C_{quatAr}*), 114.5, 113.9 (*CH_{Ar}*), 75.2 (*CHOH*), 55.5, 55.3 (*ArOCH₃*).

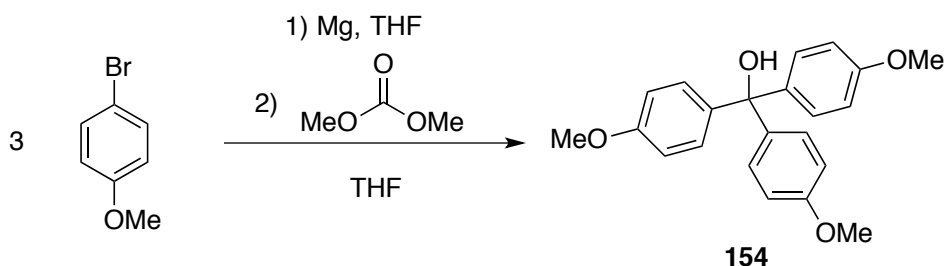
²⁴⁶ Liu, Y.; Xu, X.; Zhang, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4867.



Synthesis of 1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethane-1,2-dione 153. The title compound was prepared following a reported procedure¹⁷¹ starting from 2-hydroxy-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan-1-one **152**.

In a 25 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar and a condenser, benzoin **152** (0.545 g, 2.00 mmol, 1.00 equiv) was suspended in water (2.0 mL, 1.0 M). Iron trichloride hexahydrate (0.649 g, 2.40 mmol, 1.20 equiv) was added and the mixture was heated up to reflux overnight. After cooling down to room temperature, the mixture was extracted using AcOEt (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silics gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 yielding a yellow solid (0.220 g, 0.81 mmol, **41% yield**).

R_f 0.27 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); **mp** 126-127 °C (lit. 132-134 °C)²⁴⁶; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.95 (d, 4H, 9.0 Hz, *H_{Ar}*), 6.97 (d, 4H, 9.0 Hz, *H_{Ar}*), 3.89 (s, 6H, ArOCH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 193.5 (C=O), 164.8 (*C_{quatAr}*), 132.4 (*CH_{Ar}*), 126.3 (*C_{quatAr}*), 114.3 (*CH_{Ar}*), 55.6 (ArOCH₃).

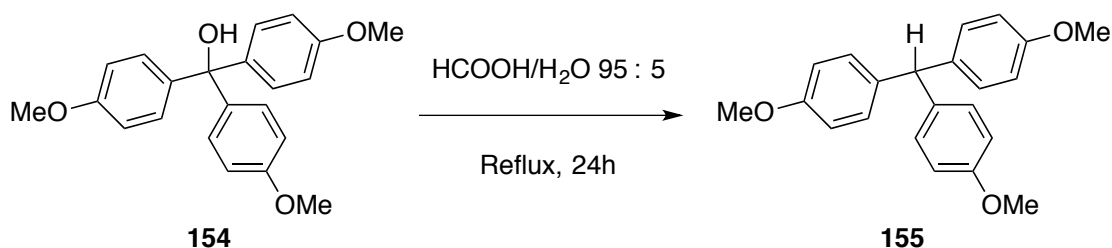


Synthesis of tris(4-methoxyphenyl)methanol 154. The title compound was prepared following a reported procedure¹⁷⁴ starting from commercial 4-bromoanisole.

In a 250 mL three-necked round-bottom flask, flame-dried under argon, equipped with a magnetic stirbar, a condenser and an addition funnel, magnesium turnings (0.851 g, 35.0 mmol, 3.50 equiv) were activated by flame, under argon. Anhydrous THF (20 mL) was added. In the addition funnel, the bromide (4.39 mL, 35.0 mmol, 3.50 equiv) was placed followed by anhydrous THF (20 mL, 1.8 M). At room temperature, ca. 10% of the bromide solution was added and the mixture was heated to reflux using a heatgun. The bromide solution was then added dropwise and the mixture was punctually heated to reflux. At the end of the addition, the mixture was light brown. It was heated up to reflux for a few minutes. This Grignard solution was added dropwise, at room temperature, to a solution of dimethylcarbonate (0.843 mL, 10.0 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous THF (20 mL, 0.5 M). The obtained brown solution was heated up to reflux for 4 hours. A 2% aqueous solution of HCl (60 mL) was added followed by dichloromethane (ca. 50 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted using dichloromethane (3 x 60 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The orange oily residue was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with EtOAc/Hexanes 1 : 9 then 25 : 75. The product was isolated as a white solid (2.73 g, 7.79 mmol, **78% yield**).

R_f 0.32 (AcOEt/Hexanes 25 : 75); **mp** 81-83 °C (lit. 79-80 °C)²⁴⁷; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.17 (d, 2H, 9.0 Hz, *H_{Ar}*), 6.83 (d, 2H, 9.0 Hz, *H_{Ar}*), 3.80 (s, 9H, ArOCH₃), 2.68 (s, 1H, OH); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158.6, 139.7 (*C_{quatAr}*), 129.0, 113.1 (*CH_{Ar}*), 81.1 (*C_{quat}*), 55.2 (ArOCH₃); **IR** (neat) 3540, 2956, 1581, 1243, 1020 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₂₂H₂₂KO₄ [M+K]⁺: 389.11497; found: 389.11663.

²⁴⁷ Horn, M.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7469.

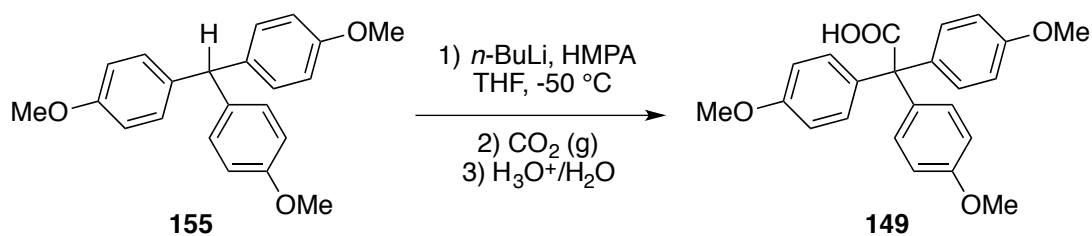


Synthesis of tris(4-methoxyphenyl)methane 155. The title compound was prepared following an adapted procedure¹⁷⁵ starting from synthesized tris(4-methoxyphenyl)methanol **154**.

In a 250 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar and a condenser, triarylmethanol **154** (4.04 g, 11.5 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in a 95 : 5 HCOOH/H₂O mixture (115 mL, 0.1 M). The mixture was heated up to reflux for 24 hours. A saturated aqueous solution of Na₂CO₃ (ca. 400 mL) was slowly and cautiously added into a large beaker containing the reaction mixture, in order to neutralize HCOOH. A lot of gas was evolved. The neutral aqueous was extracted using Et₂O (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 1 : 9. A white solid was obtained after intensive vacuum drying (2.28 g, 6.82 mmol, **59% yield**).

R_f 0.47 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); **mp** 47-49 °C (lit. 48-49 °C)²⁴⁸; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.01 (d, 2H, 8.8 Hz, *H_{Ar}*), 6.82 (d, 2H, 8.8 Hz, *H_{Ar}*), 5.40 (s, 1H, ArCH), 3.78 (s, 9H, ArOCH₃) ; **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157.9, 136.8 (*C_{quatAr}*), 130.2, 113.6 (CH_{Ar}), 55.2 (ArOCH₃), 54.3 (CH) ; **IR** (neat) 2952, 1607, 1503, 1240, 1033 cm⁻¹.

²⁴⁸ Driver, J. E.; Sousa, J. B. *J. Chem. Soc.* **1954**, 985.



Synthesis of 2,2,2-tris(4-methoxyphenyl)acetic acid 149. The title compound was prepared starting from synthesized tris(4-methoxyphenyl)methane **155**.

In a flame-dried 50 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, triarylmethane **155** (0.500 g, 1.49 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous THF (15 mL, 0.1 M). HMPA (2.60 mL, 14.9 mmol, 10.0 equiv) was added and the mixture was cooled down to -60 °C. A 2.5 M *n*-BuLi solution in hexanes (0.658 mL, 1.64 mmol, 1.1 equiv) was slowly added by syringe while the mixture turned deep red. It was left to stir at -60 °C for 15-30 minutes. Gaseous CO₂ was bubbled to the cold mixture using a cannula made of tubing filled with drierite whose ends are needles. The red colour disappeared. It was left to stir for 20 minutes. The mixture was extracted using an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (40 mL). This aqueous layer was acidified to pH 2-3 by slow and careful addition of concentrated HCl solution in a large erlenmeyer under vigorous agitation. This aqueous solution was extracted using AcOEt (3 x 40 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was quickly chromatographed on a small pad of silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 4 : 6 yielding a crystalline white solid (0.208, 0.55 mmol, **37% yield**).

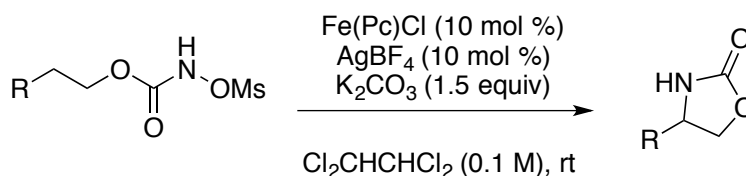
R_f 0.20 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 198-200 °C (lit. 212-213 °C)²⁴⁹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.10 (d, 2H, 9.0 Hz, *H_{Ar}*), 6.81 (d, 2H, 9.0 Hz, *H_{Ar}*), 3.80 (s, 9H, ArOCH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.8 (COOH), 158.4, 134.8 (*C_{quatAr}*), 131.3, 113.1 (*CH_{Ar}*), 65.2 (*C_{quat}*), 55.2 (ArOCH₃); **IR** (neat) 2952, 1732, 1508, 1251, 1181, 1033 cm⁻¹; **HRMS** (ESI) calc. for C₂₃H₂₂NaO₅ [M+Na]⁺: 401.13594; found: 401.13709.

²⁴⁹ Brain, E. G.; Doyle, F. P.; Hardy, K.; Long, A. A. W.; Mehta, M. D.; Miller, D.; Nayler, J. H. C.; Soulal, M. J.; Stove, E. R.; Thomas, G. R. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1445.

Procédures décrivant la synthèse des composés décrits au chapitre 4

Syntheses of oxazolidinones using FePcCl as a catalyst

General procedure F



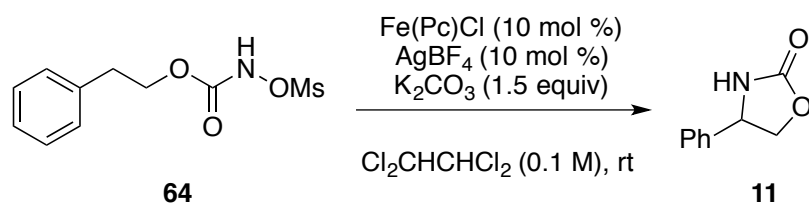
All reactions were carried out on a 0.4 mmol scale.

In a flame-dried 15 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, the iron (III) phthalocyanin chloride catalyst (10 mol %) and the silver additive (10 mol %) were introduced (weighed in the glovebox). The reaction vessel was wrapped in aluminum foil in order to protect the content from visible light. Anhydrous tetrachloroethane (4.0 mL, 0.1 M) was added, followed by the *N*-mesyloxycarbamate (1.0 equiv) and the base (1.5 equiv). The mixture was stirred at room temperature, under argon, protected from daylight for 18 hours. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6).

Solvent was evaporated off. The residue was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with EtOAc/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6. Most of oxazolidinones and primary carbamates were isolated as crystalline white solids.

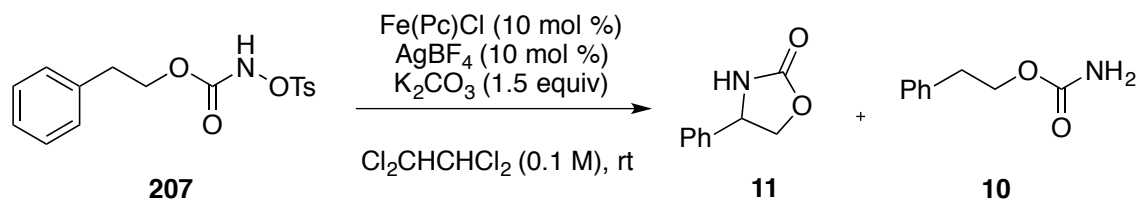
General procedure G

Same procedure as General procedure F except that the starting material is the corresponding *N*-tosyloxycarbamate.



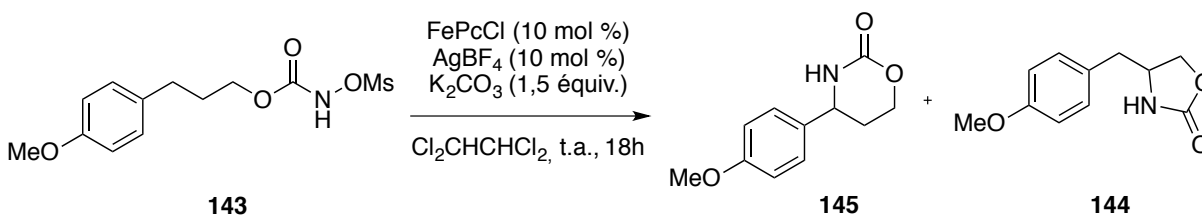
Synthesis of 4-phenyloxazolidin-2-one 11. The title compound was synthesized following **General Procedure F** starting from *N*-mesyloxycarbamate **64**.

N-mesyloxycarbamate **64** (0.104 g, 0.400 mmol, 1.00 equiv) was reacted with FePcCl (0.024 g, 0.040 mmol, 10 mol %), AgBF₄ (0.008 g, 0.04 mmol, 10 mol %) and K₂CO₃ (0.083 g, 0.60 mmol, 1.5 equiv) in anhydrous Cl₂CHCHCl₂ (4 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (0.041 g, 0.25 mmol, **63% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6. Primary carbamate **11** was obtained as a byproduct (0.011 g, 0.07 mmol, **17% yield**) as a crystalline white solid.



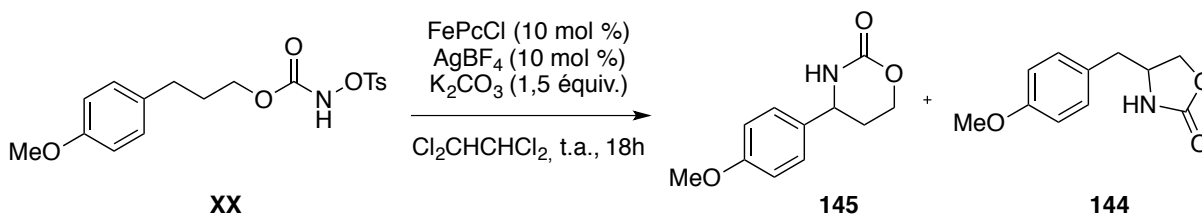
Synthesis of 4-phenyloxazolidin-2-one 64. The title compound was synthesized following **General Procedure G** starting from *N*-tosyloxycarbamate **207**.

N-tosyloxycarbamate **207** (0.134 g, 0.400 mmol, 1.00 equiv) was reacted with FePcCl (0.024 g, 0.040 mmol, 10 mol %), AgBF₄ (0.008 g, 0.04 mmol, 10 mol %) and K₂CO₃ (0.083 g, 0.60 mmol, 1.5 equiv) in anhydrous Cl₂CHCHCl₂ (4 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (0.045 g, 0.28 mmol, **69% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6. Primary carbamate **11** was obtained as a byproduct (0.020 g, 0.12 mmol, **30% yield**) as a crystalline white solid.



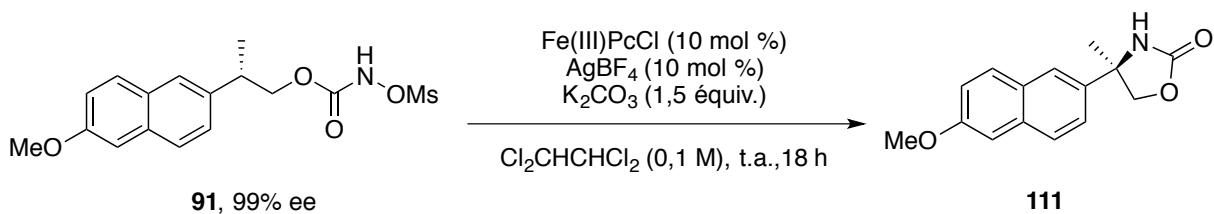
Synthesis of 4-(4-methoxybenzyl)oxazolidin-2-one 144 and 4-(4-methoxyphenyl)-1,3-oxazinan-2-one 145. Compounds were synthesized following **General Procedure F** starting from *N*-mesyloxycarbamate **143**.

N-mesyloxycarbamate **143** (0.121 g, 0.400 mmol, 1.00 equiv) was reacted with FePcCl (0.024 g, 0.040 mmol, 10 mol %), AgBF₄ (0.008 g, 0.04 mmol, 10 mol %) and K₂CO₃ (0.083 g, 0.60 mmol, 1.5 equiv) in anhydrous Cl₂CHCHCl₂ (4 mL, 0.1 M) for 18 hours. Oxazolidinone **144** (0.018 g, 0.09 mmol, **22% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6. Oxazinanone **145** was obtained as a crystalline white solid (0.008 g, 0.04 mmol, **10% yield**).



Synthesis of 4-(4-methoxybenzyl)oxazolidin-2-one 144 and 4-(4-methoxyphenyl)-1,3-oxazinan-2-one 145. Compounds were synthesized following **General Procedure G** starting from *N*-tosyloxycarbamate **208**.

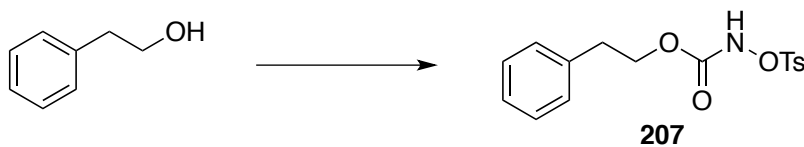
N-mesyloxycarbamate **208** (0.152 g, 0.400 mmol, 1.00 equiv) was reacted with FePcCl (0.024 g, 0.040 mmol, 10 mol %), AgBF₄ (0.008 g, 0.04 mmol, 10 mol %) and K₂CO₃ (0.083 g, 0.60 mmol, 1.5 equiv) in anhydrous Cl₂CHCHCl₂ (4 mL, 0.1 M) for 18 hours. Oxazolidinone **144** (0.017 g, 0.08 mmol, **21% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6. Oxazinanone **145** was obtained as a crystalline white solid (0.007 g, 0.03 mmol, **8% yield**).



Synthesis of (-)-4-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-4-methyloxazolidin-2-one 111. The title compound was prepared following **General Procedure F** starting from *N*-mesyloxycarbamate **91**.

N-mesyloxycarbamate **91** (0.071 g, 0.20 mmol, 1.0 equiv) was reacted with FePcCl (0.012 g, 0.02 mmol, 10 mol %), AgBF₄ (0.004 g, 0.02 mmol, 10 mol %) and K₂CO₃ (0.041 g, 0.30 mmol, 1.5 equiv) in anhydrous Cl₂CHCHCl₂ (2 mL, 0.1 M) for 18 hours. Oxazolidinone **111** (0.020 g, 0.08 mmol, **39% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis: **99% ee**, Chiracel[®] OD, 1.00 mL/min, 90 : 10 Hexanes/*i*-PrOH, 210 nm, t_R (minor) = 25.45 min, t_R (major) = 32.02 min.



Synthesis of Phenethyl *N*-tosylloxycarbamate 207. The title compound was prepared starting from commercially available phenethyl alcohol.

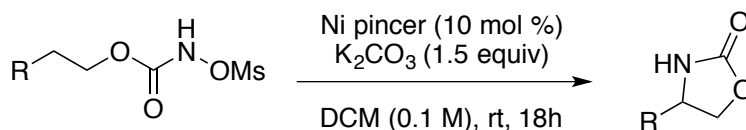
Phenethyl alcohol (12.22 g, 100.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (20.27 g, 125.0 mmol, 1.25 equiv) in non anhydrous toluene (500 mL, 0.1 M) at 60 °C for two hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (12.26 mL, 200.0 mmol, 1.25 equiv) was added at rt. After 15 minutes, 400 mL of a aqueous HCl 1.2 N solution were added as well as 400 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (3 x 250 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The white solid residue was triturated in hexanes to remove residual traces of the starting alcohol. The intermediate *N*-hydroxycarbamate was isolated as a crystalline white solid (16.20 g, 89.4 mmol, 89% yield).

A small portion of this *N*-hydroxycarbamate (0.906 g, 5.00 mmol, 1.00 equiv) was reacted with *p*-toluenesulfonyl chloride (0.953 g, 5.00 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (0.695 mL, 5.00 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et₂O (50 mL, 0.1 M) for two hours. Water (50 mL) was added and the aqueous was extracted using Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The *N*-tosylloxycarbamate was recrystallized from a CHCl₃/hexanes mixture. A white crystalline solid was obtained (1.11 g, 3.31 mmol, 66% yield, **59% yield over 2 steps**).

R_f 0.47 (AcOEt/Hexanes 3 : 7); **mp** 84.7-86.1 °C (lit. 78-80 °C)³⁴; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.88-7.82 (m, 3H, NH and H_{Ar}), 7.36-7.27 (m, 4H, H_{Ar}), 7.28-7.22 (m, 1H, H_{Ar}), 7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 4.22 (t, 2H, 7.0 Hz, OCH₂), 2.81 (t, 2H, 7.0 Hz, OCH₂CH₂), 2.45 (s, 3H, OSO₂PhCH₃), .00; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 158.6 (C=O), 155.3 (C_{quatAr}), 146.1, 136.8, 130.3 (C_{quatAr}), 129.7, 129.5, 128.8, 128.6, 126.8 (CH_{Ar}) 67.4 (OCH₂), 34.9 (OCHCH₂), 21.8 (OSO₂PhCH₃).

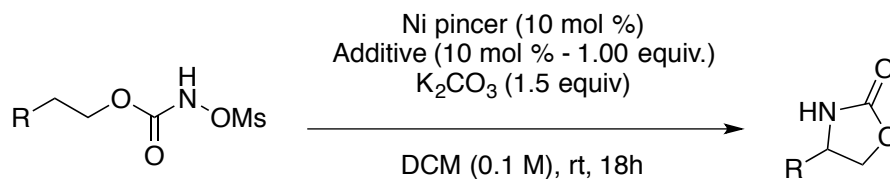
Syntheses of oxazolidinones using nickel pincers as catalysts

General procedure H

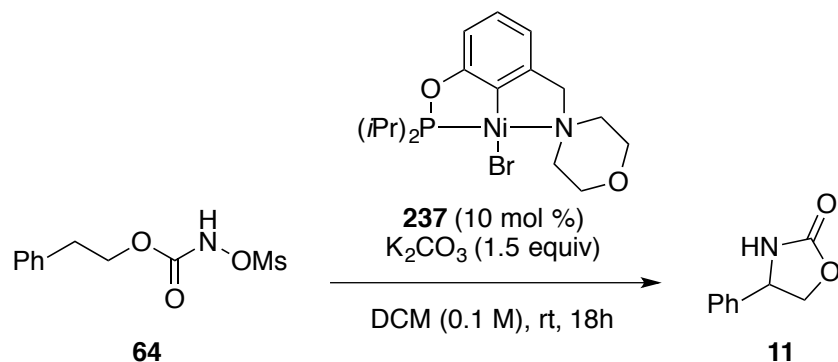


In a flame-dried 10 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, the nickel pincer (0.015 mmol, 10 mol %) was dissolved in anhydrous DCM. The *N*-mesyloxycarbamate (1.00 equiv) was added, followed by K₂CO₃ (1.5 equiv). The mixture was stirred at room temperature, under argon, for 18 hours. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6). Silica gel was added and solvent was evaporated under reduced pressure to afford a solid sample that was chromatographed on silica gel eluting with EtOAc/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6. Oxazolidinones and primary carbamates were isolated as crystalline white solids.

General procedure I

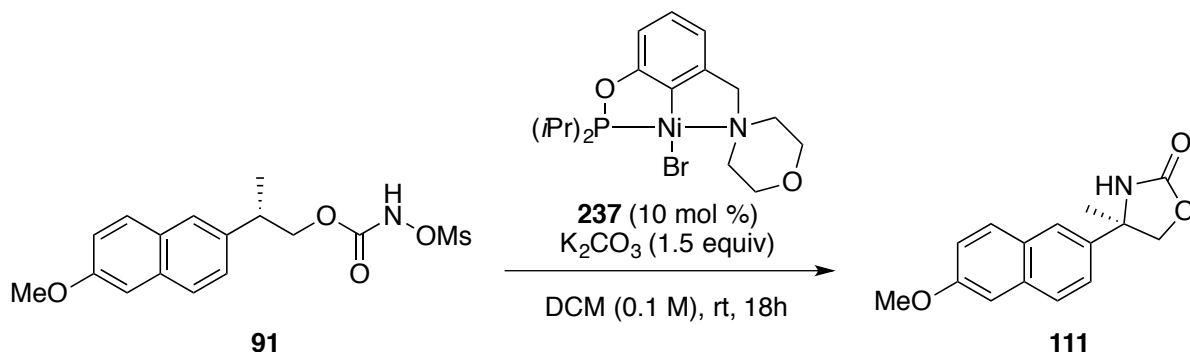


In a flame-dried 10 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, the nickel pincer (0.015 mmol, 10 mol %) was dissolved in anhydrous DCM. The additive (10 mol % - 1.00 equiv) was added and the mixture was allowed to stir at rt for 10 minutes. The *N*-mesyloxycarbamate (1.00 equiv) was added, followed by K₂CO₃ (1.5 equiv). The mixture was stirred at room temperature, under argon, for 18 hours. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6). Silica gel was added and solvent was evaporated under reduced pressure to afford a solid sample that was chromatographed on silica gel eluting with EtOAc/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6. Oxazolidinones and primary carbamates were isolated as crystalline white solids.



Synthesis of 4-phenyloxazolidin-2-one 11. The title compound was synthesized following **General Procedure H** starting from *N*-mesyloxycarbamate **64**.

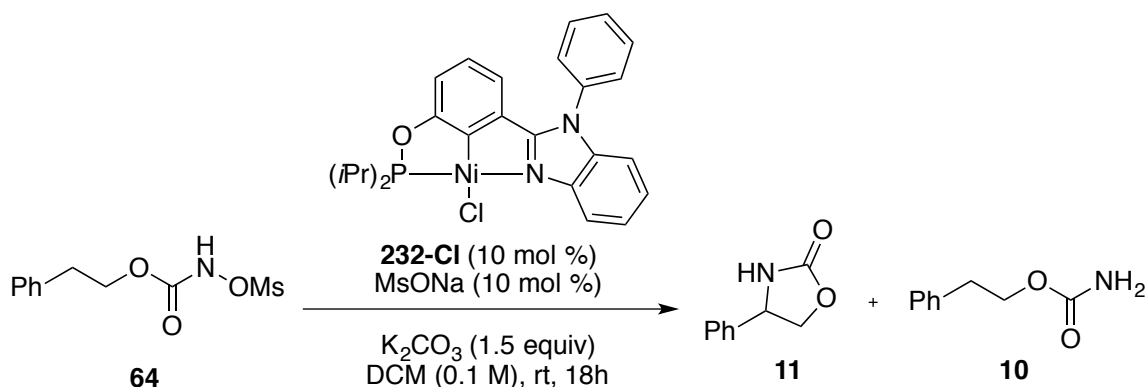
N-mesyloxycarbamate **64** (0.039 g, 0.15 mmol, 1.00 equiv) was reacted with **237** (0.0067 g, 0.015 mmol, 10 mol %) and K_2CO_3 (0.031 g, 0.225 mmol, 1.5 equiv) in anhydrous DCM (1.5 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (0.009 g, 0.06 mmol, **37% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.



Synthesis of (-)-4-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-4-methyloxazolidin-2-one 111. The title compound was prepared following **General Procedure H** starting from *N*-mesyloxycarbamate **91**.

N-mesyloxycarbamate **91** (0.053 g, 0.15 mmol, 1.00 equiv) was reacted with **237** (0.0067 g, 0.015 mmol, 10 mol %) and K_2CO_3 (0.031 g, 0.225 mmol, 1.5 equiv) in anhydrous DCM (1.5 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (0.005 g, 0.02 mmol, **13% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis: **23% ee**, Chiracel[®] OD, 1.00 mL/min, 90 : 10 Hexanes/*i*-PrOH, 210 nm, t_R (minor) = 24.71 min, t_R (major) = 31.49 min.



Synthesis of 4-phenyloxazolidin-2-one 11. The title compound was synthesized following **General Procedure I** starting from *N*-mesyloxycarbamate **64**.

N-mesyloxycarbamate **64** (0.039 g, 0.15 mmol, 1.00 equiv) was reacted with **237** (0.0067 g, 0.015 mmol, 10 mol %), sodium methanesulfonate salt (0.002 g, 0.015 mmol, 10 mol %) and K_2CO_3 (0.031 g, 0.225 mmol, 1.5 equiv) in anhydrous DCM (1.5 mL, 0.1 M) for 18 hours. The desired oxazolidinone (0.012 g, 0.07 mmol, **49% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6. Primary carbamate **10** was obtained as a byproduct (0.006g, 0.04 mmol, **24% yield**).