

Université de Montréal

**Synthèse de sulfilimines et de sulfoximines catalysée par les
métaux de transition**

par
Henri Piras

Département de Chimie
Faculté des Arts et 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

Avril 2016

© Henri Piras, 2016

Résumé

Les sulfilimines et les sulfoximines sont des motifs structuraux dont l'intérêt synthétique est grandissant, notamment du fait de leurs applications en chimie médicinale et en agrochimie. Les travaux rapportés dans cet ouvrage décrivent le développement de nouvelles méthodes de synthèse efficaces pour la production de ces unités atypiques. Ces méthodes sont basées sur la réactivité d'une source d'azote électrophile, vis-à-vis de thioéthers et de sulfoxydes. L'utilisation d'un complexe métallique introduit en quantité catalytique a permis de favoriser le processus réactionnel. En tirant bénéfice de l'expertise de notre groupe de recherche sur le développement de réactions d'amination stéréosélectives de liaisons C-H et d'aziridination de styrènes, nous avons d'abord étudié la réactivité des *N*-métyloxy-carbamates comme source d'azote électrophile. Après avoir optimisé sa synthèse sur grande échelle, ce réactif chiral a été utilisé dans des réactions d'amination de thioéthers et de sulfoxydes, catalysées par un dimère de rhodium (II) chiral. Un processus diastéréosélectif efficace a été mis au point, permettant de produire des sulfilimines et des sulfoximines chirales avec d'excellents rendements et sélectivités.

Au cours de l'optimisation de cette méthode de synthèse, nous avons pu constater l'effet déterminant de certains additifs sur la réactivité et la sélectivité de la réaction. Une étude mécanistique a été entreprise afin de comprendre leur mode d'action. Il a été observé qu'une base de Lewis telle que le 4-diméthylaminopyridine (DMAP) pouvait se coordonner au dimère de rhodium(II) et modifier ses propriétés structurales et redox. Les résultats que nous avons obtenus suggèrent que l'espèce catalytique active est un dimère de rhodium de valence mixte Rh(II)/Rh(III). Nous avons également découvert que l'incorporation de sels de bispyridinium avait une influence cruciale sur la diastéréosélectivité de la réaction. D'autres expériences sur la nature du groupe partant du réactif *N*-sulfonyloxy-carbamate nous ont permis de postuler qu'une espèce nitrénoïde de rhodium était l'intermédiaire clé du processus d'amination.

De plus, l'exploitation des techniques de chimie en débit continu nous a permis de développer une méthode d'amination de thioéthers et de sulfoxydes très performante, en utilisant les azotures comme source d'azote électrophile. Basée sur la décomposition photochimique d'azotures en présence d'un complexe de fer (III) simple et commercialement

disponible, nous avons été en mesure de produire des sulfilimines et des sulfoximines avec d'excellents rendements. Le temps de résidence du procédé d'amination a pu être sensiblement réduit par la conception d'un nouveau type de réacteur photochimique capillaire. Ces améliorations techniques ont permis de rendre la synthèse plus productive, ce qui constitue un élément important d'un point de vue industriel.

Mots-clés : sulfilimine, sulfoximine, catalyseur de Rh(II), dimère de rhodium(II), *N*-métyloxy-carbamate, amination, nitrene métallique, nitrenoïde, catalyseur de fer(III), débit continu, photochimie, photoréacteur, azoture

Abstract

Sulfilimines and sulfoximines are interesting building blocks that have found many applications both in medicinal chemistry and agrochemistry. During our work, we have developed new efficient methods for the synthesis of these moieties. A catalytic amount of metal complex is used to enhance the reactivity of an electrophilic nitrogen source towards thioethers and sulfoxides. Our group has developed an expertise in the development of stereoselective C-H bond amination and aziridination reactions using chiral *N*-mesyloxycarbamate as electrophilic amination reagents. The large scale synthesis of the chiral reagent was first investigated. It was then tested in a diastereoselective dirhodium(II)-catalyzed amination of thioethers and sulfoxides, to produce respectively chiral sulfilimines and sulfoximines in excellent yields and selectivities.

During the optimization process, we have found that some additives proved instrumental to enhance both the reactivity and the selectivity of the reaction. Mechanistic studies has been carried out to elucidate the exact role of the additives. We have observed that Lewis bases, namely 4-dimethylaminopyridine (DMAP), can coordinate to a rhodium(II) dimer catalyst, modifying its structural and redox properties. These studies suggest that a mixed-valent dirhodium Rh(II)/Rh(III) complex is the catalytically active species in the thioether amination process. Moreover, we have discovered that the use of bispyridinium salts is crucial to enhance the selectivity of the amination reaction. Diastereoselectivities were also influenced by the nature of the leaving group of the *N*-sulfonyloxycarbamate. Based on the results, we hypothesized a rhodium nitrenoïd species as key intermediate in the amination process.

Continuous flow techniques were employed in the development of a very efficient amination process of thioethers and sulfoxides, using azides as electrophilic amination reagents. Based on the photochemical decomposition of azide derivatives with a simple and commercially available iron(III) complex, we were able to produce sulfilimines and sulfoximines in excellent yields. We investigated the design of a new type of capillary photoreactor to further reduce the residence time of the amination process. The technical improvements were pivotal to enhance the efficiency and productivity of the reaction process.

Keywords : sulfilimine, sulfoximine, Rh(II) catalyst, rhodium(II) dimer, *N*-mesyloxycarbamate, amination, metal nitrene, nitrenoïd, iron(III) catalyst, continuous flow, photochemistry, photoreactor, azide

Table des matières

Résumé.....	I
Abstract.....	III
Table des matières.....	V
Liste des tableaux.....	IX
Liste des figures	XI
Liste des schémas.....	XV
Liste des abréviations.....	XVIII
Remerciements.....	XXIV
<i>CHAPITRE 1</i> Introduction générale	1
1.1 Les sulfilimines et sulfoximines	1
1.1.1 Structure et propriétés	1
1.1.2 Activité biologique des motifs structuraux	3
1.2 Méthodes de préparation racémiques.....	7
1.2.1 Synthèses sans catalyseur	7
1.2.2 Synthèses catalytiques	11
1.3 Méthodes de préparation stéréosélectives.....	17
1.3.1 A partir de réactifs d'amination chiraux	18
1.3.2 A partir d'iminoiodinanes	19
1.4 Applications synthétiques	24
1.4.1 Auxiliaires chiraux.....	24
1.4.2 Ligands chiraux.....	26
1.4.3 Réactions électrocycliques.....	27
1.5 Objectifs de recherche.....	30
<i>CHAPITRE 2</i> Optimisation et applications d'un réactif et d'un catalyseur chiral pour des réactions d'amination diastéréosélectives.....	33
2.1 Introduction et mise en contexte	33
2.1.1 Aminations de liaisons C-H et aziridinations stéréosélectives	34

2.2 Objectifs de recherche.....	42
2.3 Préparation du réactif chiral.....	42
2.3.1 Introduction et synthèse initiale.....	42
2.3.2 Synthèse du 2,2,2-trichlorophényléthanol racémique (47).....	43
2.3.3 Synthèse de la 2,2,2-trichlorophényléthanone (51).....	44
2.3.4 Synthèse du (<i>R</i>)-2,2,2-trichlorophényléthanol ((<i>R</i>)-47).....	46
2.3.5 Synthèse du (<i>R</i>)-2,2,2-trichlorophényléthyl- <i>N</i> -hydroxycarbamate ((<i>R</i>)-52).....	48
2.3.6 Synthèse du (<i>R</i>)-2,2,2-trichlorophényléthyl- <i>N</i> -métyloxy-carbamate ((<i>R</i>)-43).....	49
2.4 Préparation du catalyseur de rhodium chiral.....	56
2.4.1 Introduction.....	56
2.4.2 Préparation du ligand 57.....	59
2.4.3 Préparation du catalyseur 49.....	61
2.4.4 Généralisation du procédé de synthèse.....	67
2.4.5 Réaction d'aziridination diastéréosélective.....	69
2.5 Conclusion.....	73
<i>CHAPITRE 3</i> Développement de la méthode d'amination de thioéthers diastéréosélective....	74
3.1 Développement et optimisation de la méthode d'amination diastéréosélective.....	75
3.1.1 Optimisation du catalyseur.....	77
3.1.2 Optimisation de la base.....	78
3.1.3 Effet de la température.....	79
3.1.4 Optimisation du solvant.....	79
3.2 Influence des additifs sur la réaction d'amination de thioéthers.....	81
3.2.1 Précédents de la littérature.....	81
3.2.2 Criblage d'additifs.....	83
3.2.3 Effets des sels de pyridinium.....	85
3.3 Etendue et limitations de la méthode d'amination diastéréosélective.....	90
3.3.1 Sulfilimines aromatiques et hétéroaromatiques.....	90
3.3.2 Sulfilimines aliphatiques.....	94
3.3.3 Limitations de la méthode.....	96
3.3.4 Conclusion.....	98

3.4 Amination diastéréosélective catalysée par d'autres métaux de transition.....	98
3.4.1 Contexte et problématique	98
3.4.2 Conception, développement de catalyseurs chiraux et applications	99
3.4.3 Amination de thioéthers catalysée par des pinceurs de nickel.....	106
3.5 Conclusions et perspectives	108
<i>CHAPITRE 4</i> Etude mécanistique de la réaction d'amination de thioéthers diastéréosélective	109
4.1 Dichotomie entre l'amination de thioéthers et les réactions d'insertion dans des liaisons C-H et d'aziridination	110
4.2 Rôle crucial des ligands donneurs sur la réactivité.....	111
4.2.1 Etudes spectrophotométriques	113
4.2.2 Etudes électrochimiques	119
4.2.3 Génération de l'espèce de valence mixte.....	124
4.2.4 Conclusion	129
4.3 Rôle du sel de bispyridinium sur la sélectivité	129
4.4 Proposition d'un mécanisme réactionnel et conclusions	137
4.4.1 Mécanisme réactionnel d'amination de thioéthers	137
4.4.2 Etude de l'étape cinétiquement déterminante	139
4.5 Conclusions.....	141
<i>CHAPITRE 5</i> Méthodes de synthèse de sulfoximines chirales	142
5.1 Oxydation des sulfilimines chirales protégées par un groupement phényl-Troc.....	143
5.2 Amination de sulfoxydes catalysée par des dimères de rhodium (II) à partir du <i>N</i> -métyloxy-carbamate (<i>S</i>)-43.....	145
5.3 Synthèse de sulfoximines chirales <i>N</i> -H libres par clivage du groupement phényl-Troc	147
5.3.1 Précédents de la littérature	147
5.3.2 Résultats	149
5.3.3 Fonctionnalisation de sulfoximines libres	151
5.4 Conclusions.....	153
<i>CHAPITRE 6</i> Développement de la méthode d'amination en débit continu	154

6.1 Stratégie d'immobilisation de dimères de rhodium (II).....	156
6.1.1 Contexte	156
6.1.2 Résultats préliminaires.....	159
6.2 Développement de la méthode d'amination sous activation photochimique.....	163
6.2.1 Contexte et problématique	163
6.2.2 Preuve de concept	166
6.2.3 Réactivité d'autres dérivés azotures.....	167
6.2.4 Etude du catalyseur	170
6.2.5 Développement d'un nouveau photoréacteur	173
6.2.6 Etendue réactionnelle de la méthode d'amination en débit continu	176
6.2.7 Clivage du groupe protecteur Tces	182
6.3 Préparation du réactif azoture TcesN ₃ en débit continu.....	183
6.4 Conclusions et perspectives	186
Conclusion générale et perspectives	188
Partie expérimentale.....	194
Bibliographie.....	197
Annexe 1 <i>Experimental Section</i>	XXVI
Experimental section of Chapter 2.....	XXVII
Experimental section of Chapter 3.....	XLIII
Experimental section of Chapter 4.....	LXXV
Experimental section of Chapter 5.....	LXXX
Experimental section of Chapter 6.....	LXXXVIII

Liste des tableaux

Tableau 1. Oxydation du 2,2,2-trichlorophényléthanol racémique (47).....	45
Tableau 2. Réductions énantiosélectives sur échelles variables	48
Tableau 3. Optimisation de la base dans la réaction de méthylation de (<i>R</i>)- 52	51
Tableau 4. Optimisation du temps de résidence du procédé de méthylation	52
Tableau 5. Optimisation du réactif de méthylation	53
Tableau 6. Evolution des paramètres de réaction pour l'aziridination avec le <i>N</i> -méthoxyloxycarbamate (<i>R</i>)- 43	70
Tableau 7. Optimisation du catalyseur	77
Tableau 8. Optimisation de la stœchiométrie de la base.....	78
Tableau 9. Effet de la température sur la réactivité et la sélectivité	79
Tableau 10. Optimisation du solvant de réaction	80
Tableau 11. Effet de bases de Lewis sur la stéréosélectivité de la réaction de cyclopropanation	82
Tableau 12. Optimisation du solvant de réaction en présence d'une quantité catalytique de DMAP (76)	85
Tableau 13. Influence de la structure des sels de bispyridinium et des contre-ions associés sur la réaction d'amination	87
Tableau 14. Influence de la combinaison d'additifs sur la réaction d'amination.....	88
Tableau 15. Optimisation de la réaction d'amination du 3-phényl-propylméthyle thioéther (105)	94
Tableau 16. Etude de la réactivité de complexes de fer formés <i>in situ</i> dans l'amination du thioanisole 24 par (<i>S</i>)- 43	102
Tableau 17. Réactivité de complexes de fer préformés 132 et 133 dans l'amination du thioanisole 24 par (<i>S</i>)- 43	105
Tableau 18. Réactivité des pinceurs de nickel (II) 136 et 137 dans l'amination du thioanisole (24) par (<i>S</i>)- 43	107
Tableau 19. Les ligands donneurs dans le processus d'amination du thioanisole	112
Tableau 20. Utilisation du dimère de rhodium (II) caprolactamate 144 dans la réaction d'amination du thioanisole (24).....	125

Tableau 21. Utilisation d'oxydants externes en tant qu'additifs dans la réaction d'amination du thioanisole (24)	126
Tableau 22. Evaluation de la réactivité du dimère de rhodium (II,III) 145 dérivé du Rh ₂ [(S)-nttl] ₄ (46).....	128
Tableau 23. Influence de différents sels de bispyridinium sur la diastéréosélectivité de la réaction d'amination	130
Tableau 24. Effet du groupement sulfonyle sur la réaction d'amination de thioanisoles	133
Tableau 25. Oxydation de la sulfilimine énantiopure 72 à partir de différentes conditions réactionnelles	144
Tableau 26. Conditions de déprotection de la sulfoximine 150	150
Tableau 27. Réaction d'insertion dans des liaisons C-H catalysée par le complexe de rhodium (II) immobilisé 164	157
Tableau 28. Réaction de cyclopropanation catalysée par le dimère de rhodium (II) Rh ₂ [(S)-tbsp] ₄ supporté sur matrice polymérique.....	159
Tableau 29. Activité catalytique des complexes de rhodium immobilisés dans la réaction d'amination du thioanisole.....	161
Tableau 30. Synthèse de l'oxazolidinone 169 en débit continu	162
Tableau 31. Activité de différents complexes métalliques dans la réaction d'amination photocatalytique du thioanisole (24).....	171
Tableau 32. Optimisation du temps de résidence t_R dans la réaction d'amination photocatalytique du thioanisole avec le TcesN ₃ (180).....	176
Tableau 33. Conditions de déprotection du groupement Tces.....	183

Liste des figures

Figure 1. Formules générales de quelques ylures de soufre	1
Figure 2. Représentations possibles de la liaison sulfilimine	2
Figure 3. Stéréochimie des sulfilimines 1 et des sulfoximines 5	2
Figure 4. Inversion pyramidale des sulfilimines	3
Figure 5. Propriétés des sulfoximines	5
Figure 6. Sulfoximines libres ou substituées ayant des propriétés biologiques intéressantes ...	6
Figure 7. Structures de sulfilimines et sulfoximines développées pour l'agrochimie.....	7
Figure 8. Porphyrine de fer (III) impliquée dans la réaction d'amination développée par Che	16
Figure 9. Auxiliaires chiraux utilisés en synthèse stéréosélective de sulfilimines chirales.....	17
Figure 10. Complexe nitridomanganèse (V) MnN 25	18
Figure 11. Dimère de rhodium (II) <i>N</i> -1,8-naphtaloylalaninate (28)	20
Figure 12. Source de fer (III) 30 et ligand PyBox 31	21
Figure 13. Catalyseur Ru(CO)salen 32 de Katsuki.....	23
Figure 14. Sels de triazolium 33 et 34 ainsi que l'oxydant 35 impliqués dans la résolution cinétique de sulfoximines	24
Figure 15. Structure des ligands sulfoximines chiraux et leurs applications synthétiques	26
Figure 16. Développement d'un <i>N</i> -tosyloxycarbonate chiral dérivé du 2,2,2-trichlorophényléthanol	37
Figure 17. Combinaisons possibles en double stéréodifférenciation.....	38
Figure 18. Application de la méthode d'oxydation au TEMPO à la synthèse d'autres trichlorocétones.....	46
Figure 19. Structure du produit de di-mésylation	49
Figure 20. Montage général du procédé de mésylation du <i>N</i> -hydroxycarbonate (<i>R</i>)- 52 en débit continu.....	50
Figure 21. Récapitulatif de l'optimisation de la réaction de mésylation en débit continu.....	54
Figure 22. Structure générique des dimères de rhodium (II)	56
Figure 23. Structure des trois grandes catégories de dimères de rhodium (II) chiraux dérivés d'acides aminés.....	57

Figure 24. Spectre RMN ^1H du ligand 57 réalisé dans le DMSO- d_6 à différentes températures (région aromatique seulement)	60
Figure 25. Structure de différents ligands <i>N</i> -1,8-naphtaloyl-aminocarboxylates chiraux sujets ou non à la formation de rotamères à température ambiante (TA)	61
Figure 26. Représentation de l'extracteur Soxhlet dans le processus d'échange de ligands sur le dimère de rhodium (18)	62
Figure 27. Positions apicales du dimère de rhodium (II) carboxylate	63
Figure 28. Formalisme proposé par Davies représentant les différentes symétries adoptées par les dimères de rhodium (II) carboxylates.....	64
Figure 29. Structure rayons-X du dimère de rhodium (II) 59 et illustration de la conformation « all-up » également possédée par les complexes 58 et 59	65
Figure 30. Expérience RMN NOESY démontrant l'absence d'interaction entre les protons de la portion <i>tert</i> -butyle et ceux de la portion naphtaloyl du catalyseur 42	66
Figure 31. Dimères de rhodium (II) naphtaloyl dérivés d'acides aminés	68
Figure 32. Structure de la 4-nitrophénylaziridine (66)	71
Figure 33. Structure des dimères de rhodium (II) aminocarboxylates utilisés dans le criblage de catalyseurs.....	78
Figure 34. Échelle de permittivité relative des solvants de réaction.....	81
Figure 35. Structure d'autres sels de pyridinium étudiés	88
Figure 36. Structure rayons-X de la sulfilimine 83	92
Figure 37. Structure rayons-X de la sulfilimine 110	96
Figure 38. Structure générale des ligands porphyrine et phtalocyanine	100
Figure 39. Structure des ligands développés par Gade et Dai	100
Figure 40. Structure rayons-X du catalyseur de fer 132 et longueurs de liaisons.....	104
Figure 41. Structure des complexes de Ni (II) type pinceurs POCOP et POCON	106
Figure 42. Cas « match » dans les réactions d'amination à partir du <i>N</i> -métyloxy-carbamate 39	110
Figure 43. Couleur des solutions de catalyseur 46 dans le dichlorométhane, en présence des différentes espèces complexantes du milieu réactionnel	113
Figure 44. Spectres UV-Vis du dimère de rhodium 46 dans l'acétate d'isopropyle avec les différentes espèces présentes dans le milieu réactionnel	114

Figure 45. Les deux positions apicales non équivalentes du complexe de rhodium (II) 46 ..	115
Figure 46. Structure rayons-X du complexe (DMAP) ₂ Rh ₂ [(<i>S</i>)-nttl] ₄ (142).....	116
Figure 47. Analyse des structures rayons-X des complexes métalliques 46 et 142	117
Figure 48. Explications du repliement des groupements bloquants naphthaloyles dans la structure du complexe (DMAP)·Rh ₂ [(<i>S</i>)-nttl] ₄	118
Figure 49. Voltampérométrie cyclique de différents dimères de rhodium (II) chiraux	120
Figure 50. Voltampérométrie cyclique de différents dimères de rhodium (II) <i>N</i> -1,8-naphthaloyl- <i>tert</i> -leucinate Rh ₂ [(<i>S</i>)-4-X-nttl] ₄	121
Figure 51. Voltampérométrie cyclique du Rh ₂ [(<i>S</i>)-nttl] ₄ (46) en présence de thioanisole 60 et du <i>N</i> -métyloxy-carbamate (<i>S</i>)- 37	122
Figure 52. Voltampérométrie cyclique montrant l'effet de bases de Lewis sur les processus redox de Rh ₂ [(<i>S</i>)-nttl] ₄ (46).....	123
Figure 53. Coordinations possibles des bases de Lewis sur les positions apicales du dimère de rhodium (II).....	124
Figure 54. Structure des dimères de rhodium (II,III) dérivés du Rh ₂ [(<i>S</i>)-nttl] ₄ (46) générés à partir de NOBF ₄	127
Figure 55. Spectres RMN ¹ H du bis(DMAP)CH ₂ Cl ₂ (82) et du DMAP (76) dans le dichlorométhane- <i>d</i> ₂	130
Figure 56. Assemblage potentiel entre le catalyseur 46 et le Me-viologen(PF ₆) ₂ (86).....	131
Figure 57. Arylsulfonyloxy-carbamates chiraux utilisés dans l'étude des groupes partants dans la réaction d'amination de thioéthers	132
Figure 58. Représentation des espèces nitrènes et nitrénoïdes de rhodium générées à partir du <i>N</i> -métyloxy-carbamate (<i>S</i>)- 43	134
Figure 59. Spectres RMN ¹ H de mélanges de (<i>S</i>)- 43 avec deux sources de sels de bispyridiniums différentes dans le dichlorométhane- <i>d</i> ₂	136
Figure 60. Diagramme de Hammett pour la réaction d'amination de thioanisoles substituées en <i>para</i> à partir du <i>N</i> -métyloxy-carbamate (<i>S</i>)- 43	140
Figure 61. Sulfoximines libres ayant des propriétés biologiques intéressantes.....	151
Figure 62. Fonctionnalisation des sulfoximines <i>N</i> -H libres.....	152
Figure 63. Représentation des deux stratégies d'utilisation de la catalyse organométallique en débit continu.....	155

Figure 64. Structure du complexe de rhodium (II) immobilisé $\text{Rh}_2[(S)\text{-pttl}]_4\text{-PS}$ (164).....	156
Figure 65. Avantages des procédés de décomposition photochimiques d'azotures en débit continu.....	165
Figure 66. Intérieur du photoréacteur Luzchem LZC-5.....	166
Figure 67. Analyse DSC-TGA du TcesN_3 (180)	169
Figure 68. Analyse spectroscopique UV des différents complexes métalliques de type « acac »	171
Figure 69. Analyses spectroscopiques UV des azotures seuls (graphique 1) et en mélange avec le complexe $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (172)	172
Figure 70. Structure des matériaux polymères constitutifs des tubes utilisés en débit continu	173
Figure 71. Schématisation de la différence d'exposition du tube selon les montages.....	174
Figure 72. Montage complet du procédé d'amination en débit continu avec le nouveau photoréacteur capillaire cylindrique et la pompe à piston Asia de Syrris.....	175
Figure 73. Structure générique de ligands et complexes métalliques chiraux	191
Figure 74. Stratégie d'immobilisation alternative d'un dimère de rhodium (II) sur support solide	192
Figure 75. Structure de ligands potentiels pour l'amination photocatalytique en débit continu	192
Figure 76. Synthèse photocatalytique de sulfondiimines en débit continu.....	193

Liste des schémas

Schéma 1. Mécanisme potentiel de biosynthèse de liaison sulfilimine dans le collagène IV....	4
Schéma 2. Mécanisme d'amination avec la chloramine T (15).....	8
Schéma 3. Amination de thioéthers à partir de réactifs <i>N</i> -halogénés.....	9
Schéma 4. Amination de thioéthers et de sulfoxydes par le réactif 17	10
Schéma 5. Montage du procédé de synthèse de sulfoximines à partir de l'acide hydrazoïque en débit continu.....	11
Schéma 6. Différents précurseurs de nitrènes	12
Schéma 7. Transfert d'acyle nitrene photo-induit et catalysée par la porphyrine de ruthénium 21	17
Schéma 8. Amination énantiosélective de thioéthers catalysée par une enzyme.....	23
Schéma 9. Formation de 3,4-dihydroquinolin-2-(1 <i>H</i>)-one à partir de sulfoximines endocycliques.....	25
Schéma 10. Synthèse de γ -lactames à partir de vinyl sulfilimines et du dichlorocétène	27
Schéma 11. Réarrangement sigmatropique de sulfilimines allyliques énantioenrichies	28
Schéma 12. <i>N</i> -Tosyl sulfilimines anomériques comme agents de glycosylation	29
Schéma 13. Préparation d'alcènes par élimination de sulfilimines	29
Schéma 14. Le <i>N</i> -métyloxycarbamate chiral (<i>R</i>)- 43 comme précurseur de nitrene dans les processus d'aminations catalytiques.....	31
Schéma 15. Synthèse initiale du 2,2,2-trichlorophényléthyl- <i>N</i> -métyloxycarbamate (<i>R</i>)- 43	43
Schéma 16. Synthèse finale du 2,2,2-trichlorophényléthyl- <i>N</i> -métyloxycarbamate (<i>R</i>)- 43	55
Schéma 17. Préparation du catalyseur Rh ₂ [(<i>S</i>)-4-Br-nttl] ₄ (49).....	59
Schéma 18. Synthèse de ligands naphtoyles dérivés d'acides aminés.....	67
Schéma 19. Expérience de double stéréodifférenciation dans l'amination de thioéthers avec le <i>N</i> -métyloxycarbamate 43	76
Schéma 20. Criblage d'additifs et étude des effets sur la réactivité/sélectivité	84
Schéma 21. Effet de la nature du pyridinium en combinaison avec le DMAP.....	89
Schéma 22. Synthèse de sulfilimines dérivées de thioanisolés substitués en <i>para</i>	91
Schéma 23. Synthèse de sulfilimines dérivées de thioéthers aromatiques et hétéroaromatique	93

Schéma 24. Synthèse de sulfilimines dérivées de thioéthers aliphatiques.....	95
Schéma 25. Synthèse de sulfilimines dérivées de thioéthers encombrés ou de sulfenyl amides	97
Schéma 26. Séquence réactionnelle illustrant la synthèse des ligands 127 , 128 et 129	101
Schéma 27. Séquence réactionnelle suivie lors de la formation du complexe de fer 132	103
Schéma 28. Formation du sel potassique du <i>N</i> -métyloxy-carbamate (<i>S</i>)- 43	134
Schéma 29. Formation d'espèces nitrénoïdes de rhodium et assistance du cation.....	135
Schéma 30. Mécanisme réactionnel postulé pour la réaction d'amination de thioéthers diastéréosélective à partir du <i>N</i> -métyloxy-carbamate (<i>S</i>)- 43	137
Schéma 31. Génération du complexe de rhodium de valence mixte Rh(II)/Rh(III) dans les conditions réactionnelles.....	138
Schéma 32. Stratégies d'accès aux sulfoximines chirales	142
Schéma 33. Synthèse de sulfoximines aromatiques et aliphatiques protégées par un groupement phényl-Troc.....	145
Schéma 34. Déprotection des sulfilimines et des sulfoximines	148
Schéma 35. Clivage du groupement protecteur cyano de la sulfoximine 159	148
Schéma 36. Possibilités de déprotection du groupement phényl-Troc d'une amine chirale..	150
Schéma 37. Amination du thioanisole (24) à partir de 171 sous irradiation UV, en débit continu	167
Schéma 38. Réactivité de dérivés azotures vis-à-vis du thioanisole (24) sous activation photochimique.....	168
Schéma 39. Synthèse de l'azoture de 2,2,2-trichloréthoxysulfonyl TcesN ₃ (180).....	169
Schéma 40. Synthèse en débit continu de <i>N</i> -Tces sulfilimines dérivées de thioéthers aromatiques et hétéroaromatiques.....	177
Schéma 41. Synthèse en débit continu de <i>N</i> -Tces sulfilimines dérivées de thioéthers aliphatiques.	178
Schéma 42. Synthèse de l'azoture de (<i>R</i>)-2,2,2-trichlorophényléthoxycarbonyl (198).....	179
Schéma 43. Synthèse en débit continu de <i>N</i> -Tces sulfoximines dérivées de thioéthers aromatiques et aliphatiques.....	181
Schéma 44. Formation potentielle d'un intermédiaire sulfamate stable.....	182
Schéma 45. Première approche pour la synthèse du TcesN ₃ (180) en débit continu	184

Schéma 46. Troisième approche pour la synthèse du TcesN ₃ (180) en débit continu	185
Schéma 47. Synthèse de l'imidazolium 209 dérivé du chlorure de sulfuryle 182	186

Liste des abréviations

$[\alpha]_D^{25}$:	rotation optique spécifique basée sur la raie D du sodium (589 nm) à 25 °C
Å :	angström
Ac :	acétyle
acac :	acétylacétonate
aq. :	aqueux
API :	ingrédient pharmaceutique actif (<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>)
Ar :	groupement aryle
Bn :	benzyle
Boc :	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
bp :	point d'ébullition (<i>boiling point</i>)
br :	large (<i>broad</i>)
BPR :	régulateur de pression en retour (<i>Back Pressure Regulator</i>)
Bu :	butyle
°C :	degré Celsius
c :	concentration en g/100 mL
cat :	catalyseur
Calcd. :	calculé
Cbz :	carbamate de benzyle
CDI :	1,1'-carbonyle diimidazole
C-H :	carbone-hydrogène
C-N :	carbone-azote
δ :	déplacement chimique
d :	doublet
DBU :	1,8-diazabicycloundéc-7-ène
DCE :	1,2-dichloroéthane
DCM :	dichlorométhane
DIPEA :	diisopropyle éthylamine
DMAP :	4-diméthylaminopyridine
DMF :	<i>N,N</i> -diméthylformamide

DMPU :	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone
DMSO :	sulfoxyde de diméthyle
dosp :	(S)-1-tosylpyrrolidine-2-carboxylate
d.r :	ratio de diastéréoisomères
ϵ :	coefficient d'extinction molaire ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$)
$E_{1/2}$:	potentiel redox de demi-vague
ee :	excès énantiomère
EHS :	éthylhexanoate de sodium
équiv. :	équivalent(s)
e.r. :	ratio d'énantiomères
ESI :	<i>Electron Spray Ionization</i>
Et :	éthyle
FEP :	<i>Fluorinated Ethylene Propylene</i>
g :	gramme(s)
h :	heure(s)
HRMS :	spectre de masse à haute résolution (<i>High-Resolution Mass Spectrum</i>)
Hz :	Hertz
<i>i</i> :	iso
ICP-MS :	<i>Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry</i>
i.e. :	<i>id est</i>
IR :	spectroscopie infrarouge (<i>InfraRed</i>)
<i>J</i> :	constante de couplage
L :	ligand
λ_{max} :	longueur d'onde d'absorption maximale (cm^{-1})
LDA :	diisopropyle amidure de lithium (<i>Lithium DiisopropylAmide</i>)
<i>m</i> :	<i>meta</i>
m :	multiplet
M :	concentration molaire (mol/L)
[M] :	complexe métallique
<i>m</i> -CPBA :	acide méta-chloroperoxybenzoïque
Me :	méthyle

MeCN :	acétonitrile
mepy :	pyrrolidinone-2-carboxylate de méthyle
mg :	milligramme(s)
MHz :	mégahertz
min :	minute(s)
mL :	millilitre(s)
mmHg :	millimètres de mercure
mmol :	millimole(s)
mol % :	pourcentage molaire
mp :	point de fusion (<i>melting point</i>)
MS :	tamis moléculaire (<i>Molecular Sieves</i>)
mV :	millivolt(s)
NBS :	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS :	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NHC :	carbène <i>N</i> -hétérocyclique (<i>N-Heterocyclic Carbene</i>)
nm :	nanomètre(s)
NMI :	<i>N</i> -méthylimidazole
Ns :	<i>p</i> -nitrobenzènesulfonyle
nttl :	<i>N</i> -1,8-naphtaloyle- <i>tert</i> -leucinate
ntv :	<i>N</i> -1,8-naphtaloyle-valine
<i>o</i> :	<i>ortho</i>
OAc :	acétate
oct :	1-octanoate
<i>p</i> :	<i>para</i>
Pd/C :	palladium sur charbon active
PFA :	<i>PerFluoroAlkoxy</i>
pH :	potentiel hydrogène
Ph :	phényle
PhTroc :	2,2,2-trichlorophényléthoxycarbonyle
ppm :	partie par million
Pr :	propyle

pta :	<i>N</i> -phtaloyle-alaninate
pttl :	<i>N</i> -phtaloyle- <i>tert</i> -leucinate
Py :	pyridine
q :	quadruplet
R :	groupement général
<i>R</i> :	<i>Rectus</i>
rac :	racémique
R_f :	rapport frontal
RMN/NMR :	résonance magnétique nucléaire
σ^+ :	paramètre de Hammett pour les carbocations
s :	singulet
<i>s</i> :	facteur de sélectivité
<i>S</i> :	<i>Sinister</i>
sat. :	saturée
SFC :	chromatographie en phase supercritique (<i>Supercritical Fluid Chromatography</i>)
t :	triplet
<i>t</i> :	<i>tert</i>
T :	température
TEMPO :	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
TMS :	triméthylsilyle
<i>t</i> -Bu :	<i>tert</i> -butyle
tbasp :	1-(4- <i>tert</i> -butylbenzènesulfonyl)pyrrolidine-2-carboxylate
Tces :	2,2,2-trichloroéthoxysulfonyle
tcpttl :	<i>N</i> -tétrachlorophtaloyl- <i>tert</i> -leucinate
Tf :	trifluorométhyl sulfonate
tfa :	trifluoroacétate
TFA :	acide trifluoroacétique
TFAA :	anhydride trifluoroacétique
THF :	tétrahydrofurane
Tol :	toluène
tpa :	triphénylacétate

TPP :	tétraphénylporphyrinate
t _R :	temps de rétention
Troc :	2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle
Ts :	<i>p</i> -toluènesulfonyle
S-N :	soufre-azote
UV :	ultra-violet
W :	watt

À mon Parrain,

Remerciements

J'exprime toute ma reconnaissance au professeur Hélène Lebel, pour la confiance qu'elle m'a témoignée en m'accueillant dans son groupe de recherche. Je veux la remercier pour son excellente supervision et ses conseils. Son implication et son enthousiasme vis-à-vis de mes travaux de recherche ont été pour moi une source continue de motivation. La rigueur scientifique et la force de travail que j'ai acquises à son contact ont beaucoup de valeur à mes yeux. Qu'elle trouve ici le témoignage de ma respectueuse gratitude.

Je tiens à remercier les professeurs André B. Charette et Shawn K. Collins pour avoir fait partie de mon comité consultatif et suivi l'avancement de mes travaux de recherche. Je leur suis très reconnaissant de faire partie du jury de cette thèse et d'avoir accept e d'évaluer mon manuscrit. J'adresse un message de remerciement tout particulier au professeur André B. Charette pour ses précieux conseils sur mon projet professionnel.

Je remercie également le professeur Claude Legault de l'Université de Sherbrooke pour avoir accept e de se joindre aux membres du jury en qualité d'examineur externe. Qu'il soit assur e de ma sincère reconnaissance.

J'adresse mes plus vifs remerciements à Jean-François Myre, Martin Lambert et Louis Beaumont de l'atelier mécanique du Département de Chimie de l'Université de Montréal pour leur disponibilité et leur précieuse aide quotidienne. Je remercie sincèrement Sylvie Bilodeau, Antoine Hamel et Cédric Malveau du laboratoire de résonance magnétique nucléaire ainsi que Karine Gilbert, Marie-Christine Tang, Karine Venne et Alexandra Furtos-Matei du laboratoire de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal pour leur disponibilité et l'ensemble de leur collaboration scientifique au cours de ces travaux. Je remercie également Francine Bélanger-Gariépy du laboratoire de diffraction des rayons-X pour sa collaboration. Je remercie chacun d'entre eux pour leur investissement et leur témoigne ici toute ma sympathie.

Je voudrais exprimer ma profonde considération à mes collègues, Johan Bartholoméüs et Marie Borduy pour leur implication particulière aux travaux de cette thèse. Qu'ils soient remerciés pour leur travail et leur excellente collaboration. Je remercie Carl Trudel et Olivier Léogane pour leur supervision initiale au laboratoire. Je salue amicalement mes collègues Laura Mamani Laparra, Maroua Khalifa, Emna Azek et Cendrella Maroun, pour les moments de partage amicaux. Je veux les remercier pour leur bonne humeur et leur sympathie quotidienne, malgré les aléas de la Recherche. Je remercie tout particulièrement Clément Audubert qui a partagé mon espace de travail et supporté ma maniaquerie. Je lui suis reconnaissant d'avoir eu la patience de relire le manuscrit de cette thèse. J'adresse mes remerciements aux membres du groupe Charette pour leur collaboration et les conversations scientifiques enrichissantes que nous avons pu avoir. Je salue en particulier mes amis Guillaume Benoit et Pauline Rullière avec qui j'ai toujours grand plaisir à interagir.

Je termine ces remerciements par les acteurs de l'ombre, ceux qui donnent une dimension plus personnelle à l'accomplissement de ces travaux. Les mots ne suffiront pas à souligner l'importance du support affectif que j'ai reçu au cours de ces épreuves. Je ne saurais suffisamment remercier mon Parrain Jean-Philippe, à qui je dédie ce manuscrit de thèse, pour son implication capitale dans la réalisation de mes projets professionnels.

J'embrasse affectueusement mes grands-parents, Jeanine et Yves qui continuent de veiller sur moi malgré la distance. Je veux les remercier pour la constante attention qu'ils me portent et leurs encouragements quotidiens.

Je remercie mes parents, Béatrice et Didier, pour leur support indéfectible. Je veux leur dire à quel point leurs encouragements et la confiance qu'ils en moi ont été déterminants dans cet accomplissement. Merci de votre présence et votre écoute au quotidien. Il n'y a pas de mots pour vous témoigner à quel point je vous suis redevable.

Finalement, je remercie ma belle Lucie sans qui rien de tout cela ne serait arrivé. Merci de m'avoir suivi dans tous ces projets. Tu m'as donné la force de poursuivre et de me surpasser. Le plus beau est devant nous maintenant.

CHAPITRE 1

Introduction générale

1.1 Les sulfilimines et sulfoximines

1.1.1 Structure et propriétés

Les sulfilimines **1** et les sulfoximines **4** sont des ylures de soufre et d'azote, considérées comme les analogues azotés des sulfoxydes **2** et des sulfones **5**, respectivement (R^1 , R^2 étant deux substituants carbonés) (**Figure 1**). Leur dénomination varie selon les règles de nomenclature : Les sulfilimines (CAS) peuvent être appelées « sulfimides » (ou sulphimides) selon l'IUPAC¹ et plus rarement « iminosulfurane ». Les sulfoximines quant à elles peuvent être nommées « sulfoximides » (ou sulfphoximides). Les sulfondiimines **6** constituent une autre catégorie d'isostères azotés des sulfones et des sulfoximines. Par ailleurs, les sulfilimines ne doivent pas être confondues avec les sulfinylimines (ou sulfinimines) **3** qui constituent une classe spécifique d'imines.

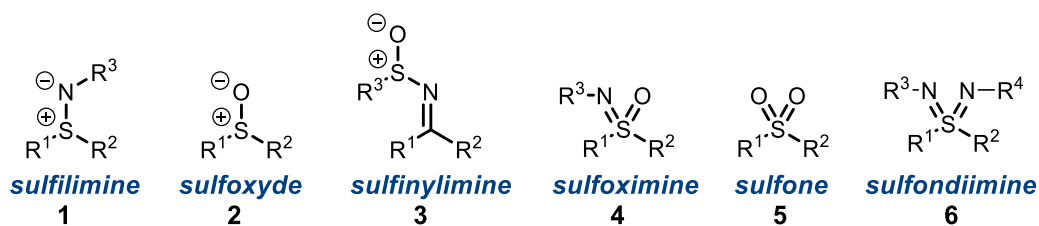


Figure 1. Formules générales de quelques ylures de soufre

La liaison S-N peut être représentée selon deux formalismes différents : le premier avec une liaison simple et séparation des charges (**1**), le second avec une double liaison sans charges (**1'**) (**Figure 2**). Des études théoriques ont cependant démontré la forte polarité de la liaison $S^{\delta+} \rightarrow N^{\delta-}$

¹ *International Union of Pure and Applied Chemistry: "Nomenclature of Organic Chemistry" Section C, Butterworths: London, 1965.*

par rapport à l'azote, suggérant davantage une liaison simple de type covalente de coordination (dative).² Les sulfilimines **1** sont des structures stables lorsque la charge négative de l'azote est stabilisée par un substituant électro-attracteur en R³. Le soufre, bien que positif, ne peut remplir ce rôle stabilisateur : Il ne possède pas d'orbitales p vacantes pour partager la paire d'électron de l'azote. La mise en jeu des orbitales d du soufre dans ce partage électronique est également exclue, le recouvrement orbitalaire n'étant pas suffisant.^{3,4}

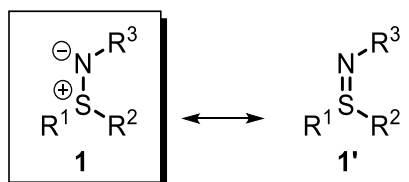


Figure 2. Représentations possibles de la liaison sulfilimine

Lorsque les substituants carbonés R¹ et R² sont différents, les sulfilimines **1** et les sulfoximines **5** sont des entités chirales. Dans le cas de **1**, le doublet libre du soufre joue le rôle de quatrième substituant (**Figure 3**).

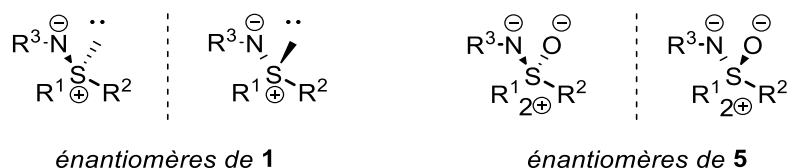


Figure 3. Stéréochimie des sulfilimines **1** et des sulfoximines **5**

Généralement stables à température ambiante, les sulfilimines **1** énantiométriques ont tendance à racémiser avec l'augmentation de la température, selon un mécanisme d'inversion pyramidale du soufre (**Figure 4**).⁵ La barrière d'interconversion est affectée par la nature

² Pichierri, F. *Chem. Phys. Lett.* **2010**, 487, 315-319

³ Taylor, P. C. *Sulfur Rep.* **1999**, 21, 241-280

⁴ Oae, S.; Furukawa, N. *Sulfilimines and Related Derivatives* ACS Monograph 179, American Chemical Society: Washington D.C., 1983.

⁵ Furukawa, N.; Harada, K.; Oae, S. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 1377-1380

électronique des substituants. En particulier, un groupement fortement électro-attracteur sur l'azote (R^3) retarde significativement le processus d'inversion.⁶

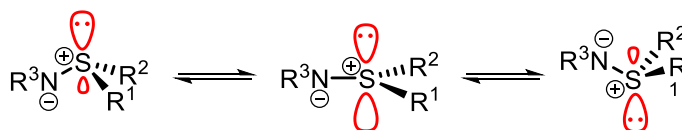


Figure 4. Inversion pyramidale des sulfilimines

1.1.2 Activité biologique des motifs structuraux

Ces ylures atypiques bénéficient d'un regain d'intérêt sur le plan biologique après la récente découverte de liaisons sulfilimines dans le réseau du collagène IV.⁷ Le collagène représente une famille de protéines impliquées dans la résistance mécanique des tissus cellulaires lorsqu'ils sont étirés. Des liaisons sulfilimines intermoléculaires se forment entre les résidus d'acides aminés méthionine (Met) et hydroxylysine (Hyl). Elles produisent de nombreux points de réticulation qui stabilisent la structure quaternaire du collagène. Le mécanisme de biosynthèse fait intervenir une triade oxydante composée d'une enzyme de type hème peroxydase (nommée peroxydase), de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et d'une source d'ion halogénure Cl^- ou Br^- . Il a été observé que l'enzyme catalyse la génération d'acides hypohalogénés HOX ($X = Cl, Br$) *in vivo*, à proximité d'un résidu méthionine.⁸ L'atome de soufre de la Met93 est activé (par la formation d'un halogénure de sulfonium) et une liaison sulfilimine intramoléculaire se forme. L'intermédiaire déhydroxyméthionine est ensuite attaqué par la fonction amine d'un résidu de l'hydroxylysine (Hyl211) pour former la liaison sulfilimine intermoléculaire^{9,10} (**Schéma 1**).

⁶ Moriyama, M.; Furukawa, N.; Numata, T.; Oae, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 1783-1786

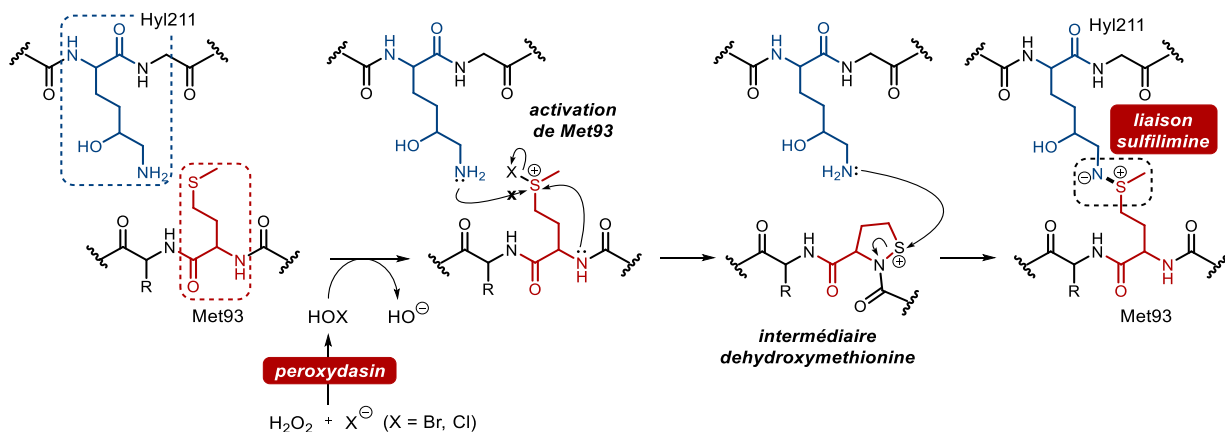
⁷ Vanacore, R.; Ham, A. J. L.; Voehler, M.; Sanders, C. R.; Conrads, T. P.; Veenstra, T. D.; Sharpless, K. B.; Dawson, P. E.; Hudson, B. G. *Science* **2009**, *325*, 1230-1234

⁸ Bhavé, G.; Cummings, C. F.; Vanacore, R. M.; Kumagai-Cresse, C.; Ero-Tolliver, I. A.; Rafi, M.; Kang, J. S.; Pedchenko, V.; Fessler, L. I.; Fessler, J. H.; Hudson, B. G. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 784-790

⁹ Weiss, S. J. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 740-741

¹⁰ Beal, J. L.; Foster, S. B.; Ashby, M. T. *Biochemistry* **2009**, *48*, 11142-11148

Schéma 1. Mécanisme potentiel de biosynthèse de liaison sulfilimine dans le collagène IV



Outre ses propriétés structurantes, la liaison sulfilimine peut également être le point de départ de la formation de sulfoximines *in vivo*, après une étape d'oxydation. Ces dernières, bioisostères des sulfones, possèdent un certain nombre de propriétés physico-chimiques particulièrement intéressantes du point de vue de la chimie médicinale (**Figure 5**).¹¹ En plus d'apporter un élément d'asymétrie, l'incorporation de l'atome d'azote (en particulier la nature électronique de son substituant R³) permet de moduler l'acidité des protons portés par le carbone en α . Cet élément est utile dans la formation de liaisons C-C par exemple.¹²

L'atome d'azote nucléophile possède une bonne basicité de Lewis pour la coordination d'acides de Lewis, tels que les sels ou acides minéraux.¹³ Lorsque la sulfoximine est sous sa forme libre (c'est-à-dire lorsque R³ = H), la fonction N-H peut être à la fois donneur et accepteur de liaisons hydrogènes. De plus, les sulfoximines libres sont capables d'être phosphorylées *in vivo*.^{11,14,15} Ces éléments revêtent un caractère important dans le cas où la sulfoximine est incorporée dans un composé biologiquement actif car ils contribueront significativement à sa solubilité et sa métabolisation par l'organisme.

¹¹ Lucking, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9399-9408

¹² Reggelin, M.; Zur, C. *Synthesis* **2000**, 2000, 1-64

¹³ Mock, W. L.; Tsay, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4467-4472

¹⁴ Griffith, O. W. *J. Biol. Chem.* **1982**, 257, 13704-13712

¹⁵ Hibi, T.; Nii, H.; Nakatsu, T.; Kimura, A.; Kato, H.; Hiratake, J.; Oda, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 15052-15057

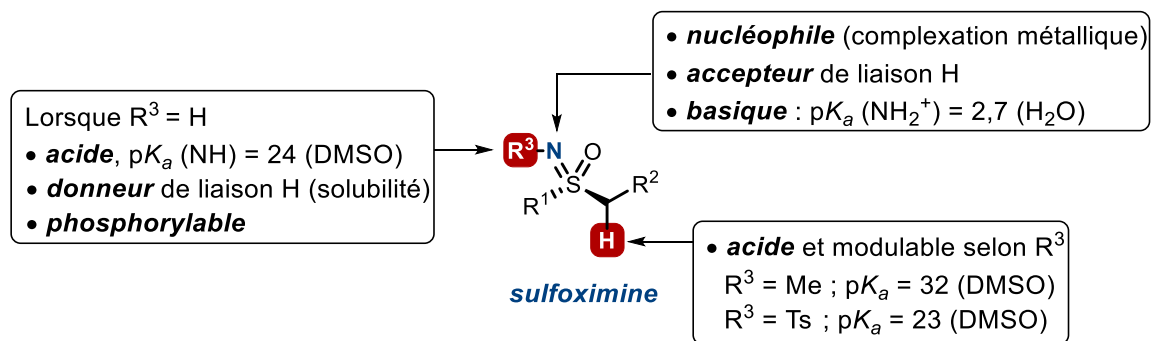


Figure 5. Propriétés des sulfoximines

Compte tenu de ses propriétés physico-chimiques intéressantes, le groupe fonctionnel sulfoximine constitue un pharmacophore de plus en plus utilisé en chimie médicinale (**Figure 6**). Les applications et les pathologies ciblées sont très diverses. La sulfoximine libre **7** est un inhibiteur de kinases cycline-dépendantes (anticancéreux) développé par Bayer Pharma AG qui est entré en phase I des essais cliniques sur patients.¹⁶ Le composé **10** possédant une sulfoximine *N*-trifluoroacétylée constitue la nouvelle gamme d'inhibiteurs de kinases développée par Bayer.¹⁷ La trifluorométhylpyrimidine substituée par une sulfoximine *N*-méthylée **8** est quant à elle un inhibiteur de tyrosines kinases riche en proline de type 2 (PYK 2). Elle représente un ingrédient pharmaceutique potentiel dans le traitement de l'ostéoporose.¹⁸

¹⁶ Luecking, U.; Siemeister, G.; Lienau, P.; Jautelat, R.; Schulze, J. Preparation of sulfoximinyipyrimidines as cdk inhibitors. EP2179991A1, 2010.

¹⁷ Kosemund, D.; Luecking, U.; Scholz, A.; Siemeister, G.; Lienau, P. Preparation of sulfoximine substituted fluoro(pyridin-2-yl)pyridin-2-amine derivatives as CDK9 kinase inhibitors useful for treatment of hyperproliferative, viral, and cardiovascular diseases. WO2015001021A1, 2015.

¹⁸ Walker, D. P.; Zawistoski, M. P.; McGlynn, M. A.; Li, J.-C.; Kung, D. W.; Bonnette, P. C.; Baumann, A.; Buckbinder, L.; Houser, J. A.; Boer, J.; Mistry, A.; Han, S.; Xing, L.; Guzman-Perez, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3253-3258

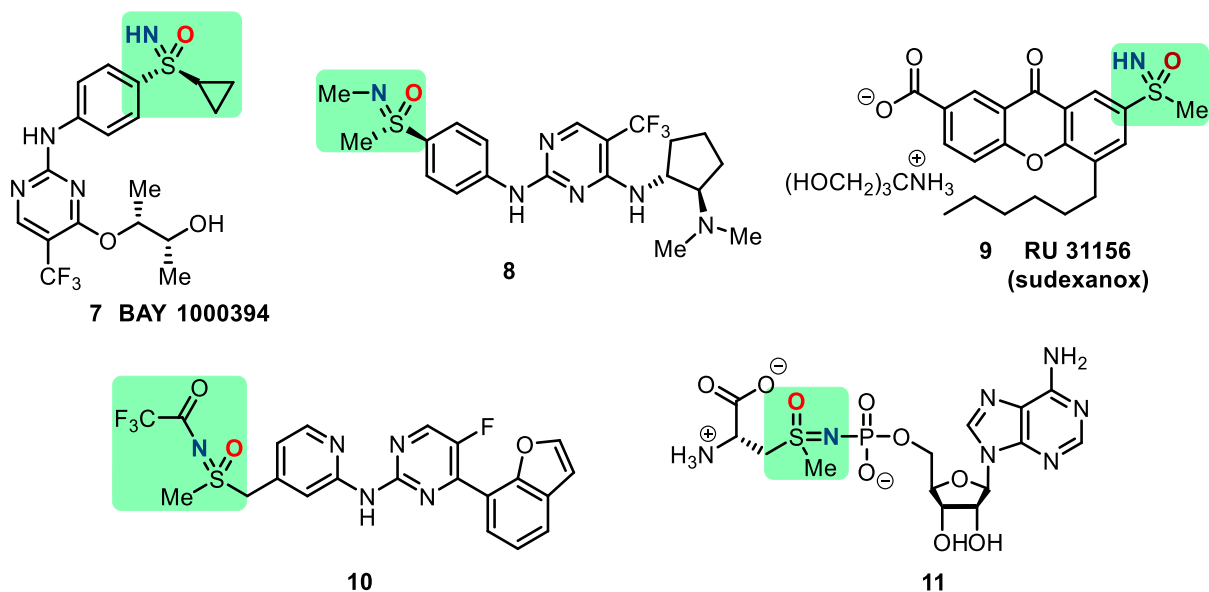


Figure 6. Sulfoximines libres ou substituées ayant des propriétés biologiques intéressantes

Le sudexanox (**9**) possède une activité prophylactique contre l'asthme produit par l'effort ou les allergies. Dans ce cas-ci, la sulfoximine libre joue le rôle de bioisostère d'acide carboxylique.¹⁹ La structure **11** représente l'analogue biomimétique d'un inhibiteur de l'asparagine synthétase, impliqué dans le traitement de la leucémie lymphoblastique.^{20,21}

Les sulfilimines et sulfoximines sont également employées dans l'industrie agrochimique pour la protection des cultures. Le plus ancien chef de fil est le sulfoxaflor (**12**) qui est un insecticide systémique permettant de lutter contre les insectes se nourrissant de sève.²² Plus récemment, des sulfilimines chirales *N*-cyano **13** et *N*-trifluoroacétyl **14** ont été utilisées

¹⁹ Barnes, A. C.; Hairsine, P. W.; Matharu, S. S.; Ramm, P. J.; Taylor, J. B. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 418-424

²⁰ Gutierrez, J. A.; Pan, Y. X.; Koroniak, L.; Hiratake, J.; Kilberg, M. S.; Richards, N. G. *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 1339-1347

²¹ Ikeuchi, H.; Ahn, Y. M.; Otokawa, T.; Watanabe, B.; Hegazy, L.; Hiratake, J.; Richards, N. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5915-5927

²² Loso, M. R.; Nugent, B. M.; Huang, J. X.; Rogers, R. B.; Zhu, Y.; Renga, J. M.; Hegde, V. B.; Demark, J. J. Preparation and use of insecticidal *N*-substituted (6-haloalkylpyridin-3-yl)-alkyl sulfoximines. US8288422B2, 2012.

comme analogues dans le développement de composés larvicides. Le potentiel d'activité de ces molécules est important et supérieur à l'analogue sulfone correspondant (**Figure 7**).^{23,24}

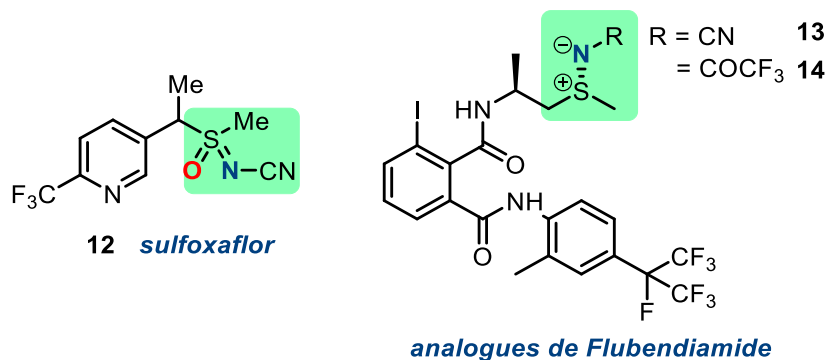


Figure 7. Structures de sulfoximines et sulfoximines développées pour l'agrochimie

1.2 Méthodes de préparation racémiques

1.2.1 Synthèses sans catalyseur

1.2.1.1 A partir de composés *N*-haloamides et de réactifs dérivés

En 1917, Raper a décrit la réactivité du gaz moutarde avec la chloramine T (**15**), aboutissant à la formation d'un composé cristallin.²⁵ Cette découverte pionnière met en évidence le premier réactif d'amination de thioéthers de l'Histoire. La méthode a par la suite été généralisée à d'autres thioéthers, nécessairement moins toxiques, puis optimisée.²⁶ Elle

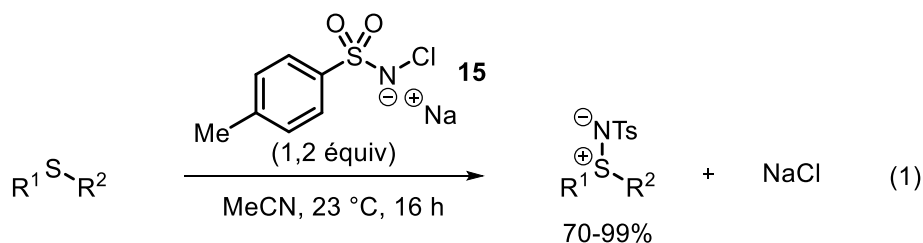
²³ Zhou, S.; Jia, Z.; Xiong, L.; Yan, T.; Yang, N.; Wu, G.; Song, H.; Li, Z. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 6269-6277

²⁴ Zhou, S.; Gu, Y.; Liu, M.; Wu, C.; Zhou, S.; Zhao, Y.; Jia, Z.; Wang, B.; Xiong, L.; Yang, N.; Li, Z. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 11054-11061

²⁵ Raper, H. S. *Report to British Chemical Warfare Department 1917*; Vol. 40.

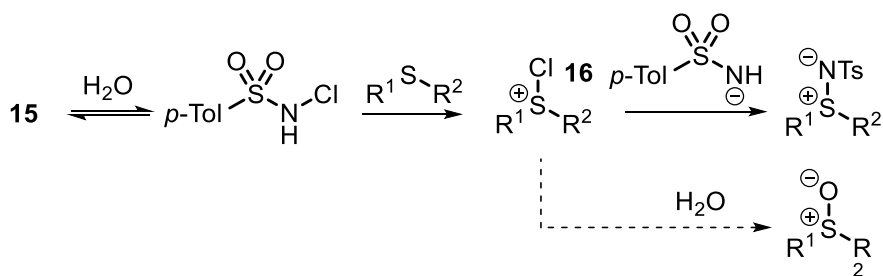
²⁶ Marzinzik, A. L.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 594-596

constitue encore à l'heure actuelle l'une des méthodes les plus utilisées pour la préparation de sulfilimines racémiques.^{27,28}



La formation compétitive du sulfoxyde correspondant est généralement observée dans ce type de réaction (**Équation 1**). Elle est associée à la présence d'eau dans le solvant de réaction.²⁹ L'utilisation de l'acétonitrile a permis de résoudre de ce problème de contamination, permettant même l'usage de **15** sous sa forme hydratée, tout en garantissant d'excellents rendements isolés en *N*-tosyl sulfilimines.²⁶ La plupart des mécanismes réactionnels proposent la présence d'un « adduit de Swern » (chlorure de sulfonium **16**) comme intermédiaire, responsable de la formation de sulfoxydes en présence d'eau (**Schéma 2**). Des études mécanistiques ont cependant démontré que d'autres voies étaient envisageables, notamment l'attaque nucléophile directe du thioéther sur l'azote électrophile.³⁰

Schéma 2. Mécanisme d'amination avec la chloramine T (**15**)



²⁷ Armstrong, A.; Emmerson, D. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1547-1550

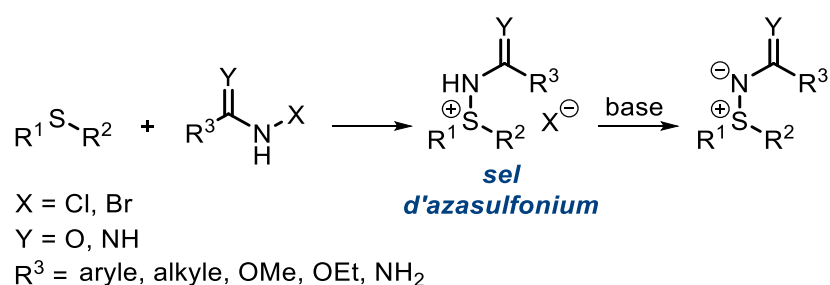
²⁸ Craig, D.; Gore, S. J.; Lansdell, M. I.; Lewis, S. E.; Mayweg, A. V.; White, A. J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4991-4993

²⁹ Tsujihara, K.; Furukawa, N.; Oae, K.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 2631-2635

³⁰ Jalsovszky, I.; Ruff, F.; Kajtár-Peredy, M.; Kövesdi, I.; Kucsman, Á. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5649-5656

D'autres réactifs *N*-halogénés dérivés d'amides,³¹ d'amidines,³² de carbamates,³³ de guanidines³⁴ et d'urées³⁵ ont par la suite été développés, procédant de manière similaire à la chloramine T au niveau de la réactivité. Les composés *N*-chloro sont en général les plus utilisés. Compte tenu de leur stabilité parfois précaire, ils sont synthétisés *in situ* par la chloration de l'azote avec l'hypochlorite de *tert*-butyle (*t*-BuOCl). L'ajout d'une base permet de convertir le sel d'azasulfonium en sulfilimine correspondante avec de bons rendements (**Schéma 3**).

Schéma 3. Amination de thioéthers à partir de réactifs *N*-halogénés



1.2.1.2 A partir de l'hydroxylamine-*O*-mésitylènesulfonyle

Les sulfilimines dites « libre », c'est-à-dire lorsque le substituant de l'azote est un hydrogène, peuvent être obtenues à partir de l'hydroxylamine-*O*-mésitylènesulfonyle (**17**) après traitement du sel d'aminosulfonium par une base. Sous forme *N*-H libre, les sulfilimines sont en général instables. Les sulfoximines libres peuvent également être produites par cette méthode, à partir du sulfoxyde correspondant (**Schéma 4**).^{36,37}

³¹ Kise, H.; Whitfield, G. F.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1121-1125

³² Gilchrist, T. L.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1964

³³ Whitfield, G. F.; Beilan, H. S.; Saika, D.; Swern, D. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3543-3546

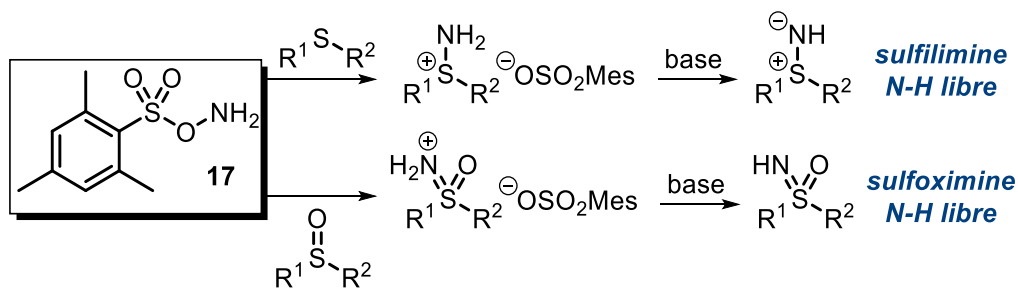
³⁴ Heesing, A.; Imsieke, G. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1536-1544

³⁵ Oae, S.; Masuda, T.; Tsujihara, K.; Furukawa, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 3586-3590

³⁶ Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, 1977, 1-17

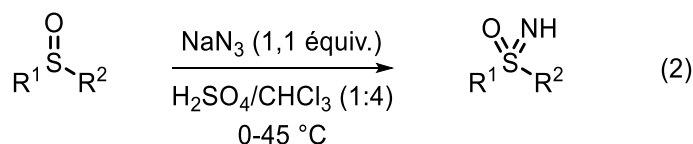
³⁷ Tamura, Y. S., K.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *40*, 4137

Schéma 4. Amination de thioéthers et de sulfoxydes par le réactif **17**



1.2.1.3 A partir d'azotures

L'utilisation de l'acide hydrazoïque HN_3 (générée *in situ* à partir du mélange d'azoture de sodium et d'acide sulfurique) représente l'une des méthodes d'amination les plus anciennes de sulfoxydes (**Équation 2**).³⁸



Il est à noter que cette procédure ne s'applique pas à l'amination des thioéthers car comme énoncé plus haut, les sulfilimines libres qui en résultent sont instables. Malgré sa dangerosité (l'acide hydrazoïque est très toxique et explosif) et son faible champ d'applicabilité, cette méthode reste très utilisée par la communauté.^{39,40} Les conditions réactionnelles ont récemment été transposées dans un procédé de synthèse en débit continu.⁴¹ Cette application est extrêmement avantageuse car la chimie en débit continu permet un contrôle strict de la génération/neutralisation de substances dangereuses de manière sécuritaire.

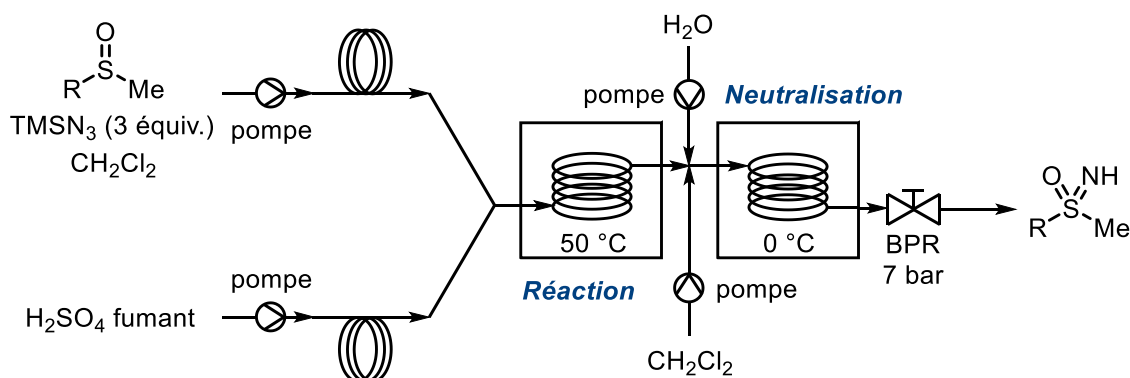
³⁸ Whitehead, J. K.; Bentley, H. R. *J. Chem. Soc.* **1952**, 1572

³⁹ Aithagani, S. K.; Dara, S.; Munagala, G.; Aruri, H.; Yadav, M.; Sharma, S.; Vishwakarma, R. A.; Singh, P. P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5547-5549

⁴⁰ Peraino, N. J.; Ho, H.-J.; Mondal, M.; Kerrigan, N. J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4260-4263

⁴¹ Gutmann, B.; Elsner, P.; O'Kearney-McMullan, A.; Goundry, W.; Roberge, D. M.; Kappe, C. O. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1062-1067

Schéma 5. Montage du procédé de synthèse de sulfoximines à partir de l'acide hydrazoïque en débit continu



Dans le procédé rapporté au **Schéma 5**, le sulfoxyde et une source d'azoture soluble (azoture de triméthylsilyle TMSN₃) dans le dichlorométhane sont mélangés à de l'acide sulfurique fumant dans un réacteur à 50 °C. Après réaction, le mélange est neutralisé à 0 °C par de l'eau et une extraction (hors ligne) permet la récupération de la sulfoximine libre.

1.2.2 Synthèses catalytiques

Le développement de systèmes catalytiques pour la synthèse de sulfilimines et de sulfoximines a largement bénéficié des avancées réalisées en la matière dans le domaine de l'amination des liaisons C-H des alcanes et de l'aziridination d'alcènes. L'usage pionnier des espèces nitrènes métalliques comme agents d'amination électrophile de thioéthers fait état de conditions réactionnelles similaires à celles pour l'aziridination d'alcènes.^{42,43} Dès lors, la catalyse organométallique et des précurseurs de nitrènes variés ont été utilisés.⁴⁴ On distingue trois grandes classes de précurseurs impliqués dans les processus catalytiques d'amination de

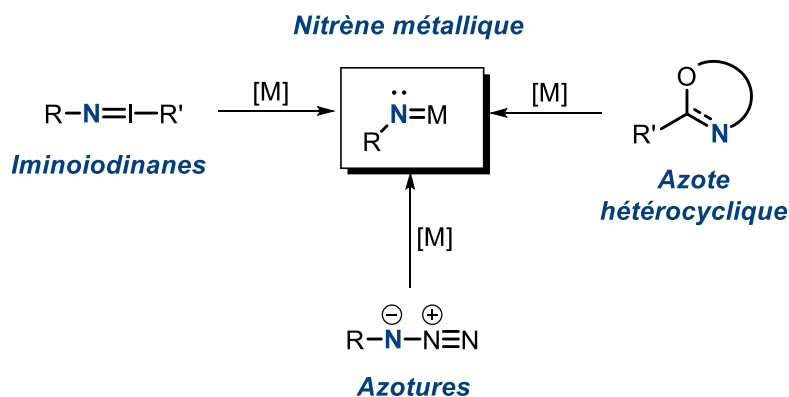
⁴² Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329

⁴³ Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327

⁴⁴ Pour une récente revue sur les méthodes catalytiques d'amination de thioéthers et sulfoxydes, voir : Bizet, V.; Hendriks, C. M.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3378-3390

thioéthers et de sulfoxydes : les dérivés iminoiodinanes (ou ylures d'iodonium), les azotures et les sources de nitrènes hétérocycliques (**Schéma 6**).

Schéma 6. Différents précurseurs de nitrènes



1.2.2.1 A partir de dérivés iminoiodinanes

Les iminoiodinanes sont des composés d'iode (III) hypervalent, formées à partir de l'oxydation d'amides ou de sulfonamides par un dérivé (diacétyoxy)arène, en conditions basiques. Les espèces nitrènes métalliques dérivés d'iminoiodinanes peuvent être formées à partir de différents métaux.⁴⁵

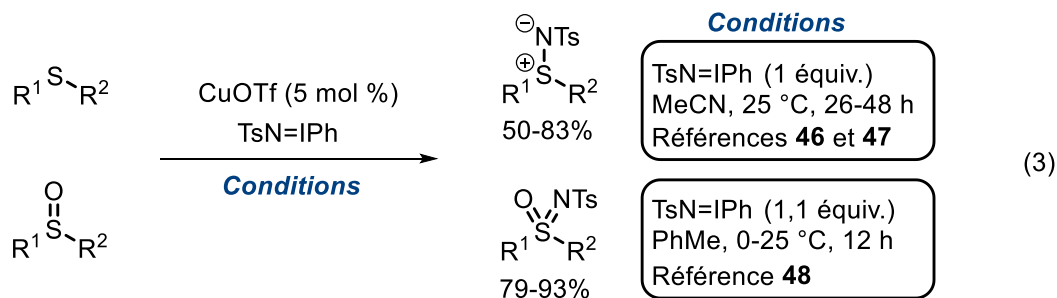
Les sels de cuivre sont la première source de catalyseurs métalliques utilisés dans les processus d'amination de thioéthers et de sulfoxydes. Les sels de cuivre (I) réagissent efficacement avec les iminoiodinanes préformés pour donner les sulfilimines^{46,47} et les sulfoximines⁴⁸ avec des rendements qui vont de modestes à bons (**Équation 3**).

⁴⁵ Dodd, R. H.; Dauban, P. *Synlett* **2003**, 1571-1586

⁴⁶ Takada, H.; Nishibayashi, Y.; Ohe, K.; Uemura, S. *Chem. Commun.* **1996**, 931-932

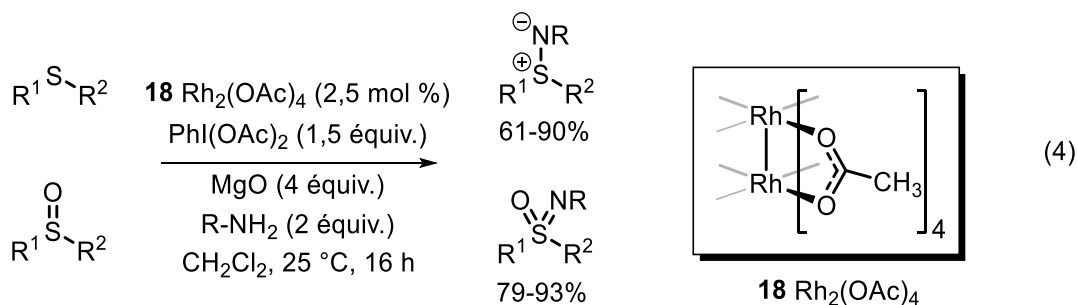
⁴⁷ Takada, H.; Nishibayashi, Y.; Ohe, K.; Uemura, S.; Baird, C. P.; Sparey, T. J.; Taylor, P. C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6512-6518

⁴⁸ Müller, J. F. K.; Vogt, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4805-4806



D'autres m\u00e9thodologies impliquant des sels de cuivre (II) et des r\u00e9actifs iminoiodinanes ont \u00e9t\u00e9 rapport\u00e9es par la suite.^{49,50} Ces proc\u00e9dures ont le double avantage de r\u00e9duire consid\u00e9rablement les temps de r\u00e9action (2 minutes avec Cu(OTf)₂) et d'utiliser une source de cuivre meilleure march\u00e9.

La catalyse par les dim\u00e8res de rhodium (II) a l'avantage de fonctionner dans des conditions douces, avec des iminoiodinanes pr\u00e9form\u00e9s (ou non) comme pr\u00e9curseurs de nitr\u00e8nes.⁵¹ Il est en effet possible de g\u00e9n\u00e9rer l'esp\u00e8ce iminoiodinane *in situ*, \u00e0 partir d'une amine et d'un oxydant tel que le (diacetoxyiodo)benz\u00e8ne PhI(OAc)₂ (**\u00c9quation 4**).⁵²



⁴⁹ Lac\u00f4te, E.; Amatore, M.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Synlett* **2002**, 2002, 0116-0118

⁵⁰ Leca, D.; Toussaint, A.; Mareau, C.; Fensterbank, L.; Lac\u00f4te, E.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3573-3575

⁵¹ Okamura, H.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1305-1307

⁵² Une proc\u00e9dure initialement rapport\u00e9e par Che dans les processus d'amination de liaisons C-H : Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Zhou, X.-G.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2233-2236

Avoir le choix de l'amine engagée est un avantage précieux car il permet d'obtenir des sulfilimines et des sulfoximines protégées par des groupements facilement clivables. Des carbamates peuvent servir de source d'amine, permettant d'accéder aux sulfoximines libres très simplement, après déprotection subséquente.⁵³

D'autres systèmes catalytiques impliquant des complexes d'argent⁵⁴ ainsi que des complexes de fer (II)⁵⁵ et de fer (III)⁵⁶ permettent de convertir des dérivés sulfonamides variés (aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques) en espèces nitrènes métalliques réactives vis-à-vis de thioéthers et de sulfoxydes.

1.2.2.2 A partir d'azotures

Alors que la photolyse⁵⁷ et la décomposition thermique⁵⁸ se révèlent peu productives (faibles rendements, sous-produits de réactions...), la catalyse par les métaux de transition permet une décomposition efficace des dérivés azotures. Les espèces nitrènes métalliques générées sont réactives vis-à-vis des thioéthers et des sulfoxydes. Le groupe de Bach a étudié la réactivité de l'azoture de *tert*-butoxycarbonyle (BocN₃, **19**) dans un processus catalytique en chlorure de fer (II) (**Équation 5**). L'acétylacétonate (acac) est ajouté à titre de ligand, afin de solubiliser le chlorure de fer (II) dans le dichlorométhane. Les sulfoxydes peuvent être convertis en sulfoximines mais une quantité stœchiométrique de fer (II) est alors utilisée (**Équation 6**).^{59,60}

⁵³ Zenzola, M.; Doran, R.; Luisi, R.; Bull, J. A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6391-6399

⁵⁴ Cho, G. Y.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4983-4985

⁵⁵ Mancheño, O. G.; Dallimore, J.; Plant, A.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2429-2432

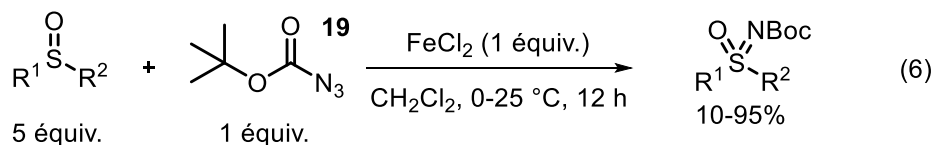
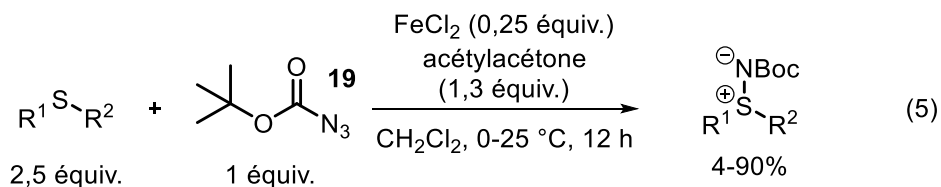
⁵⁶ Mancheño, O. G.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2349-2352

⁵⁷ Hayashi, Y.; Swern, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5205-5210

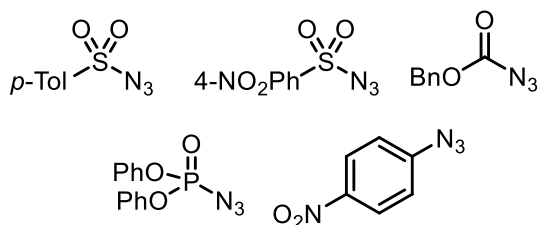
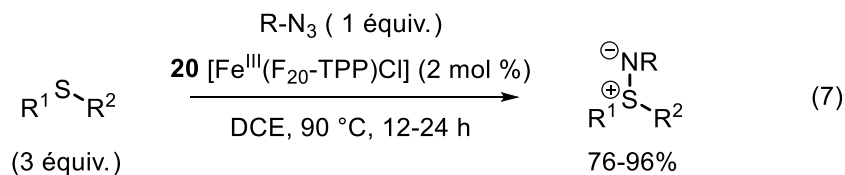
⁵⁸ Bauer, V. J.; Fanshawe, W. J.; Safir, S. R. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3440-3441

⁵⁹ Bach, T.; Korber, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5015-5016

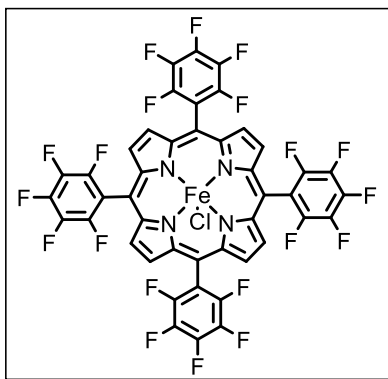
⁶⁰ Bach, T.; Körber, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**,



Des quantités super-stœchiométriques de substrats sont nécessaires pour garantir des rendements isolés décents (bien que variables dépendamment du thioéther). Ceci constitue une limitation importante de cette méthode. L'azoture de *tert*-butoxycarbone (**19**) possède l'inconvénient de son avantage : capable de se décomposer à température ambiante en présence d'un métal, sa réactivité est telle qu'il est potentiellement explosif et dangereux à manipuler. D'autres azotures plus stables ont été étudiés pour la synthèse des sulfilimines. Une méthodologie de synthèse développée par Chi-Min Che permet la décomposition thermique de différents azotures, en présence d'un catalyseur de fer (III) de type porphyrine **20** (**Figure 8**). De longs temps réactionnels sont nécessaires pour obtenir de bonnes conversions. Ici encore, les thioéthers sont utilisés en large excès (**Équation 7**).⁶¹



⁶¹ Liu, Y.; Che, C. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10494-10501



20 [Fe^{III}(F₂₀-TPP)Cl]

Figure 8. Porphyrine de fer (III) impliquée dans la réaction d'amination développée par Che

1.2.2.3 A partir de 1,4,2-dioxazol-5-ones

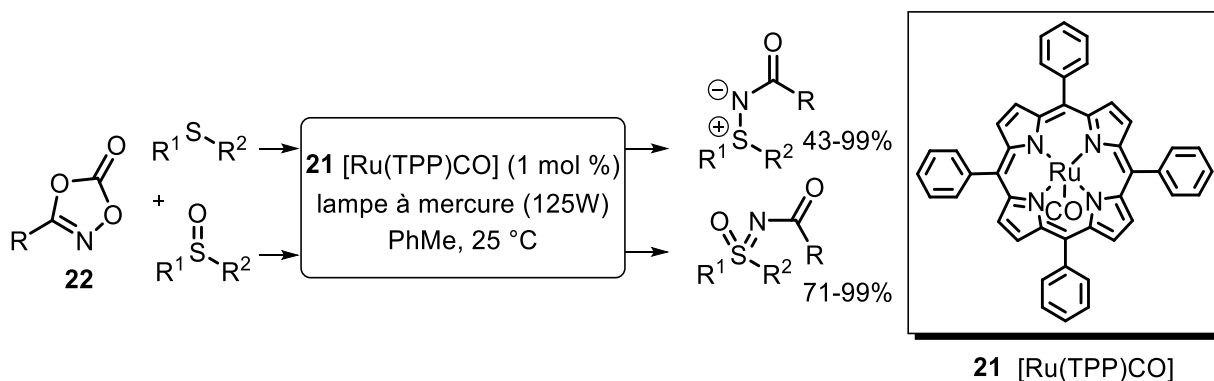
Sauer et Meyer ont observé que des acyles nitrènes pouvaient être formés par la décarboxylation de composés de type 1,4,2-dioxazol-5-ones. Le processus décarboxylatif est en général initié thermiquement⁶² ou photochimiquement.^{63,64} Ce type de précurseurs de nitrènes hétérocycliques nécessite la présence du catalyseur de ruthénium **21** pour stabiliser et contrôler la réactivité de l'acyle nitrène.⁶⁴ Le métallo *N*-acyle nitrène intermédiaire est alors capable de réagir avec plusieurs thioéthers et sulfoxydes aromatiques et aliphatiques. Dépendamment de la 1,4,2-dioxazol-5-one **22** utilisée, il est possible de faire varier la nature du groupe acyle R sur les sulfilimines et les sulfoximines (**Schéma 7**).

⁶² Sauer, J.; Mayer, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 319-324

⁶³ Eibler, E.; Sauer, J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2565-2568

⁶⁴ Bizet, V.; Buglioni, L.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5639-5642

Schéma 7. Transfert d'acyle nitrène photo-induit et catalysée par la porphyrine de ruthénium **21**



1.3 Méthodes de préparation stéréosélectives

Contrairement aux sulfoxydes chiraux, il existe peu de méthodes stéréosélectives pour la préparation de sulfilimines et de sulfoximines chirales. Historiquement, les premières sulfilimines et sulfoximines énanti-enrichies ont été obtenues par résolution du mélange racémique à partir d'acides ou de bases chiraux.³ Des approches utilisant des thioéthers ou des sulfoxydes énantiopurs ont également été développées, de même que l'usage d'auxiliaires chiraux (tels que des oxazolines⁶⁵ ou oxazolidinones⁶⁶) (**Figure 9**).

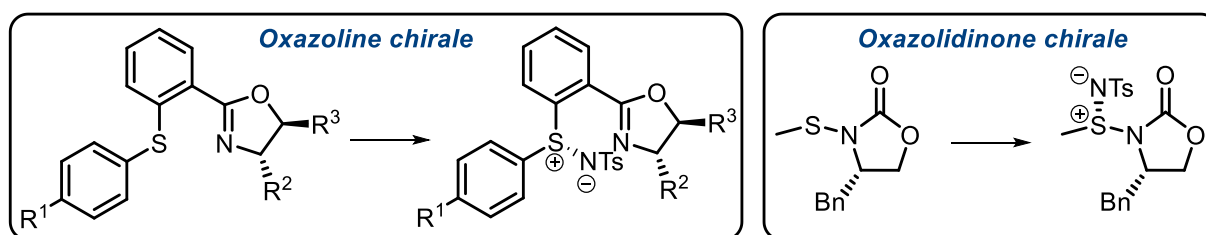


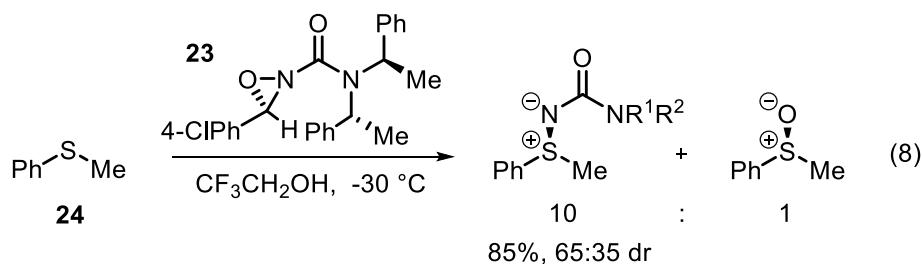
Figure 9. Auxiliaires chiraux utilisés en synthèse stéréosélective de sulfilimines chirales

⁶⁵ Takada, H.; Ohe, K.; Uemura, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1288-1289

⁶⁶ Celentano, G.; Colonna, S. *Chem. Commun.* **1998**, 701-702

1.3.1 A partir de réactifs d'amination chiraux

Des réactifs *N*-alkoxycarbonyl oxaziridines chirales tels que **23** (accessibles en 4 étapes) ont été impliqués dans la synthèse diastéréosélective de sulfilimines aromatiques. De faibles sélectivités sont obtenues par cette méthode. Par ailleurs, l'oxydation du thioanisole (**24**) est une réaction compétitive qui a été observée (Équation 8).⁶⁷



Une procédure d'amination électrophile de thioéthers à partir de complexes chiraux de nitridomanganèse (V) (Figure 10) a été rapportée par le groupe de Carreira. Les *N*-acyl sulfilimines chirales sont produites avec de bons rendements et des sélectivités pouvant aller jusqu'à 92% ee. Le procédé nécessite cependant un usage stœchiométrique du complexe nitrido **25**, ce qui constitue une limitation importante de la méthode (Équation 9).⁶⁸

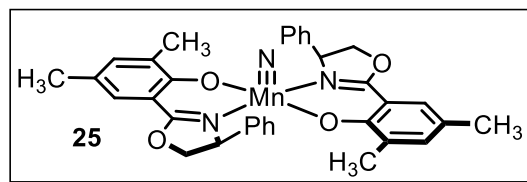
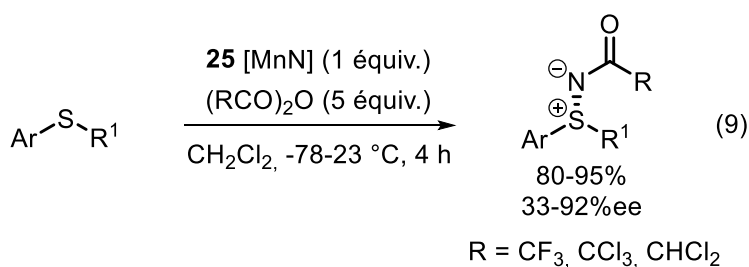


Figure 10. Complexe nitridomanganèse (V) MnN **25**

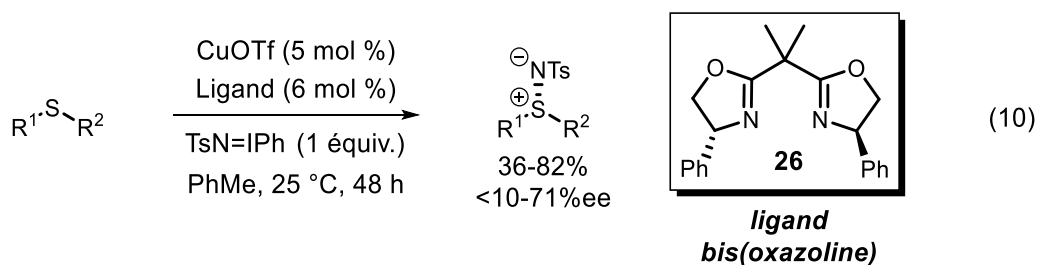
⁶⁷ Armstrong, A.; Edmonds, I. D.; Swarbrick, M. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5335-5338

⁶⁸ Tomooka, C. S.; Carreira, E. M. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3773-3784

La catalyse organométallique et l'utilisation de ligands chiraux représente la méthode la plus efficace pour produire des sulfilimines et des sulfoximines énanti-enrichies. Plusieurs systèmes stéréosélectifs, utilisant une combinaison de métaux et de précurseurs de nitrènes variés ont été développés.

1.3.2 A partir d'iminoiodinanes

L'usage d'un ligand chiral avec des sels de cuivre a constitué la première approche asymétrique pour la synthèse des sulfilimines chirales. A partir du ligand de type bis(oxazoline) **26**, les conditions réactionnelles développées conjointement par Uemura et Taylor⁴⁷ permettent de produire des sulfilimines énanti-enrichies. Malgré une étude complète sur la structure du ligand, la source de nitrène et le sel de cuivre employé, les sélectivités demeurent modérées lorsque des alkyl aryl thioéthers sont utilisés (**Équation 10**).

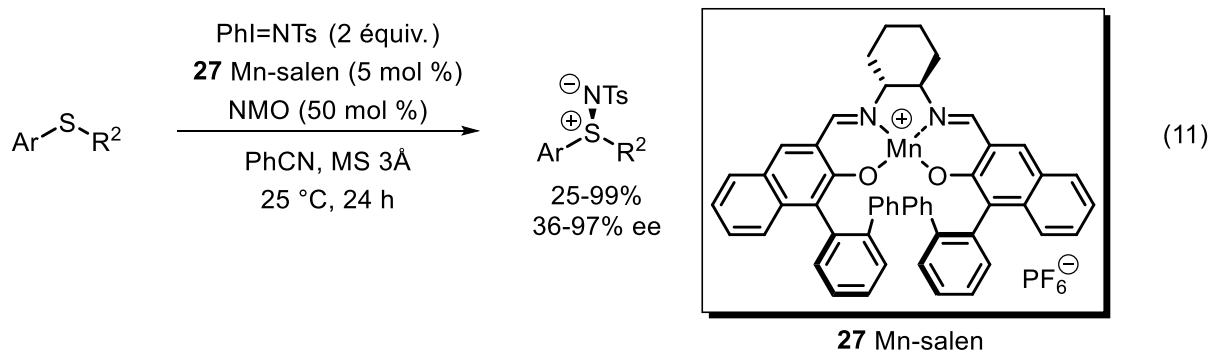


Le groupe de Katsuki a développé un système catalytique énantiosélectif, basé sur l'utilisation de salen de manganèse (III).^{69,70} Les ligands de type salen constituent des plateformes hautement stéréodiscriminantes avec une forte capacité de projection dans l'espace. La réactivité de ces complexes métalliques est renforcée par la présence d'un ligand en position apicale. Dans le cas du salen de manganèse **27**, la *N*-méthylmorpholine *N*-oxyde (NMO) joue le rôle de ligand donneur, accélérant le processus d'amination.⁷¹ Les espèces nitrènes de manganèse réactives sont formées à partir d'iminoiodinane préformé. Elles sont réactives vis-à-vis d'alkyl aryl thioéthers, fournissant les *N*-tosyl sulfilimines chirales correspondantes avec des rendements variables et des sélectivités modérées (**Équation 11**).

⁶⁹ Nishikori, H.; Ohta, C.; Oberlin, E.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13937-13946

⁷⁰ Nishikori, H.; Katsuki, T. *Appl. Catal. A* **2000**, *194-195*, 475-477

⁷¹ Ohta, C.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3885-3888



Un système stéréosélectif à double stéréodifférenciation catalysé par un dimère de rhodium (II) dérivé d'acide carboxylique chiral (**28**, **Figure 11**) a été développé par le groupe de Dodd et Dauban. Le précurseur de nitrène est un réactif d'iode hypervalent. Il est généré à partir de la sulfonimidamide chirale **29** et du di-*tert*-butylacétoxyiodobenzène comme oxydant. Alors que la sélectivité est excellente pour la conversion des thioéthers aromatiques, les thioéthers aliphatiques donnent de moins bons résultats (**Équation 12**).⁷²

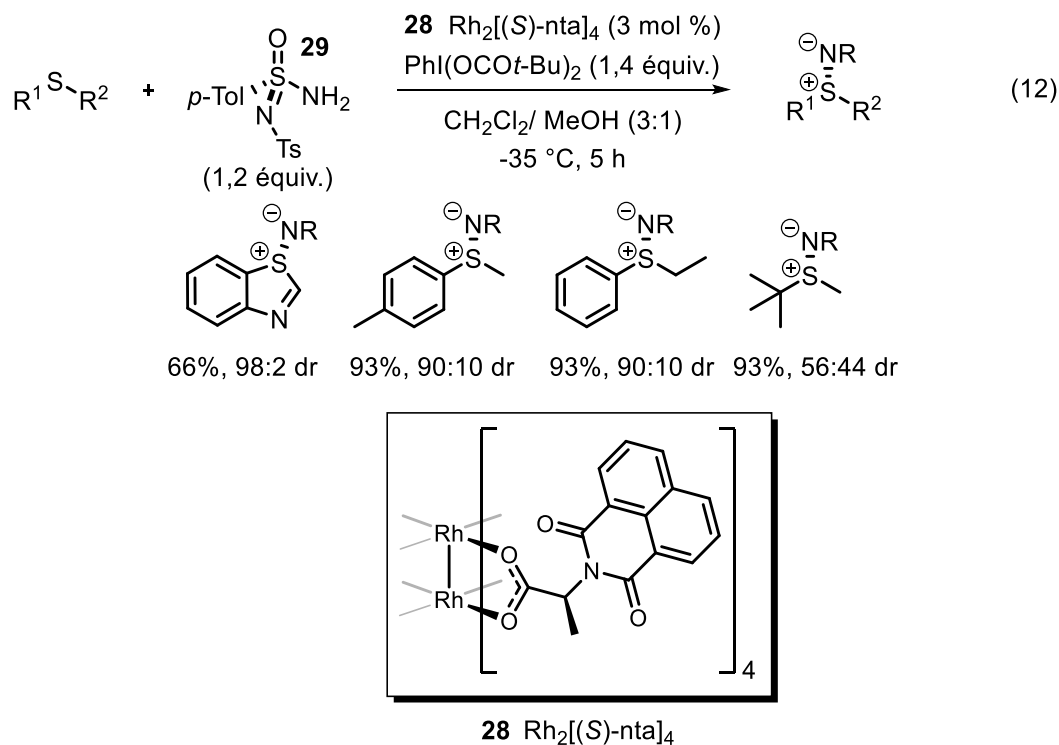


Figure 11. Dimère de rhodium (II) *N*-1,8-naphtaloylalaninate (**28**)

⁷² Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5473-5476

Le groupe de Bolm a récemment rapporté une procédure d'amination énantiosélective de thioéthers catalysés par un complexe de fer (III).⁷³ La combinaison d'une source de fer (III) électrophile **30** et d'un ligand chiral de type PyBox **31** (Figure 12) permet de former un complexe métallique performant. Plusieurs *N*-tosyl sulfilimines aromatiques ont été synthétisées avec d'excellents rendements et sélectivités. La production de sulfilimines aliphatiques reste toutefois problématique (Équation 13). Il est à noter que le procédé est également applicable à la synthèse de sulfoximines chirales, par résolution cinétique de sulfoxydes racémiques. Le facteur de sélectivité (*s*) ainsi que les sélectivités sont excellents.⁷⁴

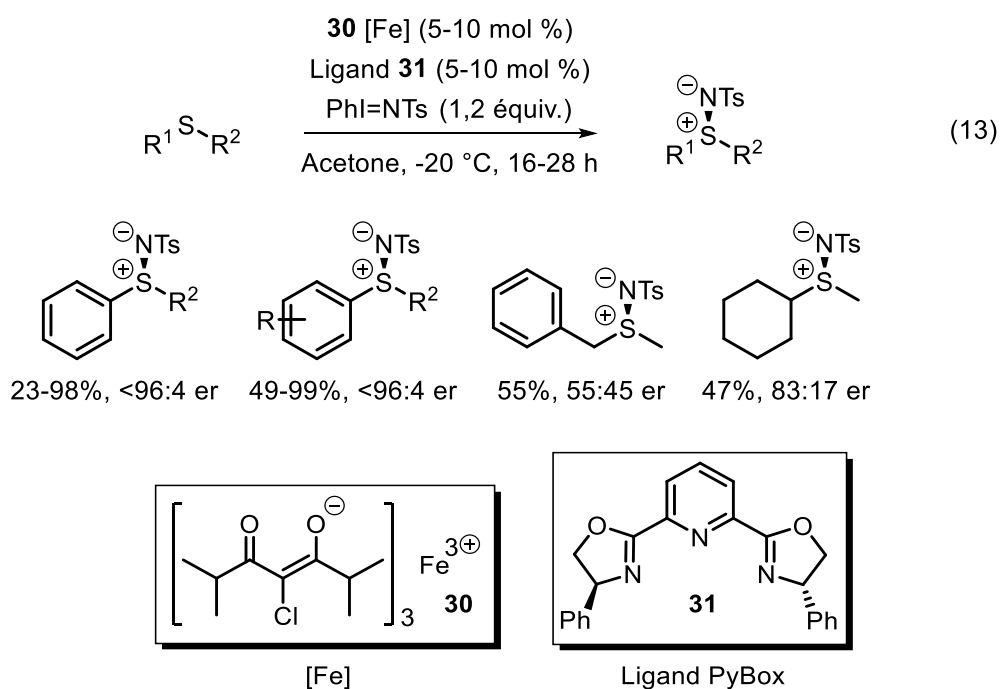


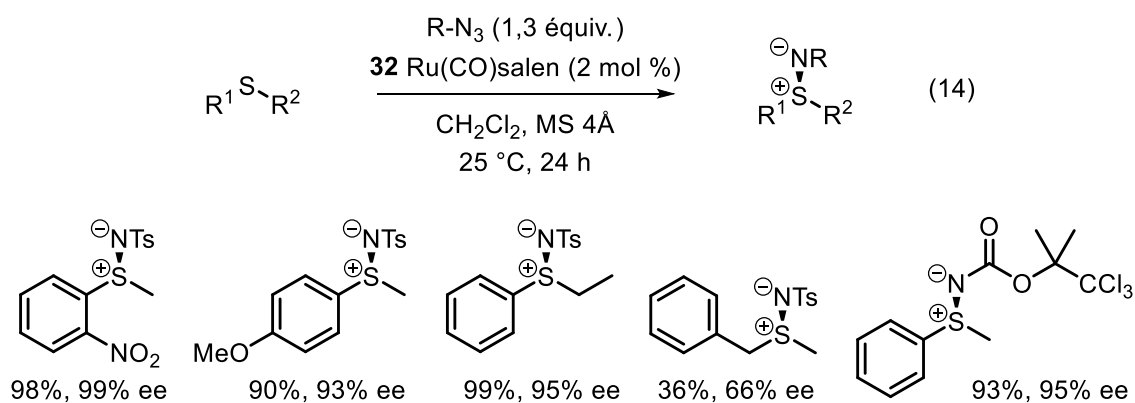
Figure 12. Source de fer (III) **30** et ligand PyBox **31**

⁷³ Wang, J.; Frings, M.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8661-8665

⁷⁴ Wang, J.; Frings, M.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 966-969

1.3.3 A partir d'azotures

Capitalisant sur les résultats prometteurs obtenus précédemment, le groupe de Katsuki a développé l'usage de salen^{75,76} et salalen⁷⁷ de ruthénium comme nouvelles plateformes catalytiques très puissantes et donnant des stéréosélectivités élevées. Ces complexes de ruthénium constituent l'un des meilleurs systèmes énantiosélectifs à l'heure actuelle. L'acidité de Lewis de ces complexes métalliques est renforcée par la présence d'une molécule de monoxyde de carbone en position apicale (**Figure 13**). Les azotures de sulfonyle⁷⁵ ou d'alkoxycarbonyle⁷⁶ sont décomposés à température ambiante et les sulfilimines énantioenrichies sont obtenues avec d'excellentes énantiosélectivités (jusqu'à 99% ee). Des sélectivités plus modestes sont obtenues avec des alkyles thioéthers (**Équation 14**). L'un des seuls inconvénients de cette méthode est le nombre élevé d'étapes pour synthétiser le catalyseur **32**.



⁷⁵ Murakami, M.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7071-7074

⁷⁶ Tamura, Y.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3301-3303

⁷⁷ Fujita, H.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1092-1093

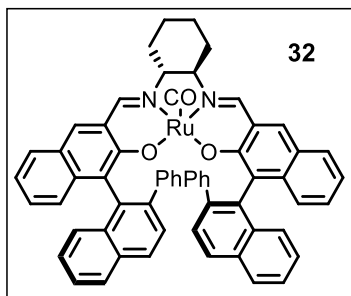
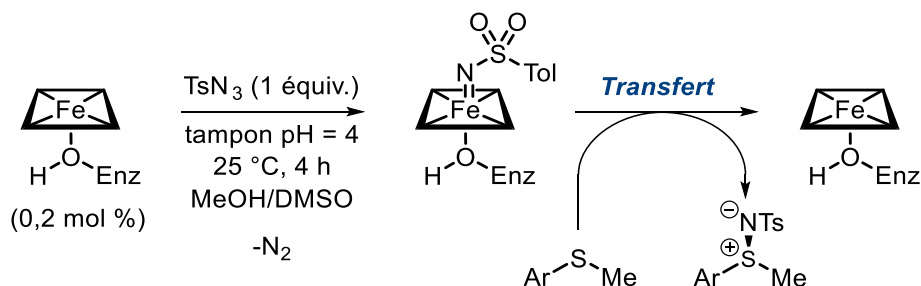


Figure 13. Catalyseur Ru(CO)salen **32** de Katsuki

Le groupe d'Arnold a développé un système biocatalytique dans lequel un enzyme est impliqué dans le transfert intermoléculaire de nitrènes. Des enzymes cytochromes P450 modifiés génétiquement sont capables de décomposer des azotures de sulfonyle et de produire des sulfilimines. Dépendamment du type d'enzyme, la réaction peut être énantiosélective (**Schéma 8**). La sélectivité obtenue la plus importante est de 82% pour l'énantiomère majeur. Elle semble néanmoins très dépendante du substrat.⁷⁸

Schéma 8. Amination énantiosélective de thioéthers catalysée par une enzyme



1.3.4 Par résolution cinétique dynamique

Très récemment, le groupe de Bolm a rapporté une méthodologie de préparation de sulfoximines chirales, par résolution cinétique avec des énals.⁷⁹ Le processus de résolution est

⁷⁸ Farwell, C. C.; McIntosh, J. A.; Hyster, T. K.; Wang, Z. J.; Arnold, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8766-8771

⁷⁹ Dong, S.; Frings, M.; Cheng, H.; Wen, J.; Zhang, D.; Raabe, G.; Bolm, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2166-2169

organocatalysé par des carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) dérivés de sels de triazoliums chiraux (**33** et **34**, **Figure 14**) et les deux énantiomères des sulfoximines peuvent être isolés (suivant l'usage de **33** ou **34**) avec d'excellents excès énantiomères. La quinone **35** est identifiée comme l'oxydant optimal pour la transformation. Un temps réactionnel prolongé à basse température est cependant nécessaire pour obtenir de bonnes réactivités et sélectivités (**Équation 15**).

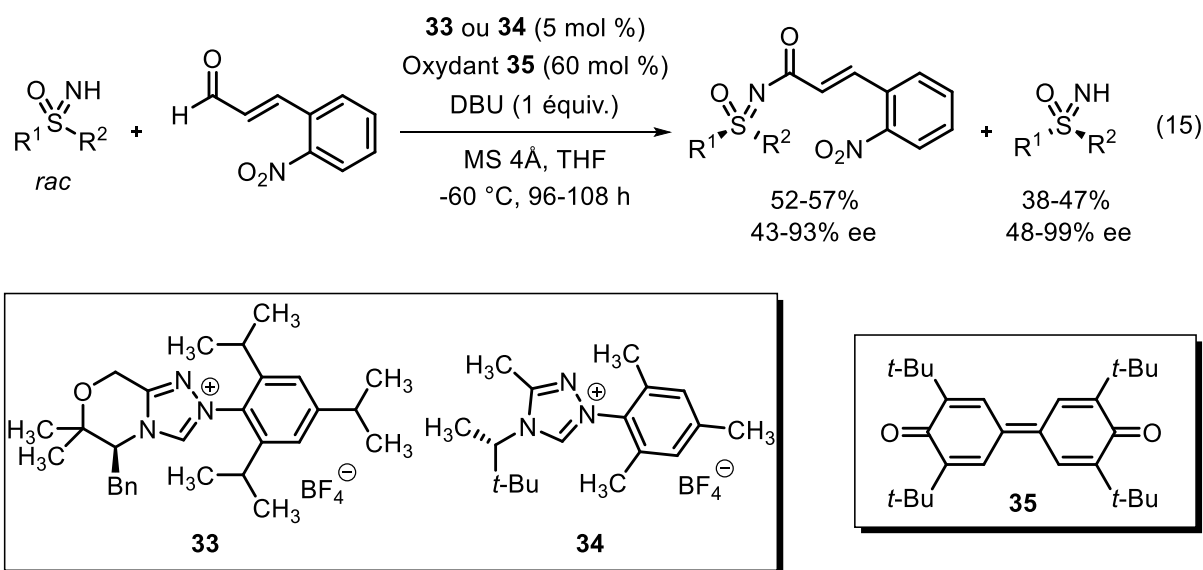


Figure 14. Sels de triazolium **33** et **34** ainsi que l'oxydant **35** impliqués dans la résolution cinétique de sulfoximines

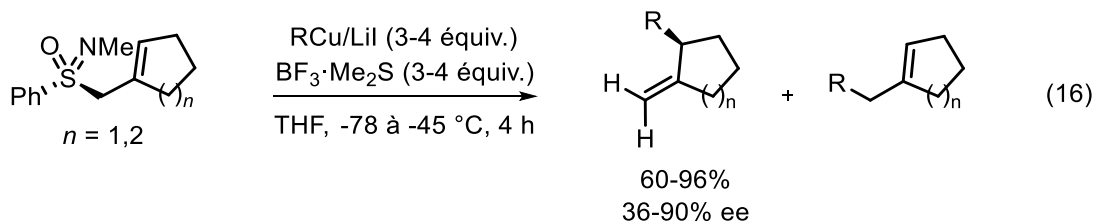
1.4 Applications synthétiques

Comme il l'a été décrit plus haut, les sulfilimines et sulfoximines sont de plus en plus utilisés dans le domaine de la chimie médicinale et dans l'agrochimie. Cependant, d'autres applications synthétiques de ces motifs structuraux sont à noter.

1.4.1 Auxiliaires chiraux

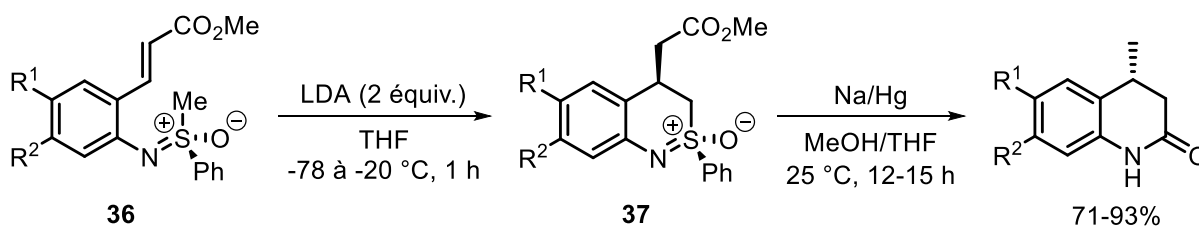
Les motifs sulfilimines et sulfoximines sont des inducteurs de chiralité qui ont été utilisés comme auxiliaires chiraux dans certaines transformations. En particulier, les *N*-méthyl sulfoximines allyliques chirales ont servi de groupe directeur dans des réactions de substitution

énantiosélectives avec des réactifs organocuprates. Le produit d'addition α est également observé dépendamment du cuprate utilisé (**Équation 16**).⁸⁰



Les sulfoximines peuvent \u00e9galement servir d'auxiliaires chiraux dans des processus intermol\u00e9culaires. La sulfoximine **36** est form\u00e9e \u00e0 partir d'un couplage catalys\u00e9 par un complexe de palladium entre la sulfoximine libre \u00e9nantio pure et l'aryl bromure correspondants. Le traitement de **36** par LDA permet l'obtention d'un seul st\u00e9reoisom\u00e8re de la sulfoximine endocyclique **37**. Cette derni\u00e8re est par la suite convertie en 3,4-dihydroquinolin-2-(1*H*)-one selon un m\u00e9canisme de d\u00e9sulfurisation r\u00e9ductrice/condensation (**Sch\u00e9ma 9**).⁸¹

Sch\u00e9ma 9. Formation de 3,4-dihydroquinolin-2-(1*H*)-one \u00e0 partir de sulfoximines endocycliques



⁸⁰ Gais, H.-J.; Mueller, H.; Bund, J.; Scommoda, M.; Brandt, J.; Raabe, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2453-2466

⁸¹ Harmata, M.; Hong, X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2701-2704

1.4.2 Ligands chiraux

Les motifs sulfilimines et sulfoximines sont des inducteurs de chiralité qui ont été incorporés dans la conception de ligands à structure variée. Bien qu'il existe des exemples de réactions utilisant des sulfilimines (chirales⁸² ou achirales⁸³), le champ d'application des sulfoximines comme ligands en catalyse organométallique est nettement plus large.⁸⁴ En voici quelques exemples : réactions d'allylations catalysées au palladium (Tsuji-Trost), réactions d'hétéro-Diels-Alder asymétrique, additions énantiosélective de réactifs organométalliques sur des aldéhydes, hydrogénations asymétriques d'alcènes ou encore des réactions de Mukaiama-aldol vinylogue énantiosélective. La **Figure 15** regroupe la structure des ligands chiraux, ainsi que leurs applications synthétiques.

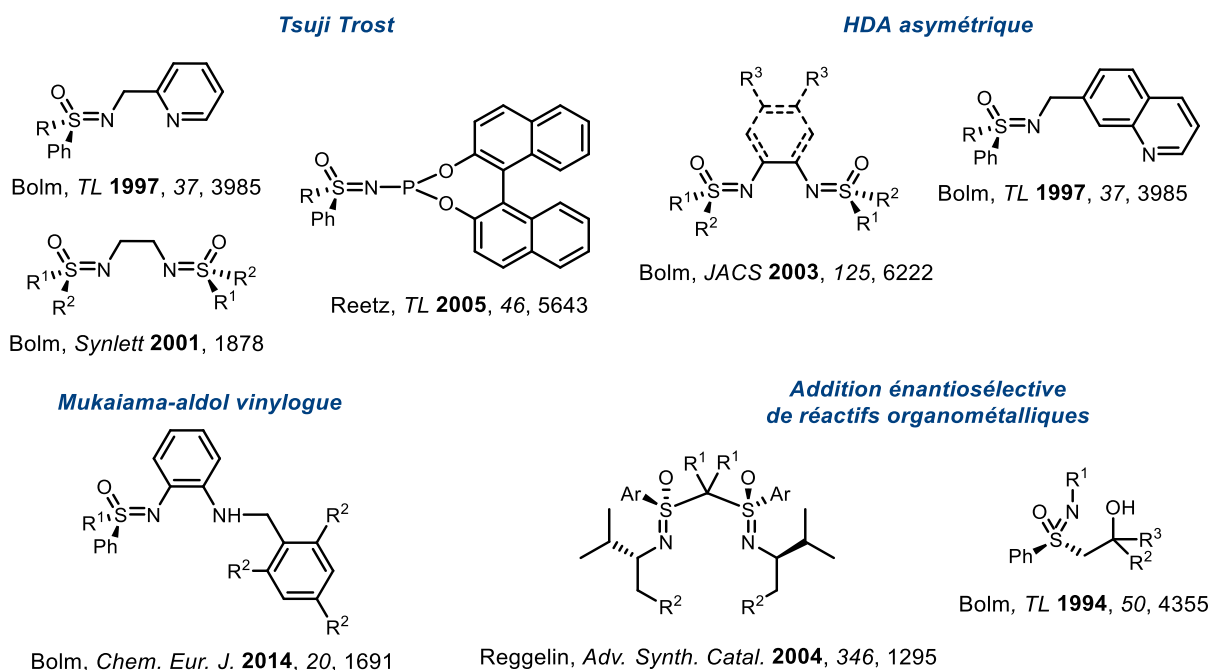


Figure 15. Structure des ligands sulfoximines chiraux et leurs applications synthétiques

⁸² Takada, H.; Oda, M.; Oyamada, A.; Ohe, K.; Uemura, S. *Chirality* **2000**, 12, 299-312

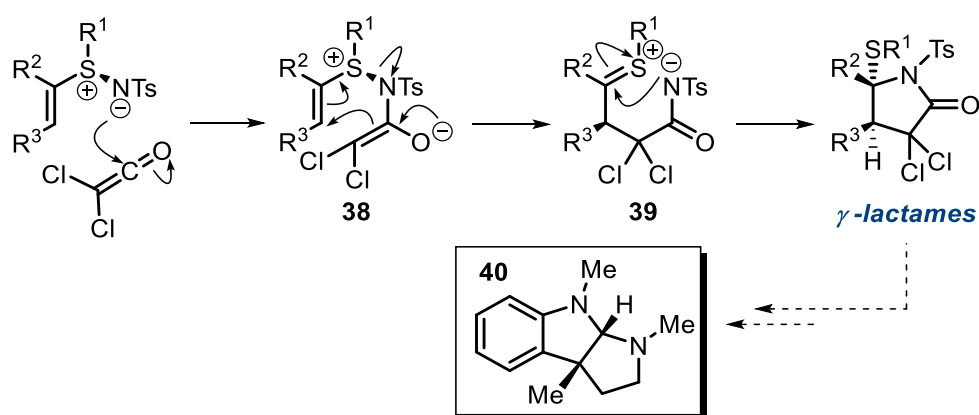
⁸³ Thakur, V. V.; Ramesh Kumar, N. S. C.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2915-2918

⁸⁴ Pour une revue sur l'utilisation des sulfoximines en tant que ligands en catalyse asymétrique, voir : Mellah, M.; Voituriez, A.; Schulz, E. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5133-5209

1.4.3 Réactions électrocycliques

Des vinyl sulfilimines chirales sont impliquées dans des processus de γ -lactamisation.^{85,86,87,88} Après avoir réagi avec le dichlorocétène, l'intermédiaire vinyl aminosulfonium **38** évolue selon un réarrangement sigmatropique [3,3]. L'intermédiaire de type Pummerer formé **39** se cyclise par la suite en γ -lactame. Lorsque R^2 et R^3 font partie d'une structure aromatique, on peut observer le départ du mercaptan et une réaromatization du système. Cette méthode de cyclisation a été appliquée à la synthèse totale de l'alcaloïde de Calabar, la (\pm)-desoxyeseroline⁸⁹ **40** (Schéma 10).

Schéma 10. Synthèse de γ -lactames à partir de vinyl sulfilimines et du dichlorocétène



Des dérivés d'acides aminés β,γ -insaturés, tels que les vinyl-glycines, sont également accessibles par une séquence amination puis réarrangement sigmatropique [2,3] de thioéthers allyliques énantiométriques.^{90,91,92} La *N*-Boc oxaziridine **41** permet la formation de la sulfilimine allylique intermédiaire **42** qui se réarrange. Un excellent transfert de chiralité 1,3 est observé au

⁸⁵ Marino, J. P.; Zou, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1915-1917

⁸⁶ Wang, Q.; Nara, S.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 839-841

⁸⁷ Padwa, A.; Nara, S.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 595-597

⁸⁸ Silveira, G. P.; Marino, J. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3379-3383

⁸⁹ Padwa, A.; Nara, S.; Wang, Q. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8538-8549

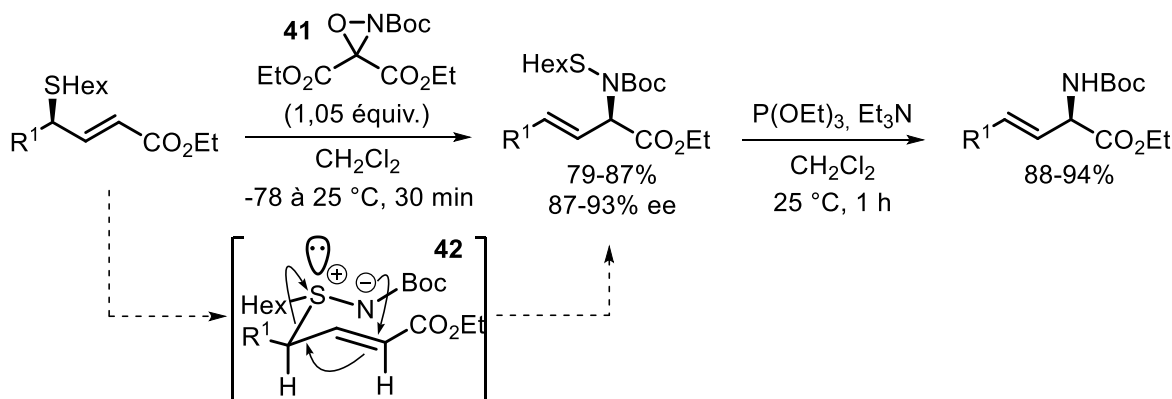
⁹⁰ Armstrong, A.; Challinor, L.; Moir, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5369-5372

⁹¹ Armstrong, A.; Challinor, L.; Cooke, R. S.; Moir, J. H.; Treweeke, N. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4028-4030

⁹² Armstrong, A.; Cooke, R. S. *Chem. Commun.* **2002**, 904-905

cours du processus de réarrangement. Les *N*-Boc amino esters allyliques chiraux sont obtenus par le clivage subséquent de la liaison S-N (**Schéma 11**).

Schéma 11. Réarrangement sigmatropique de sulfilimines allyliques énantiométriques



Il est à noter qu'historiquement les réarrangements sigmatropiques [2,3] de sulfilimines allyliques ont fait intervenir d'autres réactifs d'amination, tels que la chloramine T (**15**)⁹³ ou des azotures comme précurseurs de nitrènes.⁹⁴ Les iminoiodinanes peuvent également être impliqués.^{47,73}

1.4.4 Réactions d'élimination

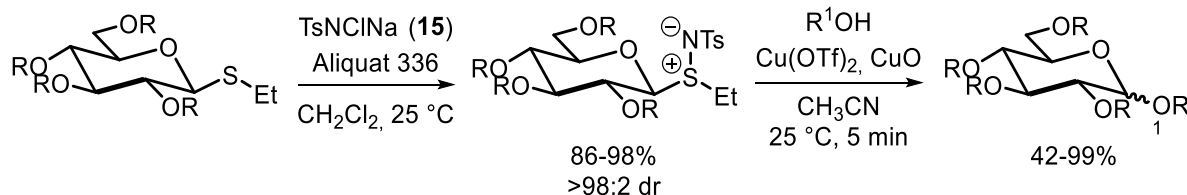
L'amination de thioglycosides aliphatiques a permis de mettre au point une variété d'agents de glycosylation efficaces.⁹⁵ Les *N*-tosyl sulfilimines anomériques sont formées avec d'excellentes stéréosélectivités. Les sels de cuivre agissent comme acides de Lewis afin de favoriser le mécanisme de glycosylation de l'alcool R¹OH (**Schéma 12**).

⁹³ Dolle, R. E.; Li, C.-S.; Shaw, A. N. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4723-4726

⁹⁴ Bach, T.; Körber, C. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2358-2367

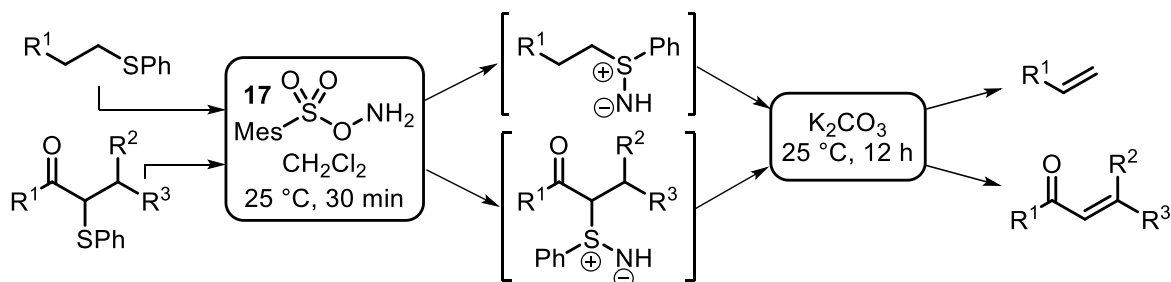
⁹⁵ Cassel, S.; Plessis, I.; Wessel, H. P.; Rollin, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8097-8100

Schéma 12. *N*-Tosyl sulfilimines anomériques comme agents de glycosylation



Les sulfilimines *N*-H libres peuvent être impliqués dans des réactions d'oléfination suivant un processus d'élimination.⁹⁶ L'hydroxylamine-*O*-mésitylènesulfonyle (**17**) sert d'agent d'amination. Après déprotection du sel d'aminosulfonium en conditions basiques, la phényl sulfilimine *N*-H libre effectue l'élimination de l'hydrogène en α . Cette procédure peut être appliquée à la synthèse d'alcènes terminaux, ainsi qu'à la préparation de systèmes α,β -insaturés (**Schéma 13**).

Schéma 13. Préparation d'alcènes par élimination de sulfilimines



D'autres types de sulfilimines dont l'azote est protégé par des groupements divers (*N*-éthoxycarbonyl,⁹⁷ *N*-tosyl,⁹⁸ *N*-acyl⁹⁹ ou *N*-phényl¹⁰⁰) ont également été utilisés. Néanmoins, le groupement électro-attracteur sur l'azote atténue la réactivité de la sulfilimine et une activation thermique (parfois >100 °C) est nécessaire pour l'élimination.

⁹⁶ Matsuo, J.; Kozai, T.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6095-6098

⁹⁷ Whitfield, G.; Beilan, H. S.; Saika, D.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2148-2152

⁹⁸ Oae, S.; Tsujihara, K.; Furukawa, N. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2663-2666

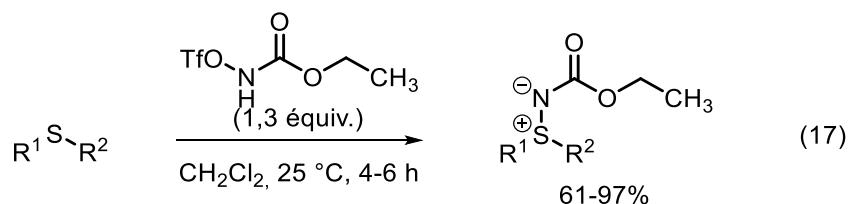
⁹⁹ Papa, A. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2837-2840

¹⁰⁰ Gassman, P. G.; Gruetzmacher, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5487-5495

1.5 Objectifs de recherche

Tel qu'il a pu être observé à travers cette introduction, il existe peu de méthodes synthétiques et stéréosélectives pour la préparation de sulfilimines et de sulfoximines chirales. La catalyse asymétrique et l'utilisation d'espèces nitrènes métalliques en constituent l'outil principal et le plus performant. La plupart des méthodologies développées à l'heure actuelle utilisent conventionnellement des iminoiodinanes comme source d'azote. Bien qu'efficaces et pouvant être générés *in situ*, ces dérivés possèdent un certain nombre d'inconvénients qui peuvent limiter leurs applications synthétiques : instables à l'air libre et peu solubles dans les solvants usuels,¹⁰¹ ils sont généralement employés en excès par rapport au substrat, à basse température.⁴⁵ L'iodobenzène est le sous-produit stœchiométrique résiduel qui est généré lors de la formation du nitrène métallique. En plus d'avoir un impact environnemental modéré, ce sous-produit diminue l'économie d'atome du procédé.

Les *N*-alkoxy-carbamates constituent une source d'azote électrophile alternative. Leur aptitude à générer des espèces nitrènes par α -élimination et leur application à la synthèse de sulfilimines racémiques a déjà été démontrée par les travaux pionniers d'Ikeda (Équation 17).¹⁰²



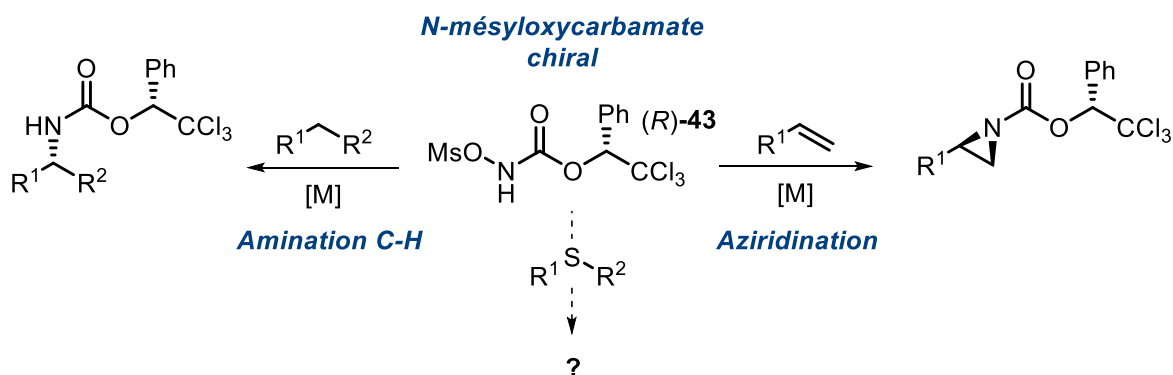
Notre groupe de recherche possède une expertise dans la synthèse de *N*-sulfonyloxycarbamates, ainsi que dans leurs applications en tant que précurseurs de nitrènes dans des processus catalytiques stéréosélectifs. En particulier, le *N*-métyloxy-carbamate (*R*)-**43** dérivé du (*R*)-2,2,2-trichlorophényléthanol a été identifié comme étant le réactif chiral optimal

¹⁰¹ Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728-6729

¹⁰² Tamura, Y.; Ikeda, H.; Mukai, C.; Morita, I.; Ikeda, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1732-1734

dans les processus stéréosélectifs d'amination de liaisons C-H benzyliques¹⁰³ et d'aziridination de styrènes¹⁰⁴ (**Schéma 14**).

Schéma 14. Le *N*-métyloxy-carbamate chiral (*R*)-**43** comme précurseur de nitrène dans les processus d'aminations catalytiques



Les *N*-sulfonyloxycarbamates sont des réactifs stables et sécuritaires. Ils ne nécessitent pas de précautions particulières lors de leur manipulation. Le sous-produit de la génération de l'espèce nitrène est un sel bénin pour l'environnement. Considérant l'importance du réactif chiral **43**, le développement d'un protocole de préparation robuste et sur grande échelle constitue le premier axe de recherche présenté dans cet ouvrage. Les résultats obtenus sont décrits au chapitre 2. L'objectif principal de cette thèse est d'étudier la réactivité des *N*-sulfonyloxycarbamates (tels que **43**) vis-à-vis de thioéthers et de sulfoxydes, afin de produire des sulfilimines et des sulfoximines chirales. Le détail des investigations est donné aux chapitres 3 et 4 de cet ouvrage. Quelques résultats préliminaires sur la résolution cinétique de sulfoxydes racémiques par amination stéréosélective seront donnés au chapitre 5. De plus, la fonctionnalisation des sulfilimines protégées par un groupement carbamate y sera également présentée.

¹⁰³ Lebel, H.; Trudel, C.; Spitz, C. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7799-7801

¹⁰⁴ Lebel, H.; Spitz, C.; Leogane, O.; Trudel, C.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5460-5463

Les azotures constituent une autre classe de précurseurs de nitrènes intéressants à considérer. Le sous-produit de la génération de l'espèce nitrène n'étant rien d'autre que du diazote, la transformation possède un faible impact environnemental. L'utilisation des azotures reste néanmoins soumise à des conditions réactionnelles bien particulières. Certains systèmes catalytiques comme ceux développés par Katsuki permettent la décomposition des dérivés azotures à température ambiante, et ce de manière très efficace. Les limitations de ces méthodologies viennent principalement du catalyseur employé : le ruthénium est un métal coûteux et les ligands salen sont complexes à synthétiser. Le fer représente un métal de substitution très prometteur. Abondant et abordable, sa capacité à décomposer les azotures a déjà été étudiée dans les travaux pionniers de Bach. Une méthodologie combinant l'usage d'une source métallique bon marché et d'azotures stables est hautement souhaitable. Le second objectif de cette thèse est de développer un procédé de synthèse de sulfilimines et de sulfoximines variées, par une décomposition contrôlée et sécuritaire d'azotures. Les résultats de ces travaux sont consignés au chapitre 6 de cet ouvrage.

CHAPITRE 2

Optimisation et applications d'un réactif et d'un catalyseur chiral pour des réactions d'amination diastéréosélectives

2.1 Introduction et mise en contexte

L'importance des groupes fonctionnels azotés en synthèse organique n'est plus à souligner, tant elle est devenue évidente et naturelle. La présence de l'azote dans les produits naturels¹⁰⁵ ainsi que dans près de 80 % de composés pharmaceutiques¹⁰⁶ stimule la recherche sur le développement de stratégies de synthèse efficaces, en particulier pour la formation de liaisons C-N. Historiquement, notre groupe a concentré une grande partie de ses efforts de recherche au développement de nouveaux précurseurs de nitrènes métalliques, pour effectuer des réactions d'amination de liaisons C-H et d'aziridination de dérivés styrénes. En combinaison avec un catalyseur organométallique, les espèces *N*-sulfonyloxycarbamates sont apparues efficaces pour réaliser de telles transformations.

Plusieurs méthodologies de synthèse ont été développées, permettant la formation de liaisons C-N par amination de liaison C-H, de manière intra-^{107, 108} ou intermoléculaire. De plus, notre groupe s'est intéressé au développement de méthodologies stéréosélectives pour les processus intermoléculaires.

¹⁰⁵ Hili, R.; Yudin, A. K. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 284-287

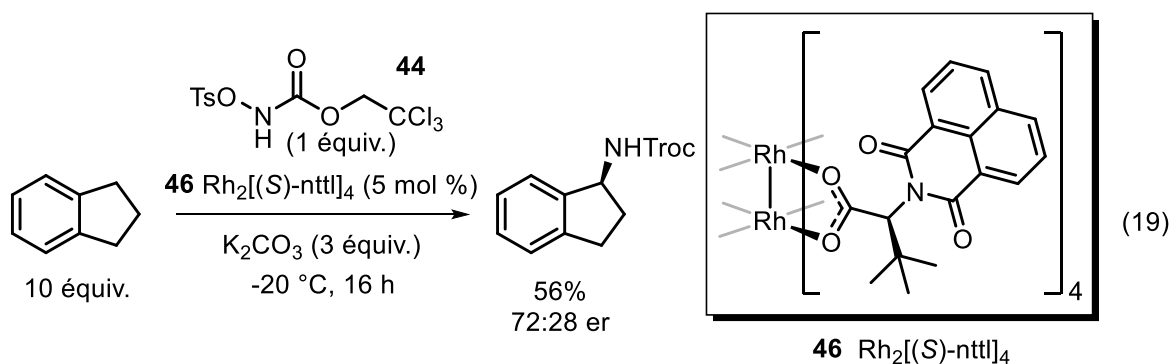
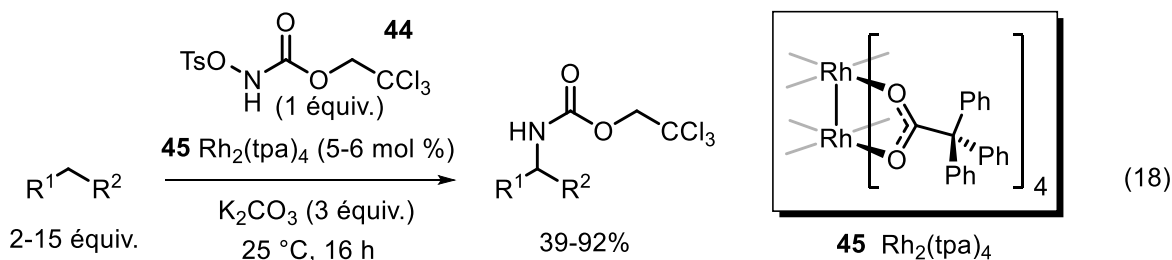
¹⁰⁶ 84 % des médicaments possèdent au moins un atome d'azote. Le nombre moyen d'atomes d'azote par médicament est estimé à 2,3/médicament. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274

¹⁰⁷ Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-14199

¹⁰⁸ Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222-6230

2.1.1 Aminations de liaisons C-H et aziridinations stéréosélectives

Dans le système initialement développé par Kim Huard,¹⁰⁹ le *N*-tosyloxycarbamate **44** dérivé du 2,2,2-trichloroéthanol est apparu comme étant un excellent précurseur de nitrène métallique. En terme de réactivité, la présence des trois atomes de chlores a un effet électro-attracteur stabilisateur (vis-à-vis de réarrangement de Lossen potentiels), mais également un effet bloquant, empêchant des réactions d'insertion intramoléculaires compétitives. Par ailleurs, le groupement Troc est particulièrement aisé à cliver en conditions réductrices. D'excellents résultats ont été obtenus en version racémique, lorsque la décomposition du précurseur de nitrène s'effectue en présence d'un dimère de rhodium (II) carboxylate dérivé de l'acide triphénylacétique **45** et de carbonate de potassium (Équation 18). En revanche, lorsqu'un dimère de rhodium (II) chiral est utilisé comme catalyseur dans les mêmes conditions réactionnelles, les rendements obtenus sont plus faibles (Équation 19).

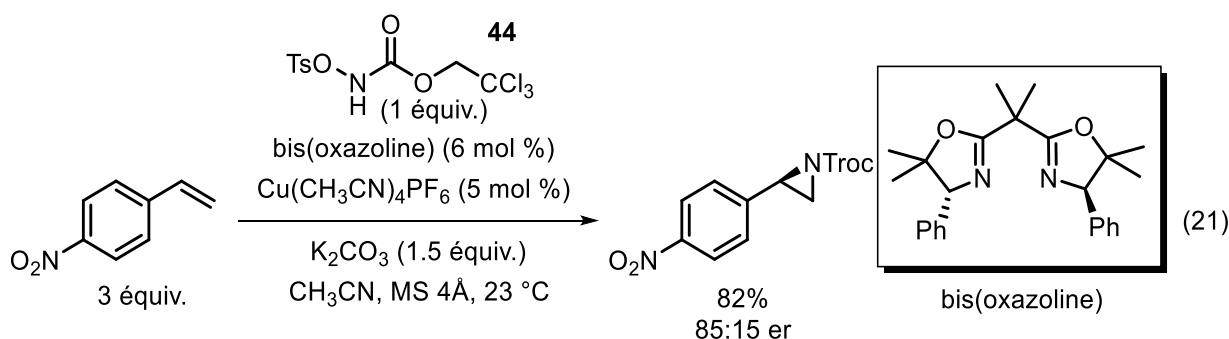
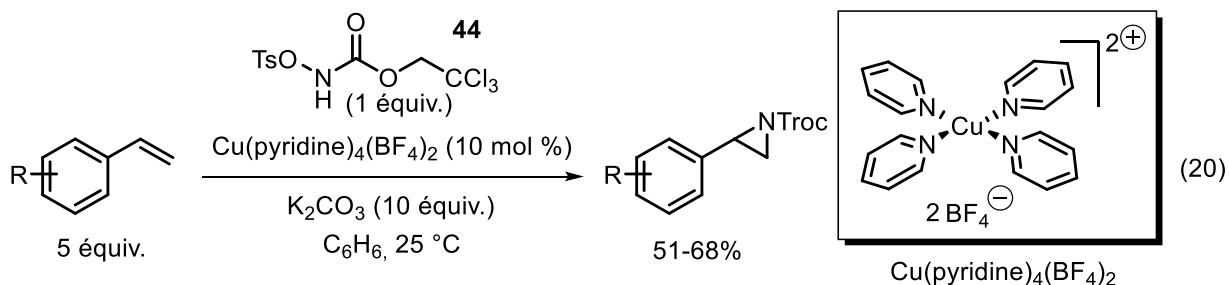


Malgré un criblage intensif de catalyseurs chiraux, le meilleur ratio d'énantiomères obtenu n'a pu dépasser 72:28. Bien qu'encourageants, ces résultats demeurent modestes. De manière assez remarquable, l'activité catalytique du $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**) semble plus faible que

¹⁰⁹ Lebel, H.; Huard, K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 639-642

celle du $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (**45**) dans le processus d'amination. En effet, l'amine protégée dérivée de l'indane est obtenue avec 68-75% de rendement lorsque $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ est utilisé comme catalyseur, alors que 56% de rendement est obtenu avec le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**).¹⁰⁹

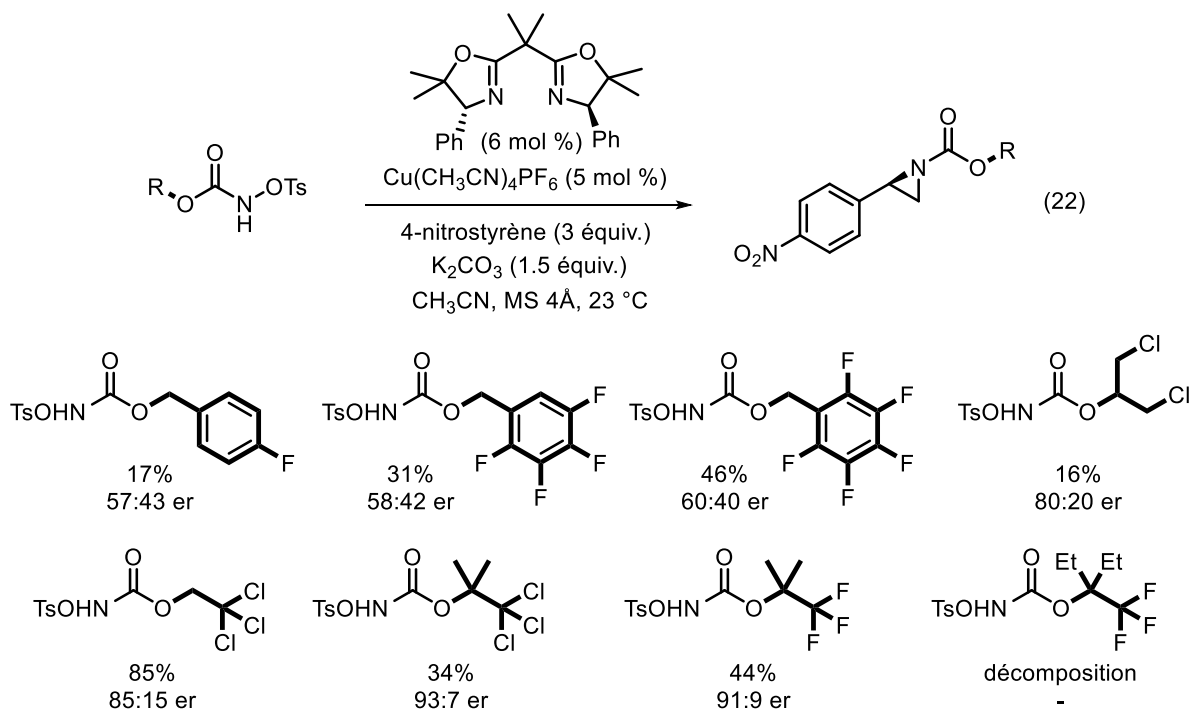
Parallèlement aux efforts déployés dans le domaine de l'amination de liaisons C-H, le *N*-tosyloxycarbamate **44** s'est avéré efficace dans la réaction d'aziridination intermoléculaire de dérivés du styrène.¹¹⁰ La réaction fonctionne dans des conditions réactionnelles similaires à celles développées dans le cadre de l'amination de liaisons C-H. Elle est catalysée par un complexe de cuivre (II) en version racémique (Équation 20) ou par un complexe de cuivre (I) en version énantiosélective (Équation 21). Plusieurs ligands chiraux de type bis(oxazoline) ont été utilisés en combinaison avec du tetrakis(acétonitrile) de cuivre (I) pour générer un catalyseur chiral *in situ*.



Ici encore, malgré une étude de plusieurs ligands de type bis(oxazoline), l'énantiosélectivité de la réaction demeure modeste. A ce stade, une autre stratégie a été suivie par le laboratoire, soit

¹¹⁰ Lebel, H.; Lectard, S.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4797-4800

le design et le criblage de nouveaux précurseurs de nitrènes de type *N*-sulfonyloxycarbamates. Un effort conséquent a été réalisé dans le développement de nouvelles structures, en faisant varier les propriétés électroniques et stériques des *N*-tosyloxycarbamates. En prenant comme point de comparaison les meilleures conditions d'aziridination décrites dans l'Équation 21, la réactivité et la sélectivité des nouveaux *N*-tosyloxycarbamates ont été évaluées (Équation 22).^{111,112}



Les *N*-tosyloxycarbamates substitués par un groupement benzyle électro-attracteur donnent de faibles énantiosélectivités, à l'instar de leur réactivité. Contrairement à la réflexion initiale, ils ne semblent pas bénéficier d'une interaction de type empilement π favorable. Lorsque l'encombrement stérique des *N*-tosyloxycarbamates est augmenté, par l'ajout de substituants au niveau du motif trichloroéthyle, on observe un effet positif sur la stéréosélectivité. Le positionnement d'un groupement *gem*-diméthyle donne une meilleure

¹¹¹ Lebel, H.; Parmentier, M. *Pure Appl. Chem.* **2010**, 82

¹¹² Lebel, H.; Parmentier, M.; Leogane, O.; Ross, K.; Spitz, C. *Tetrahedron* **2012**, 68, 3396-3409

stéréodiscrimination (93% de l'énantiomère majeur par rapport à 85% dans le cas du *N*-tosyloxycarbamate **44**), au détriment du rendement cependant.

Dans la continuité des efforts de recherche de nouveaux précurseurs de nitrènes, l'idée d'utiliser des *N*-sulfonoyloxycarbamates chiraux dérivé du 2,2,2-trichlorophényléthanol (**47**) a émergé. Cette initiative est à l'origine du développement de méthodologies d'aminations diastéréosélectives. Le 2,2,2-trichlorophényléthanol (**47**) peut être obtenu de façon énantiopure par réduction énantiosélective de la cétone correspondante (le détail de cette réaction, ainsi que les étapes subséquentes de la synthèse du *N*-sulfonoyloxycarbamate sera revue un peu plus loin dans ce chapitre).

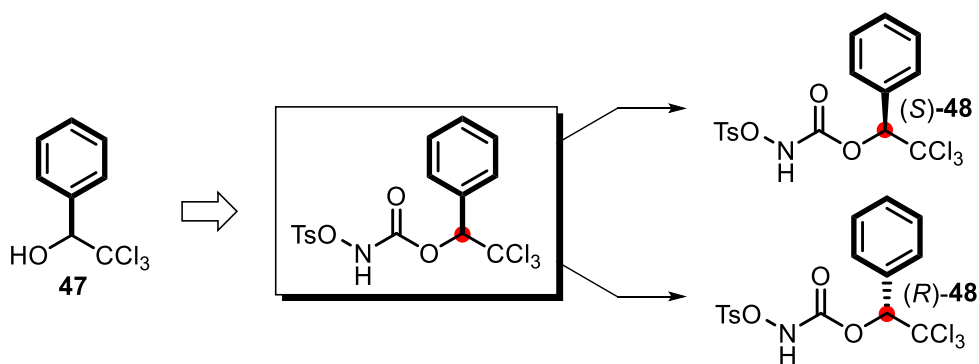


Figure 16. Développement d'un *N*-tosyloxycarbamate chiral dérivé du 2,2,2-trichlorophényléthanol

Les deux énantiomères du *N*-tosyloxycarbamate **48** sont donc facilement accessibles (**Figure 17**). Ces derniers ont été étudiés dans les réactions d'amination C-H et d'aziridination : leurs réactivités ainsi que leur capacité d'induction asymétrique ont été évaluées.^{103,104}

Dans un premier temps, les dimères de rhodium achiraux tels que $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**18**) $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$ ou $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (**45**) ont été testés comme catalyseurs, sans succès. Leur faible réactivité (<20% de rendement en général) vis-à-vis du 2,2,2-trichlorophényléthyl-*N*-tosyloxycarbamate ((*R*)-**48** et (*S*)-**48**) est un fait commun aux réactions d'insertion C-H et d'aziridination. De plus, une sélectivité de 1:1 est généralement obtenue dans ces réactions. La chiralité inhérente du réactif, probablement trop éloignée du centre de la réaction, n'est pas suffisante pour un bon

processus de stéréodiscrimination. La combinaison entre le réactif chiral **48** et des dimères de rhodium chiraux a par la suite été étudiée. Dans ce système, deux sources d'induction asymétrique coexistent : celle inhérente au réactif et celle inhérente au catalyseur. Ce processus de contrôle de la chiralité est appelé la double stéréodifférenciation.¹¹³ Ainsi, lorsque l'un des énantiomères (*R*)-**48** ou (*S*)-**48** est associé à l'un des énantiomères du catalyseur chiral, un cas de correspondance (« match » en anglais) ou de dissemblance (« mismatch ») apparaît. Dans le cas de correspondance, l'association des inducteurs de chiralité a un effet stéréodiscriminant positif: en d'autres mots, la stéréosélectivité de la réaction est élevée. Dans le cas de dissemblance, l'association des inducteurs de chiralité est non productive car leurs effets stéréodiscriminants sont en compétition: la stéréosélectivité de la réaction est alors faible (Figure 17).

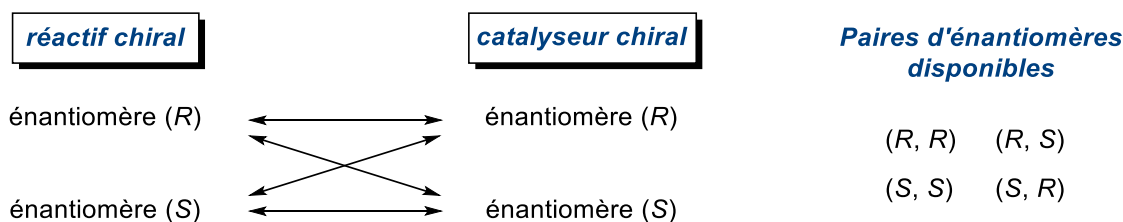


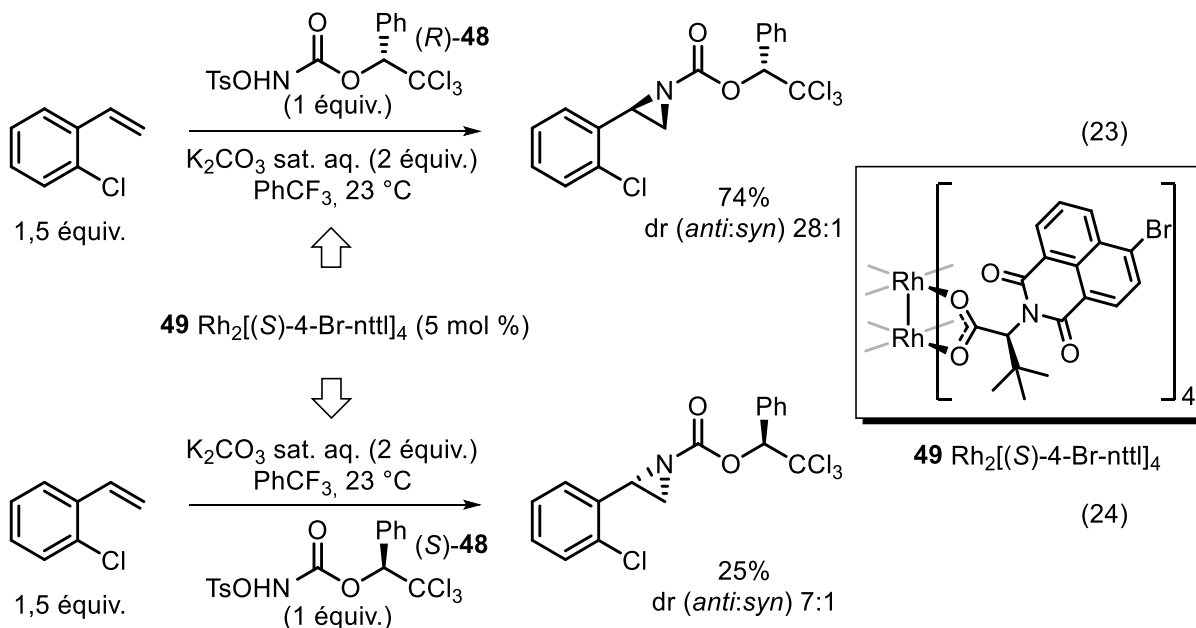
Figure 17. Combinaisons possibles en double stéréodifférenciation

Cette étude a été réalisée lors du développement de la réaction d'aziridination utilisant (*R*)-**48** et (*S*)-**48**, en combinaison avec un dimère de rhodium chiral dérivé d'un acide aminé non-naturel.¹⁰⁴ Comme détaillé plus haut, les deux énantiomères de **48** sont facilement accessibles, ce qui n'est pas le cas de l'autre énantiomère du catalyseur. En effet, alors que l'énantiomère S des acides aminés est abordable, l'autre énantiomère est extrêmement coûteux et donc peu disponible.

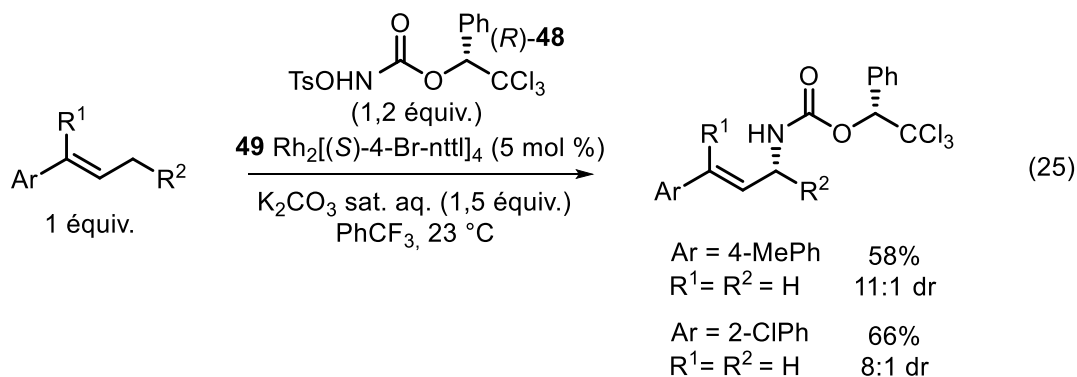
L'aziridination du 2-chlorostyrène à partir de **48** a permis de constater que le cas « match » est obtenu lorsque (*R*)-**48** est combiné avec le dimère de rhodium (II) chiral Rh₂[(*S*)-4-Br-nttl]₄ (**49**) dérivé de la *L-tert*-leucine. L'aziridine correspondante est obtenue avec 74% de

¹¹³ Heathcock, C. H.; White, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7076-7077

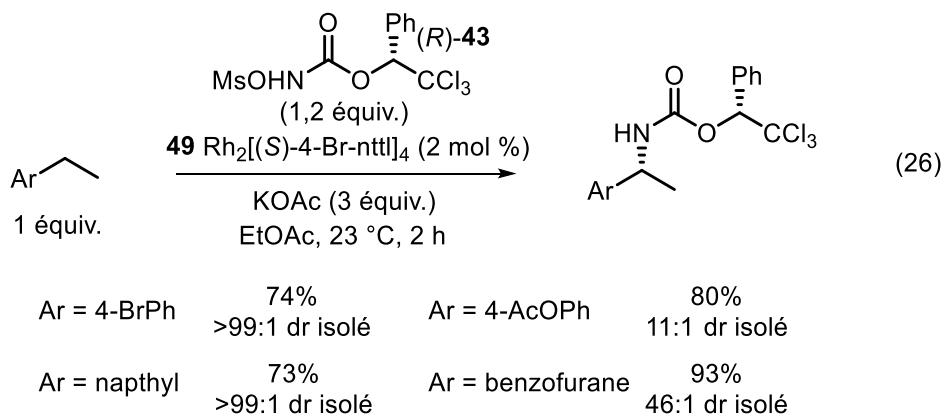
rendement et un ratio de diastéréoisomères de 28:1 (**Équation 23**). En comparaison, lorsque (*S*)-**48** est utilisé avec le même catalyseur, le rendement et la sélectivité chutent drastiquement (**Équation 24**).



Les améliorations apportées au design d'un nouveau précurseur de nitrène chiral efficace ont conduit le laboratoire à s'intéresser à nouveau aux processus d'amination de liaisons C-H stéréosélectives. L'association de (*R*)-**48** avec le dimère de rhodium (II) chiral Rh₂[(*S*)-4-Br-nttl]₄ (**49**) ayant donné de bons résultats dans le processus d'aziridation, elle constitua le point de départ de l'étude sur l'amination de liaisons C-H. Initialement étudiée dans le cadre d'expériences de compétition entre les sites réactifs, la liaison C-H en position allylique s'est avérée particulièrement réactive vis-à-vis du nitrène métallique généré à partir de (*R*)-**48** (**Équation 25**).¹⁰⁴

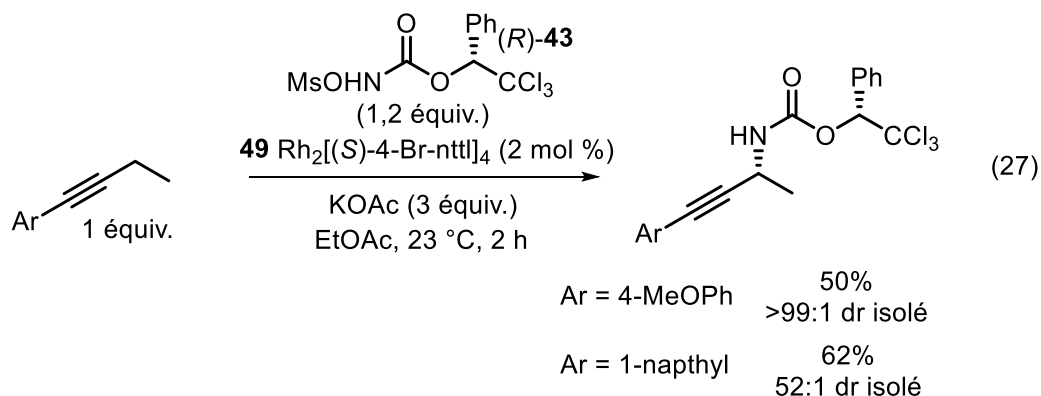


Avec l'objectif de d\u00e9velopper un proc\u00e9d\u00e9 d'amination plus \u00e9co-compatible, Carl Trudel, \u00e9tudiant au doctorat dans notre groupe, a r\u00e9alis\u00e9 une s\u00e9rie d'am\u00e9liorations pour cette r\u00e9action. Ainsi, les ac\u00e9tates d'alkyles ont remplac\u00e9 les solvants halog\u00e9n\u00e9s et le groupement partant tosyl\u00e9 a \u00e9t\u00e9 remplac\u00e9 par un m\u00e9syle dans la structure du r\u00e9actif *N*-sulfonyloxycarbamate chiral. Ce dernier \u00e9l\u00e9ment am\u00e9liore l'\u00e9conomie d'atomes du proc\u00e9d\u00e9, sans affecter la stabilit\u00e9 du r\u00e9actif (le *N*-m\u00e9silyloxycarbamate (*R*)-43 peut \u00eatre chauff\u00e9 jusqu'> 180 \u00b0C sans d\u00e9montrer d'activit\u00e9 explosive¹⁰³) ni sa r\u00e9activit\u00e9. Par ailleurs, le m\u00e9sylate de potassium (sous-produit de la r\u00e9action d'amination) est biod\u00e9gradable lorsqu'il est proton\u00e9. En effet, l'acide m\u00e9thanesulfonique est connu pour se d\u00e9composer naturellement en sel de sulfate et dioxyde de carbone.^{114,115} Carl Trudel a par ailleurs \u00e9tudi\u00e9 la r\u00e9activit\u00e9 du r\u00e9actif chiral vis-\u00e0-vis de liaisons C-H en positions benzyliques et propargyliques (**\u00c9quations 26 et 27**)



¹¹⁴ Wilkinson, M. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2232-2235

¹¹⁵ Baker, S. C.; Kelly, D. P.; Murrell, J. C. *Nature* **1991**, *350*, 627-628



Le réactif (*R*)-**43** s'est avéré particulièrement performant dans le processus d'amination. Le procédé est applicable à une large gamme de substrats (quelques exemples choisis sont détaillés dans les **Équations 26** et **27**). Les amines chirales sont obtenues avec de bons rendements et de bonnes sélectivités. L'intérêt tout particulier de ce système diastérosélectif est de pouvoir procéder à l'enrichissement en diastéréoisomère majeur par chromatographie ou par une simple recristallisation (lorsque le produit est solide). Les amines chirales correspondantes peuvent alors être obtenues avec une pureté diastéréomérique élevée, pouvant aller jusqu'à >99:1.

A travers cette brève rétrospective sur l'histoire du développement des réactions d'amination C-H et d'aziridination intermoléculaires, il est aisé de saisir l'intérêt des *N*-sulfonyloxycarbamates comme précurseurs de nitrenes métalliques. Réactifs alternatifs à l'utilisation de composés d'iode hypervalent ou d'azotures, leur manipulation pratique est simple et sécuritaire. Le *N*-métyloxycarbamate **43** a l'avantage d'être un réactif commun aux procédés d'amination C-H et d'aziridination catalysées par des complexes métalliques similaires. Par ailleurs, les amines ou les aziridines chirales obtenues avec de bons rendements et de bonnes sélectivités sont des produits hautement valorisables.

2.2 Objectifs de recherche

Les systèmes développés sont performants à l'échelle du laboratoire (~0,15 mmol) et ont été éprouvés à l'échelle du gramme (~2 mmol), dans le cas de l'amination de liaison C-H en position benzylique. Une condition essentielle à leur utilisation par les chercheurs de la communauté est l'établissement d'une procédure claire, précise et reproductible.

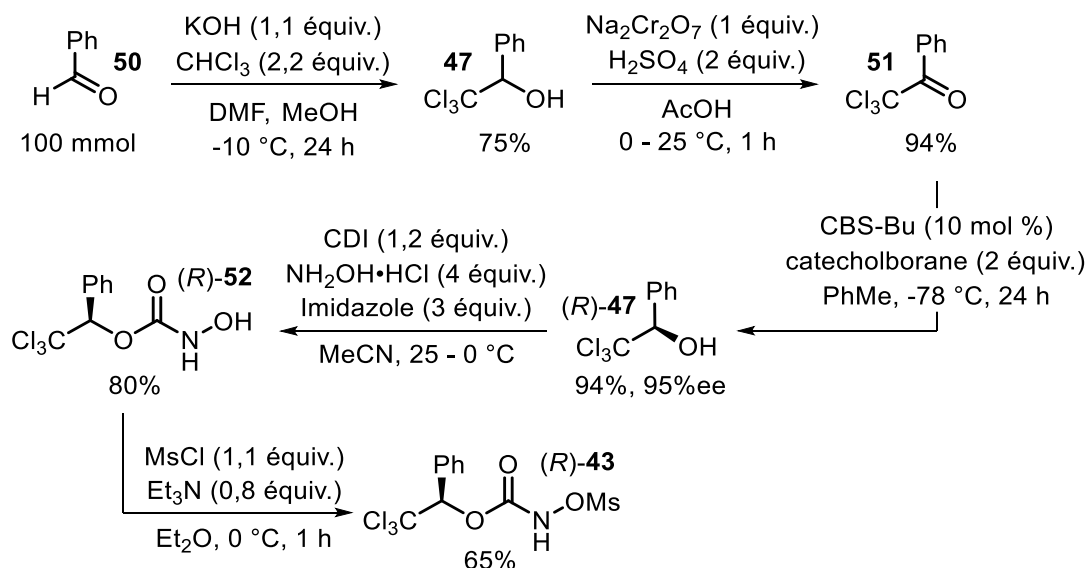
Ce chapitre présente une extrapolation sur grande échelle (~40 mmol) des réactions d'amination de liaison C-H et d'aziridation intermoléculaires diastéréosélectives développées par notre groupe de recherche. Il couvre également la préparation sur grande échelle du réactif chiral *N*-métyloxy-carbamate **43**, ainsi que celle du dimère de rhodium (II) chiral Rh₂[(*S*)-4-Br-nttl]₄ (**49**). Ces réactifs sont communs aux deux transformations. De plus, l'accès aux amines et aziridines chirales libres par clivage subséquent du groupement protecteur phényl-Troc y est détaillé. Les optimisations réalisées pour chaque étape de synthèse, ainsi que certains détails expérimentaux y seront présentés. Dans le cas du catalyseur de rhodium, une généralisation du protocole de synthèse à d'autres types de complexes y sera discutée. Les protocoles de synthèse fiables et robustes sont détaillés en annexe 1, dans la partie expérimentale de ce chapitre.

2.3 Préparation du réactif chiral

2.3.1 Introduction et synthèse initiale

Réactif clé des procédés d'amination développés par notre groupe de recherche, les avantages du *N*-métyloxy-carbamate (*R*)-**43** ont été détaillés dans la section 2.1. Le *N*-métyloxy-carbamate (*R*)-**43** est un solide cristallin blanc, qui n'a démontré aucun comportement explosif par calorimétrie différentielle à balayage et analyse thermogravimétrique (DSC-TGA).¹⁰³ Facile à manipuler, il peut être conservé sans précautions particulières pendant plusieurs années. Son usage par la communauté suppose que les procédés qui décrivent sa synthèse soient fiables, robustes et extrapolables sur grande échelle (~70 mmol). Il est préparé en 5 étapes à partir du benzaldéhyde dans des rendements acceptables (**Schéma 15**).

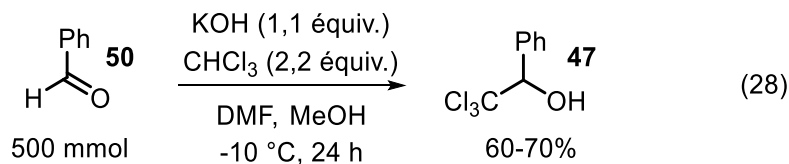
Schéma 15. Synthèse initiale du 2,2,2-trichlorophényléthyl-*N*-mésoxyloxycarbamate (*R*)-**43**



Toutefois, l'étude de cette synthèse met en évidence certaines problématiques d'extrapolation. D'une part, l'usage de l'oxydation de Jones sur grande échelle est incompatible avec les perspectives actuelles de chimie verte. D'autre part, certains procédés peuvent être optimisés en améliorant les rendements (mésoylation) ou en diminuant la charge catalytique (réduction énantiosélective). Compte tenu de l'échelle ciblée (~70 mmol de produit final), les étapes de purification par distillation ou recristallisation doivent être priorisées vis-à-vis de chromatographies sur gel de silice. Le travail d'optimisation ainsi que de la montée en échelle de cette séquence réactionnelle a été réalisé conjointement avec Johan Bartholoméüs.

2.3.2 Synthèse du 2,2,2-trichlorophényléthanol racémique (**47**)

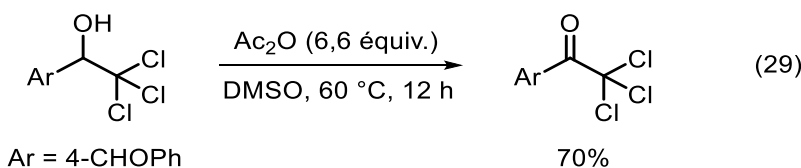
Pour l'addition de l'anion du chloroforme sur le benzaldéhyde, aucune modification du procédé initial n'a été réalisée. La réaction a été réalisée plusieurs fois sur des échelles variant de 100 à 500 mmol de benzaldéhyde (**50**) au maximum. Les quantités de réactifs du procédé initial ont été conservées (**Équation 28**).



Après 24 h de réaction, la conversion est incomplète. La proportion de benzaldéhyde résiduel a été estimée à 10% par RMN ¹H. Prolonger la réaction de 24 heures supplémentaires ou ajouter quelques équivalents de réactifs n'a aucune influence sur la conversion. A cette échelle, la chromatographie sur gel de silice a été écartée et le brut réactionnel a été purifié par distillation sous vide. Le rendement isolé pour cette étape varie entre 60 et 70% selon les lots. Il est à noter que ce procédé de synthèse a déjà été rapporté sur grande échelle (2 moles de benzaldéhyde),¹¹⁶ mais avec un rendement isolé sensiblement moins bon (38-40%).

2.3.3 Synthèse de la 2,2,2-trichlorophényléthanone (51)

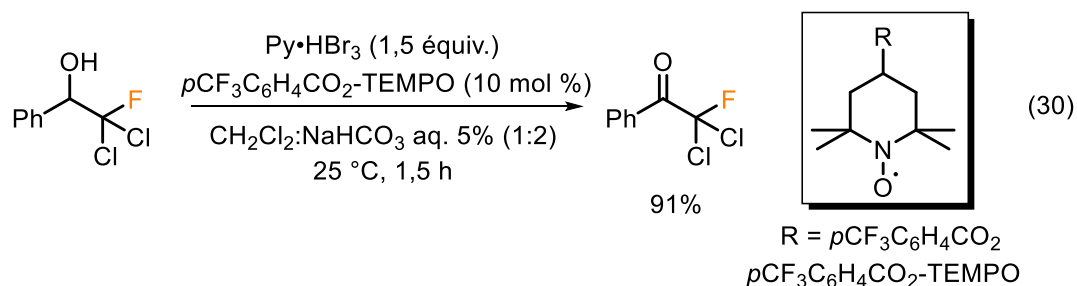
Comme il l'a été énoncé plus haut, la synthèse de **51** sur grande échelle par la réaction de Jones pose des problèmes de gestion des effluents de chrome (VI) cancérigène. Le protocole prévoit en effet de nombreux lavages acido-basiques et il se pose la question du retraitement des phases aqueuses contaminées. C'est pourquoi une alternative à l'usage des conditions de Jones est hautement souhaitable. Les aryl trihalogénométhylcarbinols sont réputés être très difficiles à oxyder en cétone correspondante, étant donné le caractère très électro-attracteur du groupement trihalogénométhyl. Excepté celles utilisant du chrome (VI),¹¹⁷ très peu de méthodes existent dans la littérature pour effectuer cette transformation. L'**Équation 29** montre les conditions d'une méthode qui peut s'apparenter à une oxydation de Swern. La méthode manque de détails et n'est rapportée que pour un substrat spécifique.¹¹⁸



¹¹⁶ Galun, A. B.; Kalir, A. *Organic Syntheses* **1968**, 48, 27

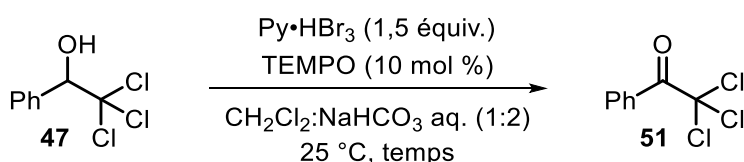
¹¹⁷ Gallina, C.; Giordano, C. *Synthesis* **1989**, 466-468

¹¹⁸ Wassef, W. N.; Ghobrial, N. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 251-253



Dans une autre méthode plus récente (Équation 30),¹¹⁹ un TEMPO modifié avec un groupement électro-attracteur est utilisé comme oxydant catalytique et le tribromure de pyridinium comme co-oxydant stœchiométrique. La procédure est applicable à différents types d'aryl trihalogénométhylcarbinols et les cétones correspondantes sont obtenues avec de bons rendements. La méthode catalytique en TEMPO a retenu notre attention. Elle possède l'avantage d'utiliser des réactifs non-métalliques et constituerait une bonne alternative à l'oxydation de Jones pour la synthèse de la 2,2,2-trichlorophényléthanone (**51**). Ces conditions ont donc été testées sur l'échelle d'1 mmol au préalable, puis sur une échelle intermédiaire de 75 mmol. Initialement à 0,05 M sur 1 mmol, la concentration a été augmentée à 0,15 M sur 75 mmol. Une solution saturée de NaHCO₃ plutôt qu'à 5% a alors été utilisée, tout comme pour l'extrapolation 170 mmol, qui constitue l'objectif final.

Tableau 1. Oxydation du 2,2,2-trichlorophényléthanol racémique (**47**)



entrée	échelle (mmol)	C (mol/L)	NaHCO ₃ aq. (%)	temps (h)	rendement (%)
1	1	0,5	5	1,5	89
2	75	0,15	sat.	2	90
3	170	0,16	sat.	2	84-87

¹¹⁹ Mei, Z.-W.; Omote, T.; Mansour, M.; Kawafuchi, H.; Takaguchi, Y.; Jutand, A.; Tsuboi, S.; Inokuchi, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10761-10766

Les rendements obtenus sur les différentes échelles sont concordants et reproductibles sur les lots synthétisés à l'échelle de 170 mmol. La purification sur gel de silice réalisée sur les échelles inférieures ou égales à 75 mmol a été remplacée par simple filtration sur gel de silice. Cette méthode d'accès aux aryl trichlorocétones a été brièvement exemplifiée sur différents substrats : Elle reste performante pour convertir les aryl trichlorocarbinoles mais ne semble pas assez efficace pour les dérivés alkyles, malgré la modification des conditions (quantités de réactifs et catalyseurs doublées, chauffage) (**Figure 18**).

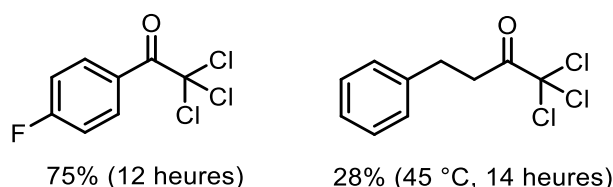
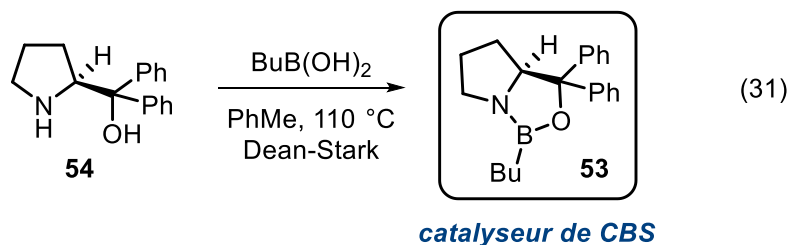


Figure 18. Application de la méthode d'oxydation au TEMPO à la synthèse d'autres trichlorocétones

2.3.4 Synthèse du (*R*)-2,2,2-trichlorophényléthanol ((*R*)-47)

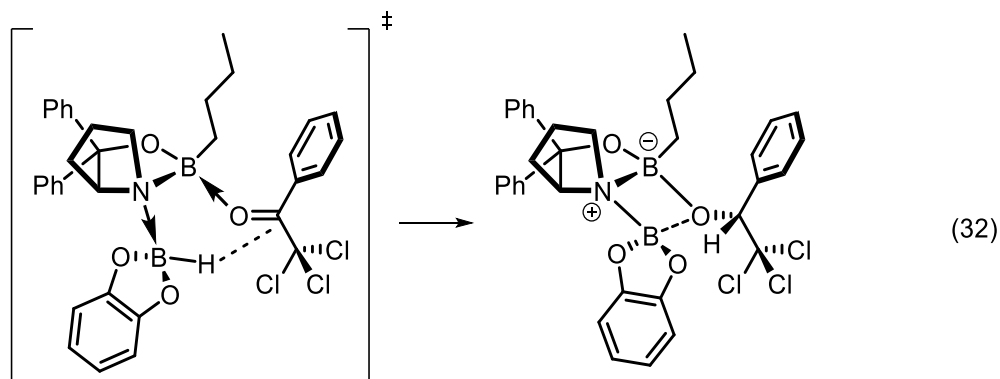
Une réduction énantiosélective de Corey-Bakshi-Shibata (aussi connue sous le nom d'Itsunu-Corey) a été utilisée pour convertir la cétone **51** en alcool chiral énantio pur (*R*)-**47**.¹²⁰ Le procédé s'est avéré très performant sur une échelle de 50 mmol: le (*R*)-2,2,2-trichlorophényléthanol (*R*)-**47** est produit avec 94% de rendement et un excès énantiomère de 95%. L'oxazaborolidine chirale (catalyseur de CBS **53**) optimale pour cette tranformation est synthétisée au préalable via la condensation de l'acide butylboronique sur le (*S*)-1,1-diphénylprolinol **54** (**Équation 31**).



¹²⁰ Corey, E. J.; Bakshi, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611-614

Bien que l'acide butylboronique et le (*S*)-1,1-diphénylprolinol **47** soient commerciaux, il est parfois préférable de les synthétiser au laboratoire pour des questions de pureté (en particulier de l'acide boronique) ou de coût. Ces composés nécessitent néanmoins plusieurs étapes de synthèse.^{121,122} La charge catalytique en oxazaborolidine chirale **48** a donc été réduite de moitié (soit à 5 mol %) lors de la réduction énantiosélective sur grande échelle (~140 mmol).

Le catécholborane est le réducteur stœchiométrique optimal pour cette transformation. Un soin très particulier a été accordé au réglage du débit, ainsi qu'à la température d'addition du catécholborane. En effet, une addition trop rapide compromet l'énantiosélectivité de la réaction. La différence de température entre le mélange réactionnel (maintenu à -78 °C) et la solution de catécholborane (conservée à 0-4 °C mais rapidement à température ambiante) est telle que l'addition génère des points chauds dans le mélange réactionnel. Si ces variations de température sont trop importantes, elles ont un effet négatif sur l'étape de stéréo-induction (**Équation 32**).¹²³



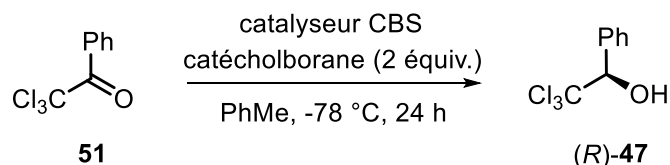
Les rendements obtenus lors de la montée en échelle sont concordants et reproductibles sur les lots synthétisés à l'échelle de 140 mmol. Lorsque les températures sont bien contrôlées, la diminution de charge catalytique en oxazaborolidine n'a pas d'influence sur l'énantiosélectivité (**Tableau 2**).

¹²¹ Synthèse de l'acide butylboronique : Charette, A. B.; Lebel, H. *Organic Syntheses* **1999**, 76, 86

¹²² Synthèse du (*S*)-1,1-diphénylprolinol : Lyndon, C. X.; Mohan, J. J.; Mathre, D. J.; Thompson, A. S.; Caroll, J. D.; Corley, E. G.; Desmond, R. *Organic Syntheses* **1997**, 74, 50

¹²³ Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986-2012

Tableau 2. Réductions énantiosélectives sur échelles variables

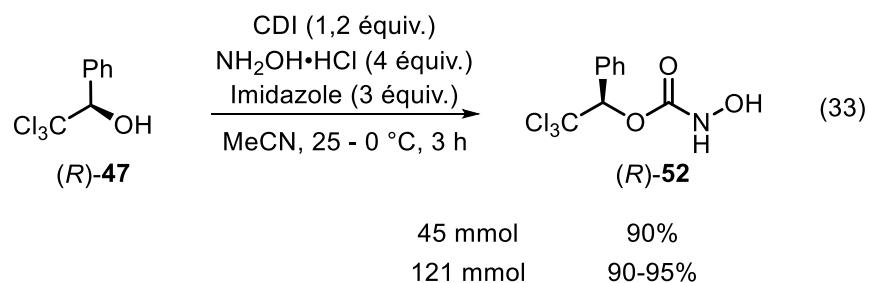


entrée	échelle (mmol)	C (mol/L)	catalyseur CBS (mol %)	rendement (%)	ee (%)
1	50	0,12	10	94	95
2	90	0,22	10	99	94
3	137	0,39	5	97-98	92-95

La purification sur gel de silice réalisée sur les échelles inférieures ou égales à 50 mmol a été remplacée par une simple filtration sur silice. Il est à noter que le (*S*)-2,2,2-trichlorophényléthanol (*S*)-47 a été préparé sur des échelles similaires, en utilisant l'autre énantiomère du catalyseur de CBS 53.

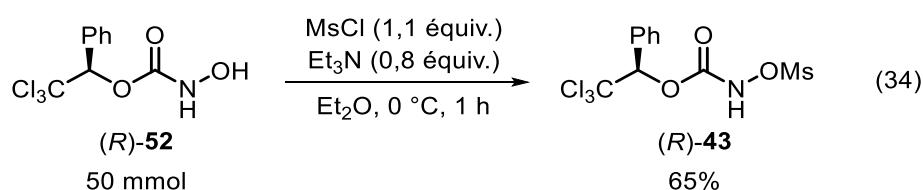
2.3.5 Synthèse du (*R*)-2,2,2-trichlorophényléthyl-*N*-hydroxycarbamate ((*R*)-52)

L'étape pour la formation du *N*-hydroxycarbamate (*R*)-52 n'ayant pas été problématique lors de son extrapolation sur grande échelle, le procédé initial de synthèse a été conservé. La réaction a été réalisée plusieurs fois sur des échelles variant de 50 à 500 mmol d'alcool (*R*)-47 (Équation 33). Le *N*-hydroxycarbamate (*R*)-52 est purifié par précipitation dans l'hexane, éliminant l'alcool de départ (*R*)-47 n'ayant pas réagi. Ce dernier peut être récupéré des eaux mères et réutilisé dans une autre synthèse si nécessaire.



2.3.6 Synthèse du (*R*)-2,2,2-trichlorophényléthyl-*N*-métyloxy-carbamate ((*R*)-43)

Les conditions initiales de métylation du *N*-hydroxycarbamate (*R*)-52 fournissent le produit désiré (*R*)-43 avec en moyenne 65% de rendement après recristallisation (Équation 34). Ces conditions réactionnelles sont similaires aux rares exemples de la littérature, qui fonctionnent avec des rendements supérieurs à 70% mais sur des substrats beaucoup moins désactivés que (*R*)-52.^{124,125} Compte tenu de la haute valeur ajoutée du *N*-métyloxy-carbamate (*R*)-43, cette dernière étape de synthèse a été optimisée afin d'en améliorer le rendement.



La métylation du *N*-hydroxycarbamate (*R*)-52 est une réaction capricieuse, difficile à mener jusqu'à conversion complète. Un excès de chlorure de méthanesulfonyle provoque l'apparition d'un produit de di-métylation 55, assez complexe à séparer du produit d'intérêt (Figure 19). Ce phénomène a déjà été observé dans la préparation des *N*-métyloxy-carbamates utilisés en amination de liaisons C-H intramoléculaire.¹²⁶ Un excès de base conduit à la décomposition du produit (*R*)-43 formé.

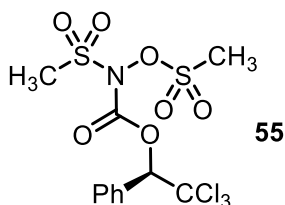


Figure 19. Structure du produit de di-métylation

¹²⁴ Qin, L.; Zhou, Z.; Wei, J.; Yan, T.; Wen, H. *Synthetic Communications* **2010**, *40*, 642-646

¹²⁵ Masruri; Willis, A. C.; McLeod, M. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8480-8491

¹²⁶ Khalifa, M., Résultats non publiés

Cette transformation étant problématique, nous avons décidé d'utiliser la chimie en débit continu pour optimiser les conditions réactionnelles. Cette initiative s'inscrit dans le développement parallèle d'un projet de synthèse du *N*-mésoxyloxycarbamate (*R*)-**43** en débit continu. La synthèse en débit continu est une technologie qui a pris beaucoup d'ampleur ces dernières années et possède beaucoup d'avantages comparativement aux procédés conventionnels (dits en « batch »).^{127,128} Les transferts massiques et thermiques, ainsi que le mélange des réactifs sont plus performants. Les temps de réactions (ou temps de résidence) peuvent être diminués de façon significative. L'ensemble de ces éléments peuvent limiter la formation et l'accumulation de sous-produits de réaction. Par ailleurs, la mise en œuvre très pratique de la réaction permet un rapide criblage de conditions réactionnelles.

Les réactions ont été conduites sur des appareils Vapourtec suivant un montage standard : les réactifs sont chargés dans des boucles d'injections et poussés dans un réacteur de 10 mL. Les réactifs se rencontrent à l'aide d'un mélangeur au format de T ou de Y. Deux pompes alimentées en solvant permettent la progression du mélange réactionnel à travers le montage et le système est pressurisé à l'aide d'un régulateur de pression en retour (BPR) (**Figure 20**).

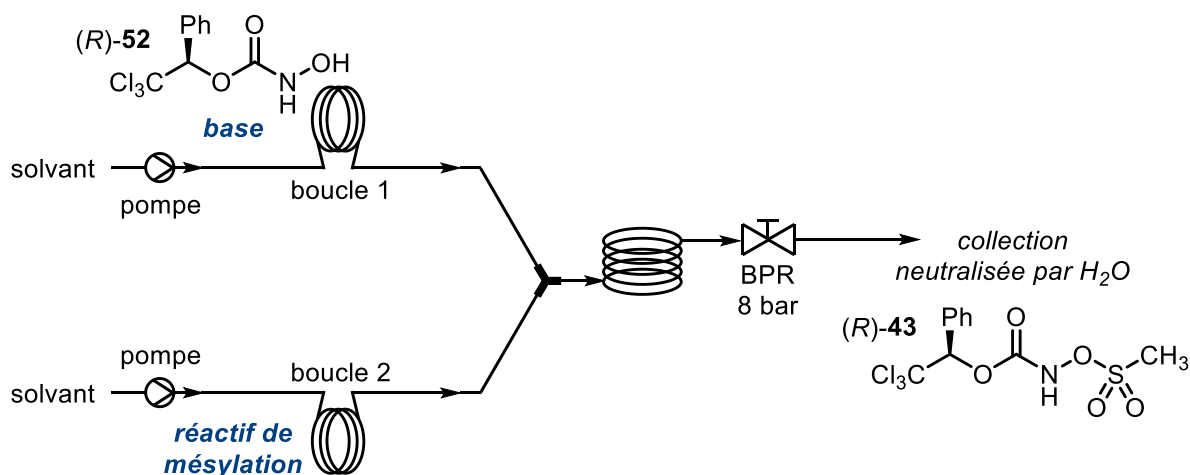


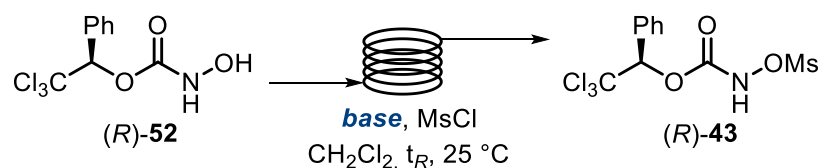
Figure 20. Montage général du procédé de méthylation du *N*-hydroxycarbamate (*R*)-**52** en débit continu

¹²⁷ Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502-7519

¹²⁸ Hessel, V.; Kralisch, D.; Kockmann, N.; Noel, T.; Wang, Q. *ChemSusChem* **2013**, *6*, 746-789

La première étape de l'optimisation a été d'étudier différentes bases en combinaison avec le chlorure de méthanesulfonyle, dans le dichlorométhane. Les résultats de cette étude sont présentés au **Tableau 3**. La pyridine fournit le *N*-méthyloxycarbamate (*R*)-**43** avec un rendement modeste de 58%, dans un temps de résidence de 30 min (entrée 2). Les dérivés de pyridine, plus activés (DMAP, entrée 4), encombrés (entrée 5) ou moins activés (entrée 6) n'apportent aucune amélioration. La triéthylamine donne des résultats similaires dans ces conditions. En revanche, elle devient supérieure lorsqu'elle est utilisée en léger excès et avec un temps de résidence plus long (entrée 9); (*R*)-**43** peut alors être produit avec 77% de rendement isolé. La base de Hünig (DIPEA) donne des résultats similaires dans ces conditions.

Tableau 3. Optimisation de la base dans la réaction de méthylation de (*R*)-**52**



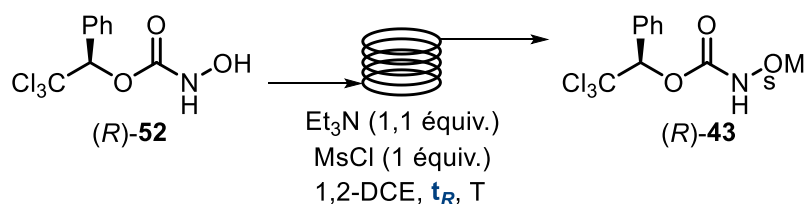
entrée	base (équiv.)	MsCl (équiv.)	t_R (min)	rendement (%)
1	Py (1)	1	15	44
2	Py (1)	1	30	58
3	Py (2)	2	30	46
4	DMAP (1)	1	30	48
5	2,6-lutidine (1)	1	30	32
6	2-fluoroPy (1)	1	30	15
7	Et ₃ N (1)	1	30	55
8	Et₃N (1,1)	1,1	60	77
9	DIPEA (1)	1	60	75

^a $V_{\text{réacteur}} = 10 \text{ mL}$, BPR 8 bar

Avec la perspective de synthèse à grande échelle du *N*-méthyloxycarbamate (*R*)-**43**, le temps de résidence a par la suite été optimisé. En effet, plus ce dernier est court, plus la production journalière du réactif chiral est grande. L'objectif de cette optimisation est d'aboutir à des temps de résidence de quelques minutes. Pour y parvenir, nous avons accéléré la conversion en chauffant. Les transferts thermiques étant très performants en débit continu, la

réaction peut être chauffée et refroidie efficacement en quelques secondes. Le mélange réactionnel a donc été chauffé dans une gamme de température allant de 80 à 120 °C, avec des temps de résidence très brefs (maximum 15 min) (**Tableau 4**). Au bout de 5 min à 100 °C, le *N*-méthyloxycarbamate (*R*)-**43** peut être produit avec 51% de rendement (entrée 5). Prolonger la réaction à cette température génère beaucoup de dégradation et le rendement est plus faible (entrée 3).

Tableau 4. Optimisation du temps de résidence du procédé de méthylation



entrée ^a	t_R (min)	T (°C)	rendement (%)
1	60	25	77
2 ^b	15	25	40
3	15	100	20
4	6	100	42
5	5	100	51
6	5	80	37
7	5	120	25
8	3	100	45
9	1	100	22

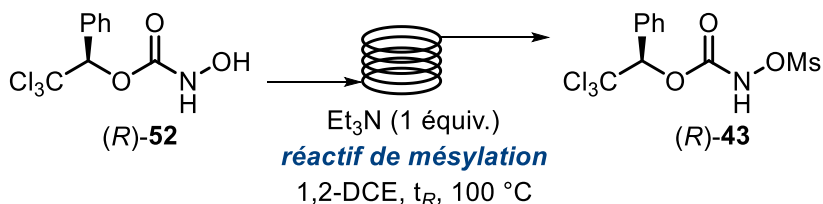
^a $V_{\text{r\u00e9acteur}} = 10 \text{ mL}$, BPR 16 bar

^b CH_2Cl_2 utilis\u00e9 comme solvant, BPR 8 bar

L'acc\u00e9l\u00e9ration (d'un facteur de 12) de la r\u00e9action de m\u00e9thylation s'accompagne malheureusement d'une baisse de rendement, majoritairement imputable \u00e0 une faible conversion. D'autres r\u00e9actifs de m\u00e9thylation ont \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9s afin d'y rem\u00e9dier (**Tableau 5**). Lorsque l'anhydride m\u00e9thanesulfonique (Ms_2O) est utilis\u00e9e dans ces conditions r\u00e9actionnelles, le rendement de la r\u00e9action s'am\u00e9liore (63%, entr\u00e9e 2). La variation du nombre d'\u00e9quivalents ou du temps de r\u00e9sidence (entr\u00e9e 3 et 4) n'a pas d'influence positive sur ce r\u00e9sultat. L'anhydride

méthanesulfonyl semble être plus stable vis-à-vis de la triéthylamine que le chlorure de méthanesulfonyl. Cette dernière a peut-être moins tendance à former une espèce sulfène hautement réactive.^{129,130}

Tableau 5. Optimisation du réactif de méthylation



entr\u00e9e	r\u00e9actif de m\u00e9thylation (\u00e9quiv.)	t_R (min)	rendement (%)
1	MsCl (1)	5	51
2	Ms₂O (1)	5	63
3	Ms ₂ O (2)	5	62
4	Ms ₂ O (1)	10	55

Le r\u00e9sum\u00e9 de l'optimisation de la r\u00e9action de m\u00e9thylation en d\u00e9bit continu est donn\u00e9 \u00e0 la Figure 22. Dans les conditions 1, la combinaison de chlorure de m\u00e9thanesulfonyl et de tri\u00e9thylamine permet la formation du *N*-m\u00e9syoxy-carbamate (*R*)-**43** avec 77% de rendement en 60 min. Dans les conditions 2, l'anhydride m\u00e9thanesulfonyl et la tri\u00e9thylamine r\u00e9agissent \u00e0 haute temp\u00e9rature. Le r\u00e9actif chiral (*R*)-**43** est produit avec 63% de rendement en 5 min.

Si on compare les productivit\u00e9s respectives des deux conditions, on peut conclure sur l'avantage de travailler \u00e0 haut d\u00e9bit (faibles temps de r\u00e9sidence). Une activation thermique rapide a un effet cons\u00e9quent sur le facteur de production. Il est multipli\u00e9 par 10 (**Figure 21**). N\u00e9anmoins, compte tenu de la haute valeur ajout\u00e9e du produit de d\u00e9part (*R*)-**52**, une optimisation plus pouss\u00e9e des conditions 2 est encore n\u00e9cessaire pour garantir un rendement isol\u00e9 plus important.

¹²⁹ Truce, W. E.; Campbell, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3599-3604

¹³⁰ Opitz, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 107-123

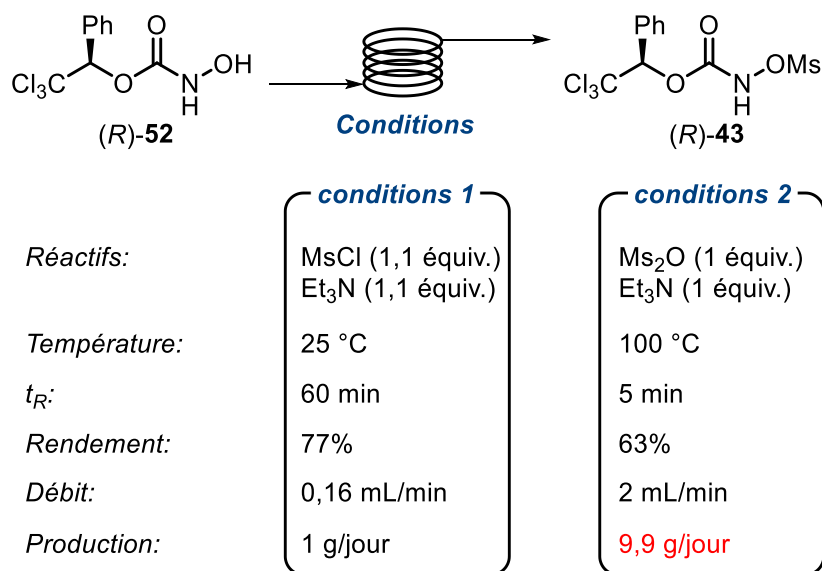
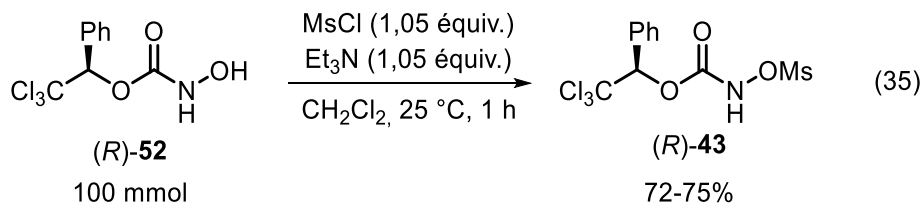


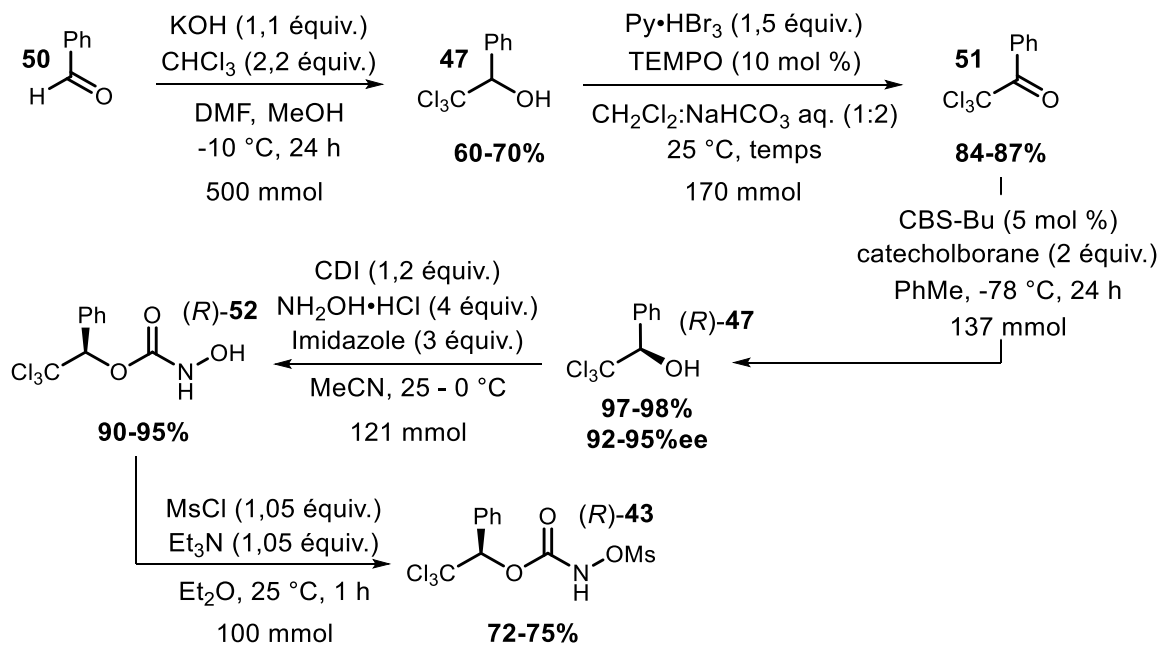
Figure 21. Récapitulatif de l'optimisation de la réaction de méthylation en débit continu

Les conclusions tirées de cette étude en débit continu ont bénéficié à la synthèse conventionnelle (batch) de (R)-43. Ainsi, les conditions réactionnelles 1 (**Figure 21**) ont été appliquées à l'extrapolation du procédé de méthylation sur 100 mmol (**Équation 35**).



Le *N*-méthyloxycarbamate (R)-43 est directement recristallisé du brut réactionnel afin de produire ~27 grammes de cristaux blancs à la fin du procédé. Les rendements sont reproductibles sur l'ensemble des lots réalisés sur cette échelle. Le **Schéma 16** récapitule le procédé de synthèse du réactif chiral extrapolé sur grande échelle.

Schéma 16. Synthèse finale du 2,2,2-trichlorophényléthyl-*N*-métyloxy-carbamate (*R*)-**43**



2.4 Préparation du catalyseur de rhodium chiral

2.4.1 Introduction

Les dimères de rhodium (II) (ou dirhodium(II)) constituent une classe de catalyseurs métalliques très puissants, communément utilisés dans la chimie des carbènes,¹³¹ ainsi que des nitrènes métalliques.¹³² La structure en forme de « lanterne » ou de « roue à aube » de ces dimères, relativement atypique, est responsable de leur grande réactivité. Cette classe de catalyseurs est divisée en sous-catégories, dépendamment du type de ligand pontant coordonné à la liaison Rh-Rh. Les deux principales catégories sont les dimères de rhodium(II) carboxylates ainsi que les dimères de rhodium(II) carboxamidates (**Figure 22**).

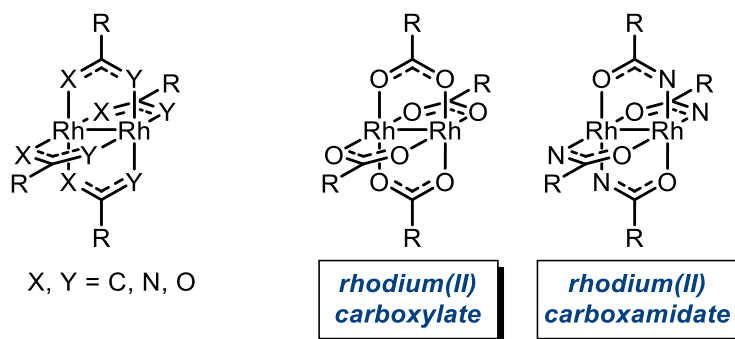


Figure 22. Structure générale des dimères de rhodium (II)

Lorsque le ligand pontant est un acide carboxylique chiral, les dimères de rhodium (II) possèdent un environnement de stéréocontrôle unique. La structure des ligands et leur capacité de projection dans l'espace influencent directement la stéréosélectivité des réactions dans lesquels ils sont impliqués. Les acides aminés représentent la structure de base la plus utilisée pour la synthèse de ces ligands chiraux. En effet, ils constituent les acides carboxyliques les plus accessibles (en termes de coût et de disponibilité) du pool chiral. Par ailleurs, la fonction amine peut être facilement protégée par un groupement, souvent plus volumineux, avec une grande capacité de projection dans l'espace.

¹³¹ Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861-2904

¹³² Muller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905-2920

La littérature distingue trois grandes catégories de dimères de rhodium (II) chiraux dérivés d'acides aminés, soit les *N*-benzènesulfonylprolinates (développés par Davies et McKervery),^{133,134,135,136} les *N*-phtaloylaminocarboxylates (Hashimoto et Ikegami)^{137,138} et les *N*-1,8-naphtaloylaminocarboxylates (Müller)¹³⁹ (**Figure 23**).

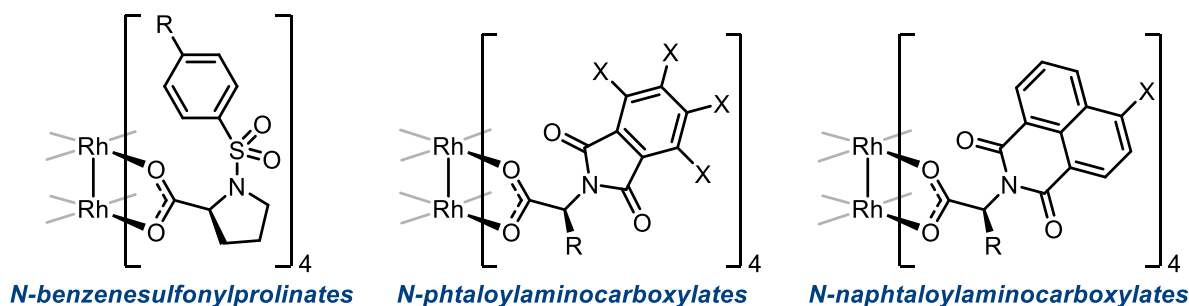


Figure 23. Structure des trois grandes catégories de dimères de rhodium (II) chiraux dérivés d'acides aminés

La catégorie des *N*-1,8-naphtaloylaminocarboxylates développée par Müller nous intéresse plus particulièrement, en ce sens qu'elle s'est avérée efficace dans les procédés catalytiques impliquant des *N*-sulfonyloxycarbamates. Ces dimères de rhodium (II) sont utilisés dans un bon nombre de réactions stéréosélectives, impliquant des intermédiaires carbènes ou nitrènes. Les espèces carbène de rhodium sont générées à partir de composés diazoïques¹⁴⁰ et de *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles.¹⁴¹ Elles sont réactives vis-à-vis de doubles liaisons tels que les

¹³³ Ye, T.; Garcia, C. F.; McKervery, M. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1373

¹³⁴ Kennedy, M.; McKervery, M. A.; Maguire, A. R.; Roos, G. H. P. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1990**, 361

¹³⁵ Davies, H. M. L. *Aldrichimica Acta* **1997**, 30, 107

¹³⁶ Davies, H. M. L. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 2459-2469

¹³⁷ Hashimoto, S.-I.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5173-5174

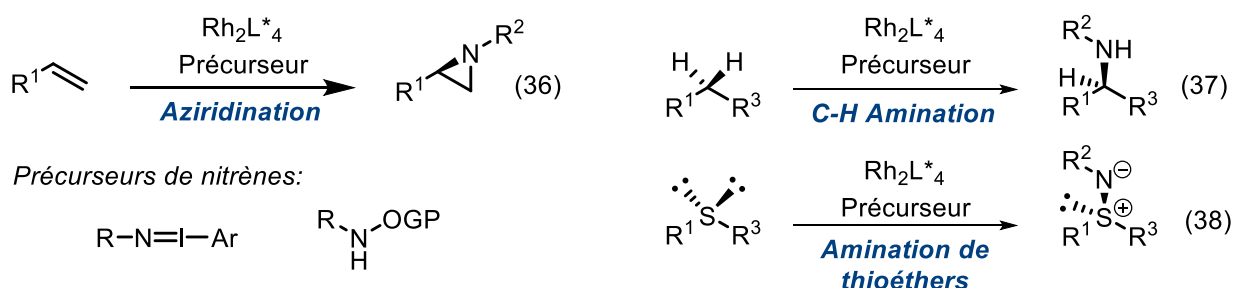
¹³⁸ Yamawaki, M.; Tsutsui, H.; Kitagaki, S.; Anada, M.; Hashimoto, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9561-9564

¹³⁹ Müller, P.; Allenbach, Y.; Robert, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 779-785

¹⁴⁰ Yongming, D.; Huang, Q.; Harathi, D. S.; Michael, P. D. *Curr. Org. Chem.* **2016**, 20, 61-81

¹⁴¹ Davies, H. M. L.; Alford, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 5151-5162

alcènes (cyclopropanations),^{142,143,144,145} des alcynes (cyclopropénations),¹⁴⁶ ou des aldéhydes et des imines (cycloadditions 1,3-dipolaires).¹⁴⁷ Les liaisons C-H riches en électrons peuvent également réagir dans des réactions d'insertion et former des centres chiraux.^{148,149,150} Les espèces nitrène de rhodium *N*-1,8-naphtaloylaminocarboxylates sont générées via des composés iminoiodinanes¹⁵¹ ou *N*-sulfonyloxycarbamates. Elles sont réactives vis-à-vis d'alcènes (aziridinations),^{152,104} de liaisons C-H (insertions)^{104,103,153,154} ou de thioéthers⁷² (Équations 36, 37 et 38)



¹⁴² Panish, R.; Chintala, S. R.; Boruta, D. T.; Fang, Y.; Taylor, M. T.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9283-9286

¹⁴³ Chuprakov, S.; Kwok, S. W.; Zhang, L.; Lercher, L.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18034-18035

¹⁴⁴ Marcoux, D.; Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6970-6972

¹⁴⁵ Müller, P.; Bernardinelli, G.; Allenbach, Y. F.; Ferri, M.; Grass, S. *Synlett* **2005**, 1397-1400

¹⁴⁶ Müller, P.; Grass, S.; Shahi, S. P.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4755-4763

¹⁴⁷ Zibinsky, M.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1507-1510

¹⁴⁸ DeAngelis, A.; Shurtleff, V. W.; Dmitrenko, O.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1650-1653

¹⁴⁹ Chuprakov, S.; Malik, J. A.; Zibinsky, M.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10352-10355

¹⁵⁰ Müller, P.; Lacrampe, F.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1503-1510

¹⁵¹ Roizen, J. L.; Harvey, M. E.; Du Bois, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 911-922

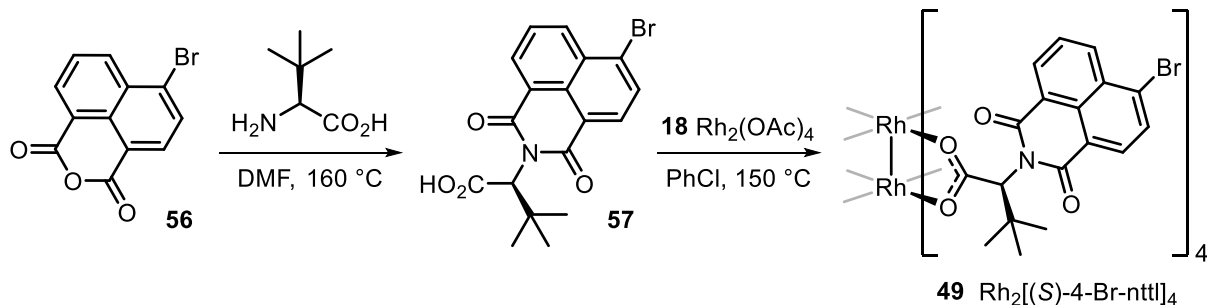
¹⁵² Fruit, C.; Robert-Peillard, F.; Bernardinelli, G.; Müller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3484-3487

¹⁵³ Fruit, C.; Müller, P. *Helv Chim Acta* **2004**, *87*, 1607-1615

¹⁵⁴ Liang, C.; Collet, F.; Robert-Peillard, F.; Müller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343-350

La procédure initiale de préparation des dimères de rhodium (II) *N*-1,8-naphthaloylaminocarboxylates chiraux a été rapportée par le groupe de Müller.¹⁵⁵ Le catalyseur Rh₂[(*S*)-4-Br-nttl]₄ (**49**) est obtenu après deux étapes de synthèse : préparation du ligand chiral naphthaloylé dérivé de la *L*-*tert*-leucine **57** puis échange de ligand sur le dimère de rhodium(II) acétate (**18**) (Schéma 17).

Schéma 17. Préparation du catalyseur Rh₂[(*S*)-4-Br-nttl]₄ (**49**)



2.4.2 Préparation du ligand **57**

La synthèse du ligand **57** est inspirée de la procédure décrite par Yamamoto¹⁵⁶. Elle consiste en la condensation de la *L*-*tert*-leucine sur l'anhydride 4-bromo-1,8-naphthalique (**56**). Cette réaction doit procéder au reflux du DMF afin de favoriser l'expulsion de l'eau résiduelle. Relativement simple à mettre en œuvre, cette procédure n'a pas été modifiée par rapport à sa version originale. Quelques détails expérimentaux ont cependant été ajoutés dans les étapes de purification. L'atome de brome sur la structure naphthalique et le chauffage à une température relativement élevée génère un bon nombre d'impuretés UV-actives et/ou très colorées (du jaune au brun). La purification par chromatographie flash permet d'en éliminer les plus apolaires. Néanmoins, certaines impuretés jaunes co-éluent avec le ligand **57**, colorant le produit *in fine*. Une étape de recristallisation a donc été ajoutée : l'acide carboxylique est suspendu dans le dichlorométhane et quelques gouttes de méthanol sont ajoutées pour le solubiliser à chaud. En plus d'améliorer la pureté du ligand, cette étape permet d'obtenir un matériel cristallin pratique à utiliser dans l'étape suivante.

¹⁵⁵ Müller, P.; Ghanem, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347-4350

¹⁵⁶ Hoshino, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10452-10453

Durant la caractérisation de **57**, nous avons pu constater que le spectre RMN du proton indiquait une multiplicité de signaux aromatiques incompatibles avec ce qu'il aurait été attendu théoriquement pour ce type de structure. Ce phénomène laisse présager que **57** existe sous forme de rotamères à température ambiante. Afin de vérifier cette hypothèse, une analyse RMN ^1H à température variable a été conduite. Le DMSO- d_6 a été choisi comme solvant deutéré car sa température d'ébullition élevée ($T_{eb} = 189\text{ °C}$) garantit une plage d'étude suffisamment large. La **Figure 24** permet de constater un dédoublement ainsi qu'un épaulement de signaux à température ambiante. Un chauffage progressif de l'échantillon permet de faire disparaître le dédoublement et d'affiner la séparation des signaux.

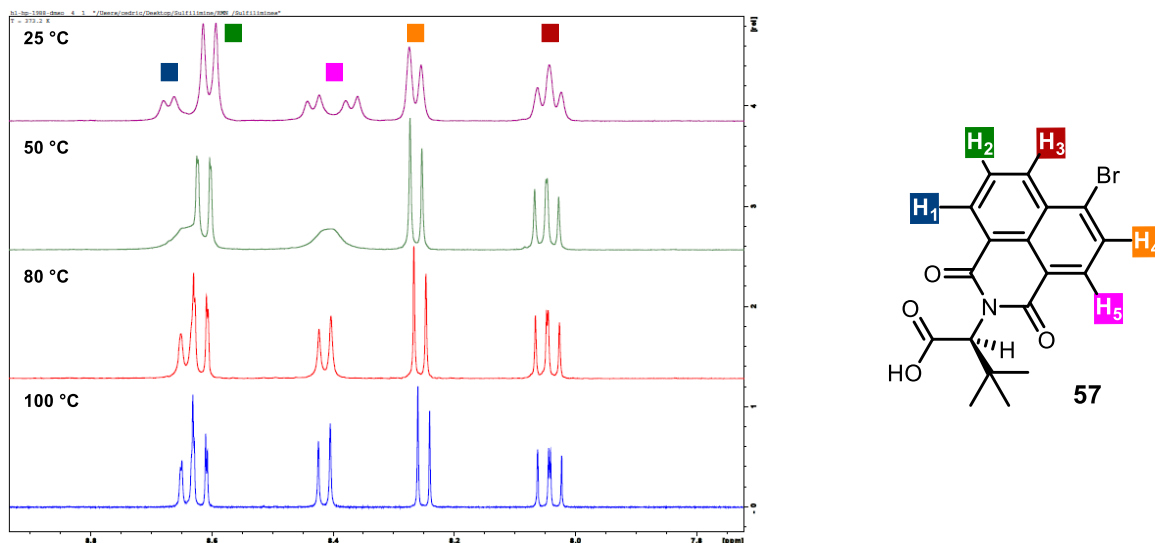


Figure 24. Spectre RMN ^1H du ligand **57** réalisé dans le DMSO- d_6 à différentes températures (région aromatique seulement)

Il est connu que les acides carboxyliques peuvent exister sous forme de dimères, stabilisés par liaisons hydrogène intermoléculaires. Ces liaisons faibles peuvent influencer la conformation de **57** en solution. Cependant, l'étude RMN ^1H à température ambiante d'autres ligands *N*-1,8-naphtaloyl-aminocarboxylates chiraux^{157,158} montre que la présence de rotamères

¹⁵⁷ Cai, Y.; Guo, Z.; Chen, J.; Li, W.; Zhong, L.; Gao, Y.; Jiang, L.; Chi, L.; Tian, H.; Zhu, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2219-2224

¹⁵⁸ Dauban, P.; Darses, B.; Jarvis, A.; Mafroud, A.-K.; Estenne-Bouhtou, G.; Dargazanli, G. *Synthesis* **2013**, *45*, 2079-2087

est indépendante de la portion acide carboxylique. L'atome de brome en position 4 ne semble pas non plus jouer un rôle particulier (**Figure 25**).

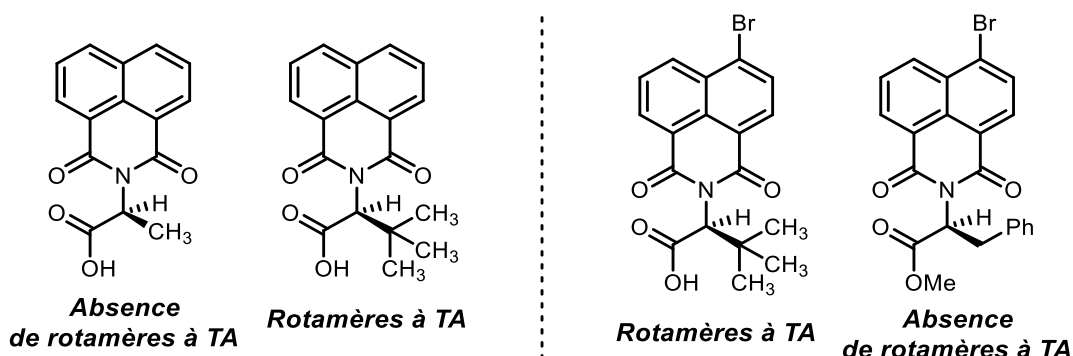


Figure 25. Structure de différents ligands *N*-1,8-naphtaloyl-aminocarboxylates chiraux sujets ou non à la formation de rotamères à température ambiante (TA)

Les comparaisons de structures semblent indiquer que c'est la portion *tert*-butyle de la *tert*-leucine qui est responsable de la présence de rotamères. L'encombrement stérique associé à cette chaîne alkyle doit probablement limiter la libre rotation autour de la liaison C-N, entre le carbone de l'acide aminé et l'azote de la portion naphthalique. Un équilibre doit donc exister entre différentes espèces et est responsable des dédoublements de signaux observé en RMN ^1H .

2.4.3 Préparation du catalyseur 49

L'échange de ligands sur le dimère de rhodium entre les acétates et l'acide carboxylique **57** s'effectue de la manière suivante : le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**18**) est chauffé au reflux du chlorobenzène ($T_{\text{éb}} = 132\text{ }^\circ\text{C}$), en présence d'un large excès de l'acide carboxylique **57** pendant un temps prolongé. Basées sur le Principe de Le Châtelier, deux méthodes existent dans la littérature pour éliminer l'acide acétique générée lors de l'échange de ligands et déplacer l'équilibre dans le sens de la formation du produit désiré. La première consiste à distiller (à la température d'ébullition du chlorobenzène) un mélange de chlorobenzène et d'acide acétique sur une période de 8 heures. La seconde consiste à piéger l'acide acétique qui s'est évaporée lors du chauffage à travers un extracteur Soxhlet (**Figure 26**) contenant un mélange de base et de sable (pour

favoriser l'écoulement). Plus économe en solvant (car l'évaporation de l'acide acétique s'effectue en circuit fermé), la seconde méthode a été retenue.

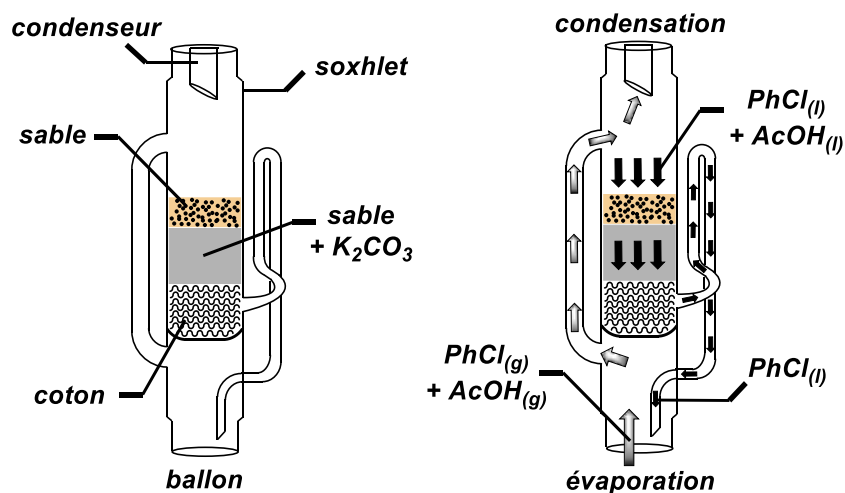


Figure 26. Représentation de l'extracteur Soxhlet dans le processus d'échange de ligands sur le dimère de rhodium (**18**)

Plusieurs améliorations ont été apportées au protocole de synthèse initial. D'une part, le nombre d'équivalents de ligand **57** a été sensiblement réduit : 6 équivalents au lieu de 10 initialement décrits suffisent à garantir un échange efficace et un bon rendement final. Le temps de réaction a été réduit à 16 heures au lieu de 24 heures. L'échelle de la réaction a été multipliée par 5. Les étapes de purification ont également été modifiées et optimisées. Dans la publication originale, le Rh₂[(S)-4-Br-nttl]₄ (**49**) est purifié par chromatographie flash sur alumine basique, avec le méthanol comme éluant.¹⁵⁵ L'intérêt de l'alumine basique par rapport à du gel de silice est qu'elle permet de piéger l'excès d'acide carboxylique **57** résiduel. Le choix du méthanol comme éluant est en revanche plus discutable. Il ne permet pas une purification optimale du catalyseur pour deux raisons : la première est que le méthanol solubilise l'alumine basique au fil de l'éluion et la seconde est qu'il fait précipiter le catalyseur **49**. Il a donc été remplacé par du diéthyl éther et la chromatographie flash a été remplacée par une simple filtration sur alumine basique. Les dimères de rhodium(II) carboxylates sont habituellement obtenus sous forme solide par précipitation dans un solvant complexant (tels que l'acétonitrile ou le méthanol) qui se lie

aux positions apicales.¹³⁹ Dépendamment de leur pouvoir complexant, ces ligands apicaux peuvent entrer en compétition avec des réactifs (moins complexants) dans les réactions subséquentes. C'est pourquoi il a été décidé de faire précipiter le $\text{Rh}_2[(S)\text{-}4\text{-Br-nttl}]_4$ (**49**) dans un mélange de diéthyl éther et de pentane. Le bas point d'ébullition de ces solvants permet l'obtention du catalyseur avec une bonne pureté, après séchage sur la rampe à vide. La RMN ainsi que l'analyse élémentaire d'un échantillon de **49** confirment la présence de molécules d'éther en positions apicales (**Figure 27**).

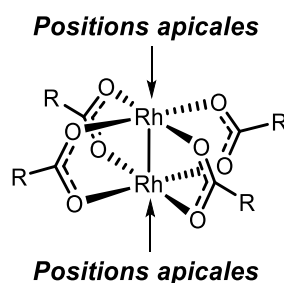


Figure 27. Positions apicales du dimère de rhodium (II) carboxylate

Les dimères de rhodium (II) chiraux sont des complexes métalliques dont la symétrie est régie par l'orientation de ces quatre ligands chiraux dans l'espace. Le dimère peut être schématisé par un disque à deux faces (α et β), centré sur l'atome de Rh et représentant le plan O-Rh-O. Le positionnement des ligands, jouant le rôle de groupes bloquants, par rapport à ces deux faces permet de distinguer différentes symétries.¹⁵⁹ La **Figure 28** représente (par la flèche) les axes et plans de symétrie habituellement rencontrés avec les dimères de rhodium (II) carboxylates.

¹⁵⁹ Hansen, J.; Davies, H. M. L. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 545-555

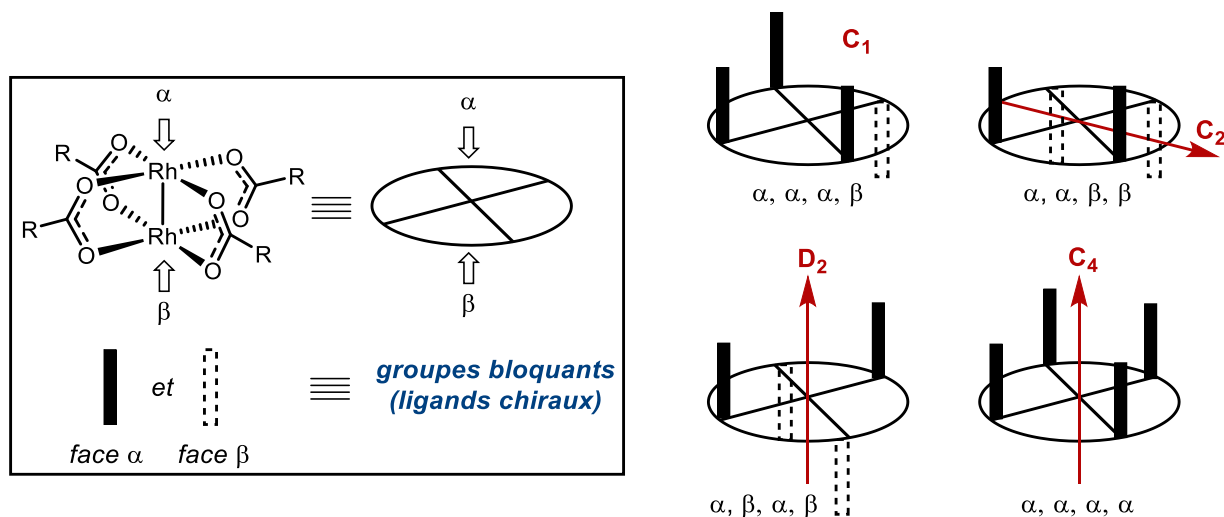


Figure 28. Formalisme proposé par Davies représentant les différentes symétries adoptées par les dimères de rhodium (II) carboxylates

La structure rayons-X du $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**) obtenue par Ghanem permet d'observer que les groupes bloquants sont tous du même côté ($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$) conférant une symétrie- C_4 (ou « all-up ») au catalyseur à l'état solide. Le solvant coordonné en position apicale a été omis pour plus de clarté (**Figure 29**).^{160,161} Bien qu'aucune structure rayons-X du $\text{Rh}_2[(S)\text{-4-Br-nttl}]_4$ (**49**) n'ait été rapportée, on peut supposer par analogie que l'atome de brome en position 4 ne modifie pas la symétrie- C_4 du complexe. Il est important de noter que d'autres dimères de rhodium (II) amino-*tert*-leucinates possédant d'autres types de groupes bloquants adoptent également une configuration ($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$) ou « all-up » à l'état solide (**58** et **59**, **Figure 29**). Il semblerait que la portion *tert*-butyle des catalyseurs dérivés de la *tert*-leucine contraint leur structure à adopter cette configuration.^{162,163,164}

¹⁶⁰ Ghanem, A.; Gardiner, M. G.; Williamson, R. M.; Muller, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3291-3295

¹⁶¹ CYLview, 1.0b; Legault, C. Y. Université de Sherbrooke, 2009, <http://www.cylview.org>.

¹⁶² Lindsay, V. N.; Lin, W.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16383-16385

¹⁶³ DeAngelis, A.; Dmitrenko, O.; Yap, G. P.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7230-7231

¹⁶⁴ DeAngelis, A.; Boruta, D. T.; Lubin, J. B.; Plampin, J. N., 3rd; Yap, G. P.; Fox, J. M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4541-4543

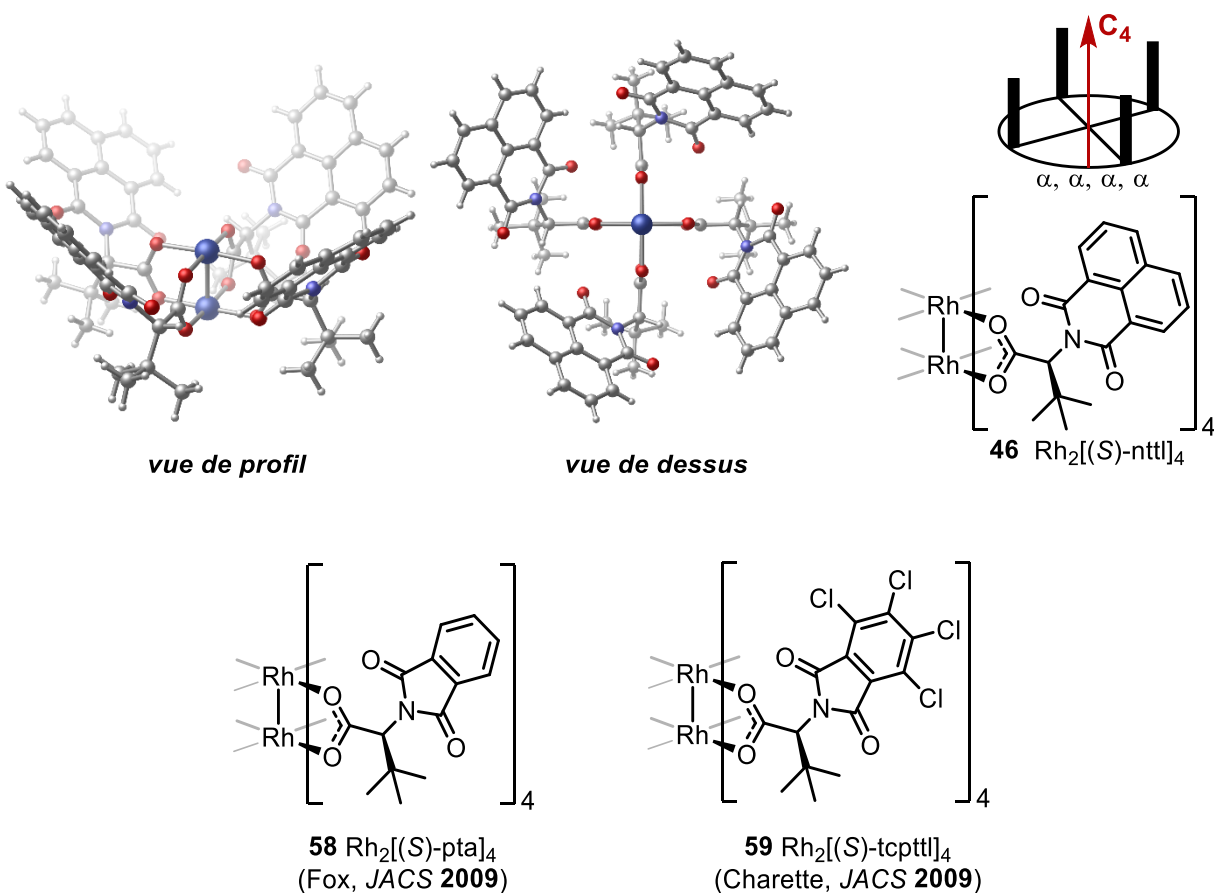


Figure 29. Structure rayons-X du dimère de rhodium (II) **59** et illustration de la conformation « all-up » également possédée par les complexes **58** et **59**

En solution, les dimères de rhodium (II) carboxylates peuvent adopter des conformations différentes à mesure de la libre rotation autour de la liaison C-C de l'acide carboxylique ou encore autour de la liaison C-N, comme dans le cas du ligand **57**. Dépendamment de ces rotations, l'orientation des groupes bloquants change et la symétrie du complexe métallique peut également varier. Des expériences NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) hétéronucléaire ^{13}C - ^1H ont permis au groupe Charette de mettre en évidence la flexibilité des ligands phtaloyl du complexe $\text{Rh}_2[(S)\text{-pttl}]_4$.¹⁶² Une analyse similaire ^1H - ^1H conduite par Ghanem sur le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**) s'est avérée non concluante : aucune réponse NOE n'a été

enregistrée.¹⁶⁵ Bien que cette observation ne prouve pas l'absence de flexibilité des ligands naphtaloyles, elle donne une potentielle indication sur la conformation préférentielle (en « all-up ») du complexe en solution (**Figure 30**).

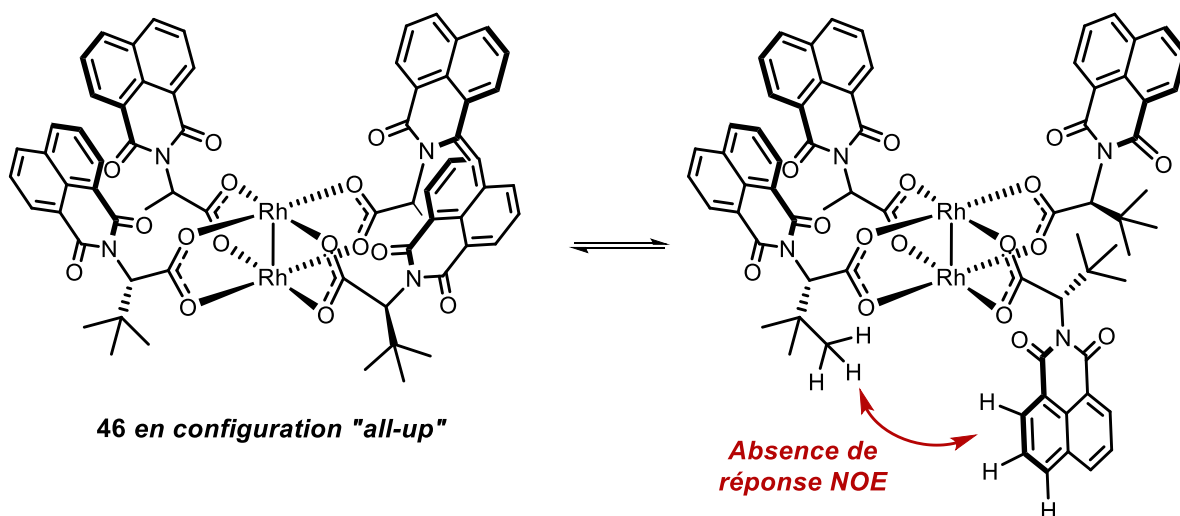


Figure 30. Expérience RMN NOESY démontrant l'absence d'interaction entre les protons de la portion *tert*-butyle et ceux de la portion naphtaloyl du catalyseur **42**

Ces variations de configuration peuvent compliquer la caractérisation spectroscopique de ces structures. En effet, les analyses RMN ^1H et ^{13}C du dimère de rhodium (II) **49** se révèlent complexes à interpréter. Un dédoublement de signaux similaire à celui observé pour le ligand **57** est observé, suggérant à nouveau la présence de rotamères. Le chauffage à plus haute température (jusqu'à 100 °C) d'un échantillon dissous dans le toluène- d_8 n'a pas été en mesure de simplifier les multiplets observés à température ambiante. Une étude à plus basse température a alors été entreprise avec d'autres complexes métalliques identiques à **44** mais avec un chlore ou un groupement nitro à la place du brome. Ces échantillons dissous dans du dichlorométhane- d_2 ont été refroidis jusqu'à -85 °C, sans pouvoir résoudre le phénomène de rotamérie. D'autres solvants deutérés ont également été testés, mais sans davantage de succès.

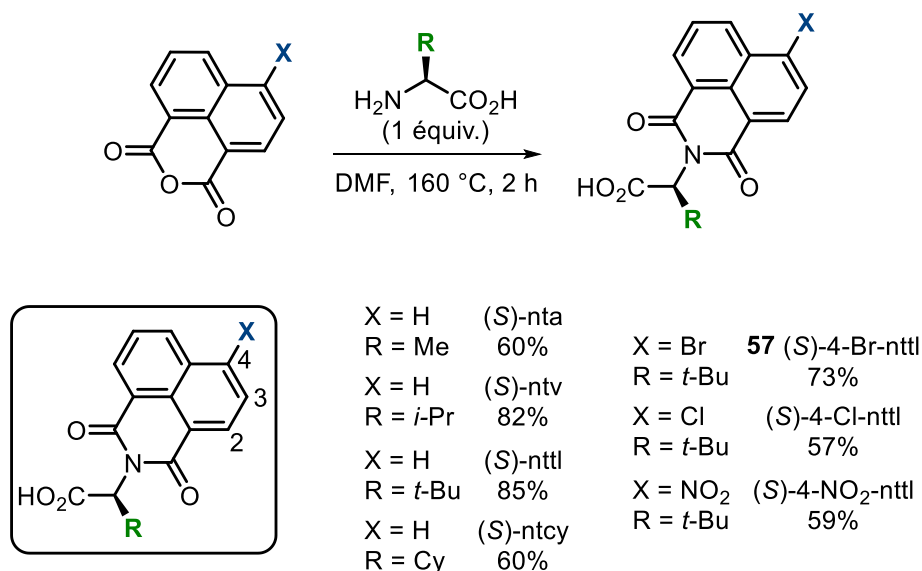
¹⁶⁵ Mattiza, J. T.; Fohrer, J. G.; Duddeck, H.; Gardiner, M. G.; Ghanem, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 6542-6550

En revanche, une expérience de RMN DOSY (Diffusion Ordered SpectroscopY) dédiée à l'étude des mélanges a permis de confirmer qu'il n'existe qu'une seule et même espèce de **49** en solution. De plus, les autres méthodes de caractérisation (analyse élémentaire et infrarouge) sont en accord avec la structure proposée. Il est à noter que la détermination du pouvoir rotatoire spécifique du complexe **49** a été problématique, la mesure ayant beaucoup de difficultés à se stabiliser.

2.4.4 Généralisation du procédé de synthèse

Ces procédures expérimentales optimisées peuvent s'appliquer à la préparation de différents types de ligands chiraux, avec des propriétés électroniques et stériques modulables. La structure de la portion naphthalique peut être modifiée par l'incorporation de groupements électro-attracteurs ou électro-donneurs sur l'anhydride (groupe X). De plus, la structure de la portion acide carboxylique peut faire varier l'encombrement stérique, dépendamment de la nature de l'acide aminé utilisé lors de la condensation (groupe R). Le **Schéma 18** illustre une partie des combinaisons possibles.

Schéma 18. Synthèse de ligands naphtoyles dérivés d'acides aminés



La variation structurale de la portion naphthalique est en revanche limitée par la disponibilité commerciale des anhydrides naphthaliques. Les anhydrides naphthaliques substitués en position 4 sont en général plus disponibles et moins coûteux que leurs analogues substitués en position 3. La préparation subséquente des catalyseurs chiraux s'effectue selon le même protocole de synthèse. Une grande variété de dimères de rhodium (II) naphtaloyles dérivés d'acides aminés peuvent être préparés avec de très bons rendements isolés (**Figure 31**).

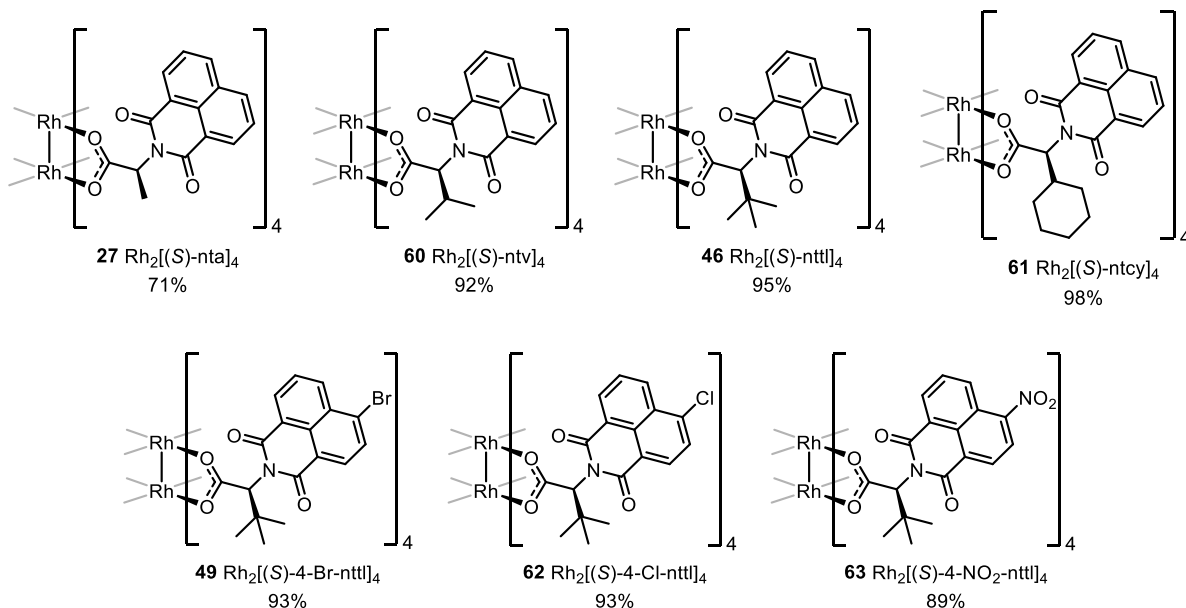


Figure 31. Dimères de rhodium (II) naphtaloyl dérivés d'acides aminés

L'ensemble de ces catalyseurs sont des solides verts, excepté le $\text{Rh}_2[(\text{S})\text{-4-NO}_2\text{-nttl}]_4$ (**63**) qui est gris/couleur terre. Ils sont indéfiniment stables à l'air libre, à l'humidité ambiante et ne nécessitent aucune précaution particulière de stockage.

Au delà de démontrer la généralité du protocole de synthèse dans ce chapitre, la préparation de ces catalyseurs se révélera particulièrement utile dans la suite de cette thèse. Ces derniers sont en effet impliqués dans la découverte de la réaction d'amination diastéréosélective de thioéthers à partir de *N*-méthyloxycarbamates (chapitre 3).

2.4.5 Réaction d'aziridination diastéréosélective

Le réactif chiral (*R*)-**43** et le catalyseur **49** étant désormais accessibles en quantités suffisantes, il est maintenant possible de procéder à l'extrapolation des réactions d'amination. Les résultats relatifs à la réaction d'amination de liaison C-H, réalisés par Johan Bartholoméüs, ne seront pas présentés. La suite du développement se focalise sur les travaux d'extrapolation de la réaction d'aziridination, ainsi que le clivage du groupe protecteur phényl-Troc subséquent.

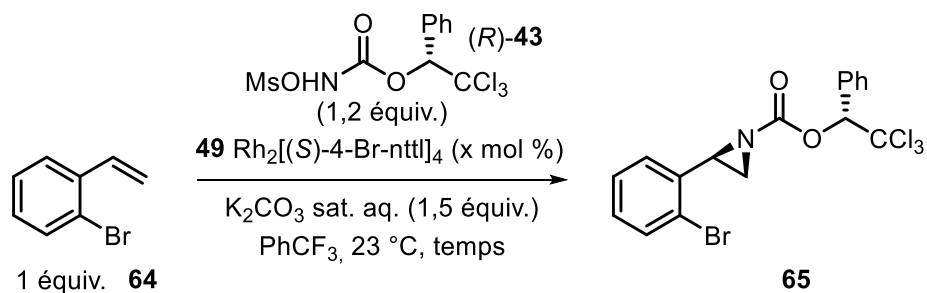
2.4.5.1 Aziridination du 2-bromostyrène (**64**)

La réaction d'aziridination sur grande échelle a été réalisée sur le 2-bromostyrène (**64**) comme substrat. Le choix de ce dernier a été dicté par la stabilité de l'aziridine *N*-H libre, après déprotection du groupement phényl-Troc. Durant ses travaux de thèse de doctorat, Michael Parmentier avait en effet constaté l'instabilité de certaines aziridines libres dérivées du styrène au cours du temps.¹⁶⁶ Les aziridines substituées en position 2 semblaient relativement stables, peut être du fait de l'encombrement stérique des carbones en α de l'azote. Par ailleurs, l'aziridination du substrat **64** fonctionne très bien (78% de rendement et 97:3 diastéréosélectivité pour le produit **65**). Il constitue un exemple de choix pour une montée en échelle.

La première étape a consisté en une montée en échelle progressive afin d'optimiser la charge catalytique, sans affecter la réactivité ni la sélectivité de la réaction. Trois paliers caractéristiques ont été définis : 1 mmol, 10 mmol et 40 mmol. Le dernier palier constitue l'objectif final de l'extrapolation du procédé d'aziridination. Les conditions réactionnelles initialement décrites sur une échelle de 0,25 mmol ont constitué une première base de travail. Le **Tableau 6** décrit l'évolution des paramètres de réaction et des résultats en fonction de l'échelle. La montée en échelle a permis de réduire la quantité de trifluorotoluène utilisée, en augmentant la concentration. L'écart relatif entre le rendement sur 0,25 mmol (entrée 1) et celui sur 40 mmol (entrée 4) est de 11%. Considérant que la charge catalytique a été divisée par plus de trois entre ces deux échelles, cette variation de rendement reste acceptable.

¹⁶⁶ Parmentier, M. (2009) *Synthèse totale de la (+)-Désoxygaliéllactone et les N-tosyloxycarbamates comme source de nitrènes pour l'aziridination énantiosélective des styrènes* (Thèse de Doctorat), Université de Montréal

Tableau 6. Evolution des paramètres de réaction pour l'aziridination avec le *N*-métyloxy-carbamate (*R*)-**43**



entrée	échelle (mmol)	C (mol/L)	[Rh] (mol %)	temps (h)	rendement	dr
1	0,25	0,25	5	1,5	78%	97:3
2	1	0,25	3	3	73%	97:3
3	10	0,33	1,5	3	69%	97:3
4	40	0,5	1,5	12	69%	97:3

La diastéréosélectivité de la réaction reste quant à elle constante au cours de l'optimisation. Cependant, il a été observé que l'aziridine **65** protégée par le groupement phényl-Troc cristallise spontanément par effet de concentration lorsque l'échelle de la réaction est supérieure ou égale à 10 mmol. Ce fait inattendu est particulièrement intéressant: une fraction conséquente (près de 65-70%) de l'aziridine **65** peut alors être isolée avec un ratio de diastéréoisomères de 99:1. L'autre fraction est isolée avec une diastéréosélectivité de 87:13.

Compte tenu de sa relative instabilité (le groupement phényl-Troc électro-attracteur active l'aziridine vis-à-vis de nucléophiles potentiels), l'aziridine **65** est directement engagée dans l'étape de déprotection. Quelques études de stabilité ont en revanche permis d'établir que, sous forme solide, **65** pouvait être stockée dans un dessiccateur pendant plus de 10 jours sans décomposition apparente.

2.4.5.2 Clivage du groupement protecteur phényl-Troc de l'aziridine 65

Le clivage du groupement protecteur s'effectue en milieu basique, avec un large excès de LiOH. Ces conditions basiques offrent la possibilité de récupérer l'alcool chiral (*R*)-47 en plus de l'aziridine *N*-H libre. Compte tenu de la valeur ajoutée de cet alcool, ce mode opératoire est particulièrement intéressant. Ici encore, les conditions réactionnelles initialement décrites pour la déprotection de la 4-nitrophénylaziridine **66** (Figure 32), sur une échelle de 0,25 mmol ont constitué une première base de travail.

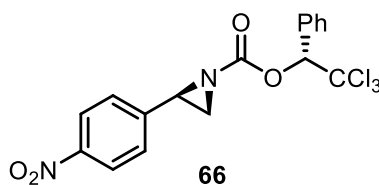
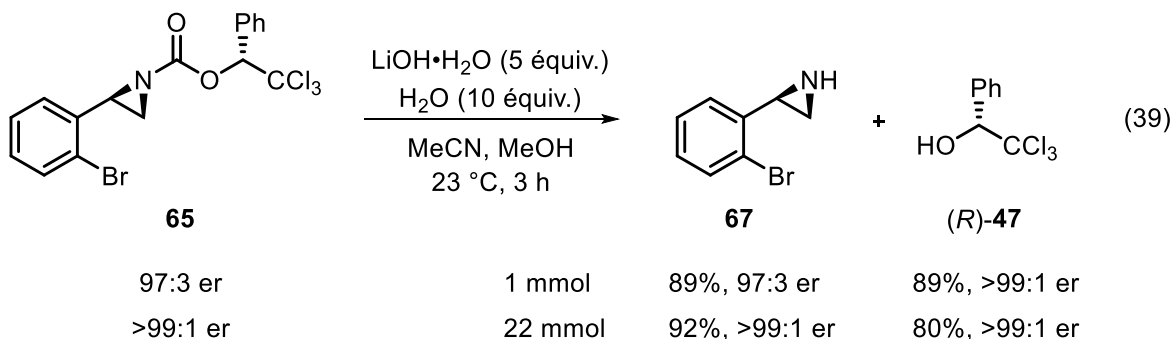


Figure 32. Structure de la 4-nitrophénylaziridine (**66**)

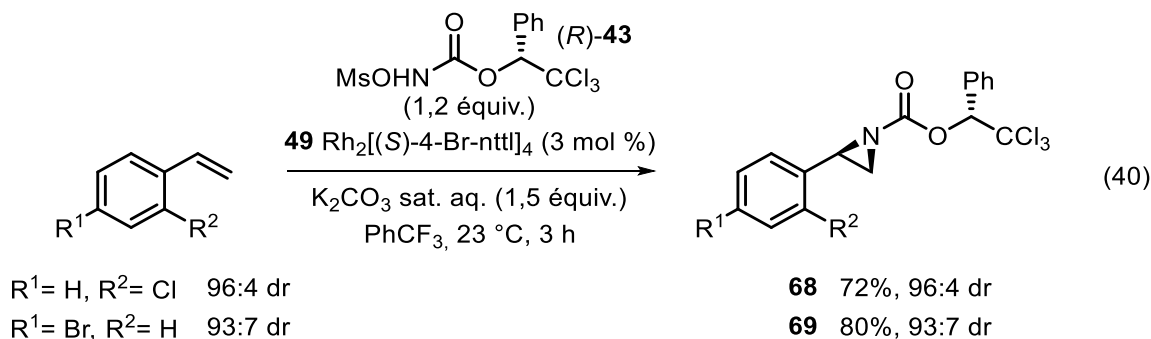
Les paliers de déprotection étudiés ont été de 1 mmol puis 22 mmol. Le dernier palier constitue l'objectif final de l'extrapolation du procédé de déprotection. L'Équation 39 représente les résultats obtenus sur ces deux échelles.



L'aziridine libre **67** et l'alcool (*R*)-47 sont obtenus avec de bons rendements isolés sur les deux échelles. Aucune érosion de l'énantiosélectivité n'a été constatée. Le procédé est donc suffisamment robuste.

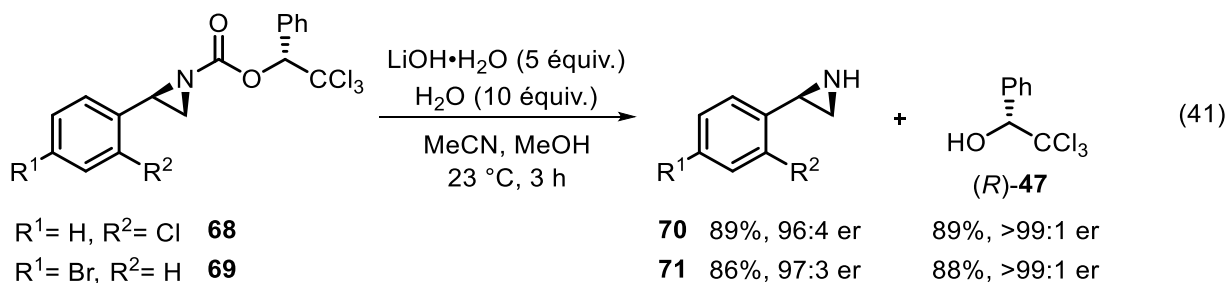
2.4.5.3 Exemple de l'aziridination et de la déprotection

L'applicabilité de ces méthodologies a été illustrée sur d'autres dérivés styryles différemment substitués par des halogènes. Ces réactions ont été conduites sur l'échelle d'1 mmol et suivent les mêmes protocoles utilisés plus haut (Équation 40).



L'écart relatif entre les rendements sur 0,25 mmol et ceux sur 1 mmol sont de 14% pour l'aziridine **68** dérivée du 2-chlorostyrène et de 4% pour l'aziridine **69** dérivée du 4-bromostyrène. Ces variations sont du même ordre de grandeur que ceux observés pour l'aziridination du 2-bromostyrène (**64**). La diastéréosélectivité ne varie pas d'une échelle à l'autre.

Les réactions de déprotection ont été réalisées sur une échelle de 0,5 mmol (Équation 41). Les rendements isolés en aziridines *N*-H libres (**70** et **71**) et en alcool chiral (*R*)-**47** sont satisfaisants et restent dans la même gamme que ceux obtenus lors de la déprotection de l'aziridine **65** protégée par le phényl-Troc.



2.5 Conclusion

Ce chapitre présente une extrapolation sur grande échelle (~40 mmol) des réactions d'aziridination de styrènes intermoléculaires diastéréosélectives développées par notre groupe de recherche. La préparation du réactif chiral *N*-métyloxy-carbamate (*R*)-**43** sur grande échelle (~100 mmol) a d'abord été rapportée. Un certain nombre d'optimisations du protocole de synthèse initial ont permis de rendre le procédé plus extrapolable. Le remplacement des conditions d'oxydation de Jones du 2,2,2-trichlorophényléthanol (**47**) ont permis d'éliminer les effluents chromés, très problématiques lors de la montée en échelle. La charge catalytique en oxazaborolidine chirale a été substantiellement diminuée lors d'étape de réduction énantiosélective de la cétone **51**. Par ailleurs, de nouvelles conditions de métylation, garantissant un meilleur rendement, ont été obtenues grâce à une optimisation réalisée en débit continu.

Un procédé de synthèse clair et robuste a ensuite été développé pour la préparation du catalyseur de rhodium (II) chiral Rh₂[(*S*)-4-Br-nttl]₄ (**49**). Ce procédé est généralisable et il peut s'appliquer à la préparation d'autres catalyseurs de type *N*-1,8-naphtaloyl-*tert*-leucينات.

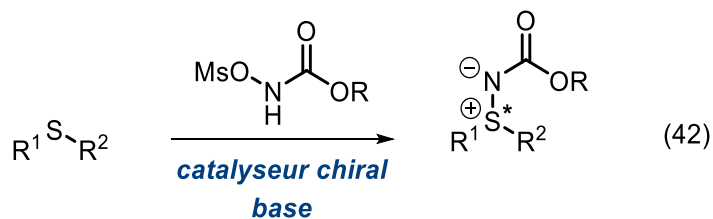
Une optimisation du procédé d'aziridination a permis de diminuer substantiellement la charge catalytique. Compte tenu du prix global du dimère de rhodium (II) chiral Rh₂[(*S*)-4-Br-nttl]₄, cet élément est un atout important. Cette optimisation ne s'est pas faite au détriment de la sélectivité de la réaction. Les ratios de diastéréoisomères demeurent identiques à ceux obtenus à l'échelle du laboratoire (~0,25 mmol). L'écart relatif entre les rendements des différentes échelles est d'en moyenne 10%, ce qui reste acceptable.

Les aziridines libres ont par la suite été obtenues par clivage du groupement protecteur phényl-Troc. Les procédés de déprotection donnent de bons rendements et les ratios d'énantiomères ne sont pas affectés. Dépendamment des conditions, il est possible de récupérer le trichlorophényléthanol chiral (*R*)-**47**. Ce dernier peut être rengagé dans la synthèse du *N*-métyloxy-carbamate (*R*)-**43**.

CHAPITRE 3

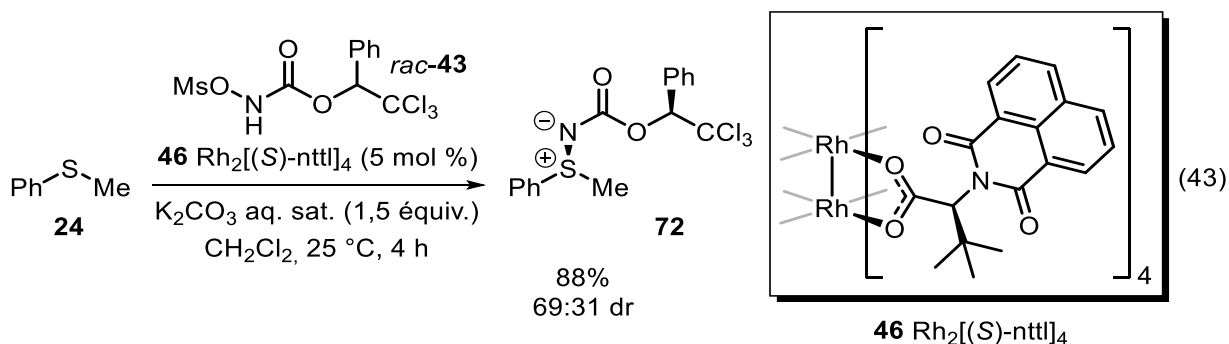
Développement de la méthode d'amination de thioéthers diastéréosélective

La majeure partie des méthodes catalytiques d'amination stéréosélective de thioéthers décrits dans la littérature utilisent les iminoiodinanes comme source d'azote préférentielle, tel que cela a pu être exposé en détails dans le chapitre 1 d'introduction de cet ouvrage.^{47,69,71,72,73} Les travaux d'Ikeda ont mis en évidence la possibilité d'utiliser des dérivés *N*-alkoxycarbamates comme source d'azote électrophile alternative, afin de former des sulfilimines.¹⁰² A travers le développement de méthodologies d'amination stéréosélectives, notre groupe de recherche a identifié les *N*-métyloxy-carbamates comme d'excellents précurseurs de nitrènes métalliques.^{103,104} Leur combinaison avec des dimères de rhodium (II) carboxylates chiraux donne d'excellents résultats, aussi bien en termes de réactivité que de sélectivité. Leurs avantages vis-à-vis de précurseurs conventionnels ont été énoncés dans les chapitres 1 et 2. Nous avons donc entrepris d'étudier la réactivité des *N*-métyloxy-carbamates vis-à-vis des thioéthers. En nous inspirant des systèmes stéréosélectifs établis au laboratoire, nous avons mis au point une méthodologie de synthèse de sulfilimines chirales (**Équation 42**).

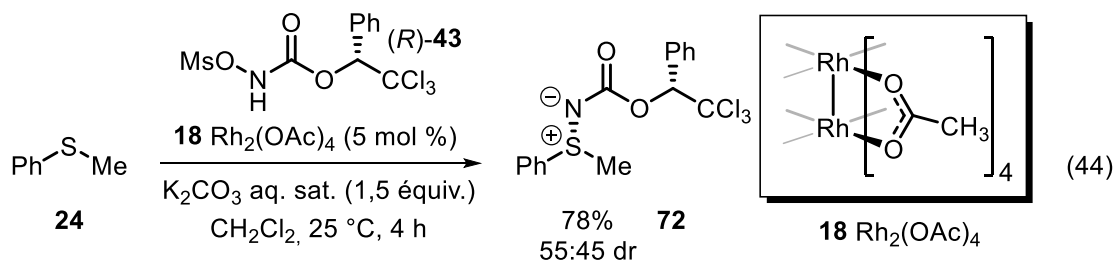


3.1 Développement et optimisation de la méthode d'amination diastéréosélective

L'amination du thioanisole (**24**) avec le *N*-mésoxyloxycarbamate racémique **43** en présence d'un dimère de rhodium (II) *N*-1,8-naphtaloyl-*tert*-leucinate chiral, Rh₂[(*S*)-nttl]₄ (**46**) a d'abord été étudiée. Le thioanisole (**24**) a été choisi comme substrat d'optimisation car il est accessible et peu cher. Performante dans les réactions d'amination de liaisons C-H et d'aziridination, le carbonate de potassium sous forme de solution saturée a été retenu comme base. Un léger excès de base a été utilisé pour garantir la conversion complète de **43**. Le dichlorométhane a été choisi arbitrairement comme solvant. Il est compatible avec les conditions réactionnelles et l'ensemble des réactifs y est soluble. Dans ces conditions, la sulfilimine **72** est obtenue avec 88% de rendement isolé après 4 heures de réaction. Le ratio de diastéréoisomères isolés est évalué par RMN ¹H quantitative à 69:31 (**Équation 43**). Ce ratio est identique à celui déterminé à partir du brut réactionnel.

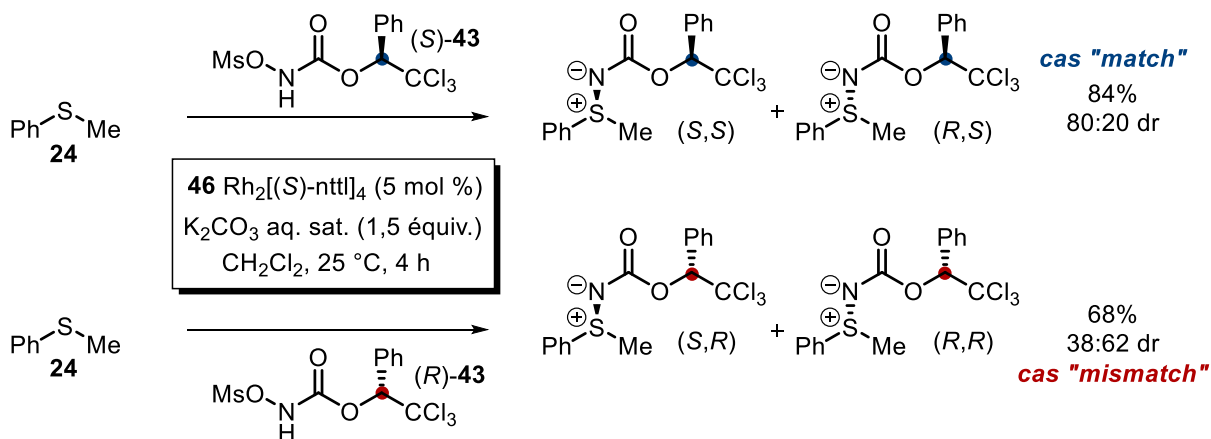


La réaction donnée à l'**Équation 43** constitue la preuve de concept que les *N*-mésoxyloxycarbamates peuvent être utilisés comme réactifs d'amination de thioéthers. Elle permet aussi de constater que le catalyseur chiral **46** seul n'est pas suffisant pour garantir une bonne sélectivité. L'étape suivante a été d'évaluer la capacité d'induction chirale du *N*-mésoxyloxycarbamate **43** en l'utilisant sous forme énantiopure, avec un dimère de rhodium (II) achiral. Dans les mêmes conditions réactionnelles que précédemment, la sulfilimine **72** est obtenue avec un rendement plus faible (78%) et pratiquement aucune sélectivité (**Équation 44**).



A l'instar des réactions d'amination de liaisons C-H et d'aziridination, la chiralité inhérente du *N*-mésyloxycarbamate **43** n'est pas suffisante pour une induction efficace. Ceci est probablement imputable à la faible projection spatiale des substituants du centre chiral, ainsi qu'à son éloignement du centre stéréogène formé au cours de la réaction. L'ensemble de ces éléments nous a incité à conduire une expérience de double stéréodifférenciation pour observer s'il existait un cas de correspondance (« match ») et de dissemblance (« mismatch ») dans la réaction d'amination de thioéthers. Cette expérience permettra également de déterminer lequel des énantiomères du *N*-mésyloxycarbamate conduit à une association positive avec le catalyseur chiral **46**. Les deux énantiomères de **43** ont été soumis aux mêmes conditions réactionnelles d'amination du thioanisole (**24**). Nous avons pu constater que le cas « match » est obtenu lorsque (*S*)-**43** est combiné avec le dimère de rhodium chiral **46**. La sulfilimine **72** est obtenue avec 84% de rendement et un ratio de diastéréoisomères de 80:20. Comparativement, lorsque (*R*)-**43** est utilisé avec le même catalyseur, le rendement et la sélectivité sont moins bons (**Schéma 19**).

Schéma 19. Expérience de double stéréodifférenciation dans l'amination de thioéthers avec le *N*-mésyloxycarbamate **43**

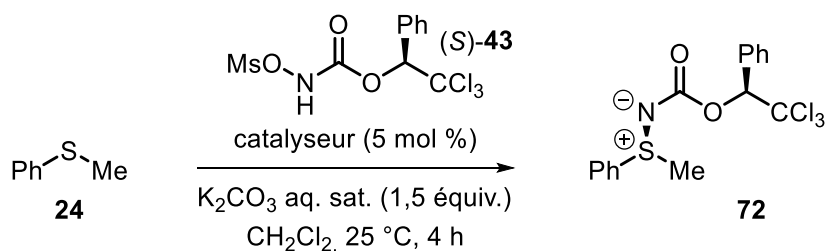


Ayant identifié l'énantiomère optimal pour la transformation stéréosélective, d'autres types de dimères de rhodium (II) aminocarboxylates ont été étudiés comme catalyseurs.

3.1.1 Optimisation du catalyseur

Les deux éléments centraux et modulables des dimères de rhodium (II) aminocarboxylates sont le groupe protecteur de l'acide aminé et la portion alkyle de ce dernier. A travers les résultats présentés au **Tableau 7**, les structures de type *N*-1,8-naphtaloylaminocarboxylates donnent de meilleures réactivités et sélectivités que leurs analogues *N*-phtaloyl **58** et **59** (**Figure 33**). L'encombrement stérique associé à la portion alkyle des acides aminés joue un rôle crucial dans le processus de stéréodiscrimination dans le cas des ligands *N*-1,8-naphtaloyle. Le groupement *tert*-butyle, supérieur au méthyl, semble optimal. L'étude des facteurs électroniques sur les ligands *N*-1,8-naphtaloyles a permis d'observer qu'un groupement trop électro-attracteur (tel que NO₂, catalyseur **63**) nuit à la réactivité ainsi qu'à la sélectivité. Il est possible qu'un catalyseur plus électrophile tel que **63** génère une espèce nitrène plus réactive qui a tendance à se dégrader plus rapidement. Un substituant intermédiaire tel qu'un halogène (catalyseur **49**) permet d'améliorer légèrement la réactivité, au détriment de la sélectivité cependant.

Tableau 7. Optimisation du catalyseur



entr\u00e9e	catalyseur	rendement (%)	dr
1	46 Rh ₂ [(S)-nttl] ₄	82	80:20
2	49 Rh ₂ [(S)-4-Br-nttl] ₄	89	77:23
3	63 Rh ₂ [(S)-4-NO ₂ -nttl] ₄	67	76:24
4	27 Rh ₂ [(S)-nta] ₄	93	52:48
5	58 Rh ₂ [(S)-pta] ₄	87	57:43
6	59 Rh ₂ [(S)-tcpttl] ₄	56	56:44

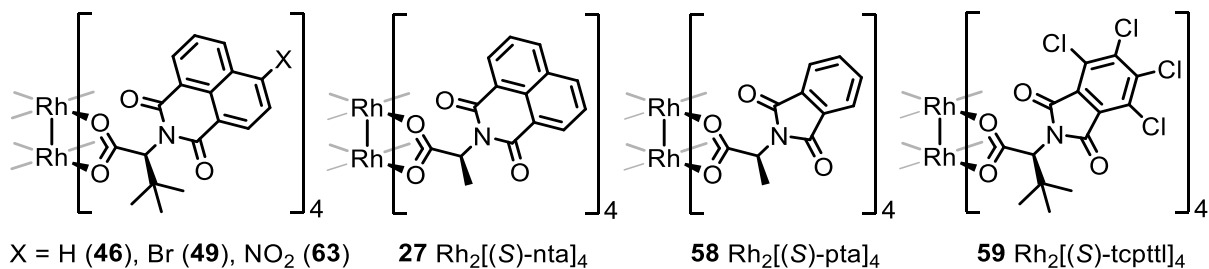


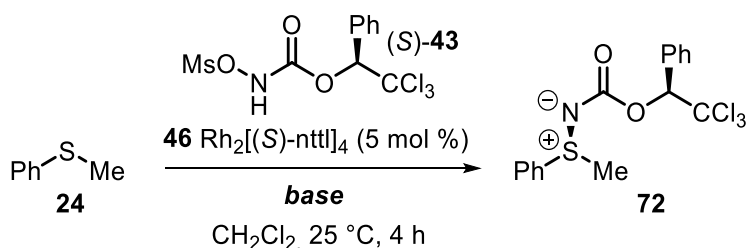
Figure 33. Structure des dimères de rhodium (II) aminocarboxylates utilisés dans le criblage de catalyseurs

Le dimère de rhodium Rh₂[(S)-nttl]₄ (**46**) reste donc le catalyseur optimal pour la réaction d'amination de thioéthers. Il a été conservé pour la suite du développement. D'autres paramètres réactionnels, tels que la base, la température et le solvant ont été étudiés par la suite.

3.1.2 Optimisation de la base

Le carbonate de potassium s'est révélé immédiatement optimal pour la transformation. Considérant son faible coût et sa praticité d'utilisation, aucun travail d'optimisation approfondi n'a été mené. Une brève étude sur la forme d'emploi et sur le nombre d'équivalents a cependant été réalisée. Les réactions sont nettement plus lentes lorsque le carbonate de potassium est utilisé sous forme solide. L'usage d'une solution saturée offre de meilleurs résultats. Il a été observé que 1,5 équivalent est la quantité optimale pour la transformation (**Tableau 8**).

Tableau 8. Optimisation de la stœchiométrie de la base

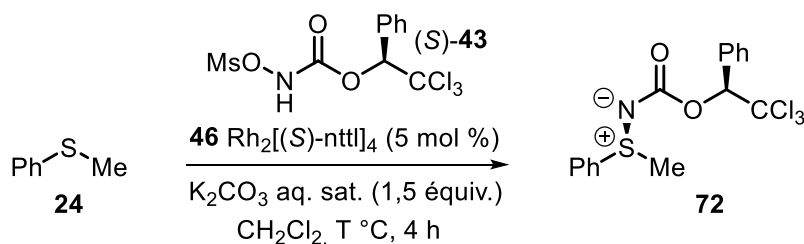


entrée	base	équiv.	rendement (%)
1	K ₂ CO ₃ aq. sat.	1,5	82
2	K ₂ CO ₃ aq. sat.	3	79
3	K ₂ CO ₃ aq. sat.	6	75
4	KOAc aq. sat.	1,5	41

3.1.3 Effet de la température

La température est un élément crucial dans les processus stéréosélectifs. Les basses températures sont en général bénéfiques pour l'étape de stéréoinduction, permettant d'obtenir de meilleures sélectivités. Nous avons étudié cette approche en diminuant la température de la réaction d'amination (**Tableau 9**). Malheureusement, aucun résultat positif n'a été obtenu. Lorsque le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C, on observe une chute du rendement isolé (entrée 2). Il est à noter que la sélectivité s'améliore légèrement. A -15 °C, la cinétique de réaction est tellement lente qu'aucune trace de sulfilimine n'est observée après une heure de réaction. Une fois revenue à température ambiante pour les trois heures restantes, la sulfilimine peut être isolée avec 61% de rendement (entrée 3).

Tableau 9. Effet de la température sur la réactivité et la sélectivité



entrée	température (°C)	rendement (%)	dr
1	23	82	80:20
2	0	39	85:15
3	-15 à 23	61	84:16

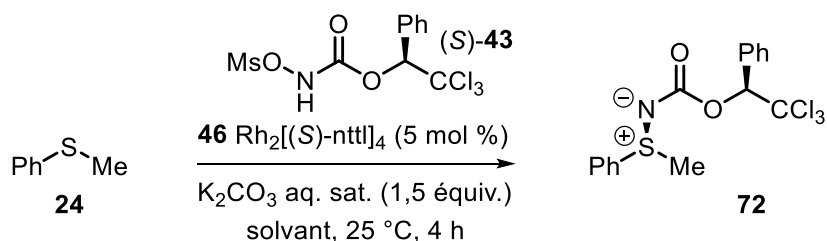
3.1.4 Optimisation du solvant

Jusqu'à présent, les réactions ont été conduites arbitrairement dans le dichlorométhane car ce dernier représentait un solvant de départ accessible et peu cher. Dans le cadre de réactions stéréosélectives, le choix du solvant (notamment sa constante diélectrique et sa capacité de coordination) est une donnée importante car il peut contribuer à une amélioration significative de la sélectivité de la réaction.^{69,72,74,167} Nous avons donc fait varier la nature du solvant dans la

¹⁶⁷ Pour une revue sur l'effet de solvant dans les processus stéréosélectifs, voir : Cainelli, G.; Galletti, P.; Giacomini, D. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 990-1001

réaction d'amination du thioanisole. A ce stade, il est important de noter que certains solvants trop complexants tels que l'acétonitrile ou le DMF par exemple sont incompatibles avec les conditions réactionnelles car ils peuvent se lier aux positions apicales du catalyseur (qui sont les centres réactifs) de manière irréversible, et le faire précipiter. Les solvants polaires protiques semblent avoir un léger effet positif sur la sélectivité mais les rendements chutent drastiquement (**Tableau 10**). Les solvants apolaires donnent de faibles rendements, et génèrent beaucoup de dégradation (peut-être du fait de réactions compétitives d'insertions C-H). Les acétates d'alkyles, de polarité intermédiaire, fournissent des rendements légèrement supérieurs mais des sélectivités plus faibles que celles obtenues dans le dichlorométhane. Par ailleurs, ces solvants possèdent des constantes diélectriques (ou permittivité relative) similaires (**Figure 34**).^{168,169} Cette donnée est à rapprocher des effets de solvants sur la sélectivité qui ont été mentionnés plus haut.

Tableau 10. Optimisation du solvant de réaction



entr\u00e9e	solvant	rendement (%)	dr
1	EtOH	51	83:17
2	CH ₂ Cl ₂ /MeOH (2:1)	53	84:16
3	CH ₂ Cl ₂	82	80:20
4	EtOAc	86	71:29
5	<i>i</i> -PrOAc	85	76:24
6	PhF	60	82:18
7	PhMe	29	80:20
8	Hexane	36	82:18

¹⁶⁸ Lide, D. L. *CRC Handbook of Chemistry and Physics* 87th ed.;CRC Press: 2006.

¹⁶⁹ Vogel, A. I. T., A. R. ; Furnis, B. S. ; Hannaford, A. J. ; Smith, P. W. G. . *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry* 5th ed.;1996.

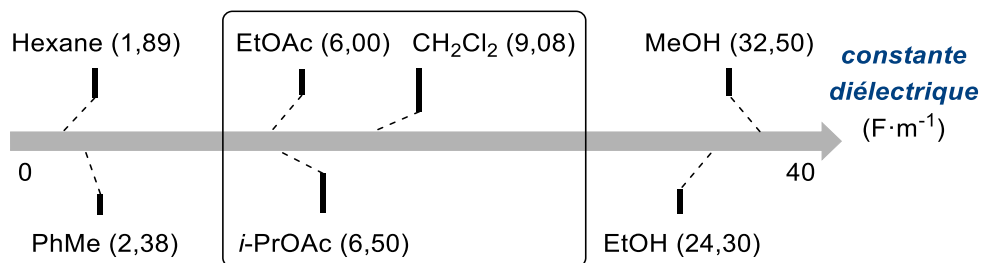


Figure 34. Échelle de permittivité relative des solvants de réaction

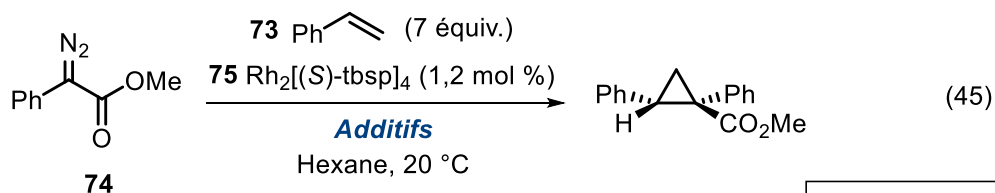
Les acétates d'alkyle sont des solvants attrayants. Ils représentent une gamme de solvants compatible avec les conditions réactionnelles et constituent une alternative plus écologique aux solvants chlorés ou aromatiques.

3.2 Influence des additifs sur la réaction d'amination de thioéthers

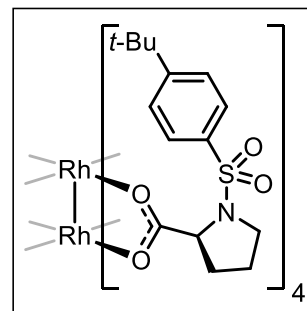
3.2.1 Précédents de la littérature

A ce stade, nous ne sommes pas parvenus à dépasser un ratio de diastéréoisomères de 85:15 dans la réaction d'amination du thioanisole. Dans la continuité de nos efforts d'optimisation, nous nous sommes tournés vers l'utilisation d'additifs. L'effet positif de ligands donneurs dans des processus énantiosélectifs catalysés par des dimères de rhodium (II) chiraux (tels que **75**) a été observé par Jessop dans les années 2000. Ce dernier a réalisé une étude approfondie des effets de solvants et de réactifs coordinants sur l'amélioration de l'énantiosélectivité de la réaction de cyclopropanation du styrène (**73**) à partir du phenyl diazoacétate (**74**). Il a observé que l'addition d'oxyde de tri-*n*-octyl phosphine permettait d'améliorer la sélectivité lorsque la réaction était conduite dans un solvant pas tout à fait anhydre (**Équation 45**).¹⁷⁰

¹⁷⁰ Wynne, D. C.; Olmstead, M. M.; Jessop, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7638-7647



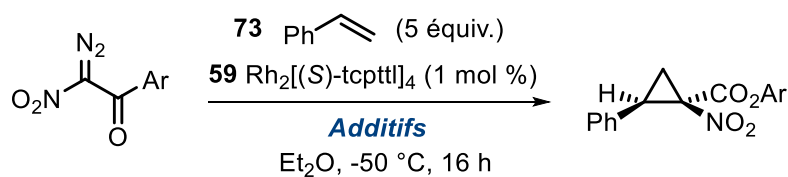
Additif(s)		ee
H ₂ O (25 mol %)		67% ee
H ₂ O (20 mol %) + OP(Oct) ₃ (25 mol %)		89% ee
H ₂ O (1,2 \u00e9quiv) + OP(Oct) ₃ (25 mol %)		65% ee



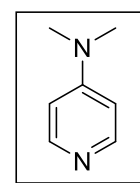
75 Rh₂[(S)-tbsp]₄

Des effets similaires ont \u00e9t\u00e9 observ\u00e9s par les groupes de Charette et Davies. Ils ont pu noter que l'utilisation de certains additifs tels que des esters,¹⁷¹ des acides de Bronsted¹⁴⁴ ou des bases de Lewis comme le DMAP (**76**)^{172,173} pouvaient avoir une influence importante sur la s\u00e9lectivit\u00e9 de diff\u00e9rentes r\u00e9actions de cyclopropanation catalys\u00e9es par des dim\u00e8res de rhodium (II) chiraux (**Tableau 11**).

Tableau 11. Effet de bases de Lewis sur la st\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action de cyclopropanation



entr\u00e9e	additif (mol %)	rendement (%)	er	dr
1	-	80	27:1	49:1
2	76 DMAP (5)	42	39:1	32:1
3	76 DMAP (1)	78	39:1	32:1
4	pyridine (1)	70	32:1	32:1



76 DMAP

¹⁷¹ Davies, H. M.; Venkataramani, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1403-1406

¹⁷² Marcoux, D.; Lindsay, V. N.; Charette, A. B. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 910-912

¹⁷³ Lindsay, V. N.; Nicolas, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8972-8981

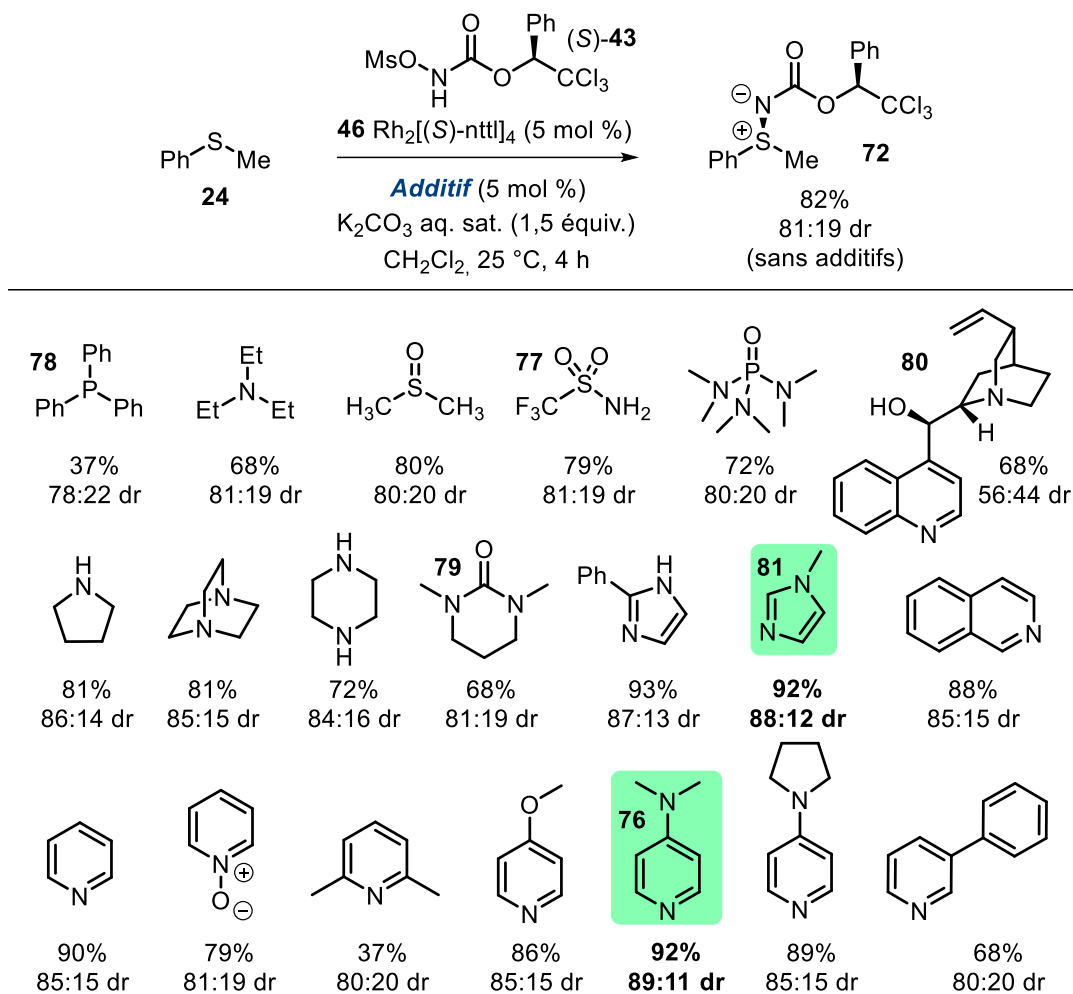
Il a été postulé que ces additifs influencent l'environnement chiral du complexe Rh-carbénolite en se complexant en position apicale du dimère de rhodium (II). Les effets électroniques et/ou stériques qu'ils peuvent avoir sur l'intermédiaire réactionnel rendent le processus de stéréodiscrimination plus sélectif (une explication plus détaillée de ces effets sera fournie au chapitre 4).

3.2.2 Criblage d'additifs

Considérant ces précédents, nous avons effectué le criblage d'additifs variés dans la réaction d'amination de thioéthers et noté leur effet sur la diastéréosélectivité (**Schéma 20**). Lors de ce criblage, une proportion additif : catalyseur de (1:1) a été respectée afin d'éviter une inhibition complète du catalyseur (tel qu'indiqué précédemment, deux sites de coordination apicaux sont disponibles dans les dimères de rhodium (II)). Il doit être porté à la connaissance du lecteur qu'à l'échelle des réactions d'optimisation (0,15 mmol), la proportion d'additifs (qui est de 5 mol %) est si faible que la marge d'erreur à la pesée est trop importante. C'est pourquoi, lorsque cela était possible, des solutions de concentrations précises (à 0,1 M) d'additifs dans le dichlorométhane ont été réalisées. Ceci a grandement facilité l'incorporation des additifs dans la réaction d'amination.

Le trifluorométhanesulfonamide (**77**), crucial dans les processus de cyclopropanation énantiosélective¹⁴⁴ utilisant le même catalyseur de rhodium **46**, n'a ici aucune influence. D'autres additifs plus complexants tels que la triphénylphosphine (**78**) ou le DMPU (**79**) ont un effet négatif à la fois sur la réactivité ainsi que sur la sélectivité. Seul additif chiral à avoir été testé, la cinchonidine (**80**) a une influence délétère sur le rendement isolé mais surtout sur la sélectivité (un ratio de diastéréoisomères de 56:44 est obtenu). En revanche, un bon nombre de bases de Lewis améliorent significativement la diastéréosélectivité. En particulier, les dérivés imidazoles ou encore de la pyridine témoignent d'influences positives sur le rendement et sur la sélectivité. Les meilleurs résultats sont surlignés au **Schéma 20**. La *N*-méthylimidazole (**81**) et le DMAP (**76**) fournissent la sulfilimine **72** avec 92% de rendement isolé et près de 89:11 de ratio de diastéréoisomères. Le DMAP (**76**) avait déjà été remarqué dans la réaction de cyclopropanation impliquant un catalyseur similaire (**59**).¹⁷²

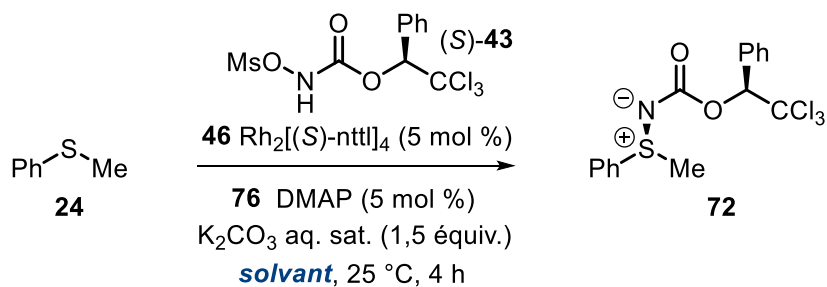
Schéma 20. Criblage d'additifs et étude des effets sur la réactivité/sélectivité



Compte tenu de ce résultat, nous avons par la suite souhaité observer si l'effet du DMAP (**76**) sur la diastéréosélectivité de la réaction pouvait être retranscrit dans d'autres solvants que le dichlorométhane. Nous avons donc rapidement repris l'optimisation du solvant de réaction en se focalisant sur les acétates d'alkyles dont les permittivités sont similaires à celle du dichlorométhane mais avec des capacités de coordination légèrement plus importantes. De plus, tel qu'indiqué précédemment, l'emploi d'un solvant plus éco-compatible serait bénéfique pour l'impact environnemental de la réaction. Le **Tableau 12** permet de constater que les acétates d'isopropyle et de *tert*-butyle ont une influence très positive sur la diastéréosélectivité de la réaction. Une baisse de rendement est cependant enregistrée. Le meilleur compromis reste

l'usage d'acétate d'isopropyle dans lequel **72** est produite avec 85% de rendement isolé et 93% de diastéréoisomère majeur. A ce stade, le DMAP (**76**) provient toujours d'une solution stock à 0,1 M dans le dichlorométhane. L'optimisation du solvant ayant démontré la supériorité de l'acétate d'isopropyle comme solvant, il a été décidé de réaliser une autre solution stock à 0,1 M dans ce solvant optimal.

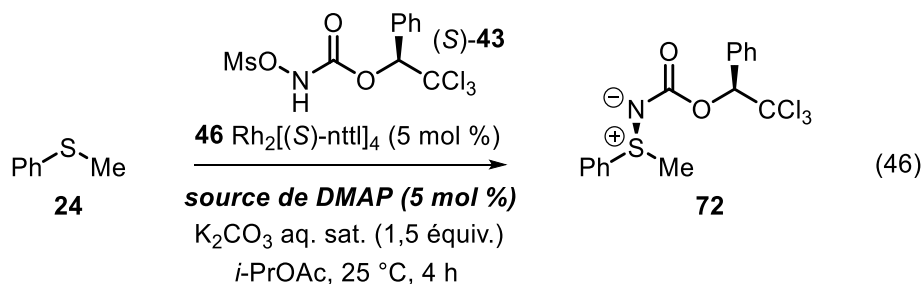
Tableau 12. Optimisation du solvant de réaction en présence d'une quantité catalytique de DMAP (**76**)



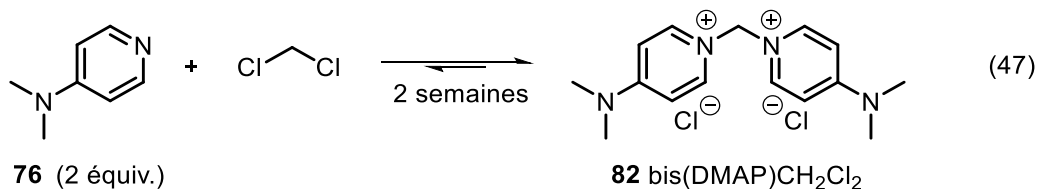
entrée	solvant	rendement (%)	dr
1	CH ₂ Cl ₂	92	89:11
2	EtOAc	92	87:13
3	<i>i</i> -PrOAc/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	78	90:10
4	<i>i</i> -PrOAc	85	93:7
5	<i>t</i> -BuOAc	80	94:6

3.2.3 Effets des sels de pyridinium

L'utilisation de cette nouvelle solution de DMAP (**76**) dans l'acétate d'isopropyle nous a permis d'observer un phénomène particulièrement intrigant. En effet, la diastéréosélectivité de la réaction chute à 85% en diastéréoisomère majeur dès lors que le DMAP (**76**) provient d'une solution stock dans l'acétate d'isopropyle (**Équation 46**).

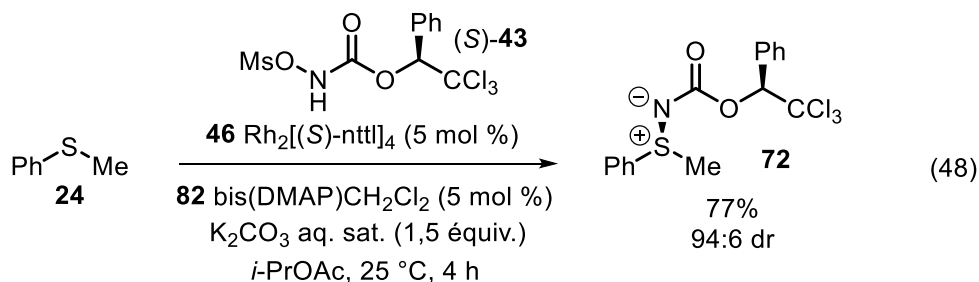


Cette constatation nous a fait imm\u00e9diatement contr\u00f4ler l'int\u00e9grit\u00e9 de la solution de DMAP (**76**) dans le dichlorom\u00e9thane. En r\u00e9alit\u00e9, de petits cristaux se sont form\u00e9s au fond de la bouteille de stockage. Une br\u00e8ve \u00e9tude de la litt\u00e9rature r\u00e9v\u00e8le qu'un lent processus r\u00e9versible s'op\u00e8re progressivement entre le DMAP (**76**) et le dichlorom\u00e9thane, aboutissant \u00e0 la formation de petits cristaux de sel de bispyridinium **82** (\u00c9quation 47).¹⁷⁴ Il est \u00e0 noter que la r\u00e9versibilit\u00e9 de ce processus a \u00e9t\u00e9 mise en \u00e9vidence au chapitre 4 de cet ouvrage.



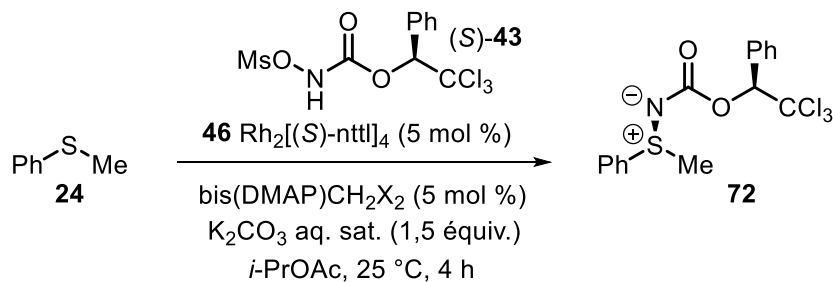
Une analyse RMN ¹H a permis d'\u00e9valuer que la proportion du sel de bispyridinium **82** est \u00e0 pr\u00e8s de 36% par rapport au DMAP (**76**) dans la solution de dichlorom\u00e9thane (source 1, \u00c9quation 46). Apr\u00e8s isolement et caract\u00e9risation, ce sel a \u00e9t\u00e9 introduit comme additif dans la r\u00e9action d'amination du thioanisole (\u00c9quation 48). L'excellente diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 a pu \u00eatre retrouv\u00e9e mais le rendement isol\u00e9 de **72** est plus faible que celui obtenu avec la source 1.

¹⁷⁴ Rudine, A. B.; Walter, M. G.; Wamser, C. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4292-4295

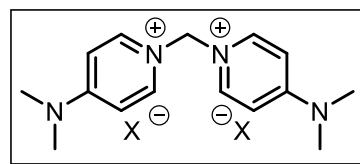


D'autres types de sels de bispyridinium ont \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9s afin d'\u00e9valuer leurs effets sur la s\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action. Nous nous sommes attach\u00e9s \u00e0 faire varier \u00e0 la fois la structure du pyridinium, ainsi que les contre-ions associ\u00e9s. Le **Tableau 13** montre qu'il n'existe pas de corr\u00e9lation entre la nature du contre-ion et la s\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action, lorsque les bispyridiniums d\u00e9riv\u00e9s du DMAP (**76**) sont utilis\u00e9s comme additifs. En revanche, cette variation influence grandement la r\u00e9activit\u00e9. Un bispyridinium plus donneur tel que **83** d\u00e9riv\u00e9 de la 4-pyrrolidinopyridine donne de moins bons r\u00e9sultats. Lorsqu'on augmente la distance entre les deux azotes cationiques (additif **84**), un effet positif est observ\u00e9 sur le rendement de la r\u00e9action. N\u00e9anmoins, la s\u00e9lectivit\u00e9 demeure plus faible que lorsque **82** est utilis\u00e9 (**Figure 38**).

Tableau 13. Influence de la structure des sels de bispyridinium et des contre-ions associ\u00e9s sur la r\u00e9action d'amination



entr\u00e9e	X	rendement (%)	dr
1	Cl	77	94:6
2	Br	64	93:7
3	I	32	90:10
4	BF ₄	56	93:7
5	PF ₆	53	93:7



bis(DMAP)CH₂X₂

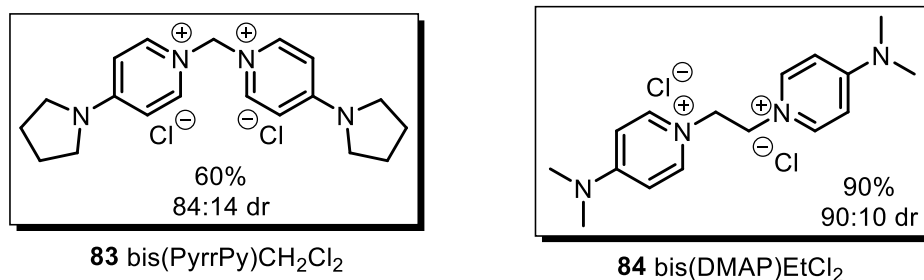
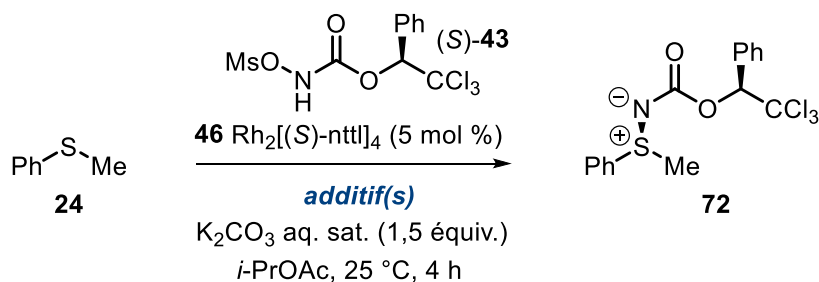


Figure 35. Structure d'autres sels de pyridinium étudiés

Après une optimisation plus poussée, nous avons pu constater qu'une combinaison d'additifs garantissait à la fois une bonne réactivité ainsi qu'une excellente sélectivité. Lorsque le DMAP (**76**) est introduit en très léger excès par rapport au catalyseur, une chute importante du rendement isolé est observée. En revanche, l'addition de **82** permet la formation de **72** avec un excellent rendement et diastéréosélectivité. La proportion idéale a été identifiée à 7 mol % de DMAP (**76**) et 2,5 mol % de bis(DMAP)CH₂Cl₂ (**82**) (**Tableau 14**).

Tableau 14. Influence de la combinaison d'additifs sur la réaction d'amination

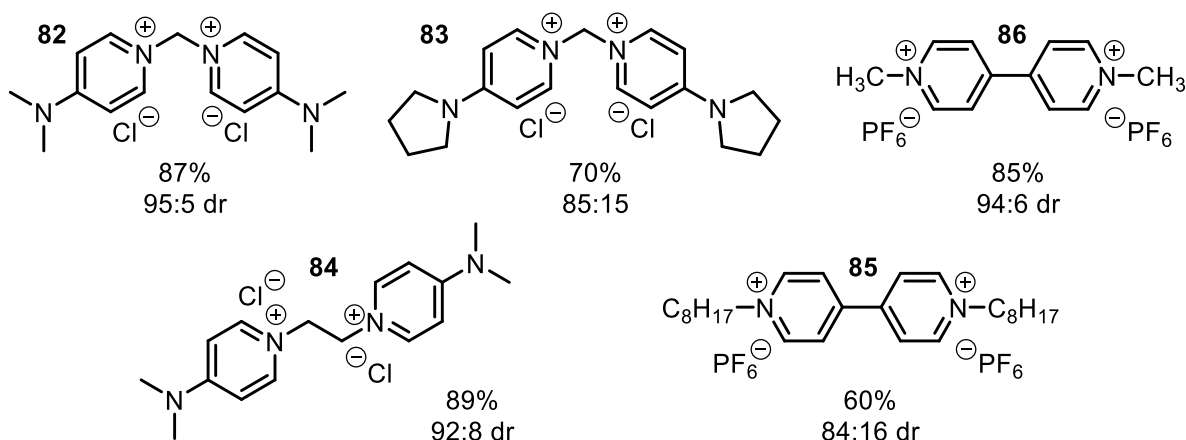
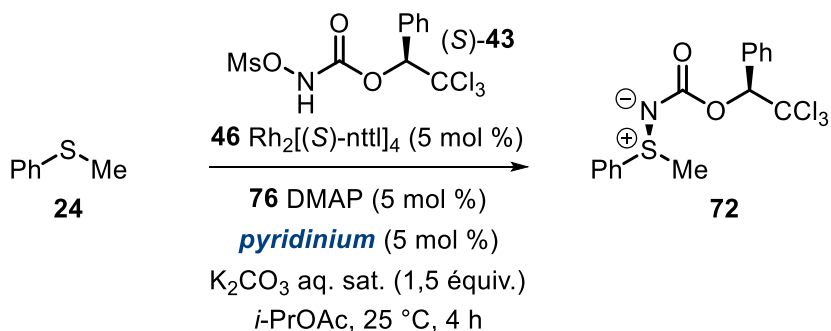


entrée	additif(s) (mol %)	rendement (%)	dr
1	76 DMAP (7)	52	80:20
2	82 bis(DMAP)CH ₂ Cl ₂ (5)	77	94:6
3	76 DMAP (2,5) 82 bis(DMAP)CH ₂ Cl ₂ (2,5)	82	94:6
4	76 DMAP (7) 82 bis(DMAP)CH ₂ Cl ₂ (2,5)	87	96:4

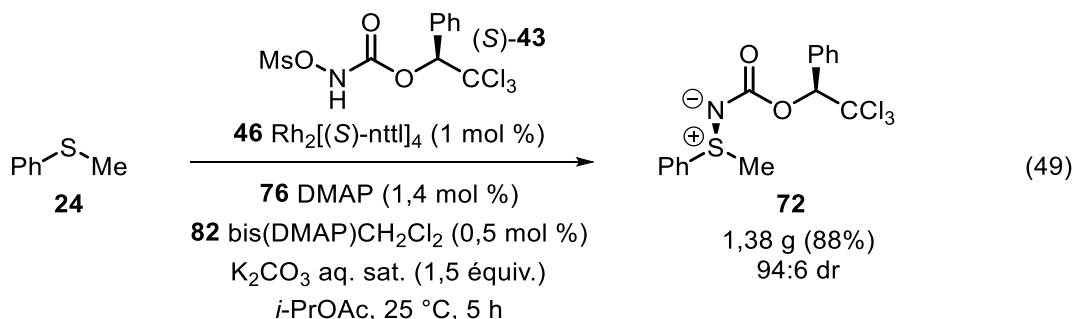
D'autres sels de bispyridinium ont alors été associés au DMAP (**76**) pour observer s'ils pouvaient donner de meilleurs résultats que ceux obtenus à l'entrée 4 du **Tableau 14**. Malgré son usage avec le DMAP, le pyridinium **83** dérivé de la 4-pyrrolidinopyridine ne donne pas de résultats concluants. Le pyridinium **84** permet de produire **72** avec un excellent rendement mais

une sélectivité plus faible que **82**. Les viologens constituent une autre gamme de sels de bispyridinium connus de la littérature. Ils ont été testés en tant qu'additifs dans la réaction d'amination. Alors que l'octyl-viologen (**85**) donne de mauvais résultats, le Me-viologen (**86**) s'avère très concluant. Lorsqu'utilisé avec le DMAP (**76**), il permet de synthétiser **72** dans les mêmes ordres de grandeurs de rendement et de sélectivité que **82** (Schéma 21).

Schéma 21. Effet de la nature du pyridinium en combinaison avec le DMAP



Pour des raisons de coût associé à l'usage du catalyseur de rhodium **46**, l'ensemble des réactions d'optimisations ont été réalisées sur une échelle de 0,15 mmol en *N*-métyloxycarbamate (*S*)-**43**. Afin de prouver la robustesse du procédé, une réaction à l'échelle du gramme a été effectuée. La proportion de (*S*)-**43** a été augmentée à 4,2 mmol. Dans ces conditions, la charge catalytique de **46** ainsi que celle des additifs **76** et **82** a pu être divisée par 5. Près de 1,4 g de la sulfilimine **72** sont obtenus (Équation 49).



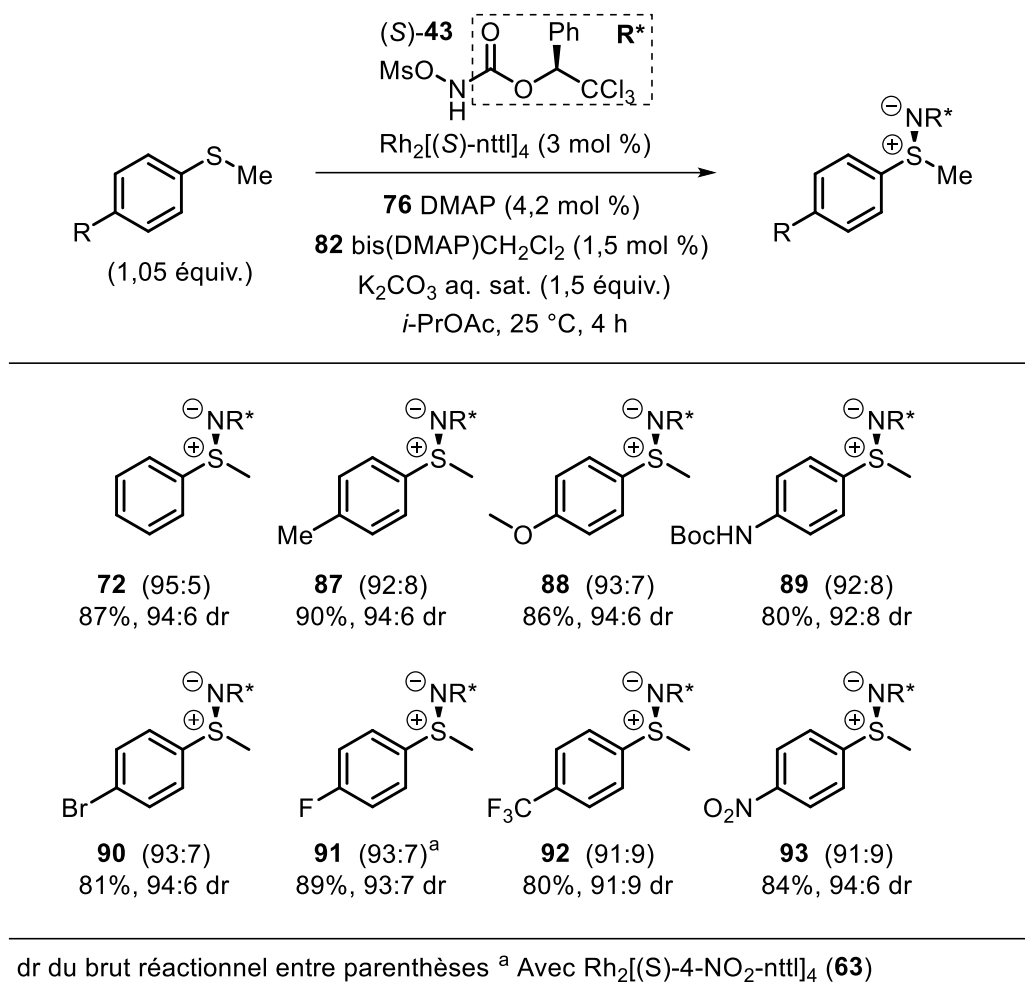
3.3 Etendue et limitations de la méthode d'amination diastéréosélective

Ces conditions réactionnelles désormais optimisées sur une échelle supérieure ou égale à 1 mmol ont été appliquées à différents types de thioéthers, aromatiques ou aliphatiques, afin d'évaluer l'étendue et les limitations de la réaction d'amination. Les réactions sont conduites sur une échelle intermédiaire de 1 mmol en (S)-43, avec un très léger excès de thioéther (1,05 équiv.)

3.3.1 Sulfilimines aromatiques et hétéroaromatiques

Dans un premier temps, l'amination de thioanisoles substituées en position *para* avec différents groupes électro-attracteurs et électro-donneurs a été étudiée (Schéma 22). Il est intéressant de noter que la nature électronique du substituant des thioanisoles n'a pas d'influence particulière sur la réaction d'amination. Les sulfilimines dérivées de thioéthers substitués par des groupements électro-attracteurs (92 et 93) sont produites avec d'excellents rendements et sélectivités. Le constat est identique avec des substituants électro-donneurs (87 et 88). Par ailleurs, les conditions réactionnelles sont compatibles avec la présence d'halogènes (90 et 91) ou encore de groupes protecteurs tels qu'un Boc (89). La sulfilimine 91 est obtenue avec un meilleur rendement lorsque le catalyseur $\text{Rh}_2[(S)\text{-4-NO}_2\text{-nttl}]_4$ (63) est utilisé. Ceci vient probablement du fait que l'espèce réactive d'amination générée est plus électrophile et donc plus réactive.

Schéma 22. Synthèse de sulfilimines dérivées de thioanisoles substitués en *para*



La configuration absolue telle qu'indiquée depuis le début de ce chapitre a été confirmée par l'obtention de cristaux de la sulfilimine **87** sous forme de petites aiguilles, à partir d'un mélange de chloroforme et d'hexane. La structure cristalline de **87** a été analysée par diffraction des rayons-X. Les ratios de diastéréoisomères indiqués sont donc bien rapportés tels que (*S,S*; *S,R*) (**Figure 36**).

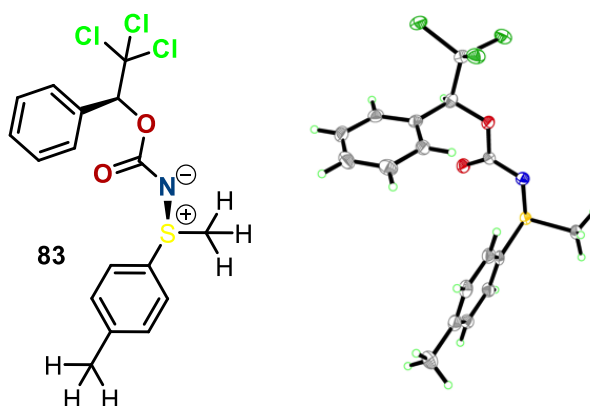
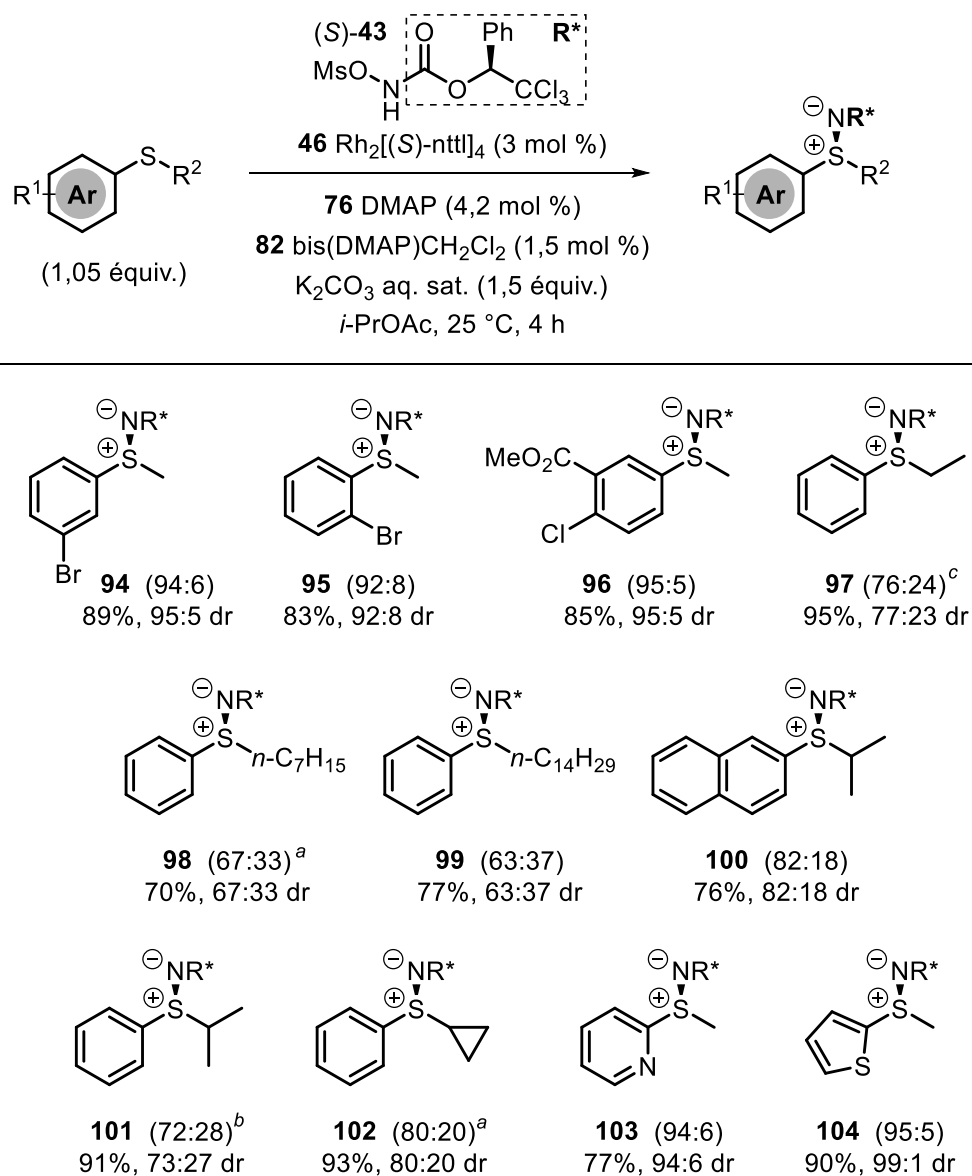


Figure 36. Structure rayons-X de la sulfilimine **83**

Par la suite, d'autres types de thioéthers aromatiques et hétéroaromatiques ont été étudiés (**Schéma 23**). Les substitutions en positions *meta* et *ortho* de dérivés du thioanisole fournissent des résultats similaires (sulfilimines **94** et **95**). Une légère supériorité de la position *meta* sur la réactivité et la sélectivité est cependant constatée. En revanche, lorsque le groupe alkyle R² devient plus grand qu'un méthyle, la diastéréosélectivité chute de manière significative (**97**, **98** et **99**). De bons rendements mais de modestes sélectivités sont obtenues lorsque (*S*)-**43** réagit avec des thioéthers plus encombrés stériquement (sulfilimines **100**, **101** et **102**). Ces résultats demeurent néanmoins supérieurs à ceux rapportés dans la littérature.⁷³ Les thioéthers hétéroaromatiques sont également compatibles avec les conditions réactionnelles. Les sulfilimines **103** et **104** sont produites avec d'excellents rendements et sélectivités. Il est à noter qu'aucune inhibition du catalyseur n'a été observée par le thioéther dérivé de la pyridine. La réaction a également montré une certaine chimiosélectivité, étant donné qu'aucune trace de l'amination du thiophène n'a été constatée.

Schéma 23. Synthèse de sulfilimines dérivées de thioéthers aromatiques et hétéroaromatique



dr du brut réactionnel entre parenthèses ^a Avec $\text{Rh}_2[(S)\text{-4-NO}_2\text{-nttl}]_4$ (**63**)

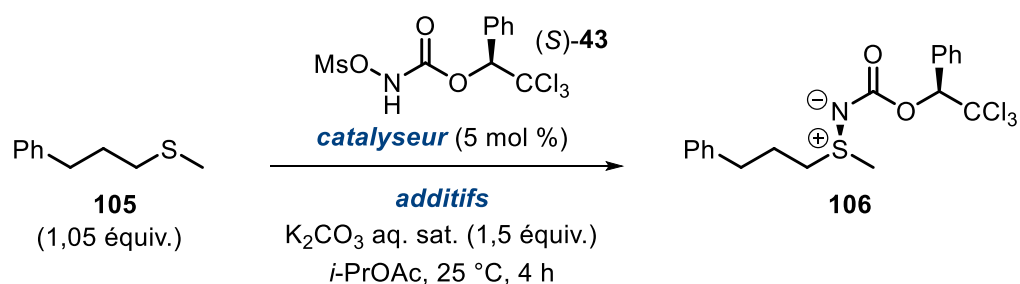
^b Avec $\text{Rh}_2[(S)\text{-4-NO}_2\text{-nttl}]_4$ (**63**), Me-viologen(PF_6)₂ (**86**) (3 mol %)

^c Avec Me-viologen(PF_6)₂ (**86**) (3 mol %)

3.3.2 Sulfilimines aliphatiques

L'étape suivante a été d'étudier la méthode d'amination par le *N*-métyloxy-carbamate (*S*)-**43** dans des réactions impliquant des thioéthers aliphatiques. En effet, ces derniers représentent un certain challenge car les sulfilimines correspondantes semblent difficiles à synthétiser avec de bons rendements et de bonnes sélectivités.^{73,75} Durant notre investigation, nous avons pu observer que les conditions réactionnelles développées n'étaient pas toujours directement applicables aux thioéthers aliphatiques. Certains substrats ont nécessité une légère optimisation. Tel qu'illustré avec le 3-phényl-propylméthyle thioéther (**105**), l'utilisation de Rh₂[(*S*)-4-NO₂-nttl]₄ (**63**) en combinaison avec les additifs (en particulier le Me-viologen(PF₆)₂ **86**) permet d'obtenir de meilleurs résultats (**Tableau 15**).

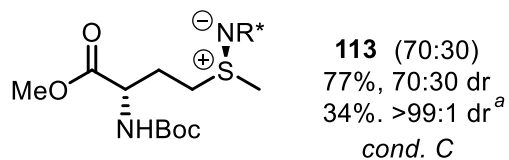
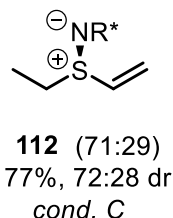
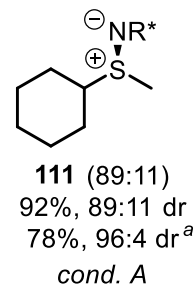
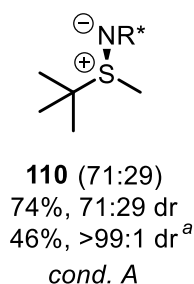
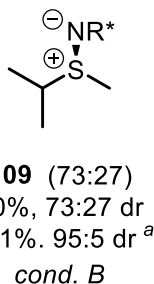
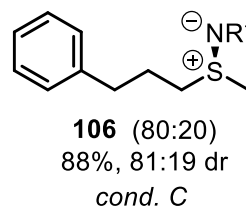
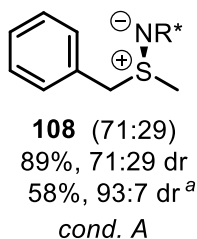
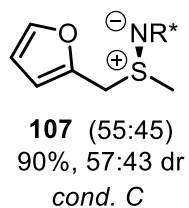
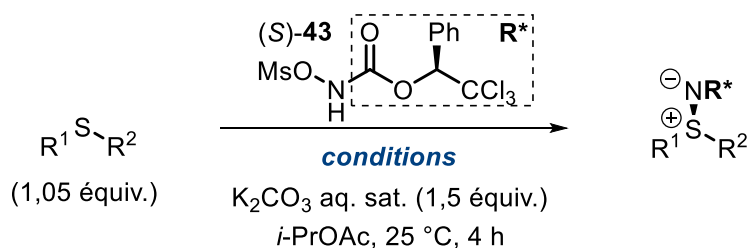
Tableau 15. Optimisation de la réaction d'amination du 3-phényl-propylméthyle thioéther (**105**)



entrée	catalyseur	additif(s) (mol %)	rendement (%)	dr
1	43 Rh ₂ [(<i>S</i>)-nttl] ₄	76 DMAP (7) 82 bis(DMAP)CH ₂ Cl ₂ (2,5)	52	70:30
2	63 Rh ₂ [(<i>S</i>)-4-NO ₂ -nttl] ₄	76 DMAP (7) 82 bis(DMAP)CH ₂ Cl ₂ (2,5)	86	60:40
3	63 Rh ₂ [(<i>S</i>)-4-NO ₂ -nttl] ₄	86 Me-viologen(PF ₆) ₂ (5)	77	82:18
4	63 Rh ₂ [(<i>S</i>)-4-NO ₂ -nttl] ₄	76 DMAP (5) 86 Me-viologen(PF ₆) ₂ (5)	92	82:18

Une étude systématique de chaque substrat problématique a été entreprise. Suivant les conditions réactionnelles, une variété de sulfilimines aliphatiques a pu être produite avec d'excellents rendements. Les sélectivités du brut réactionnel demeurent modestes mais ces dernières peuvent être améliorées par une simple recristallisation dans la plupart des cas (**Schéma 24**).

Schéma 24. Synthèse de sulfilimines dérivées de thioéthers aliphatiques



^a Rendement et dr isolé après recristallisation

conditions A

63 Rh₂[(S)-4-NO₂-nttl]₄ (3 mol %)
76 DMAP (4,2 mol %)
82 bis(DMAP)CH₂Cl₂ (1,5 mol %)

conditions B

63 Rh₂[(S)-4-Br-nttl]₄ (3 mol %)
76 DMAP (4,2 mol %)
82 bis(DMAP)CH₂Cl₂ (1,5 mol %)

conditions C

63 Rh₂[(S)-4-NO₂-nttl]₄ (3 mol %)
76 DMAP (3 mol %)
86 Me-viologen(PF₆)₂ (3 mol %)

Les sulfilimines **108**, **109** et **110** et **111** sont ainsi obtenues avec d'excellents ratios de diastéréoisomères, pouvant aller jusqu'à >99:1. La configuration absolue des sulfilimines aliphatiques a été confirmée par l'obtention d'une structure cristalline de la sulfilimine **110**, analysée par diffraction des rayons-X.

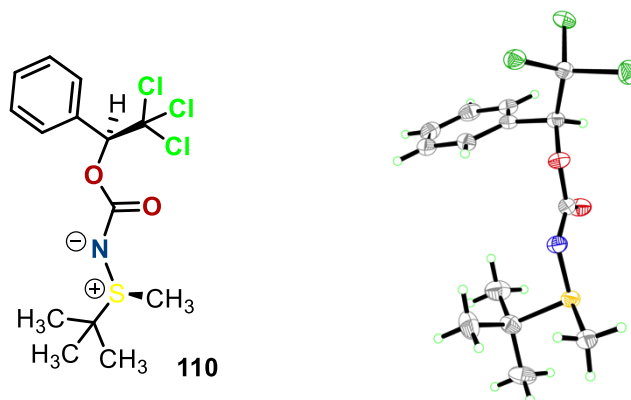


Figure 37. Structure rayons-X de la sulfilimine **110**

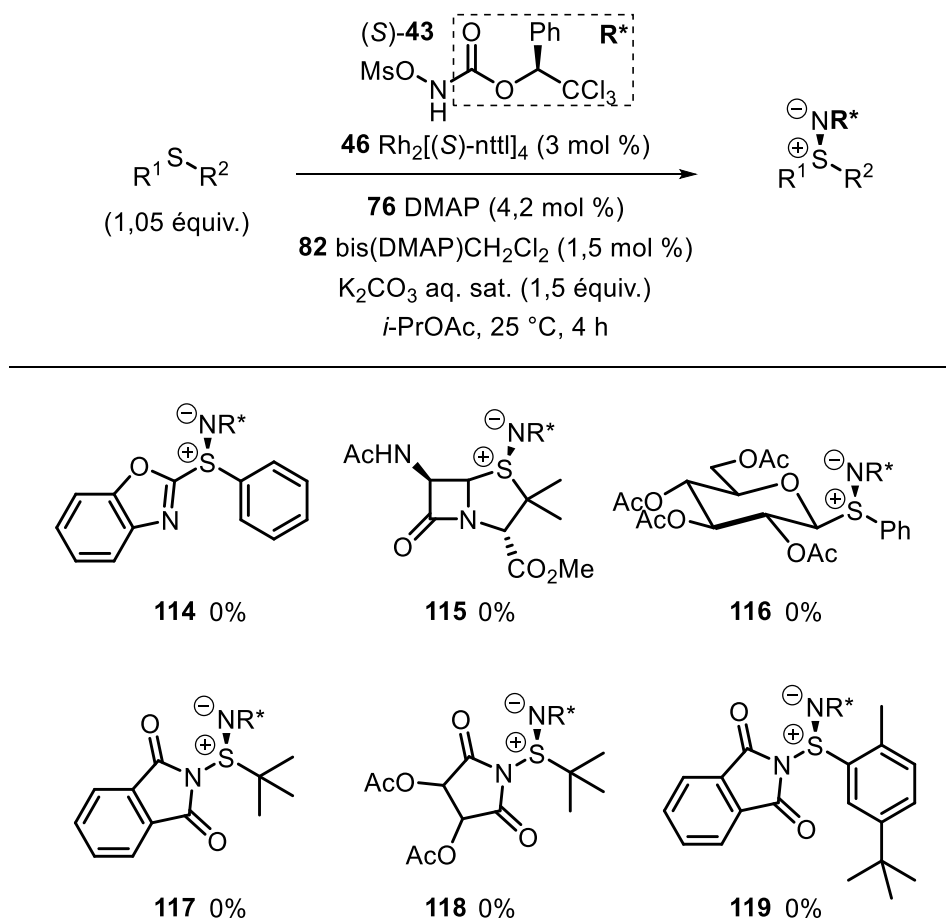
La réaction témoigne d'une grande tolérance de groupes fonctionnels. La sulfilimine **107** avec le groupe furane est produite avec un excellent rendement malgré les conditions oxydantes. Les fonctions esters et amine protégées, dans le cas de la sulfilimine **113** dérivée de la méthionine, sont également bien tolérées. De plus, aucun sous-produit d'aziridination sur la double liaison n'a été observé lors de la formation de **112**. Ces résultats illustrent clairement la chimiosélectivité de la réaction d'amination.

3.3.3 Limitations de la méthode

A travers la synthèse de sulfilimines dérivées de thioéthers aromatiques et hétéroaromatiques (**Schéma 23**), nous avons pu constater que le rendement de la réaction d'amination pouvait être affecté par l'encombrement stérique du thioéther. Nous avons voulu observer à quel point cet encombrement pouvait être critique pour la réaction. De plus, nous avons également étudié la réaction d'amination à partir d'autres composés soufrés, structurellement proches des thioéthers. Les conditions réactionnelles standard ont été suivies pour tenter d'effectuer l'amination d'un aryl hétéroaryl thioéther, d'un dérivé de la pénicilline,

ainsi que d'un thioglycoside. Par ailleurs, suite à une collaboration avec le Pr. Gras du Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée à Toulouse, une série de sulfenyl amides a pu être étudiée dans ce contexte (**Schéma 25**).

Schéma 25. Synthèse de sulfilimines dérivées de thioéthers encombrés ou de sulfenyl amides



Malheureusement, aucun des thioéthers encombrés n'a pu être converti en sulfilimine correspondante (**114** à **116**). Le *N*-métyloxycarbamate ne permet pas l'amination et se décompose au cours de la réaction. Le constat est identique avec les sulfenyl amides. La formation des sulfilimines **117** à **119** n'a pas été observée. Potentiellement imputable à la structure encombrante du catalyseur, des dimères de rhodium achiraux tels que $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**18**) ou $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$ ont été utilisés, sans plus de succès.

3.3.4 Conclusion

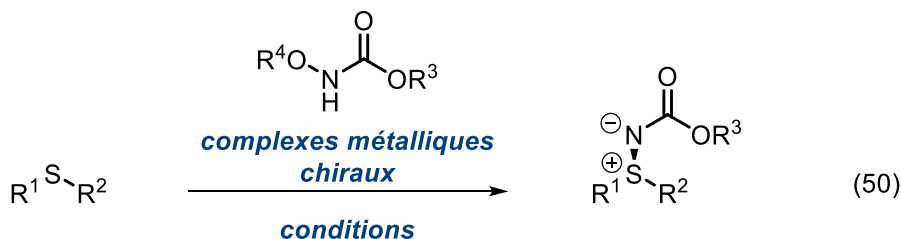
Nous avons mis au point une méthodologie de synthèse de sulfilimines chirales à partir du *N*-métyloxy-carbamate (*S*)-**43** comme précurseur de nitrène alternatif. Les dimères de rhodium (II) *N*-1,8-naphtaloyl-*tert*-leucinate **46** et **63** sont d'excellents catalyseurs pour la transformation. Nous avons pu identifier que leur combinaison à un ligand donneur tel que le DMAP (**76**) ainsi qu'à un sel de pyridinium (**82** ou **86**) a un effet déterminant sur la réaction. Cette association permet de produire des sulfilimines chirales avec d'excellents rendements et sélectivités. Cette méthodologie sécuritaire et simple à mettre en œuvre, témoigne d'une excellente chimiosélectivité. Elle est applicable à la synthèse de sulfilimines aromatiques et hétéroaromatiques, mais également aux sulfilimines aliphatiques. Ce dernier élément constitue l'une des principales forces de la méthode, compte tenu des précédents de la littérature. Le système diastéréosélectif possède l'avantage de permettre l'enrichissement en diastéréoisomère majeur par simple recristallisation des sulfilimines qui s'y prêtent. D'excellentes diastéréosélectivités (>99:1 dans certains cas) peuvent alors être obtenues.

3.4 Amination diastéréosélective catalysée par d'autres métaux de transition

3.4.1 Contexte et problématique

Nous avons pu observer que l'utilisation du *N*-métyloxy-carbamate (*S*)-**43** et d'un dimère de rhodium (II) chiral en présence de base était une combinaison efficace pour la formation d'une espèce nitrène réactive vis-à-vis de thioéthers. Les dimères de rhodium (II) chiraux constituent d'excellents catalyseurs, facilement accessibles en deux étapes de synthèse. Le rhodium est néanmoins un métal coûteux, ce qui peut constituer une limitation importante à son utilisation. Dans ce contexte, l'usage de complexes métalliques chiraux alternatifs est hautement souhaitable dans le processus d'amination de thioéthers par les *N*-sulfonyloxy-carbamates. Tel que nous avons pu le voir dans le chapitre 1, d'autres métaux de transition, plus abordables, peuvent être impliqués dans les processus d'amination stéréosélective de thioéthers. En particulier, les complexes de fer représentent une alternative très intéressante. C'est un métal de

substitution abondant et abordable qui a été employé avec différents types de précurseurs de nitrènes (azotures en version racémique⁶¹ et iminoiodinanes préformés en version énantiosélective⁷³). Qu'en est-il de sa réactivité vis-à-vis de *N*-sulfonyloxycarbamates ? Dans la suite de ce chapitre nous détaillerons nos résultats préliminaires dans l'identification de nouveaux complexes métalliques, alternatifs aux dimères de rhodium (II), qui sont susceptibles de produire des sulfilimines chirales à partir de *N*-sulfonyloxycarbamates (Équation 50).



3.4.2 Conception, développement de catalyseurs chiraux et applications

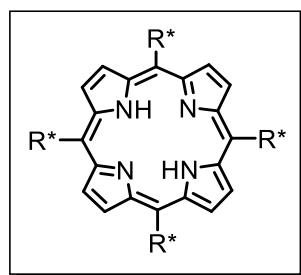
Les phtalocyanines et les porphyrines (**Figure 38**) constituent un type de plateforme catalytique à quatre azotes coordonnés (N₄), largement utilisé dans la catalyse asymétrique à base de fer.¹⁷⁵ Compatibles avec des processus d'amination de liaisons C-H,^{176,177,178} ces structures sont en général planes, ce qui limite leur utilisation dans des réactions stéréosélectives. L'incorporation de substituants chiraux (R*) à la périphérie de ces plateformes permet d'améliorer la projection de chiralité nécessaire à la stéréodiscrimination.¹⁷⁷ Cette modification n'est pas sans conséquences : Elle alourdit la synthèse du catalyseur qui est déjà très gourmande en étapes (>10 étapes). Nous avons plutôt choisi de cibler des ligands chiraux à forte capacité de projection, facilement modifiables stériquement et électroniquement. Leur synthèse doit être concise (4-5 étapes au maximum) et facile à mettre en œuvre.

¹⁷⁵ Gopalaiah, K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3248-3296

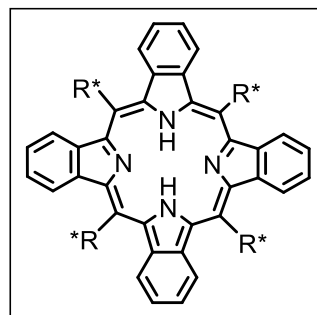
¹⁷⁶ Paradine, S. M.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2036-2039

¹⁷⁷ Liu, Y.; Chen, G. Q.; Tse, C. W.; Guan, X.; Xu, Z. J.; Huang, J. S.; Che, C. M. *Chem. Asian. J.* **2015**, *10*, 100-105

¹⁷⁸ Lu, H.; Zhang, X. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1899-1909



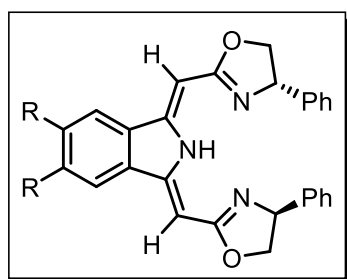
porphyrine



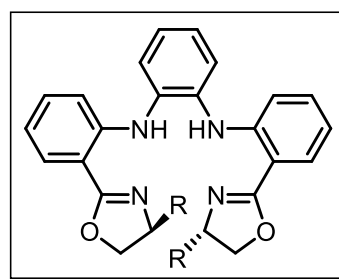
phthalocyanine

Figure 38. Structure générale des ligands porphyrine et phthalocyanine

A l'instar des ligands N₃ de type PyBox utilisés par le groupe de Bolm,⁷³ les structures combinant une zone de coordination plane et une portion chirale dérivée d'acides aminés ont retenu notre attention. D'une part, le groupe de Gade a développé une série de ligands N₃ pincer nommés « Boxmi » qui sont impliqués dans l'azidation stéréosélective de β-céto-esters et d'oxindoles.¹⁷⁹ Le complexe de fer (II) peut être préformé puis introduit dans le milieu réactionnel ou généré *in situ*. D'autre part, le groupe de Dai a conçu des simili-porphyrines N₄ avec une portion oxazoline chirale. Ces structures ont été utilisées comme ligands dans des réactions d'oxydation d'alcènes¹⁸⁰ et de thioéthers¹⁸¹ catalysée au manganèse (**Figure 39**).



ligands "Boxmi"
Gade



ligands simili-porphyrine
Dai

Figure 39. Structure des ligands développés par Gade et Dai

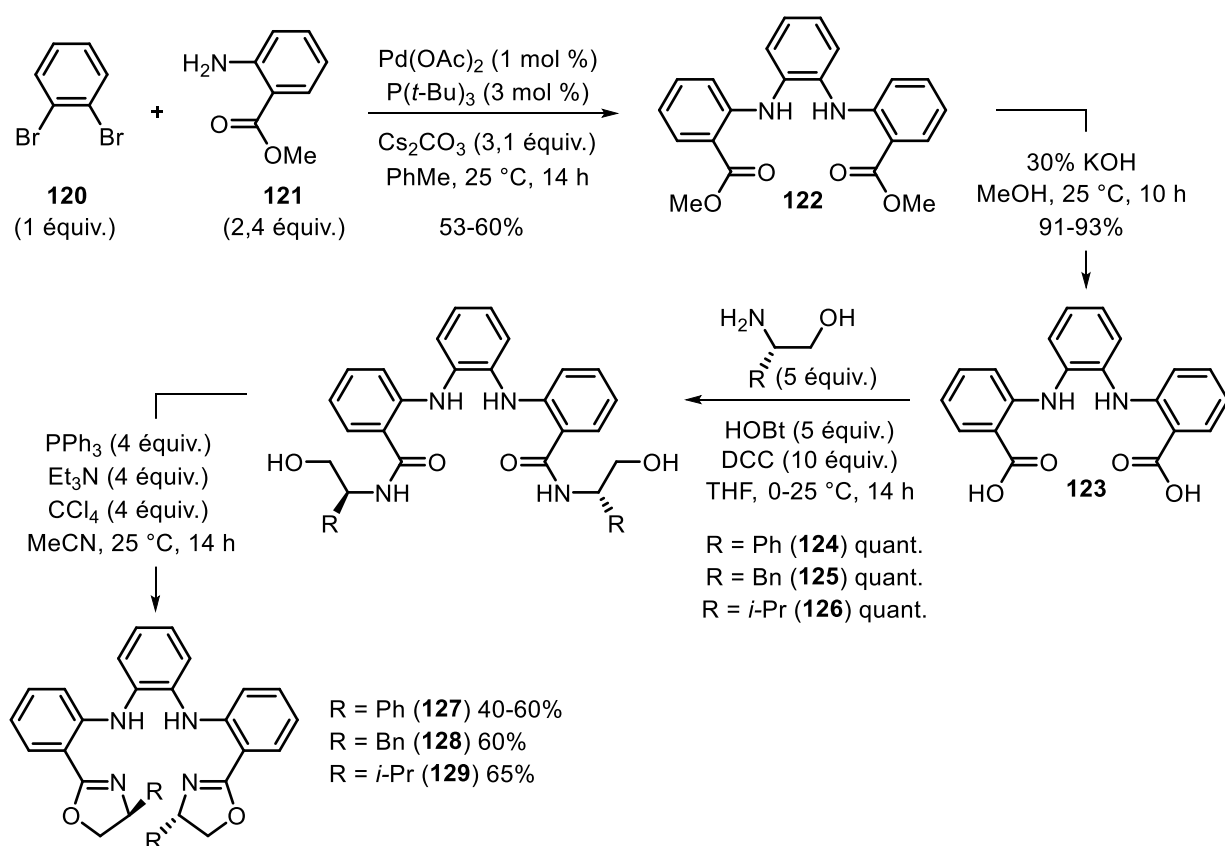
¹⁷⁹ Deng, Q. H.; Bleith, T.; Wadehohl, H.; Gade, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5356-5359

¹⁸⁰ Dai, W.; Li, J.; Li, G.; Yang, H.; Wang, L.; Gao, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4138-4141

¹⁸¹ Dai, W.; Li, J.; Chen, B.; Li, G.; Lv, Y.; Wang, L.; Gao, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5658-5661

Dans une étude préliminaire, nous avons décidé d'entreprendre la synthèse des ligands développés par Dai, afin de les utiliser dans un processus d'amination de thioéthers catalysé par les complexes de fer correspondants. La séquence synthétique est donnée au **Schéma 26**. Après le couplage du 1,2-dibromobenzène (**120**) avec le méthyl anthranilate (**121**) catalysé par un complexe de palladium, le di-ester (**122**) est saponifié. Le di-acide carboxylique (**123**) obtenu est ensuite engagé dans un couplage peptidique avec l'amino alcool désiré. La dernière étape consiste à former l'oxazoline par une réaction d'Appel intramoléculaire.

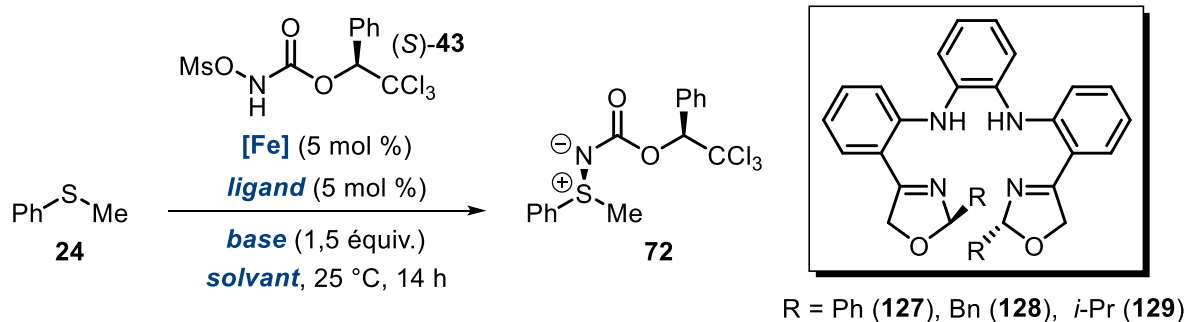
Schéma 26. Séquence réactionnelle illustrant la synthèse des ligands **127**, **128** et **129**



Les ligands **127** dérivé du L-phénylglycinol, **128** du L-phénylalaninol et **129** du D-valinol ont par la suite été utilisés pour former les complexes de fer correspondants, lesquels ont été évalués dans les processus d'amination. La première stratégie retenue a été la formation *in situ* du complexe métallique chiral, plus pratique pour le criblage de conditions réactionnelles. Différentes sources de fer (II) et (III) ont été étudiées. Le système réactionnel combinant le *N*-

mésyloxy-carbamate (*S*)-**43** comme réactif chiral d'amination électrophile et le carbonate de potassium comme base a été sélectionné comme point de départ pour le début des investigations. Aucune réaction n'est observée lorsque le carbonate de potassium est utilisé dans le dichlorométhane, et ce, quelle que soit la source de fer. Le *N*-mésyloxy-carbamate (*S*)-**43** est récupéré intégralement. La réaction fonctionne en présence de fer (III) mais la nécessité d'un solvant plus complexant (acétonitrile) et l'absence de sélectivité peuvent laisser croire que la catalyse s'effectue en l'absence du ligand chiral (entrée 4 et 5). Les sources de fer (II) assez dissociées (avec des perchlorates ou des triflates) semblent être nécessaires pour garantir une bonne association avec le ligand chiral. Ceci peut se vérifier avec l'apparition d'une légère diastéréosélectivité (entrées 8-10). La réactivité des complexes métalliques semble liée à la nature du ligand chiral engagé, **127** donnant les meilleurs résultats préliminaires (**Tableau 16**).

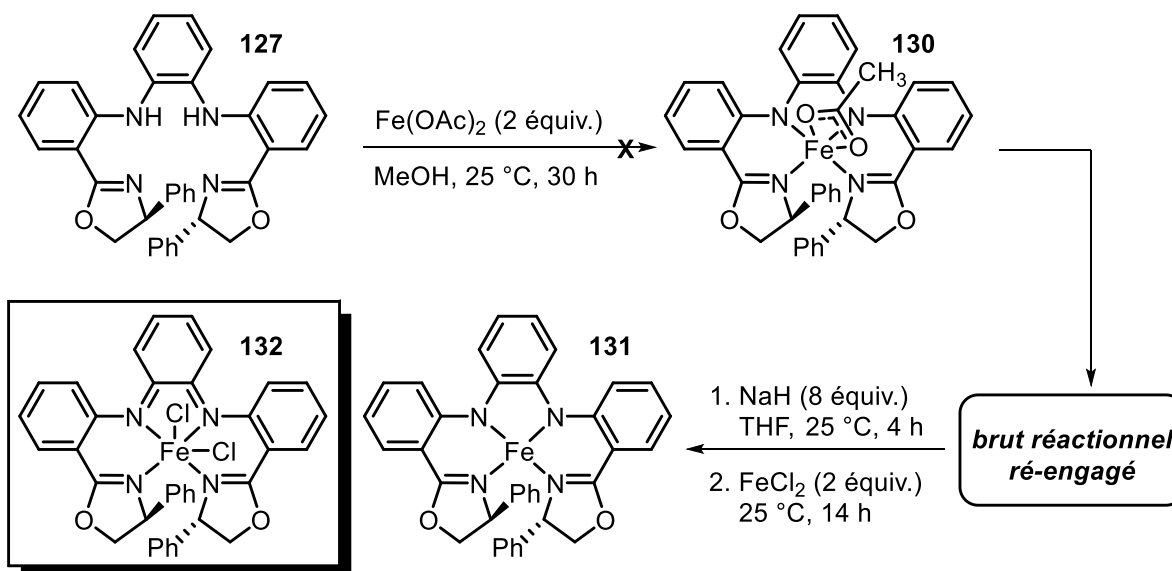
Tableau 16. Etude de la réactivité de complexes de fer formés *in situ* dans l'amination du thioanisole **24** par (*S*)-**43**



entrée	[Fe]	ligand	base	solvant	rendement (%)	dr
1	FeCl ₂ •H ₂ O	127	K ₂ CO ₃ sat.	CH ₂ Cl ₂	0	-
2	Fe(acac) ₂	127	K ₂ CO ₃ sat.	CH ₂ Cl ₂	0	-
3	Fe(acac) ₃	127	K ₂ CO ₃ sat.	CH ₂ Cl ₂	0	-
4	Fe(acac) ₃	127	K ₂ CO ₃ sat.	MeCN	34	50:50
5	Fe(acac) ₃	127	DBU	MeCN	40	50:50
6	Fe(OAc) ₂	127	K ₂ CO ₃ sat.	MeCN	0	-
7	Fe(ClO ₄) ₂ •H ₂ O	129	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	0	-
8	Fe(ClO ₄) ₂ •H ₂ O	127	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	26	60:40
9	Fe(OTf) ₂	127	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	40	55:45
10	Fe(OTf) ₂	128	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	30	55:45
11	Fe(OTf) ₂	129	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	10	50:50

Considérant la faible réactivité et sélectivité des complexes métalliques générés *in situ*, nous avons envisagé une approche différente dans laquelle le catalyseur serait préalablement synthétisé. Pour ce faire, nous nous sommes appuyés sur les procédures expérimentales décrites par Gade, dans la synthèse de ses catalyseurs à ligands N₃ « Boxmi ». ¹⁷⁹ Le ligand chiral **127** est mis à réagir avec de l'acétate de fer (II). Après 30 h de réaction, aucun changement de couleur devant témoigner de la complexation du fer avec le ligand pour former **130**, n'est observé. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est ré-engagé dans un autre protocole de synthèse. L'intermédiaire di-amidure est généré à partir de NaH introduit en excès et le déplacement des chlores du chlorure de fer (II) est attendu pour former le complexe **131** (Schéma 27).

Schéma 27. Séquence réactionnelle suivie lors de la formation du complexe de fer **132**



L'analyse par diffraction des rayons-X des cristaux noirs obtenus a révélé que le complexe formé n'était pas **131**, mais complexe de fer (II) **132** dans laquelle les atomes de chlore sont toujours présents sur l'atome de fer. L'étude de la structure rayons-X de **132** met en évidence que la portion di-aniline a été transformée en di-imine au cours du processus de synthèse. La mesure des longueurs de liaisons entre les azotes N3 et N4 avec les carbones contigus C9, C10, C15 et C16 vient appuyer cette observation. Les longueurs de liaisons N3-C9 et N4-C16 sont environ 1,42 Å, ce qui est dans l'ordre de grandeur caractéristique de liaisons simples N(sp²)-C(sp²). En revanche, les distances interatomiques N3-C10 et N4-C15 sont plus

courtes et d'environ 1,33 Å. Cette dernière valeur correspond davantage à une longueur de liaison double N(sp²)-C(sp²) (**Figure 40**).

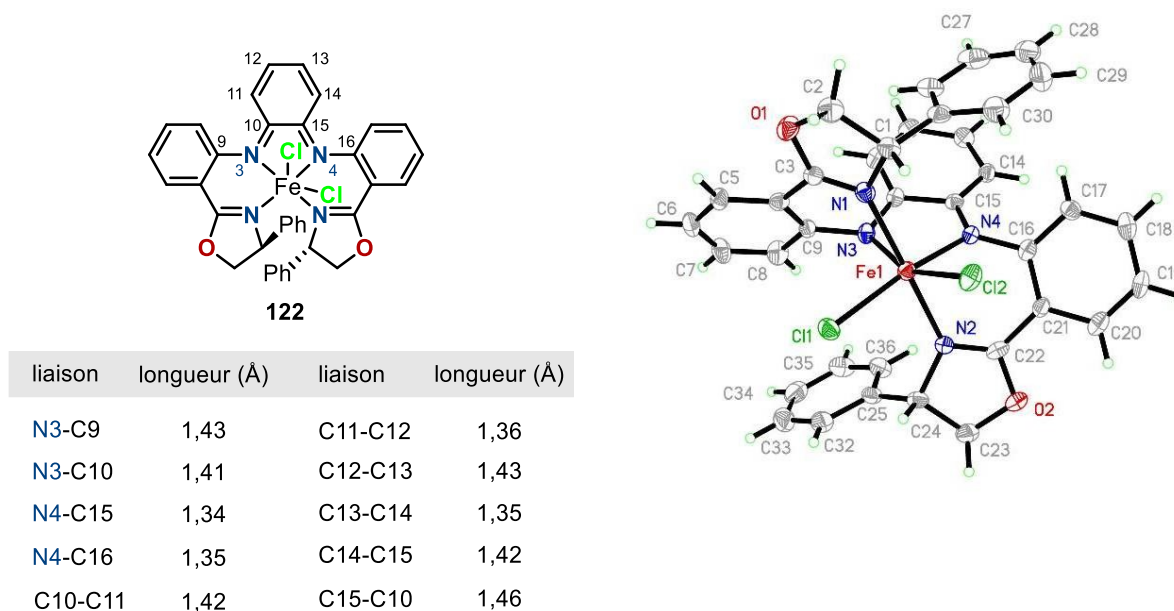


Figure 40. Structure rayons-X du catalyseur de fer **132** et longueurs de liaisons

La tendance est confirmée par l'étude de la longueur des liaisons C-C. Les liaisons C11-C12 et C13-C14 sont bien des liaisons C(sp²)-C(sp²) doubles et le cycle carboné qui les contiennent coïncide avec la structure d'un cyclohexadiène. L'isomérisation de di-aniline en di-imine a probablement pu s'opérer par oxydation du di-amidure (issu de la déprotonation par NaH) par le chlorure de fer (II). Chaque azote (N3 et N4) pouvant donner un électron au chlorure de fer (II), l'intermédiaire di-aniline di-radicalaire généré s'isomérisé pour donner les deux fonctions imines de **132**. Ce phénomène d'isomérisation a déjà été observé sur d'autres systèmes¹⁸² et avec d'autres sources métalliques.^{183,184}

L'activité catalytique de ce complexe, ainsi que de celui obtenu à partir du ligand **128** a été évaluée (**Tableau 17**). Une étude rapide des bases et solvant a révélé que seul le carbonate de potassium solide dans le dichlorométhane semble donner des résultats acceptables (entrées 3

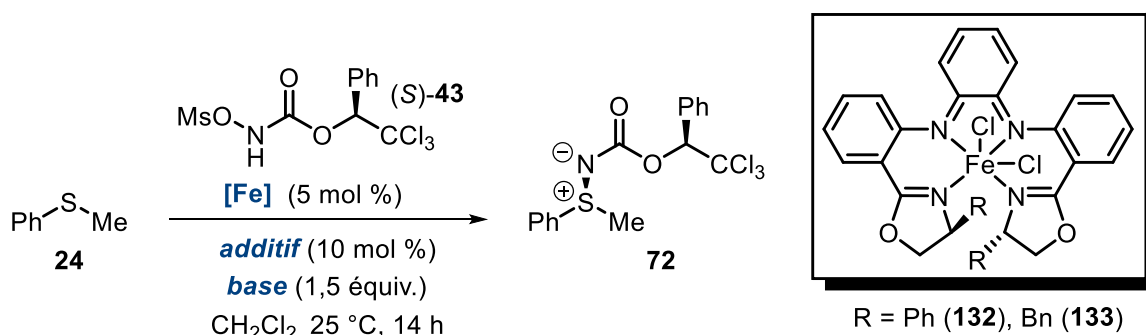
¹⁸² Zaghal, M. H.; Shatnawi, M. Y. *Org. Prep. Proc. Int.* **1989**, *21*, 364-366

¹⁸³ van der Meer, M.; Manck, S.; Sobottka, S.; Plebst, S.; Sarkar, B. *Organometallics* **2015**, *34*, 5393-5400

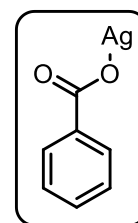
¹⁸⁴ Robinson, S.; Davies, E. S.; Lewis, W.; Blake, A. J.; Liddle, S. T. *Dalton Trans* **2014**, *43*, 4351-4360

et 4). Lorsqu'il est utilisé sous forme saturée, une chute notable du rendement et de la sélectivité est observée (entrée 1). La réaction est de plus contaminée par le sulfoxyde correspondant, une conséquence de la présence d'eau dans le milieu réactionnel. Il est probable qu'un intermédiaire Fe-oxo du complexe métallique ait pu oxyder le thioéther en solution.¹⁸⁵

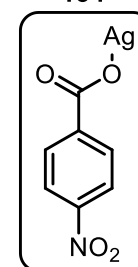
Tableau 17. Réactivité de complexes de fer préformés **132** et **133** dans l'amination du thioanisole **24** par (*S*)-**43**



entrée	[Fe]	base	additif	rendement (%)	dr
1	132	K ₂ CO ₃ sat.	-	47%	57:43
2 ^a	132	K ₂ CO ₃ sat.	-	33%	50:50
3	132	K ₂ CO ₃	-	68%	62:38
4	133	K ₂ CO ₃	-	72%	60:40
5	132	K ₂ CO ₃	AgBF ₄	60%	62:38
6	132	K ₂ CO ₃	AgPF ₆	52%	62:38
7	132	K ₂ CO ₃	AgSbF ₆	70%	60:40
8	132	K ₂ CO ₃	134	37%	60:40
9	132	K ₂ CO ₃	135	14%	60:40



134



135

^a Avec le *N*-métyloxycarbamate (*R*)-**43**

Afin de rendre le complexe métallique plus électrophile et potentiellement plus actif, des sels d'argent minéraux et organiques ont été utilisés comme additifs dans la réaction d'amination (entrées 5 à 9). Cette approche a été testée par le groupe de Gade dans des réactions

¹⁸⁵ Barbieri, A.; De Carlo Chimienti, R.; Del Giacco, T.; Di Stefano, S.; Lanzalunga, O.; Lapi, A.; Mazzonna, M.; Olivo, G.; Salamone, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2513-2520

énantiosélectives impliquant des complexes de fer (II) « Boxmi » préformés. Malheureusement, aucun résultat positif n'a pu être tiré de leur usage dans la réaction d'amination du thioanisole (24) (Tableau 17).

3.4.3 Amination de thioéthers catalysée par des pinceurs de nickel

Le nickel est un métal abordable considéré comme non précieux qui, à notre connaissance, n'a jamais été impliqué dans un processus catalytique d'amination impliquant des précurseurs de nitrènes. Les travaux préliminaires réalisés par Laura Mamani Laparra, une étudiante au doctorat dans notre groupe, dans le cadre d'une collaboration avec le groupe du Pr. Zargarian de l'Université de Montréal, ont montré que des complexes de nickel (II) pouvaient catalyser des processus d'amination de liaisons C-H impliquant des *N*-méthyloxycarbamates.¹⁸⁶ Les catalyseurs de nickel (II) développés par le groupe Zargarian sont des complexes métalliques de type pinceur di-alkylphosphinito,¹⁸⁷ dénommés « POCOP » pour l'enchaînement atomique, ou phosphine-amine¹⁸⁸ (« POCON ») dont l'atome de nickel est lié à un halogène (généralement Cl ou Br) (Figure 41).

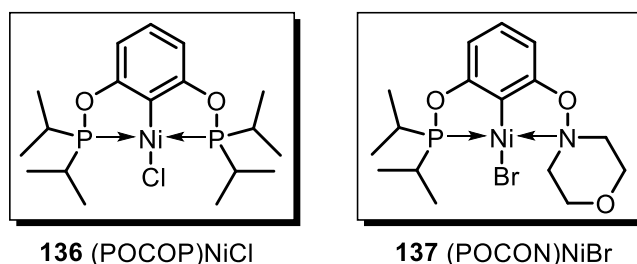


Figure 41. Structure des complexes de Ni (II) type pinceurs POCOP et POCON

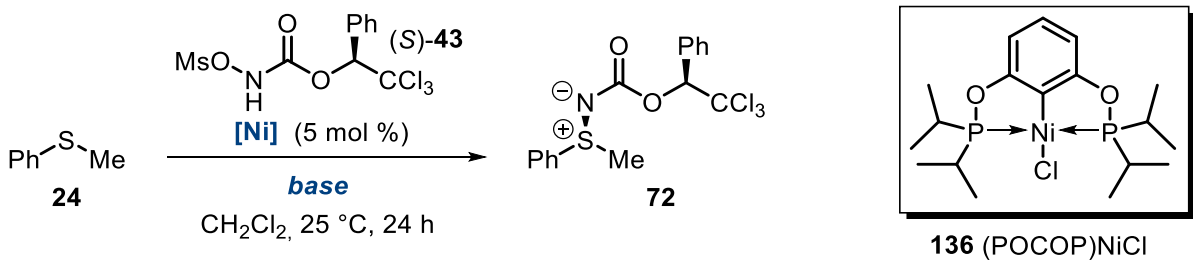
¹⁸⁶ Mamani Laparra, L. (2016) *Réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H à partir de N-méthyloxycarbamates catalysée par des complexes de rhodium et d'autres métaux de transition. Synthèse verte d'oxazolidinones* (Thèse de Doctorat), Université de Montréal

¹⁸⁷ Pandarus, V.; Zargarian, D. *Chem. Commun.* **2007**, 978-980

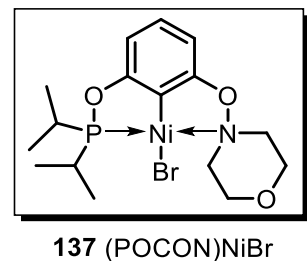
¹⁸⁸ Spasyuk, D. M.; Zargarian, D.; van der Est, A. *Organometallics* **2009**, 28, 6531-6540

Nous avons souhaité connaître la réactivité de ces complexes dans des processus d'amination de thioéthers. Ils ont été étudiés à travers le système de base, avec le *N*-métyloxycarbamate (*S*)-**43** comme réactif chiral d'amination électrophile (**Tableau 18**).

Tableau 18. Réactivité des pinceurs de nickel (II) **136** et **137** dans l'amination du thioanisole (**24**) par (*S*)-**43**



entrée	[Ni]	base (équiv.)	rendement (%)	dr
1	136	K_2CO_3 sat. (1,5)	0	-
2 ^a	136	K_2CO_3 (1,5)	17	50:50
3	136	Et_3N (1,5)	15	50:50
4	136	DBU (1,5)	26	50:50
5	137	K_2CO_3 (1,5)	36	50:50
6	137	K_2CO_3 (3)	68	50:50
7	137	Na_2CO_3 (3)	55	50:50
8	137	Li_2CO_3 (3)	23	50:50
9 ^a	137	DBU (1,5)	23	50:50



^a Réaction réalisée à 45 °C

Le criblage de bases organiques et minérales montre une fois de plus que le carbonate de potassium est la base optimale, en association avec (*S*)-**43**. Le DBU et la triéthylamine (entrées 3 et 4) sont les seules bases organiques à permettre une conversion, bien que faible. La présence d'eau nuit sensiblement à la réaction (entrée 1), c'est pourquoi les réactions ont été conduites sous argon par la suite. Le pinceur (POCON)NiBr **137** s'est montré supérieur à **136** en terme d'activité. Un large excès de base permet d'obtenir la sulfilimine **72** avec 68% de rendement isolé (entrée 6). Aucune diastéréosélectivité n'a été observée. Cette observation rejoint celles déjà effectuées sur d'autres systèmes (rhodium, fer) dans lesquels la chiralité

propre au *N*-métyloxy carbamate n'est pas suffisante pour induire un processus stéréosélectif. Par ailleurs, des sels d'argent ont été utilisés comme additifs, afin de former une espèce nickel cationique, potentiellement plus réactive. Cette approche s'est malheureusement révélée non concluante.

3.5 Conclusions et perspectives

Les résultats préliminaires obtenus ont permis d'identifier que des complexes de fer (II) pouvaient servir de catalyseurs dans des processus d'amination de thioéthers à partir du *N*-métyloxy carbamate (*S*)-**43**. De nouveaux complexes métalliques ont été synthétisés. Ils ont montré une activité catalytique intéressante, permettant la formation de la sulfilimine **72** avec 72% de rendement au maximum. La diastéréosélectivité obtenue, bien que faible, peut être améliorée par un travail sur les ligands chiraux. Une étude systématique doit être menée pour évaluer l'effet des groupes projecteurs de chiralité, qu'ils soient aromatiques ou aliphatiques. D'autres structures de ligands chiraux de type N₃ tels que les « Boxmi » développés par Gade,¹⁷⁹ devront être étudiés.

En ce qui a trait au nickel, l'activité catalytique des pinceurs de nickel (II) dans le processus d'amination du thioanisole à partir du *N*-métyloxy carbamate (*S*)-**43** a pu être observée. Des résultats préliminaires prometteurs ont été obtenus : la sulfilimine **72** a été produite avec près de 70% de rendement isolé. Bien que notre objectif premier soit le développement de méthodologies stéréosélectives, une preuve de concept sur l'utilisation de complexes de nickel (II) dans les réactions d'amination de thioéthers a été apportée. La conception de pinceurs chiraux constitue logiquement l'étape suivante dans le développement de cette réaction.

CHAPITRE 4

Etude mécanistique de la réaction d'amination de thioéthers diastéréosélective

Les travaux présentés au chapitre 3 ont mis en évidence que le *N*-méthyloxycarbamate **43** pouvait être un excellent réactif d'amination de thioéthers. Les conditions réactionnelles possèdent quelques points de similitudes (nature du catalyseur de rhodium, base) avec celles développées pour l'amination de liaisons C-H et l'aziridination. Néanmoins, plusieurs différences fondamentales ont pu être constatées entre ces systèmes.

A travers le développement de notre méthodologie d'amination, nous avons pu identifier que la combinaison de dimères de rhodium (II) *N*-1,8-naphtaloyl-*tert*-leucinate à certains additifs avait un effet déterminant sur la réaction. Des ligands donneurs tels que le DMAP (**76**) associés à des sels de bispyridinium (**82** ou **86**) permettent de produire des sulfilimines énanti-enrichies avec d'excellents rendements et sélectivités. Toutefois, le rôle précis de ces additifs, pris séparément ou en association, reste flou. L'optimisation des conditions réactionnelles nous a permis de dégager quelques indices. Le DMAP (**76**) semble influencer sur la réactivité tandis que les sels de bispyridinium ont un effet conséquent sur la sélectivité de la réaction. Ces observations nous ont conduits à réaliser une étude mécanistique plus poussée sur le processus d'amination de thioéthers par le *N*-méthyloxycarbamate (*S*)-**43**. L'enjeu ici est également d'obtenir davantage d'indications sur le mode de réactivité des *N*-sulfonyloxycarbamates lorsque ces précurseurs de nitrènes sont impliqués dans des processus catalytiques.

4.1 Dichotomie entre l'amination de thioéthers et les réactions d'insertion dans des liaisons C-H et d'aziridination

Alors que les réactions stéréosélectives d'amination des liaisons C-H et de thioéthers utilisent le même *N*-métyloxy-carbamate chiral **43** et un dimère de rhodium (II) très similaire, des différences notables existent pourtant entre ces deux réactions. La première de ces différences concerne le cas de correspondance « match » qui diffère selon le type de réaction étudiée. Notre étude de double stéréodifférenciation a permis de conclure que c'est l'énantiomère (*S*) du *N*-métyloxy-carbamate **43**, en combinaison avec le Rh₂[(*S*)-nttl]₄ (**46**) qui donne l'association optimale. En revanche, c'est l'énantiomère (*R*) de **43** qui donne le cas de correspondance dans les réactions d'amination de liaisons C-H et d'aziridination, catalysées par le même énantiomère du dimère de rhodium (II) (**Figure 42**).^{103,104}

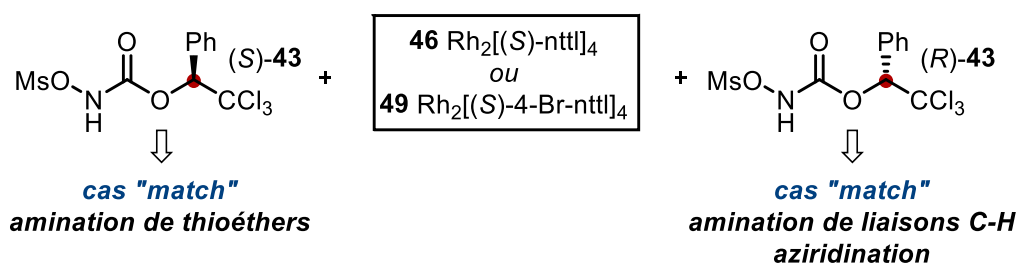
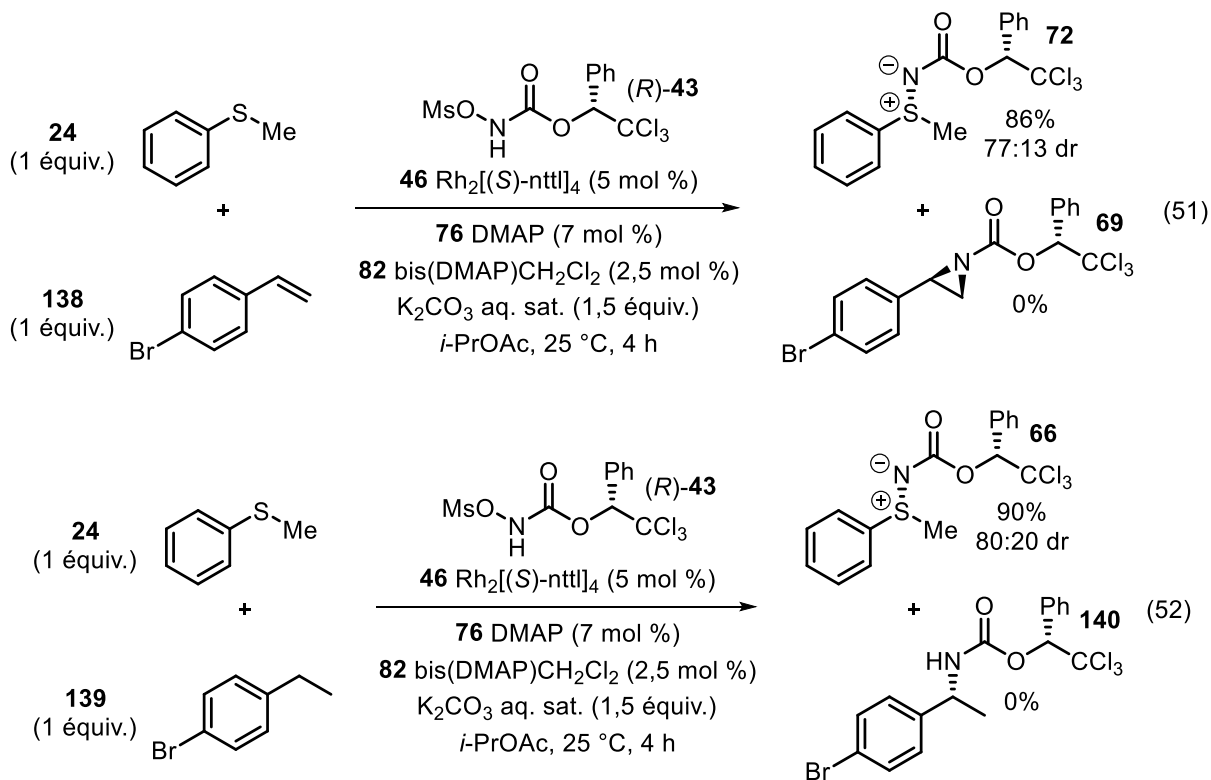


Figure 42. Cas « match » dans les réactions d'amination à partir du *N*-métyloxy-carbamate **39**

Par ailleurs, le processus d'amination de thioéthers apparaît être beaucoup plus rapide que celui des liaisons C-H. Afin d'étudier ce phénomène, plusieurs expériences de compétition ont été réalisées dans lesquelles les processus d'amination de liaison C-H et d'aziridination ont été favorisés. En effet, l'énantiomère (*R*) de **43**, donnant le cas « match » pour ces deux dernières transformations, et le cas « mismatch » pour l'amination de thioéthers, a été utilisé. Après 4 heures de réaction, seule la sulfilimine **72** a pu être isolé. La sélectivité de la réaction correspond à celle obtenue dans le cas mismatch. Aucune trace d'amine **140** ou d'aziridine **69** n'a été détectée (Équations **51** et **52**). Ces expériences démontrent que le processus d'amination de thioéthers est nettement plus rapide que ceux d'amination de liaisons C-H ou d'aziridination. La cinétique de la réaction d'amination de thioéthers à partir du *N*-métyloxy-carbamate (*S*)-**43** est

également plus rapide que l'ensemble des processus d'amination stéréosélectifs rapportés jusqu'à présent. Ces derniers, impliquant d'autres précurseurs de nitrènes tels que des imino-iodinanes ou des azotures nécessitent des temps de réaction prolongés (de 16 à 24 h).^{72,73,75}

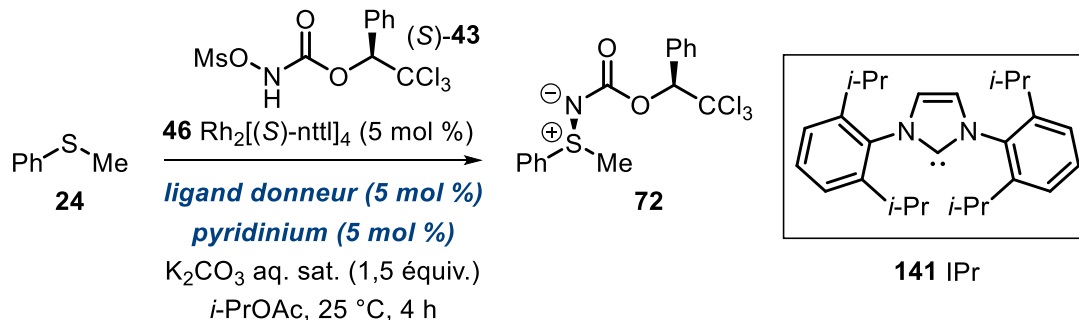


4.2 Rôle crucial des ligands donneurs sur la réactivité

Tel que nous avons pu l'observer au chapitre 3, les bases de Lewis introduites en quantités catalytiques ont un effet positif sur la diastéréosélectivité. Cependant, lorsque leur pouvoir complexant est trop important, ces ligands donneurs peuvent avoir un effet délétère sur le rendement de la réaction (entrées 3, 5 et 6 du **Tableau 19**). Cette donnée est à rapprocher des résultats de Jessop qui avait observé un net ralentissement du processus réactionnel, lorsqu'un ligand trop complexant tel que la triphénylphosphine (**78**) était utilisée dans un processus de cyclopropanation catalysé par un dimère de rhodium (II) carboxylate.¹⁷⁰ L'effet négatif modéré du NHC (*N*-Heterocyclic Carbene) libre IPr **141**, pourtant très σ -donneur, vient probablement

de l'encombrement des groupes isopropyles qui limite sa complexation en position apicale du catalyseur de rhodium **43**. Une hypothèse avancée par le groupe Charette pour expliquer ce phénomène de baisse de réactivité est que la complexation de la base de Lewis sur le dimère de rhodium (II) aboutit à la formation d'une espèce catalytique moins réactive et donc plus sélective. L'incorporation des sels de bispyridinium **82** et **86** à la réaction améliore significativement la réactivité et la sélectivité, ainsi que nous l'avons observé dans le chapitre 3. Quelle que soit la nature du ligand donneur, l'association avec le bispyridinium est productive et **72** est produite avec un excellent rendement et une diastéréosélectivité de 95:5 en moyenne (entrées 7 à 10, **Tableau 19**). La triphénylphosphine (**78**) fait néanmoins office d'exception.

Tableau 19. Les ligands donneurs dans le processus d'amination du thioanisole



entrée	ligand donneur	pyridinium	rendement (%)	dr
1	-	-	85	75:25
2	76 DMAP	-	86	85:15
3	76 DMAP ^a	-	52	80:20
4	81 NMI	-	85	81:19
5	141 IPr	-	69	72:58
6	78 PPh ₃	-	41	76:24
7	76 DMAP ^a	82 bis(DMAP)CH ₂ Cl ₂ ^b	87	95:5
8	76 DMAP ^a	86 Me-viologen(PF ₆) ₂	85	94:6
9	81 NMI	86 Me-viologen(PF ₆) ₂	92	96:4
10	141 IPr	86 Me-viologen(PF ₆) ₂	92	95:5
11	78 PPh ₃	86 Me-viologen(PF ₆) ₂	56	73:27

^a 7 mol % ^b 2,5 mol %

4.2.1 Etudes spectrophotométriques

Les positions apicales (ou axiales) du dimère de rhodium (II) constituent les deux sites réactifs électrophiles du catalyseur. Elles sont généralement occupées par des ligands labiles (telles que des molécules de solvant) qui se déplacent au cours de la réaction. Les bases de Lewis se lient plus ou moins fortement aux sites apicaux dépendamment de leur capacité complexante. Dans le cas de ligands σ -donneurs tels que les NHC, cette coordination peut même devenir irréversible et modifier drastiquement le comportement des dimères de rhodium (II).¹⁸⁹ Un fait expérimental témoignant de la complexation des ligands donneurs sur le catalyseur de rhodium est le changement de coloration observé (**Figure 43**).

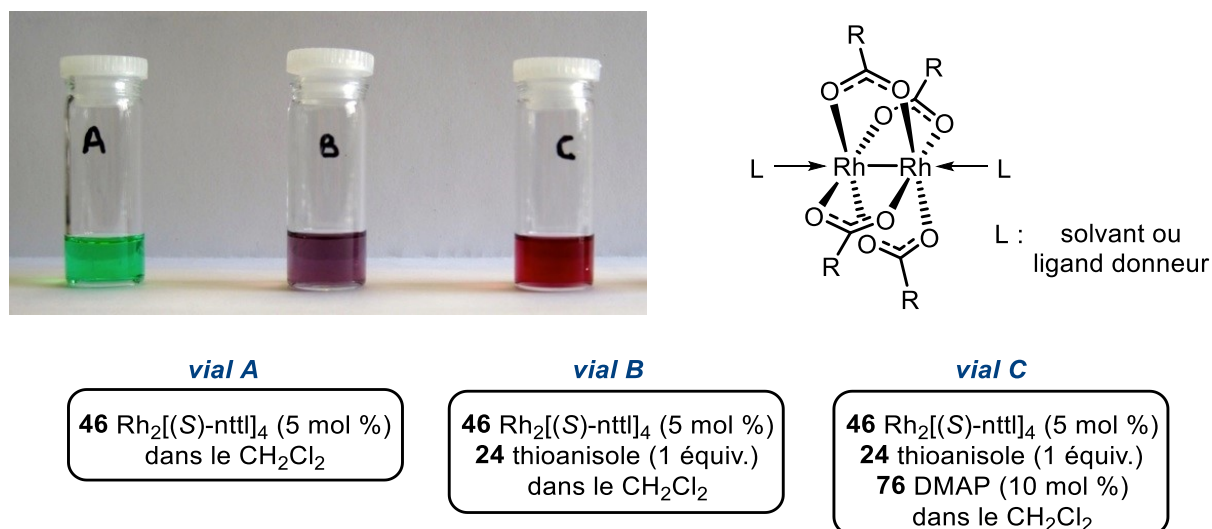


Figure 43. Couleur des solutions de catalyseur **46** dans le dichlorométhane, en présence des différentes espèces complexantes du milieu réactionnel

Les dimères de rhodium (II) sont en général verts lorsqu'ils sont dissous dans des solvants faiblement complexants tel que le dichlorométhane (vial A). L'ajout du thioanisole au complexe $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**) change la couleur de la solution pour donner une teinte violette (vial B). Lorsque le DMAP est ajouté au complexe thioanisole- $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$, il fait basculer la couleur dans le rouge vif (vial C). L'ensemble de ces observations suggère la complexation plus

¹⁸⁹ Pour une revue sur la réactivité de la position apicale des dimères de rhodium (II) achiraux, voir : Trindade, A. F.; Coelho, J. A. S.; Afonso, C. A. M.; Veiros, L. F.; Gois, P. M. P. *ACS Catal.* **2012**, 2, 370-383

ou moins forte des différentes espèces présentes dans le milieu réactionnel. Une série d'analyses UV-Vis a été conduite pour valider ces observations expérimentales (**Figure 44**).

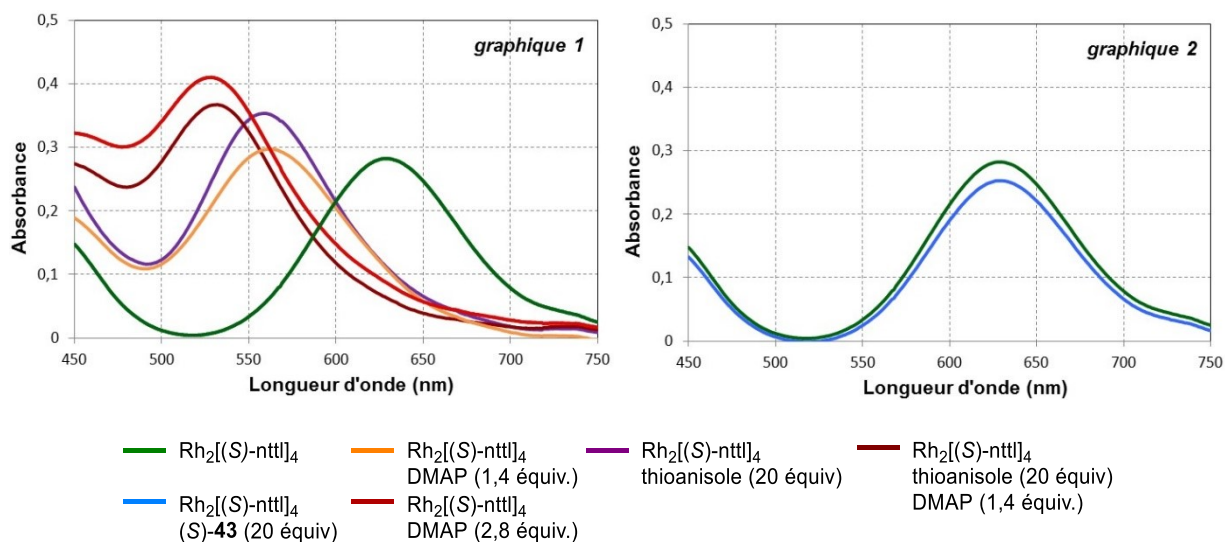


Figure 44. Spectres UV-Vis du dimère de rhodium **46** dans l'acétate d'isopropyle avec les différentes espèces présentes dans le milieu réactionnel

Une solution de $Rh_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**) dans l'acétate d'isopropyle possède une longueur d'onde d'absorption maximale (λ_{max}) de 630 nm. L'addition d'un excès de thioanisole (**24**) produit un effet hypsochrome (variation du maximum d'absorption vers de plus petites longueurs d'ondes), en déplaçant λ_{max} à 560 nm (graphique 1, **Figure 44**). Il s'accompagne également d'un effet hyperchrome (valeur de l'absorbance plus élevée) qui traduit une augmentation de la valeur du coefficient d'extinction molaire ϵ . La coordination du thioanisole sur le dimère de rhodium (II) modifie le niveau énergétique du complexe métallique (λ_{max} plus petite) et favorise par la même occasion la probabilité de transition électronique via la mise en jeu du doublet libre du soufre (ϵ plus grand). Une λ_{max} similaire est obtenue lorsque 1,4 équivalent de DMAP (**76**) est introduit dans la solution de $Rh_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**). En revanche, l'addition de 2,8 équivalents de DMAP (**76**) provoque un effet hypso- et hyperchrome supplémentaire, en déplaçant λ_{max} à 530 nm (graphique 1). Ces dernières observations suggèrent que le DMAP (**76**) peut former deux types de complexes avec le dimère de rhodium (II). Dans le cas où il est introduit à la hauteur d'1,4 équivalent, une seule position apicale du dimère est occupée et un complexe 1:1 DMAP-Rh est formé. Lorsque le DMAP (**76**) est introduit en excès (2,8 équiv.), la complexation des deux positions apicales est favorisée et un complexe 2:1 avec

le dimère de rhodium (II) est probablement obtenu. Ce dernier complexe est plus riche en électrons (effet hypsochrome), ce qui augmente la probabilité de transition électronique (effet hyperchrome). La similitude des λ_{\max} (à 560 nm) des solutions de $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**) en présence d'un excès de thioanisole d'un côté, et de 1,4 équivalent de DMAP de l'autre, suggère que le thioanisole (**24**) ne forme qu'un complexe 1:1 avec le dimère de rhodium (II). Par ailleurs, lorsqu'on réalise une solution de $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**) combinant un excès de thioanisole (**24**) et 1,4 équivalent de DMAP (**76**), la valeur de λ_{\max} (530 nm) est la même que celle obtenue avec le complexe 2:1 DMAP-Rhodium. Ce résultat permet de supposer qu'un complexe thioanisole-Rh-DMAP s'est formé. Il est à noter que l'ajout d'un large excès du *N*-méthyloxycarbamate (*S*)-**43** à une solution de $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**) n'a aucune influence sur la valeur de λ_{\max} du complexe métallique (graphique 2, **Figure 44**). Ceci suggère que (*S*)-**43** sous sa forme neutre n'est pas assez basique (au sens de Lewis) pour se coordiner au dimère de rhodium (II). Cette coordination est cependant nécessaire pour générer l'espèce nitrène réactive.¹⁰⁸ Cet élément sera discuté plus en détails dans la suite de ce chapitre.

Deux sites de coordination sont accessibles pour les ligands donneurs. Dans le cas de catalyseurs chiraux, ces deux sites ne sont pas équivalents. La symétrie C_4 ou « all-up » confère aux deux faces α et β deux environnements stériques différents: d'un côté le déploiement des groupes bloquants naphtaloyles sous forme de « couronne chirale » qui crée une cavité autour de la position apicale de la face α . D'un autre côté, l'agencement des groupes *tert*-butyles qui génère un encombrement stérique très proche de la position apicale β (**Figure 45**).

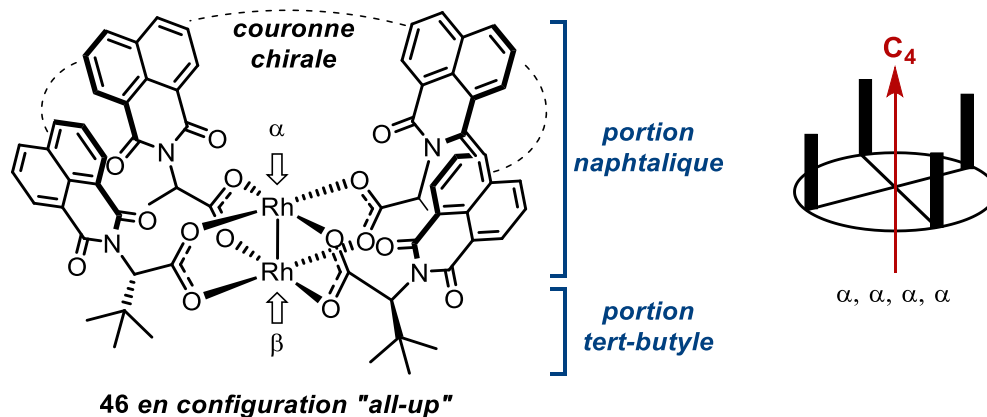


Figure 45. Les deux positions apicales non équivalentes du complexe de rhodium (II) **46**

Afin de prouver que la coordination des ligands donneurs (tel que le DMAP) en position apicale pouvait avoir un impact sur la conformation du complexe métallique, nous avons cherché à obtenir une structure rayons-X du complexe DMAP-Rh₂[(S)-nttl]₄ (**46**). Alors qu'un mélange 1:1 de **46** et de DMAP (**76**) n'a donné aucun résultat, un mélange 1:2 a permis la collecte de petits cristaux prismatiques rouges. L'analyse de ces cristaux par diffraction des rayons-X révèle qu'une molécule de DMAP (**76**) est coordonnée sur chaque position apicale du dimère de rhodium. C'est donc un complexe (DMAP)₂·Rh₂[(S)-nttl]₄ (**142**) qui est obtenu. Il est intéressant de constater que la coordination du DMAP (**76**) ne modifie pas la conformation (α, α, α, α) du dimère de rhodium et que la couronne chirale est conservée (**Figure 46**).

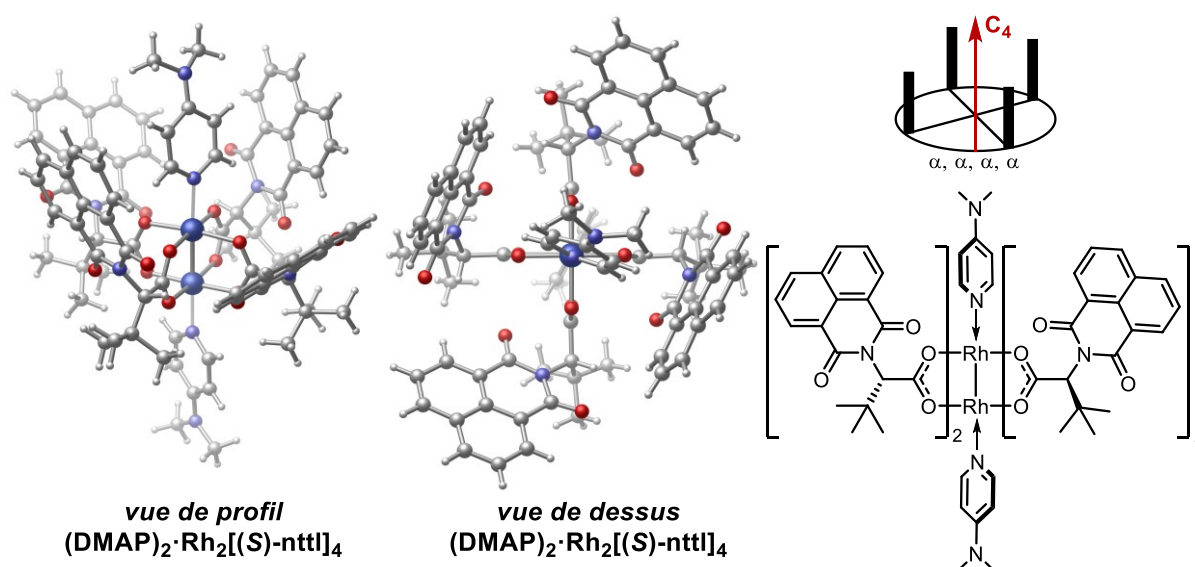


Figure 46. Structure rayons-X du complexe (DMAP)₂·Rh₂[(S)-nttl]₄ (**142**)

Lorsque l'on compare la structure rayons-X du Rh₂[(S)-nttl]₄ (**46**) avec une molécule d'acétate d'éthyle en positions apicales et celle du complexe (DMAP)₂·Rh₂[(S)-nttl]₄ (**142**), un certain nombre de dissemblances structurales significatives peuvent être observées. La mesure de la distance interatomique entre les deux Rh dans les deux complexes montre une légère elongation de la liaison Rh-Rh, sous l'effet de la complexation des deux atomes de Rh par le DMAP (**76**). La coordination des bases de Lewis augmente la densité électronique de chaque atome de Rh, provoquant une légère répulsion interatomique. Par ailleurs, on peut noter que l'angle θ défini par N-C-COOH de la *tert*-leucine varie entre les deux structures **46** et **142** (**Figure 47**). Evalué à 109 ° dans le complexe Rh₂[(S)-nttl]₄ (**46**), il est constant sur l'ensemble

des quatre ligands. Pour le complexe $(\text{DMAP})_2\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**142**) en revanche, deux valeurs différentes de θ ont été mesurées et correspondent à deux ligands qui se font face. Alors que θ_1 ($\sim 110^\circ$) est équivalent à l'angle mesuré dans la structure **46**, la valeur de θ_2 ($\sim 105^\circ$) est plus petite. Ceci témoigne du repliement de deux groupes bloquants naphthaloyles qui se rapprochent du DMAP (**76**) complexé en position apicale de la face α .

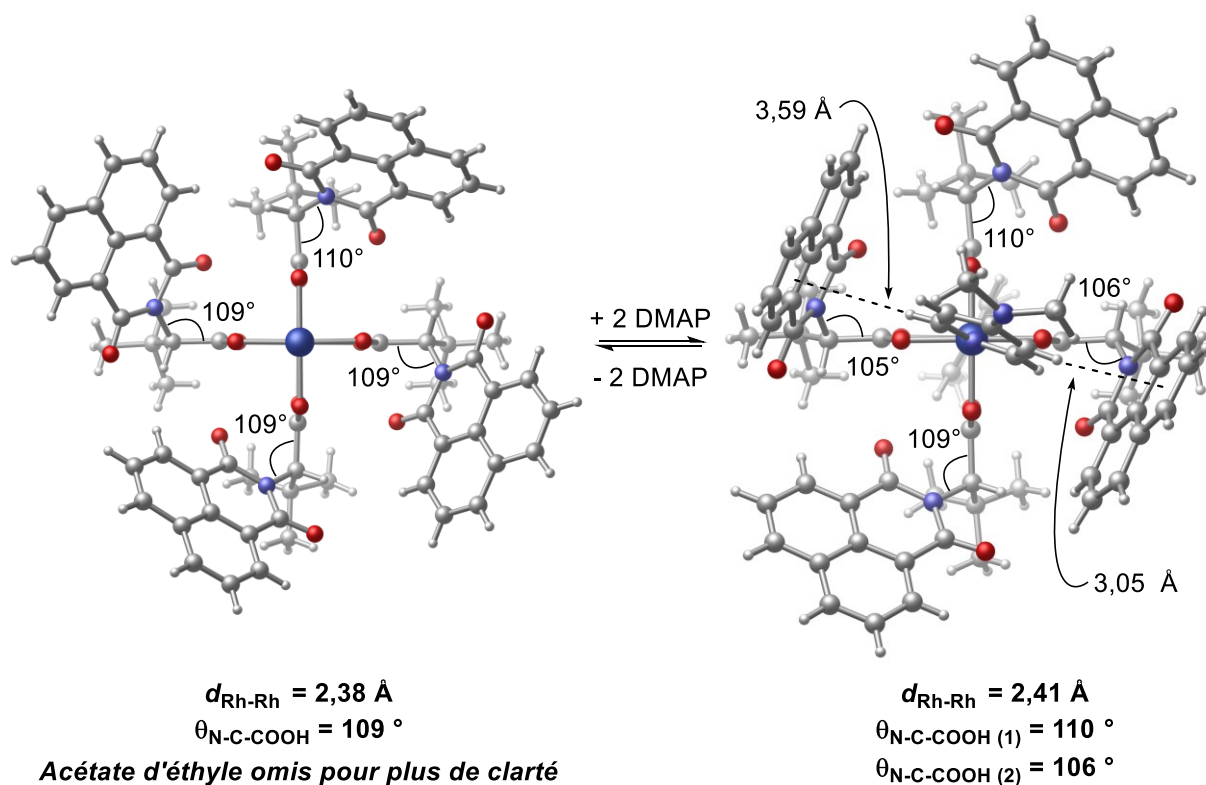


Figure 47. Analyse des structures rayons-X des complexes métalliques **46** et **142**

Ce repliement des deux groupements naphthaloyles vis-à-vis l'un de l'autre peut s'expliquer de deux manières différentes: il peut être dû à des interactions de Van der Waals de type CH- π entre les cycles aromatiques du naphthaloyle et les hydrogènes hétéroaromatiques du DMAP (**76**) complexé sur la face α du catalyseur. La mesure des distances interatomiques entre les hydrogènes 1 et 2 du DMAP (**76**) et les centroïdes des cycles aromatiques des naphthaloyles qui leur font directement face donne des valeurs (3,05 et 3,59 Å) compatibles avec l'existence

de ce type d'interaction^{164,190} (**Figure 48**). D'un autre côté, la complexation du DMAP (**76**) sur la position apicale de la face β du catalyseur peut produire une répulsion stérique avec les groupements *tert*-butyles très encombrants. Cette répulsion a pour effet d'élargir la cavité achirale de la face β et par conséquent de modifier l'angle θ .

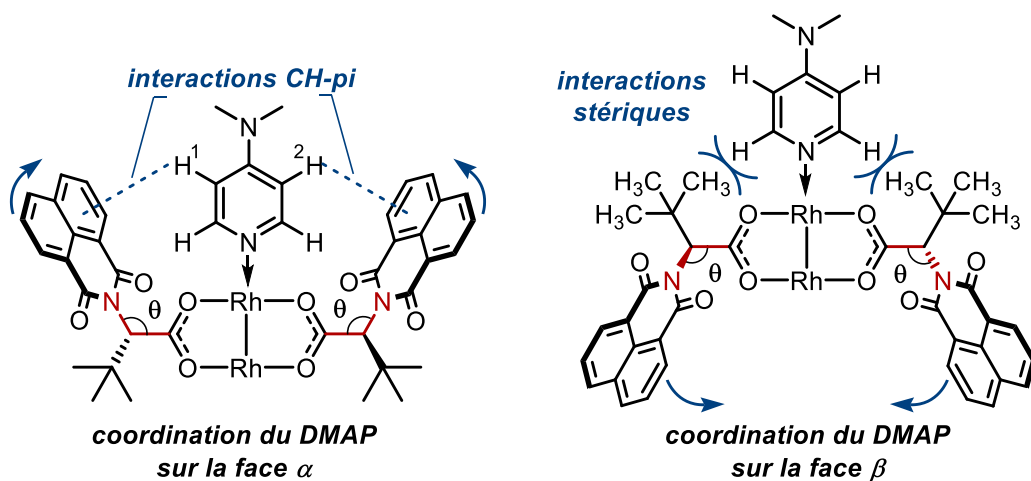


Figure 48. Explications du repliement des groupements bloquants naphthaloyles dans la structure du complexe (DMAP)·Rh₂[(*S*)-nttl]₄

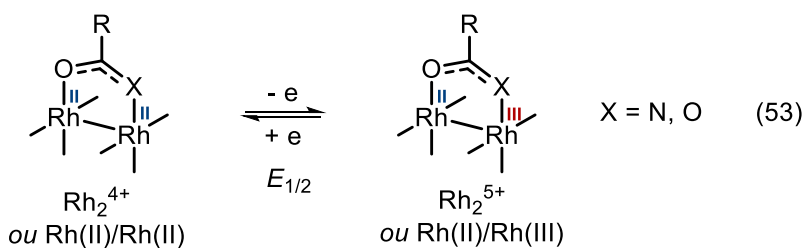
Ces observations structurales permettent de conclure que la coordination du DMAP (**76**) sur les deux positions apicales du dimère de rhodium (II) (**46**) modifie la conformation spatiale du complexe métallique. Bien que la symétrie-*C*₄ et la conformation « all-up » soit conservée à l'état solide, une distorsion de la couronne chirale a été constatée par le repliement des groupes bloquants naphthaloyles. Au vu de l'influence positive du DMAP sur la diastéréosélectivité de la réaction d'amination de thioéthers, la géométrie du complexe DMAP-Rh₂[(*S*)-nttl]₄ rend le processus de stéréodiscrimination plus sélectif. La possibilité d'occuper les deux positions apicales simultanément peut expliquer la baisse des rendements constatés lors de l'usage de bases de Lewis complexantes (**Tableau 19**). Ces ligands labiles peuvent entrer en compétition avec le précurseur de nitrène en occupant le site réactionnel du dimère de rhodium. Par ailleurs

¹⁹⁰ Suezawa, H.; Yoshida, T.; Umezawa, Y.; Tsuboyama, S.; Nishio, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2002, 3148-3155

l'élongation de la liaison Rh-Rh peut également s'interpréter électroniquement car la charge sur chaque atome de rhodium est plus importante. Ceci diminue le caractère acide de Lewis du complexe métallique. L'ensemble de ces éléments électroniques et stériques ralentissent le processus catalytique.

4.2.2 Etudes électrochimiques

Nous avons poursuivi l'étude des propriétés électroniques du dimère de rhodium (II) $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**) lorsque ce dernier est en présence de ligands donneurs. Pour ce faire, nous avons effectué une série d'analyses voltampérométriques. Ces analyses ont été réalisées en collaboration avec Johan Bartholoméüs. La voltampérométrie cyclique est une technique de mesure électrochimique qui se base sur la variation contrôlée du potentiel électrique auquel est soumis un échantillon. Le diagramme intensité-potentiel obtenu permet alors d'étudier les propriétés redox de composés chimiques à l'interface de l'électrode en solution. La détermination du potentiel de demi-vague $E_{1/2}$ (qui est une grandeur caractéristique de l'espèce électro-active étudiée) traduit la capacité d'oxydation (ou de réduction) d'un composé. Dans le cas présent, l'espèce électro-active étudiée étant un dimère de rhodium (II), le potentiel de demi-vague $E_{1/2}$ représente le couple redox $\text{Rh}_2^{4+}/\text{Rh}_2^{5+}$, c'est-à-dire le passage d'une espèce Rh(II)/Rh(II) à une espèce Rh(II)/Rh(III) et inversement (**Équation 53**).



La nature du ligand pontant du dimère de rhodium (II) a un effet important sur les propriétés électroniques du complexe métallique. En effet, il a été observé que les dimères de rhodium (II) carboxamidates ont des potentiels d'oxydo-réduction de demi-vague plus petits que leurs homologues carboxylates.¹⁹¹ Ceci se traduit par le fait que les dimères de rhodium (II)

¹⁹¹ Catino, A. J.; Nichols, J. M.; Forslund, R. E.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2787-2790

carboxamidates sont plus faciles à oxyder (le complexe métallique est moins électrophile). Le catalyseur optimal pour l'amination de thioéthers étant le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**), nous avons souhaité déterminer son potentiel redox $E_{1/2}$ afin de le situer par rapport à d'autres dimères de rhodium (II) aminocarboxylates chiraux. La **Figure 49** montre le diagramme voltampérométrique de différents dimères de rhodium (II) aminocarboxylates et d'un dimère de rhodium (II) dérivé d'une valérolactame chirale $\text{Rh}_2[(S)\text{-nap}]_4$ (**143**) à titre de comparaison. Nous pouvons observer que le complexe de rhodium carboxamidate $\text{Rh}_2[(S)\text{-nap}]_4$ (**143**) s'oxyde de manière quasi-réversible : le premier pic fait état de l'oxydation $\text{Rh}_2^{4+} \rightarrow \text{Rh}_2^{5+}$ et le second de la réduction $\text{Rh}_2^{5+} \rightarrow \text{Rh}_2^{4+}$ du complexe métallique.

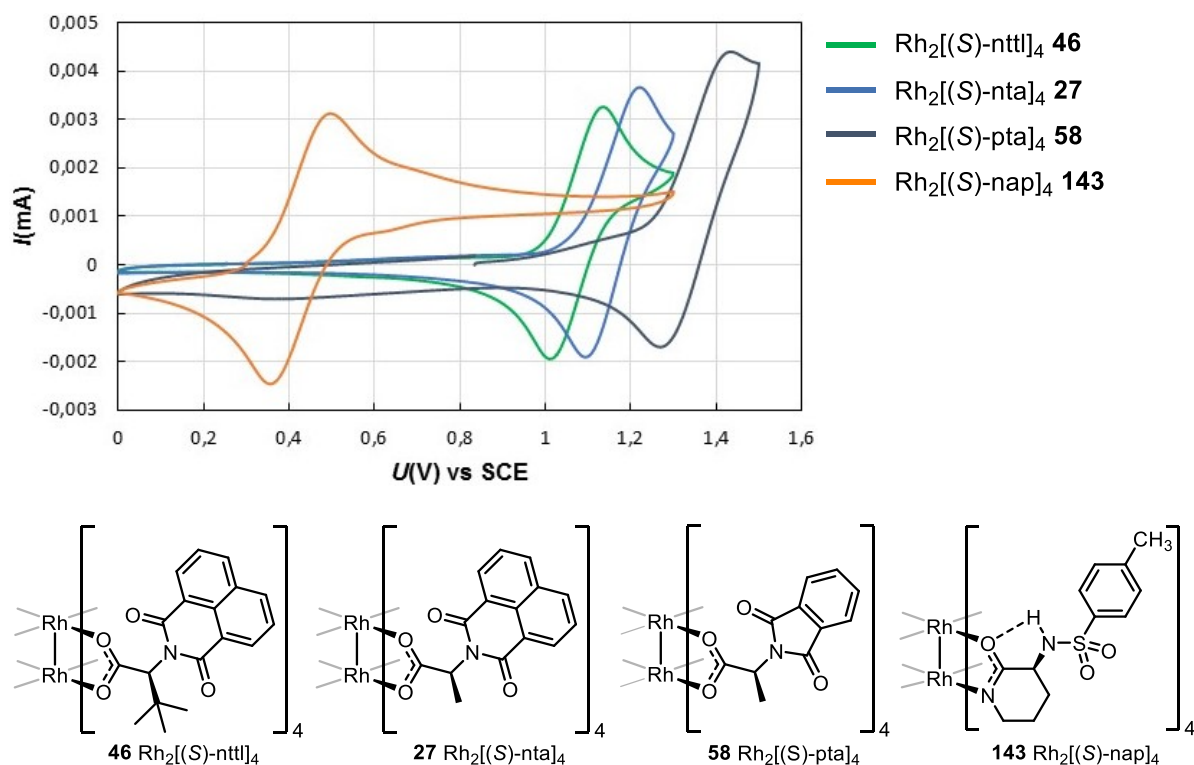
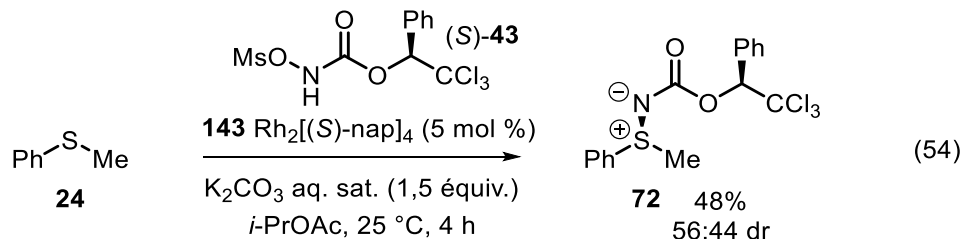


Figure 49. Voltampérométrie cyclique de différents dimères de rhodium (II) chiraux

L'oxydation de **143** s'effectue plus facilement ($E_{1/2} = 435$ mV) que les dimères de rhodium (II) aminocarboxylates. Cette observation rejoint les constatations effectuées sur les dimères de rhodium (II) achiraux. Fonctionnel dans les processus d'amination de liaisons C-H à partir d'iminoiodinanes,¹⁹² ce catalyseur ne donne qu'une faible réactivité lorsqu'il est utilisé

¹⁹² Zalatan, D. N.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220-9221

dans la réaction d'amination du thioanisole avec (*S*)-**43** (Équation 54). Il n'est probablement pas assez électrophile pour former une espèce nitrène suffisamment réactive avec le *N*-méthyloxycarbamate.



Dans les dimères de rhodium (II) *N*-1,8-naphtaloylaminocarboxylates, la nature de l'acide aminé semble faire varier le potentiel de demi-vague : un léger écart est constaté entre le $\text{Rh}_2[(\text{S})\text{-nttl}]_4$ (**46**) dérivé de la *tert*-leucine ($E_{1/2} = 1070$ mV) et le $\text{Rh}_2[(\text{S})\text{-nta}]_4$ (**27**) dérivé de l'alanine ($E_{1/2} = 1325$ mV). Le dimère de rhodium (II) phthaloylalaninate **58** est quant à lui le complexe le plus électrophile, avec un potentiel $E_{1/2}$ de 1342 mV. De plus, nous avons souhaité quantifier l'effet de la présence d'un halogène en position 4 du noyau naphtalique sur le potentiel de demi-vague du complexe métallique. Avec des $E_{1/2}$ de 1113 mV pour le $\text{Rh}_2[(\text{S})\text{-4-Cl-nttl}]_4$ (**62**) et de 1142 mV pour le $\text{Rh}_2[(\text{S})\text{-4-Br-nttl}]_4$ (**49**), la présence de l'halogène rend le complexe métallique légèrement plus électrophile. La différence avec $\text{Rh}_2[(\text{S})\text{-nttl}]_4$ (**46**) n'est cependant pas excessivement marquée (Figure 50).

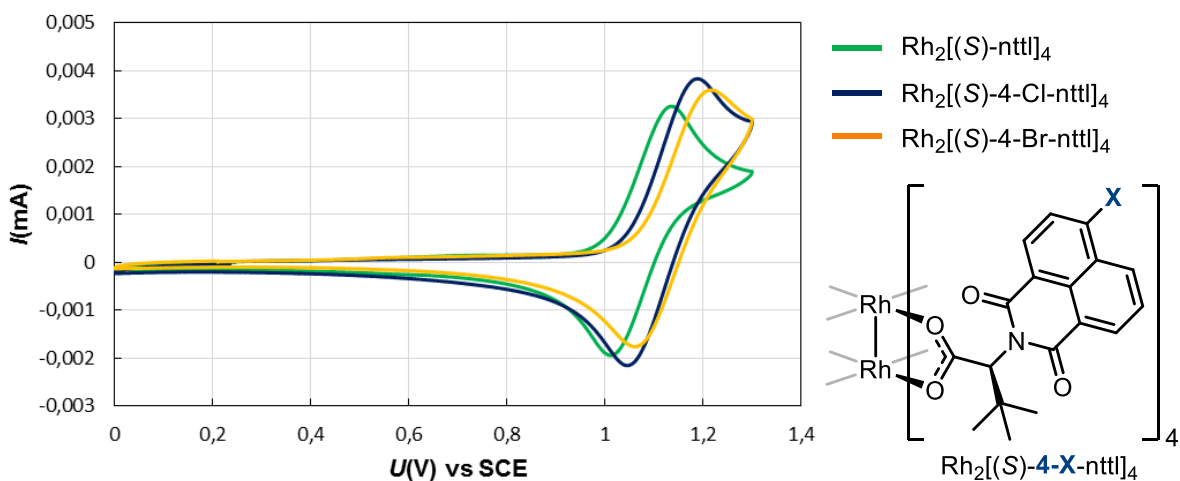


Figure 50. Voltampérométrie cyclique de différents dimères de rhodium (II) *N*-1,8-naphtaloyl-*tert*-leucinates $\text{Rh}_2[(\text{S})\text{-4-X-nttl}]_4$

Notre étude spectrophotométrique a permis de constater que la coordination de bases de Lewis aux positions apicales du dimère de rhodium (II) avait une influence sur les propriétés électroniques du complexe métallique. Ces modifications électroniques peuvent également être quantifiées par voltampérométrie cyclique. En effet, il a été rapporté que la coordination de ligands donneurs, tels que des NHC libres^{189,193} ou des dérivés pyridines,¹⁹⁴ pouvaient modifier les propriétés redox des dimères de rhodium (II) achiraux en diminuant leur électrophilie. Aucune variation du potentiel de demi-vague $E_{1/2}$ n'est observée lorsque le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ est étudié en présence de thioanisole **24** et du *N*-méthyloxy-carbamate **43** (Figure 51)

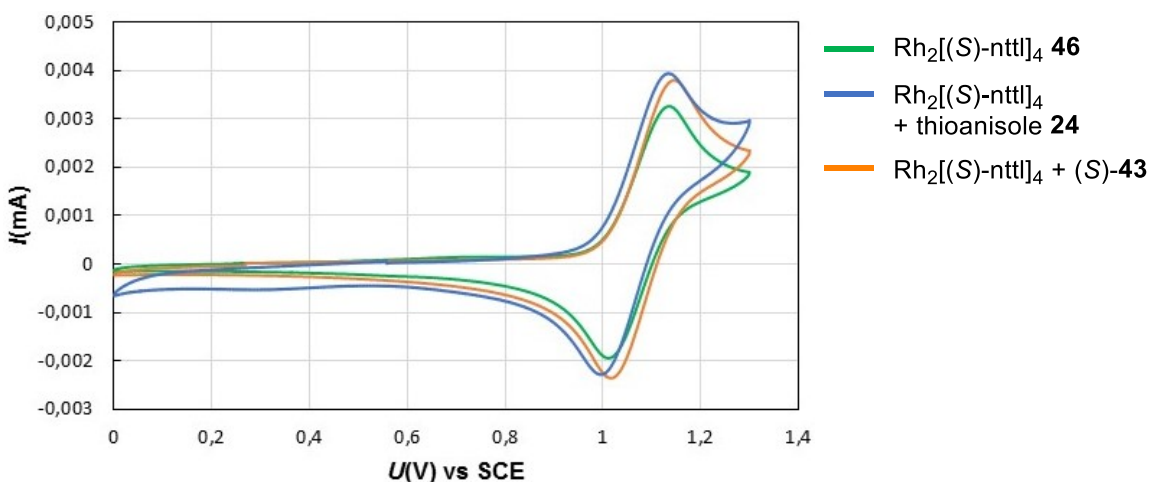


Figure 51. Voltampérométrie cyclique du $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**) en présence de thioanisole **60** et du *N*-méthyloxy-carbamate (*S*)-**37**

En revanche, l'addition de 1,4 équivalent de DMAP (**76**) par rapport au $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**) modifie le diagramme de voltampérométrie cyclique du catalyseur, en faisant apparaître deux nouveaux événements électrochimiques distincts (Figure 52). Les potentiels redox de demi-vague de ces deux événements, l'un à 870 mV et l'autre à 590 mV, sont plus petits que celui du $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ seul ($E_{1/2} = 1070$ mV). Il semblerait donc que la coordination du DMAP (**76**) modifie significativement les propriétés électrochimiques du complexe de rhodium en

¹⁹³ Na, S. J.; Lee, B. Y.; Bui, N.-N.; Mho, S.-i.; Jang, H.-Y. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 5523-5527

¹⁹⁴ Kornecki, K. P.; Berry, J. F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5827-5832

diminuant son électrophilie. L'addition simultanée de 1,4 équivalent de DMAP (76) ainsi que de 5 équivalents de thioanisole (24) au $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (46) a pour effet de favoriser un évènement d'oxydation (celui dont $E_{1/2} = 590$ mV) par rapport à l'autre. Il est important de noter que ces oxydations peuvent être considérées comme irréversibles car le phénomène de réduction (c'est-à-dire le retour $\text{Rh}_2^{5+} \rightarrow \text{Rh}_2^{4+}$) n'est pas clairement marqué. Lorsque le DMAP (76) est introduit à hauteur de deux équivalents, le phénomène d'oxydation à 590 mV devient complètement irréversible (Figure 52).

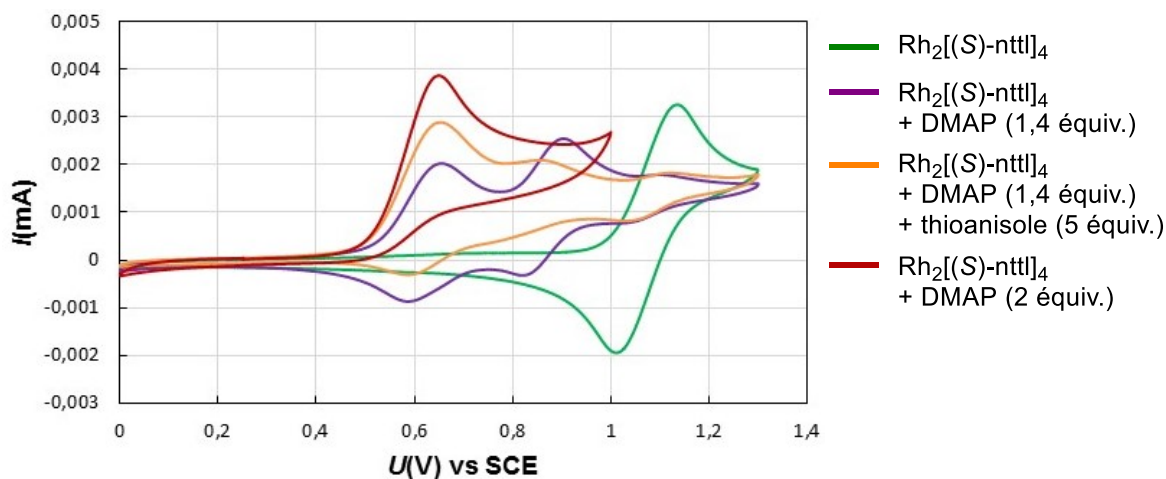


Figure 52. Voltampérométrie cyclique montrant l'effet de bases de Lewis sur les processus redox de $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (46)

En s'appuyant sur nos études précédentes, il est possible d'interpréter ces nouveaux évènements électrochimiques comme suit: la mono-complexation du DMAP (76) sur l'une des positions apicales du dimère de rhodium (II) génère un nouveau complexe métallique, plus riche en électrons que $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (46), dont le potentiel redox $E_{1/2}$ est de 870 mV. La double complexation du DMAP (76) sur les deux positions apicales est cinétiquement possible. Elle génère un autre complexe métallique $(\text{DMAP})_2\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (142) qui s'oxyde beaucoup plus facilement que les deux autres ($E_{1/2} = 590$ mV). Cette occupation des deux positions apicales est également visible dans l'expérience où le thioanisole (24) est introduit en excès avec le DMAP (76). Un complexe métallique, probablement de type thioanisole-Rh-DMAP possède le même potentiel de demi-vague ($E_{1/2} = 590$ mV). Ceci produit un effet important : l'oxydation $\text{Rh}_2^{4+} \rightarrow \text{Rh}_2^{5+}$, c'est-à-dire le passage de l'espèce Rh(II)/Rh(II) à l'espèce Rh(II)/Rh(III) qui était jusqu'alors réversible, devient irréversible. Cette observation est confirmée avec l'expérience

dans laquelle le DMAP (76) est introduit à hauteur de deux équivalents: la nouvelle espèce montre une oxydation à 590 mV complètement irréversible (**Figure 53**).

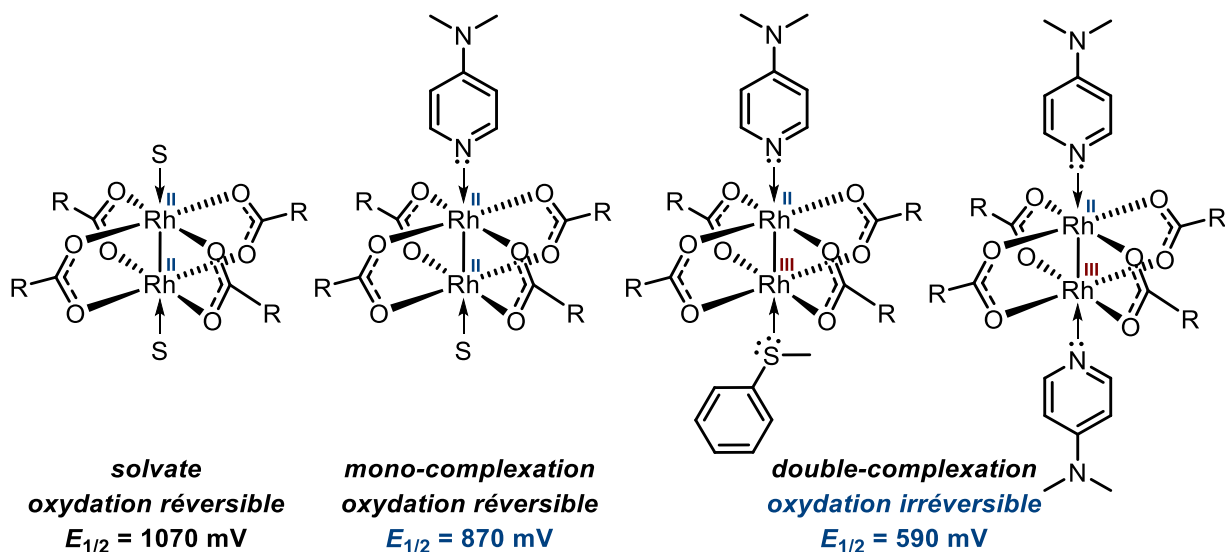
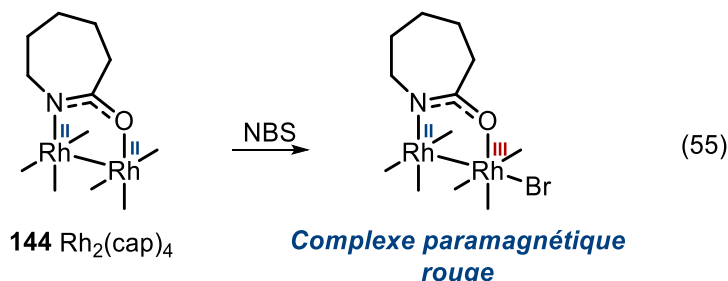


Figure 53. Coordinations possibles des bases de Lewis sur les positions apicales du dimère de rhodium (II)

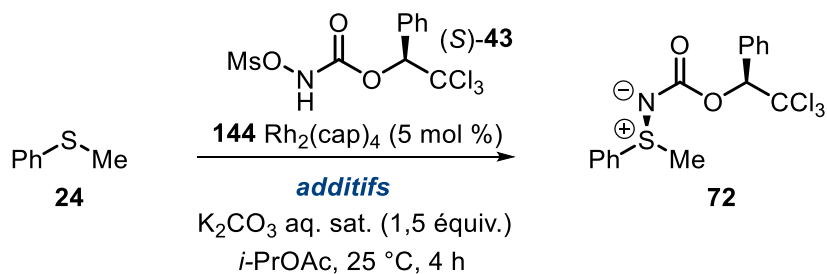
4.2.3 Génération de l'espèce de valence mixte

Au vu des propriétés oxydantes des précurseurs de nitrènes, ainsi que des espèces nitrène en tant que telles, il est possible qu'une quantité catalytique de ces derniers servent à générer le complexe Rh(II)/Rh(III) dans la réaction, lorsque le DMAP (76) est utilisé comme ligand donneur. Formé de manière irréversible, ce complexe constituerait l'espèce catalytique active de la réaction d'amination de thioéthers. Il serait plus acide de Lewis que son analogue Rh(II)/Rh(II) complexé au DMAP (76) et offrirait un meilleur stéréocontrôle. Afin de prouver notre hypothèse, nous avons cherché à recréer les conditions de génération d'une espèce Rh(II)/Rh(III), dite de valence mixte, en solution. Le groupe de Doyle a rapporté que le dimère de rhodium (II) carboxamidate dérivé de l' ϵ -caprolactame Rh₂(cap)₄ (144) pouvait s'oxyder très facilement ($E_{1/2} = 11 \text{ mV}$). Sa combinaison avec du *N*-bromosuccinimide (NBS) permet la formation d'un complexe paramagnétique de couleur rouge, dont les propriétés sont compatibles avec une espèce de valence mixte Rh(II)/Rh(III)¹⁹¹ (**Équation 55**).



Contrairement au $\text{Rh}_2[(S)\text{-nap}]_4$ (**143**) qui avait témoigné d'une faible réactivité dans la réaction d'amination du thioanisole (**24**) (Équation 54), l'utilisation du $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ (**144**) permet la formation de la sulfilimine **72** avec un bon rendement de 85%. Lorsque le NBS est ajouté comme additif à ce dernier, un rendement identique est obtenu (entrées 1 et 2, **Tableau 20**). Ceci laisse présager que dans le cas du $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ (**144**), les espèces Rh(II)/Rh(II) et de valence mixte Rh(II)/Rh(III) font état de la même réactivité vis-à-vis du *N*-métyloxycarbamate (*S*)-**43**. Par ailleurs, l'usage des additifs optimaux tels que le DMAP (**76**) et le sel de bispypyridinium **82** n'ont pas été concluants sur la réactivité, ni sur la sélectivité de la réaction (entrée 3). Ce dernier résultat suggère que la réactivité du $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ (**144**) est trop éloignée de celle de $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$.

Tableau 20. Utilisation du dimère de rhodium (II) caprolactamate **144** dans la réaction d'amination du thioanisole (**24**)

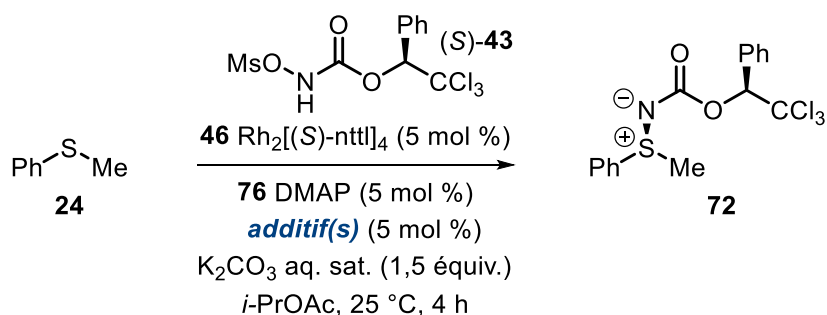


entrée	additifs (mol %)	rendement (%)	dr
1	-	85	53:47
2	NBS (5)	85	50:50
3	76 DMAP (7) 82 bis(DMAP) CH_2Cl_2 (2,5)	63	55:45

Par la suite, nous avons tenté de générer l'espèce de valence mixte Rh(II)/Rh(III) dérivée du $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**) *in situ* en incorporant des quantités catalytiques d'oxydants externes en combinaison avec le DMAP (**76**) dans la réaction d'amination. Le **Tableau 21** permet de

constater que les additifs testés ont tous un effet positif sur la réactivité: **72** peut être obtenue avec des rendements isolés pouvant aller jusqu'à 95% (entrée 4). Les résultats obtenus appuyent notre hypothèse selon laquelle l'espèce de valence mixte Rh(II)/Rh(III) dérivée du Rh₂[(S)-nttl]₄ (**46**) est l'espèce catalytique active dans la réaction d'amination de thioéthers. Il est à noter que ces additifs n'influencent pas la sélectivité de la réaction. Une augmentation de la sélectivité est toutefois observée lorsque le sel de bispyridinium **82** est utilisé (entrée 5).

Tableau 21. Utilisation d'oxydants externes en tant qu'additifs dans la réaction d'amination du thioanisole (**24**)



entrée	additif(s)	rendement (%)	dr
1	-	86	85:15
2 ^a	NCS	90	82:18
3	TEMPO	84	83:17
4	benzoquinone	96	85:15
5 ^b	benzoquinone bis(DMAP)CH ₂ Cl ₂	95	95:5

^a DMAP (7 mol %) ^b bis(DMAP)CH₂Cl₂ (2,5 mol %)

Le groupe de Doyle a démontré qu'il était possible de générer (et d'isoler) des dimères de rhodium (II,III) carboxamidates chiraux en utilisant un oxydant puissant tel qu'un sel de nitrosonium.^{195,196} L'intérêt du sel de nitrosonium par rapport à d'autres oxydants communément utilisés est qu'il produit un complexe de rhodium de valence mixte dénué de ligand apical peu labile, qui serait susceptible de gêner le processus catalytique.^{191,197} En effet,

¹⁹⁵ Wang, Y.; Wolf, J.; Zavalij, P.; Doyle, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1439-1442

¹⁹⁶ Wang, X.; Weigl, C.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9572-9579

¹⁹⁷ Xie, J. H.; Zhou, L.; Lubek, C.; Doyle, M. P. *Dalton Trans* **2009**, 2871-2877

le sous-produit d'oxydation n'est autre que du monoxyde d'azote qui s'évapore facilement du milieu réactionnel à température ambiante. L'espèce cationique Rh_2^{5+} formée apparaît comme étant plus acide de Lewis et permet d'améliorer à la fois la vitesse et la sélectivité de certaines réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires¹⁹⁵ ou d'hétéro-Diels-Alder.¹⁹⁶ Nous avons appliqué cette approche à notre dimère de rhodium (II) aminocarboxylate optimal, le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**). Lorsqu'on additionne du tétrafluoroborate de nitrosonium NOBF_4 préalablement dissous dans de l'acétonitrile (pour la solubilité) à une solution de catalyseur **46** dans le dichlorométhane, un complexe de couleur marron se forme. L'isolement et la caractérisation de ce nouveau complexe métallique montre qu'il possède les caractéristiques d'un dimère de rhodium (II,III) de valence mixte. Il est complètement silencieux en RMN (imputable au caractère paramagnétique d'un complexe Rh(II)/Rh(III)) et fait état d'une bande d'absorption caractéristique en UV/Vis à 550 nm.¹⁹⁵ L'acétonitrile joue ici le rôle de base de Lewis, en se coordonnant sur les positions apicales du dimère de rhodium (II,III). Sa présence dans la structure du complexe a été confirmée par une analyse de masse exacte haute résolution (HRMS). De la même façon, si on additionne une solution de $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**) et de DMAP (**76**) à une solution de NOBF_4 , un complexe cationique de valence mixte $(\text{DMAP})_2\cdot\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4\text{BF}_4$ (**145**) peut être généré (**Figure 54**).

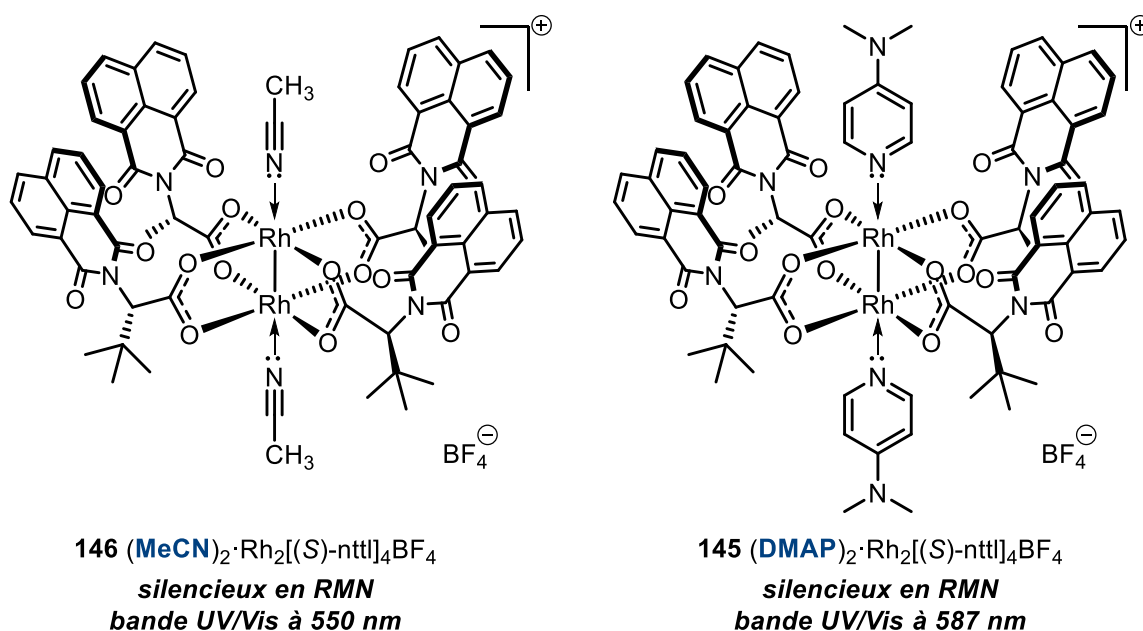
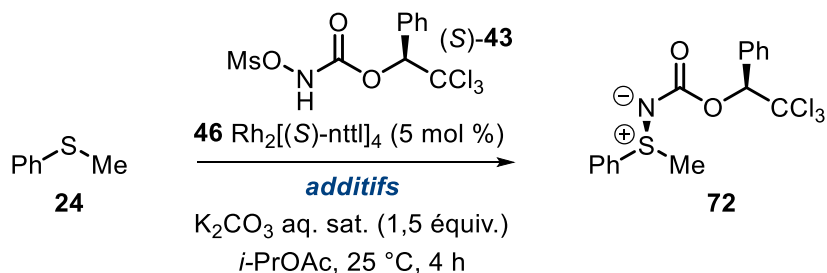


Figure 54. Structure des dimères de rhodium (II,III) dérivés du $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**) générés à partir de NOBF_4

L'activité catalytique de ces complexes de valence mixte a été évaluée (**Tableau 22**). Afin de se prémunir des variations expérimentales associées à la manipulation, les entrées 3, 4 et 5 ont été conduites en duplicata. La moyenne des deux rendements est indiquée. Le complexe $(\text{MeCN})_2\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4\text{BF}_4$ (**146**) a une réactivité supérieure à celle enregistrée lorsque le DMAP (**76**) est utilisé seul comme additif (entrées 2 et 3). Sans surprise, la sélectivité est identique à l'essai sans DMAP (entrée 1). L'ajout de DMAP (**76**) améliore le rendement de la réaction de manière significative (entrée 4). Il est possible que la coordination du DMAP (**76**) stabilise l'espèce catalytique active Rh(II)/Rh(III).¹⁹⁸ Les excellentes sélectivités sont par ailleurs retrouvées lorsque le bis(DMAP) CH_2Cl_2 (**82**) est introduit dans le milieu réactionnel. La sulfilimine **72** peut alors être produite avec 91% de rendement isolé et une diastéréosélectivité de 93:7.

Tableau 22. Evaluation de la réactivité du dimère de rhodium (II,III) **145** dérivé du $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**)



entrée	additifs (mol %)	rendement (%)	dr
1	-	85	75:25
2	76 DMAP (7)	52	80:20
3 ^a	NOBF_4 (5)	74 ^b	74:26
4 ^a	NOBF_4 (5) 76 DMAP (7)	93 ^b	81:19
5 ^a	NOBF_4 (5) 76 DMAP (7) 82 bis(DMAP) CH_2Cl_2 (2,5)	91 ^b	93:7

^a MeCN (20 mol %) ajouté pour améliorer la solubilité de NOBF_4

^b Moyenne sur deux essais indépendants

¹⁹⁸ Kornecki, K. P.; Berry, J. F. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 12097-12099

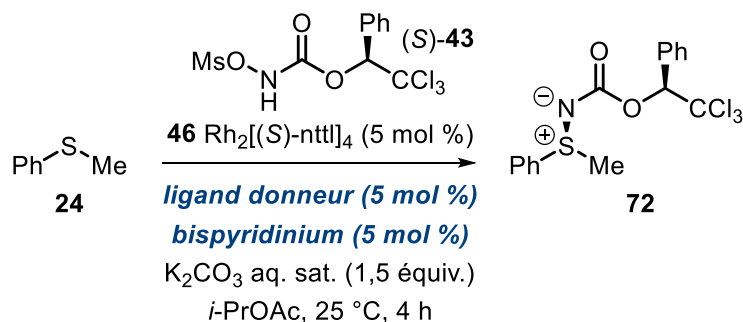
4.2.4 Conclusion

La base de Lewis achirale DMAP (**76**) agit en tant que ligand donneur en se complexant au niveau des positions apicales du dimère de rhodium (II). Il influence de manière importante les propriétés stéréoélectroniques du complexe métallique: la configuration spatiale et le potentiel redox du catalyseur sont modifiés. Nos études de voltampérométrie cyclique nous ont permis de postuler qu'un dimère de rhodium (II,III) de valence mixte était l'espèce catalytique active dans le processus d'amination de thioéthers. Le DMAP (**76**) jouerait ici le rôle de ligand stabilisateur. L'espèce Rh(II)/Rh(III), plus acide de Lewis que son analogue Rh(II)/Rh(II), serait responsable des meilleures réactivités observées lorsque le DMAP (**76**) est utilisé comme additif. La coordination du DMAP (**76**) semble produire un complexe métallique plus sélectif, étant donné le léger effet positif enregistré sur la diastéréosélectivité de la réaction. Cependant, les meilleures sélectivités sont toujours dépendantes de l'utilisation du sel de bispyridinium bis(DMAP)CH₂Cl₂ (**82**) en tant qu'additif.

4.3 Rôle du sel de bispyridinium sur la sélectivité

Jusqu'à présent, l'effet spectaculaire des sels de bispyridiniums sur la sélectivité de la réaction d'amination reste toujours inexplicé. Lorsqu'ils sont utilisés seuls en tant qu'additifs, ils permettent d'améliorer significativement la diastéréosélectivité de la réaction (entrées 2, 3 et 4 du **Tableau 23**) et ce, quelle que soit leur nature. L'influence des sels de bispyridiniums dérivés du DMAP, en particulier le bis(DMAP)CH₂Cl₂ (**82**) est a priori difficile à établir de manière sûre: il a été observé que ce dernier avait tendance à se décomposer pour reformer du DMAP (**76**) lorsqu'il était suspendu dans du dichlorométhane.¹⁷⁴ Ce fait a pu être confirmé par une analyse RMN ¹H comparative d'une solution de **82** et de DMAP (**76**) dans le dichlorométhane-*d*₂ (**Figure 55**). Des sels de bispyridiniums plus stables tels que le Meviologen(PF₆)₂ (**86**) montrent cependant une activité identique, avec même une meilleure réactivité (entrée 4). Par la suite, nous avons pu observer que leur combinaison avec un ligand donneur produisait des résultats optimaux, à la fois en terme de réactivité, et de sélectivité (entrées 5, 6 et 7).

Tableau 23. Influence de différents sels de bispyridinium sur la diastéréosélectivité de la réaction d'amination



entr\u00e9e	ligand donneur	pyridinium	rendement (%)	dr
1	-	-	85	75:25
2	-	82 bis(DMAP)CH ₂ Cl ₂	77	93:7
3	-	84 bis(DMAP)EtCl ₂	90	90:10
4	-	86 Me-viologen(PF ₆) ₂	82	90:10
5	76 DMAP	82 bis(DMAP)CH ₂ Cl ₂ ^a	87	95:5
6	76 DMAP	84 bis(DMAP)EtCl ₂ ^a	85	94:6
7	76 DMAP	86 Me-viologen(PF ₆) ₂ ^a	85	94:6

^a 2,5 mol %

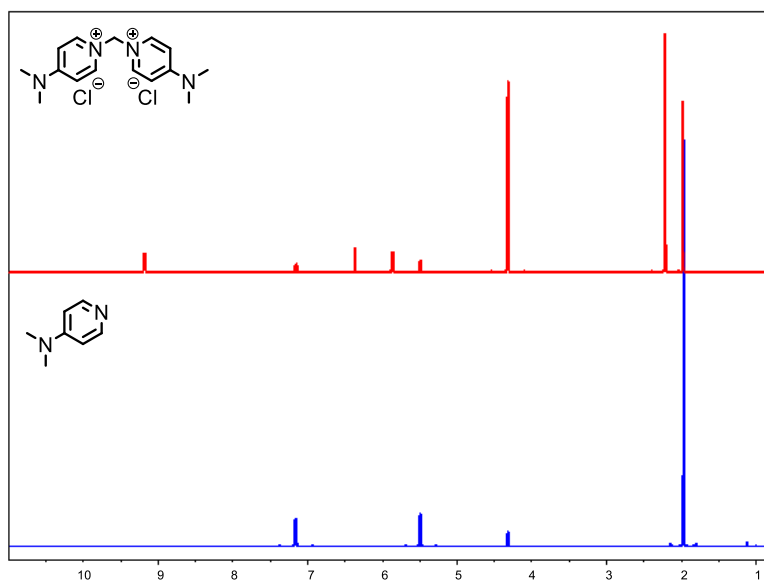


Figure 55. Spectres RMN ¹H du bis(DMAP)CH₂Cl₂ (**82**) et du DMAP (**76**) dans le dichlorom\u00e9thane-*d*₂

Compte tenu de leurs propriétés oxydantes,^{199,200} nous avons initialement postulé que les sels de bispyridinium pouvaient servir d'oxydants à un électron, pour la génération de l'espèce catalytique active de valence mixte Rh(II)/Rh(III). De plus, une étude réalisée par le groupe de Credi pourrait expliquer leur influence sur la sélectivité de la réaction. Ce dernier fait état des capacités d'association des sels de bispyridinium avec des molécules encapsulantes, pour former des structures de type hôte-invité (host-guest) supramoléculaires.²⁰¹ Dans notre système, la couronne chirale de symétrie- C_4 du dimère de rhodium (II) représenterait une cavité suffisamment large pour permettre l'encapsulation d'un sel de pyridinium, et modifier de fait les capacités stéréodiscriminantes du complexe métallique (**Figure 56**). Credi a observé que cette association pouvait être suivie par voltampérométrie cyclique. Nous avons donc réalisé une étude comparative pour observer si le Me-viologen(PF_6)₂ (**86**) et/ou l'octyl-viologen(PF_6)₂ (**85**) (un autre bispyridinium réputé pour effectuer des auto-assemblages avec des structures encapsulantes²⁰²) pouvaient avoir une influence sur le potentiel redox du complexe de rhodium. Malheureusement, aucun résultat probant n'a été obtenu pour confirmer ces hypothèses.

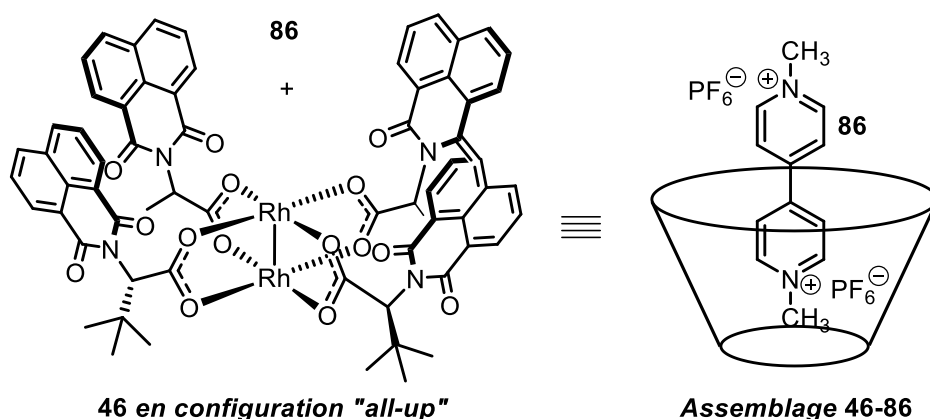


Figure 56. Assemblage potentiel entre le catalyseur **46** et le Me-viologen(PF_6)₂ (**86**)

¹⁹⁹ Bird, C. L.; Kuhn, A. T. *Chem. Soc. Rev.* **1981**, *10*, 49

²⁰⁰ Garnier, J.; Kennedy, A. R.; Berlouis, L. E.; Turner, A. T.; Murphy, J. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*,

²⁰¹ Gadenne, B.; Semeraro, M.; Yebeutchou, R. M.; Tancini, F.; Pirondini, L.; Dalcanale, E.; Credi, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8964-8971

²⁰² Credi, A.; Dumas, S.; Silvi, S.; Venturi, M.; Arduini, A.; Pochini, A.; Secchi, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5881-5887

Une étude de l'influence du groupe sulfonyle du réactif *N*-sulfonyloxycarbamate sur la réaction d'amination, a permis d'élucider davantage le rôle du sel de bispyridinium. Cette étude met en évidence une différence fondamentale entre les processus d'amination de liaisons C-H et de thioéthers. Les travaux précédemment réalisés dans notre groupe de recherche ont permis d'établir que la nature du groupe sulfonyle du précurseur de nitrène n'influence pas la sélectivité des réactions d'amination de liaisons C-H, catalysées par des dimères de rhodium (II).^{103,108} Cet élément suggère qu'une espèce nitrène métallique est un intermédiaire commun à toutes les réactions. L'étude que nous avons menée démontre que ces conclusions ne s'appliquent pas à la réaction d'amination de thioéthers. En effet, la nature du groupe sulfonyle du réactif chiral influence directement la réactivité, mais également la sélectivité de la réaction. Nous avons conduit une série d'expériences dans lesquelles nous avons fait réagir des thioanisoles de nature électronique différentes avec les arylsulfonyloxycarbamates chiraux **147** et **148** (Figure 57), dans les conditions optimales de réaction. Afin de se prémunir des variations expérimentales de manipulation, l'ensemble des réactions ont été conduites en triplicata et l'écart-type sur les trois mesures de rendement et de sélectivité a été calculé.

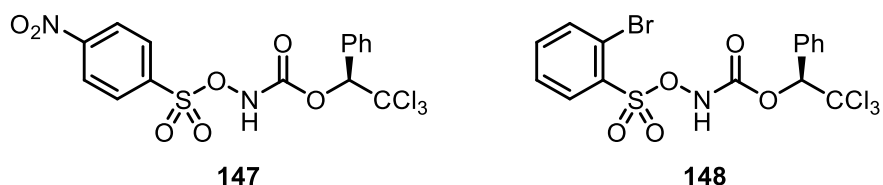
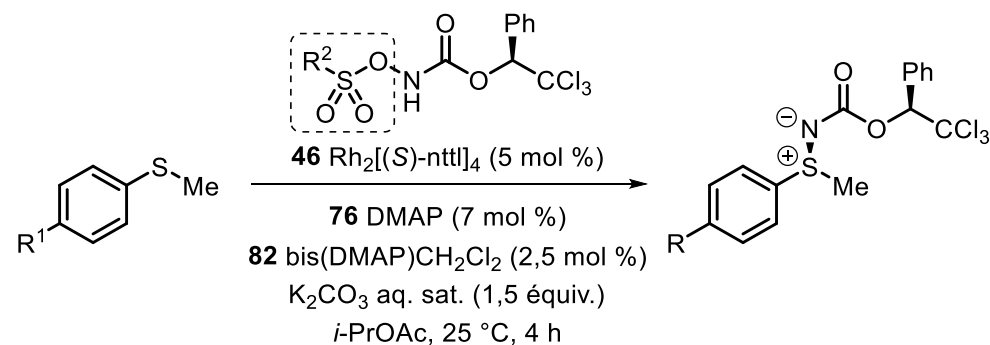


Figure 57. Arylsulfonyloxycarbamates chiraux utilisés dans l'étude des groupes partants dans la réaction d'amination de thioéthers

Le **Tableau 24** permet de constater que les arylsulfonyloxycarbamates chiraux **147** et **148** produisent la sulfilimine dérivée du thioanisole avec des rendements nettement plus faibles comparativement au *N*-métyloxycarbamate (*S*)-**43** (entrée 1). La diastéréosélectivité diminue également de manière significative : la sulfilimine **72** est obtenue avec un ratio de 85:15 au lieu de 95:5 lorsque (*S*)-**43** est utilisé (entrées 2 et 3). Une tendance similaire est observée lorsque d'autres thioanisoles substitués en para avec des groupements électro-attracteurs ou –donneurs sont utilisés comme substrats. Les rendements, mais surtout les sélectivités mesurées sont plus faibles que lorsque (*S*)-**43** est utilisé (entrées 5-6 et 8-9). Les valeurs d'écart-types calculées

pour le rendement et le ratio de diastéréoisomères montrent que ces réactions sont globalement reproductibles et que les différences observées sont significatives.

Tableau 24. Effet du groupement sulfonyle sur la réaction d'amination de thioanisoles



entrée	R ¹	R ²	rendement (%) (± écart-type)	dr (± écart-type)
1	H	Me	86,0 (±1,4)	95,5 : 4,5 (±1,4)
2	H	4-NO ₂ Ph	69,0 (±1,7)	84,7 : 15,3 (±1,2)
3	H	2-BrPh	32,0 (±1,0)	85,3 : 14,7 (±0,6)
4	OMe	Me	87,7 (±0,6)	93,7 : 6,3 (±0,6)
5	OMe	4-NO ₂ Ph	64,0 (±1,0)	84,3 : 15,7 (±0,6)
6	OMe	2-BrPh	27,7 (±1,2)	83,0 : 17,0 (±0)
7	NO ₂	Me	86,5 (±0,7)	93,0 : 7,0 (±0,2)
8	NO ₂	4-NO ₂ Ph	76 (±4,2)	81,0 : 19,0 (±1,5)
9	NO ₂	2-BrPh	24,5 (±2,1)	83,3 : 16,7 (±0)

L'influence du groupe sulfonyle (qui est un groupe partant) sur la sélectivité de la réaction d'amination suggère qu'il est toujours présent sur l'espèce réactive intermédiaire, lorsque le thioéther attaque l'azote électrophile pour former la liaison sulfilimine S-N. L'espèce électrophile n'est donc pas un nitrène de rhodium, tel qu'il a pu être postulé initialement, mais une espèce nitrénoïde de rhodium (**Figure 58**). Ceci constitue une différence importante avec les autres méthodologies d'amination de thioéthers rapportées dans la littérature. En effet, une espèce nitrène métallique a toujours été suggérée comme intermédiaire réactionnel, et ce peu importe les précurseurs de nitrènes et les autres métaux utilisés.^{64,69,72,73} Cependant, aucune étude mécanistique n'a été réalisée sur ces réactions.

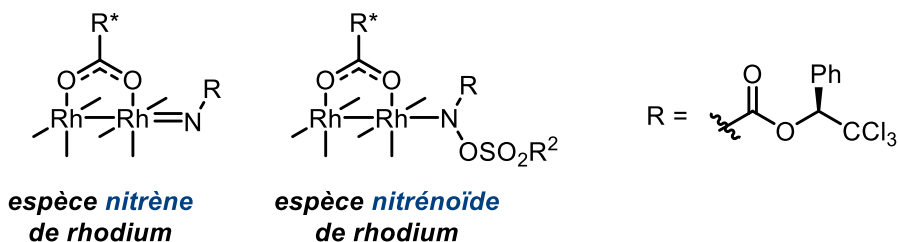
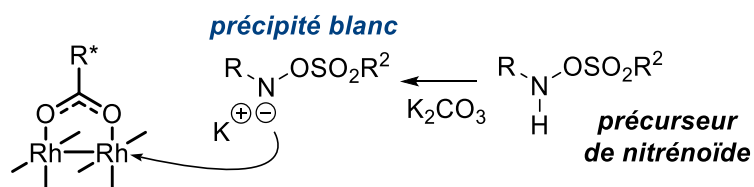


Figure 58. Représentation des espèces nitrènes et nitrénoïdes de rhodium générées à partir du *N*-métyloxy-carbamate (*S*)-**43**

Les dérivés de l'hydroxylamine sont connus comme étant des précurseurs de nitrénoïdes plus ou moins réactifs, dépendamment de la nature du substituant sur l'atome d'oxygène. Le groupement oxygéné joue alors le rôle de groupe partant dans des réactions d'amination de type S_N2 . Ces précurseurs sont généralement activés par déprotonation de l'azote avec une base.²⁰³ Durant nos investigations, nous avons observé que l'addition du carbonate de potassium à une solution de *N*-métyloxy-carbamate (*S*)-**43** produisait un précipité blanc dans le milieu réactionnel. L'isolement et la caractérisation de ce précipité montre qu'il s'agit très probablement du sel potassique du *N*-métyloxy-carbamate (**Schéma 28**). C'est donc cette espèce activée qui va réagir avec le complexe de rhodium pour former l'espèce nitrénoïde.

Schéma 28. Formation du sel potassique du *N*-métyloxy-carbamate (*S*)-**43**

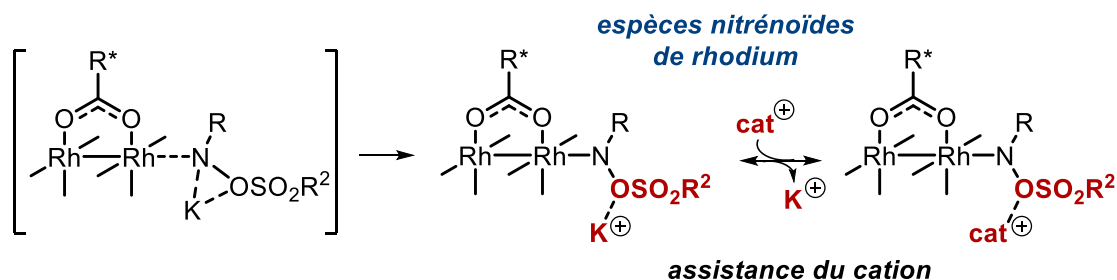


Compte tenu de ces observations, il est possible que le groupement sulfonyle ne soit pas le seul élément à pouvoir affecter la sélectivité de la réaction d'amination. Le cation associé à l'anion du *N*-métyloxy-carbamate (*S*)-**43** est également à prendre en considération. En effet, ce dernier accompagne l'anion de (*S*)-**43** lors de sa coordination sur le complexe métallique, mais il assiste également le départ du groupe partant (**Schéma 29**). D'autres types de cations sont présents dans le milieu réactionnel, soit les sels de bispyridinium. Il est possible qu'ils puissent

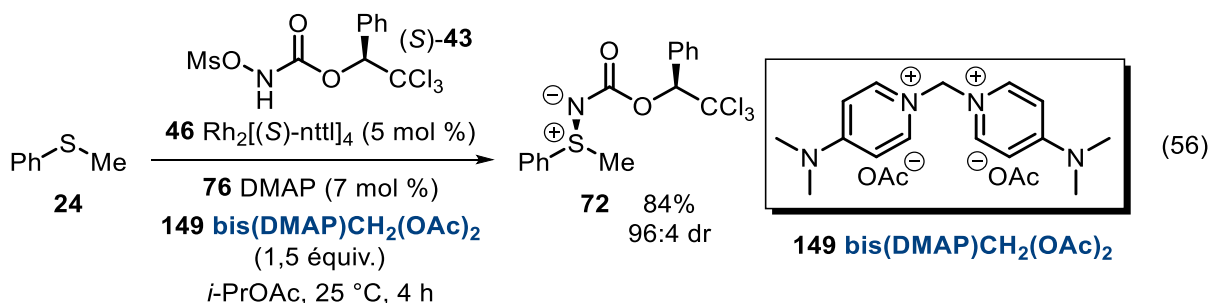
²⁰³ Starkov, P.; Jamison, T. F.; Marek, I. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5278-5300

remplacer le potassium, en s'associant avec l'anion du *N*-métyloxy-carbamate (*S*)-**43**. Ils joueraient alors le rôle de catalyseurs de transfert de phases, en intervertissant un cation minéral par un cation organique.

Schéma 29. Formation d'espèces nitrénoïdes de rhodium et assistance du cation



Afin de prouver que l'association de l'anion du *N*-métyloxy-carbamate avec le bispyridinium a clairement un rôle dans l'amélioration de la sélectivité de la réaction, nous avons réalisé une expérience dans laquelle le carbonate de potassium a été remplacé par de l'acétate de bispyridinium bis(DMAP)CH₂(OAc)₂ (**149**). Ce réactif, synthétisé à partir du dérivé chloré par échange anionique avec de l'acétate d'argent, combine un rôle de base et de bispyridinium. Utilisé en quantités stœchiométrique dans la réaction d'amination du thioanisole (**24**), il permet d'obtenir la sulfilimine **72** avec un rendement de 84% et une sélectivité de 96% pour le diastéréoisomère majeur (**Équation 56**). Ces résultats sont complètement identiques à ceux obtenus dans les conditions normales de réaction (**Tableau 23**). Ils confirment donc l'influence du bispyridinium dans le processus de formation de la liaison sulfilimine, probablement par assistance du groupe partant lors de son départ.



Par la suite, nous avons voulu démontrer que le processus d'association du bispyridinium ne dépendait pas de la base utilisée. Pour ce faire, nous avons conduit une étude RMN dans laquelle un mélange du *N*-métyloxy-carbamate (*S*)-**43** et du bis(DMAP)CH₂(OAc)₂ (**149**) (spectre 2, **Figure 59**) a été comparé à un mélange du *N*-métyloxy-carbamate (*S*)-**43** cette fois-ci avec une autre base soluble (l'éthyl hexanoate de sodium) et en présence de bis(DMAP)CH₂Cl₂ (**82**) (spectre 1). L'étude comparative montre la déprotonation de la fonction *N*-H de (*S*)-**43** ainsi qu'une certaine correspondance entre les déplacements chimiques; suggérant que les espèces générées sont similaires. Les légers écarts observés sont probablement dus à la différence de contre-ion associé au bispyridinium (chlorure par rapport à acétate).

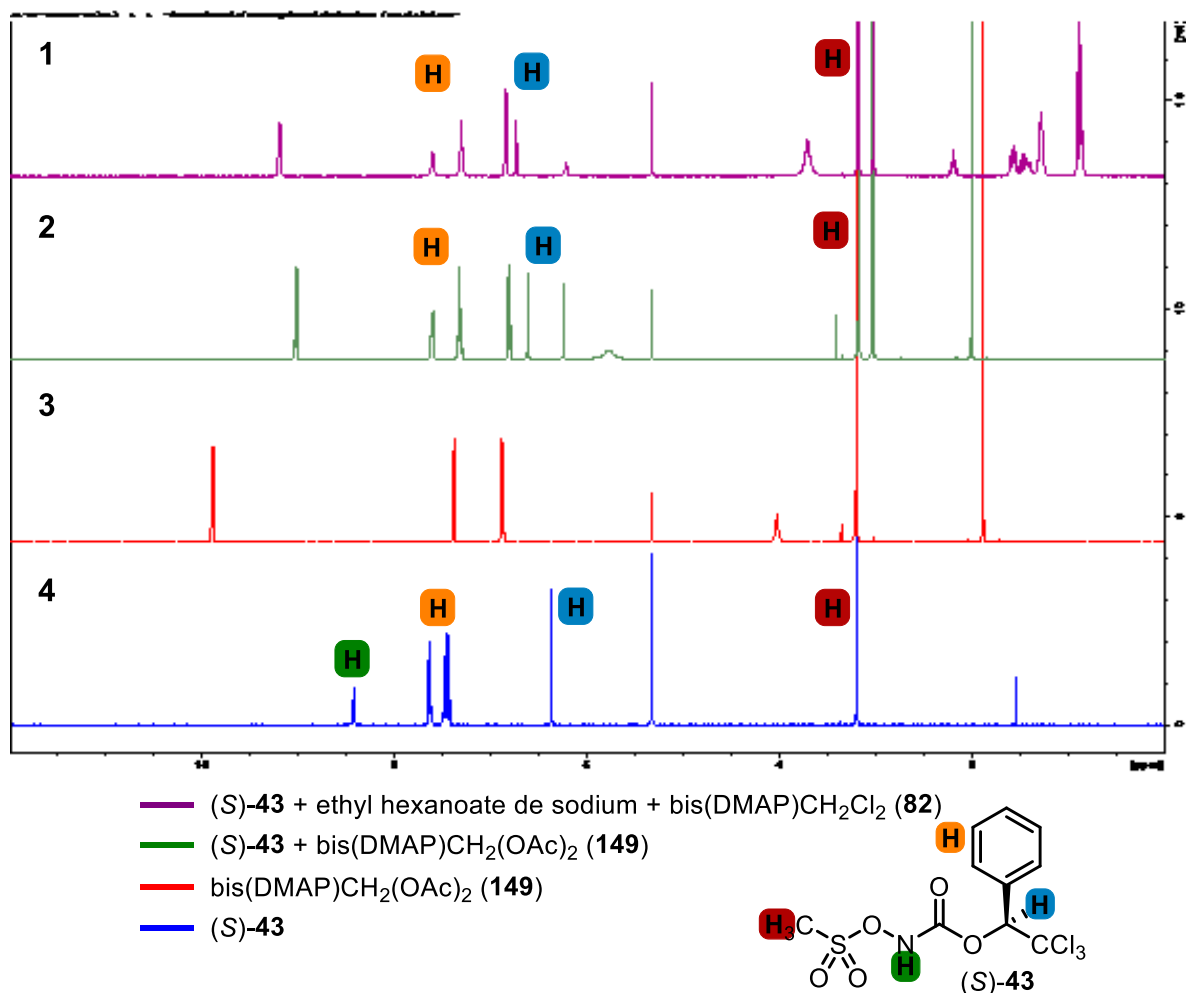


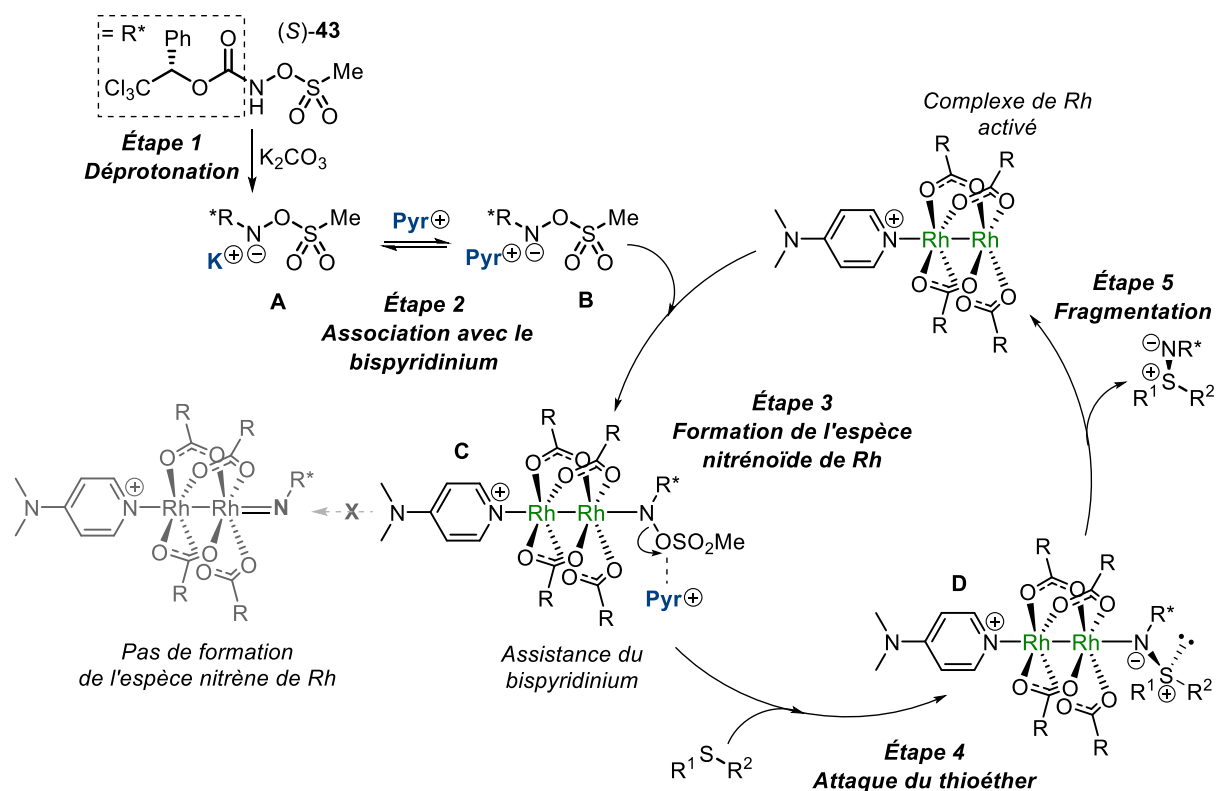
Figure 59. Spectres RMN ¹H de mélanges de (*S*)-**43** avec deux sources de sels de bispyridiniums différentes dans le dichlorométhane-*d*₂

4.4 Proposition d'un mécanisme réactionnel et conclusions

4.4.1 Mécanisme réactionnel d'amination de thioéthers

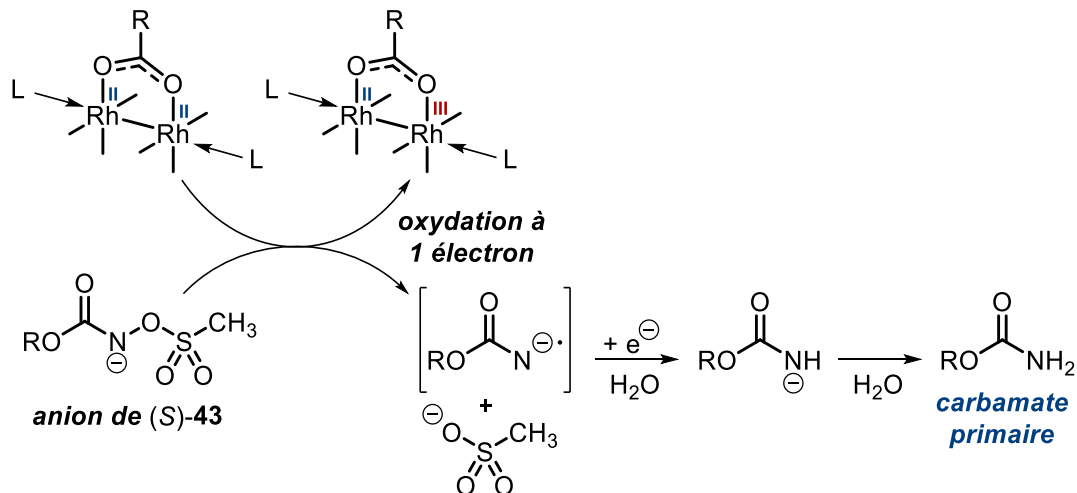
L'ensemble des études mécanistiques que nous avons réalisé dans ce chapitre nous permettent de proposer un mécanisme tangible pour le processus catalytique d'amination de thioéthers diastéréosélective, à partir du *N*-métyloxy-carbamate (*S*)-**43**. Le carbonate de potassium déprotonne (*S*)-**43** pour former un précipité blanc insoluble (**A**) dans l'acétate d'isopropyle (Étape 1) (Schéma 30). Le sel de bispyridinium joue le rôle de catalyseur de transfert de phase, en effectuant un échange cationique avec le sel potassique insoluble du *N*-métyloxy-carbamate (Étape 2). Cette association a pour conséquence de rendre l'anion (**B**) plus soluble (donc plus disponible dans le milieu réactionnel) pour se coordiner sur l'une des positions apicales du dimère de rhodium.

Schéma 30. Mécanisme réactionnel postulé pour la réaction d'amination de thioéthers diastéréosélective à partir du *N*-métyloxy-carbamate (*S*)-**43**



Il est possible qu'une quantité catalytique de l'anion de (S)-43 serve d'oxydant pour la formation du complexe de rhodium de valence mixte Rh(II)/Rh(III). Tel que représenté au **Schéma 31**, le transfert d'un électron du dimère de rhodium (II) pourrait générer l'anion radical du carbamate. Après une première protonation et le transfert d'un second électron, l'anion du carbamate se protone et forme le carbamate primaire. Ce dernier est un sous-produit habituellement observé dans les processus d'amination impliquant des *N*-sulfonyloxycarbamates. Il est également observé à l'état de traces dans les réactions d'amination de thioéthers

Schéma 31. Génération du complexe de rhodium de valence mixte Rh(II)/Rh(III) dans les conditions réactionnelles



Les espèces nitrènes métalliques sont également considérées comme oxydantes. Il n'est pas impossible qu'une faible proportion de nitrène se soit formée et contribue à oxyder le dimère de rhodium (II) en une espèce de valence mixte. C'est donc un complexe de rhodium de valence mixte Rh(II)/Rh(III), stabilisé par la présence du DMAP (76) en positions apicales, qui réagit avec l'anion de (S)-43. Un complexe nitrénoïde de rhodium (C) dans lequel le groupement sulfonyle est toujours présent sur l'azote électrophile est alors formé (Étape 3). L'environnement chiral de cette espèce réactive est influencé par la présence des additifs : le DMAP (76) affecte la conformation spatiale du dimère de rhodium (II,III) et le bispyridinium, qui a accompagné l'anion de (S)-43, reste associé au groupe partant sulfonyloxy. L'azote électrophile de cet intermédiaire réactionnel est alors attaqué par le soufre du thiéther et entraîne le départ de

l'anion sulfonate, dans un processus de type S_N2 (Étape 4). La liaison Rh-sulfilimine de l'intermédiaire (**D**) est finalement clivée par fragmentation (Étape 5) et le processus catalytique peut continuer (**Schéma 30**).

Il est à noter que l'hétérogénéité du milieu n'affecte pas le processus réactionnel, dans le cas où la réaction est conduite sans bispyridinium. En effet, aucune variation de la cinétique de la réaction n'a été enregistrée. Le sel potassique du *N*-métyloxy-carbamate est donc tout autant réactif que son homologue « bispyridine », il est cependant moins sélectif, ainsi que nous avons pu le démontrer précédemment.

4.4.2 Etude de l'étape cinétiquement déterminante

Une étude approfondie de la réaction d'amination de liaisons C-H catalysée par des dimères de rhodium (II), à partir de *N*-sulfonyloxy-carbamates, a montré que la formation de l'espèce nitrene était l'étape cinétiquement déterminante de la réaction.¹⁰⁸ Compte tenu du fait qu'un autre intermédiaire réactionnel que l'espèce nitrene de rhodium est postulé dans la réaction d'amination de thioéthers, les conclusions tirées dans les autres systèmes développés par le groupe ne s'appliquent plus. Nous avons donc mené une étude cinétique pour établir un diagramme de Hammett et déterminer l'étape cinétiquement déterminante de la réaction d'amination de thioéthers. La vitesse de réaction de premier ordre de l'amination de différents thioanisoles substitués en position *para* a été déterminée puis modélisée selon une équation exponentielle, par la méthode de minimisation des moindres carrés. Il est à noter que les points expérimentaux ont été obtenus en triplicata et que c'est la moyenne de ces points qui a servi à la détermination de la vitesse de réaction. Après pondération par la vitesse de réaction du thioanisol non substitué, le logarithme en base 10 de ces valeurs cinétiques a été corrélé aux paramètres σ^+ et σ *para* de Hammett (**Figure 60**). Les valeurs des paramètres σ^+ des carbocations benzyliques ont été considérées, faute de n'avoir aucune donnée disponible dans la littérature pour le soufre. Ces valeurs ont par ailleurs été utilisées avec succès en amination de liaison C-H.¹⁰⁸ A travers ces mesures, plusieurs choses se dégagent: la réaction d'amination atteint généralement un plateau vers une heure de réaction à près de 95% de conversion. De plus, le diagramme de Hammett obtenu permet d'observer que la vitesse de réaction est très légèrement

plus lente avec les thioéthers substitués par des groupements électro-donneurs. De manière intéressante, la vitesse de réaction diminue également avec les thioéthers substitués par des groupements électro-attracteurs mais de façon nettement plus marquée. La forme de la courbe de Hammett dessinée par les points suggère un changement d'étape cinétiquement déterminante, dépendamment de la nature électronique des substituants présents sur les thioéthers.

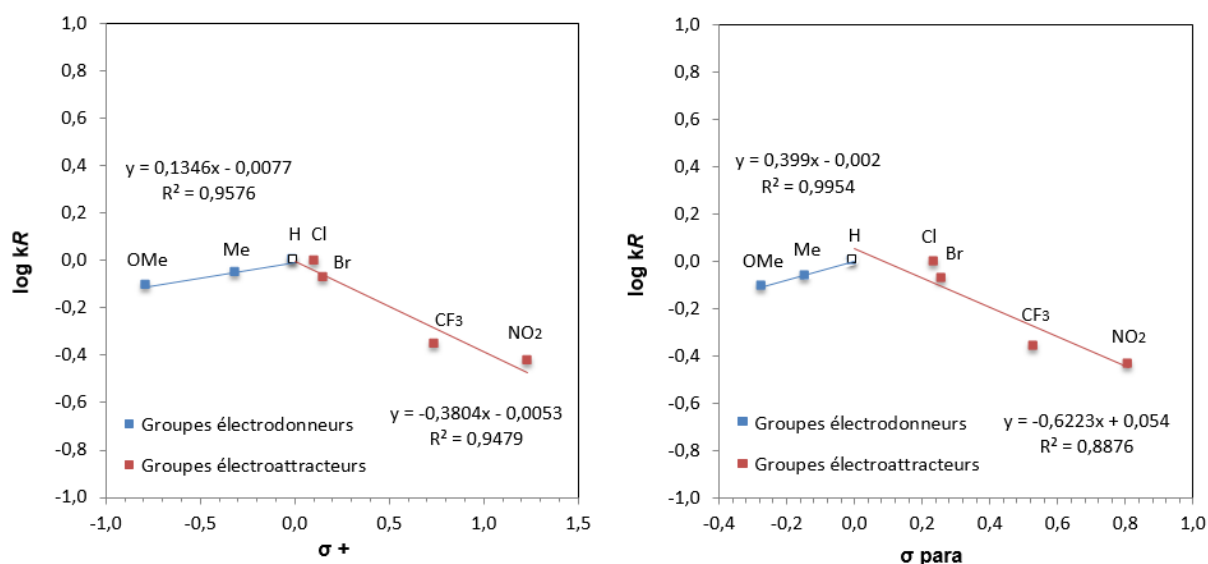


Figure 60. Diagrammes de Hammett pour la réaction d'amination de thioanisoles substituées en *para* à partir du *N*-métyloxy-carbamate (*S*)-**43**.

Tel que nous avons pu le démontrer, le thioéther a la capacité de se coordonner au dimère de rhodium (II). Lorsqu'il est substitué par des groupements électro-donneurs (plus riche en électrons) il peut entrer en compétition avec l'anion du *N*-métyloxy-carbamate (*S*)-**43** pour occuper la position apicale du complexe métallique. Ceci constitue une explication potentielle à la baisse de la vitesse de réaction. Dans le cas de thioéthers substitués par des groupements électro-attracteurs, la compétition n'a plus lieu d'être et c'est probablement l'attaque de l'intermédiaire nitrénoïde de rhodium qui constitue alors l'étape cinétiquement déterminante de la réaction d'amination.

Malgré des profils très similaires dans le cas des groupements électro-donneurs, il semblerait que les paramètres de Hammett pour les carbocations benzyliques (σ^+) donnent de meilleures corrélations que les paramètres conventionnels (σ para) dans le cas des groupements électro-attracteurs. La stabilisation de charge par résonance est ici plus représentative.

4.5 Conclusions

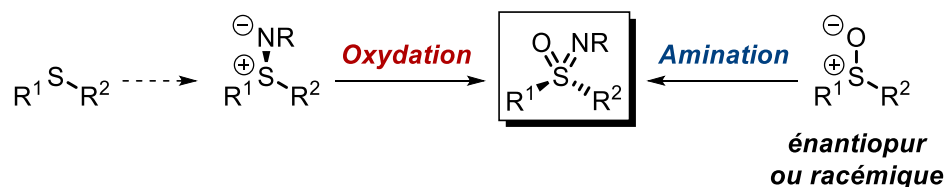
Les études mécanistiques qui ont été conduites au cours de ce chapitre ont permis de préciser le rôle déterminant des additifs incorporés dans la réaction d'amination diastéréosélective de thioéthers. La combinaison du DMAP avec le dimère de rhodium (II) *N*-1,8-naphtaloyl-*tert*-leucinate **46** forme un complexe aux propriétés structurales uniques, mises en évidence par une analyse de diffraction des rayons-X. La complexation de ce ligand donneur n'est pas non plus anodine sur les propriétés électroniques du complexe métallique. L'étude voltampérométrique que nous avons menée révèle que le DMAP (**76**) semble également stabiliser le complexe de rhodium. Une espèce de valence mixte Rh(II)/Rh(III), formée de manière irréversible, est postulée comme étant l'espèce catalytique active dans la réaction d'amination. Par ailleurs, le rôle des sels de bispyridinium dans l'obtention d'excellentes diastéréosélectivités a pu être précisé. Ces sels se comportent comme des catalyseurs de transfert de phase, en s'associant avec l'anion du *N*-méthyloxycarbamate **43**, après sa déprotonation par le carbonate de potassium. L'expérience clé a été d'étudier l'effet du groupe sulfonyl (groupe partant) sur la sélectivité de la réaction d'amination. En plus de préciser le rôle du sel de bispyridinium, cette expérience a montré que l'espèce nitrène n'était pas l'intermédiaire commun dans le cas de l'amination de thioéthers. Une structure de type nitrénoïde de rhodium est postulée comme étant l'espèce réactive intermédiaire. C'est une différence fondamentale avec les réactions d'amination de liaisons C-H qui ont été développées précédemment dans notre groupe de recherche. Une étude de Hammett a montré que l'étape cinétiquement déterminante de la réaction dépendait de la nature électronique des thioéthers.

CHAPITRE 5

Méthodes de synthèse de sulfoximines chirales

Les intérêts synthétiques et médicaux du développement de méthodologies de synthèse de sulfoximines ont été présentés en introduction de cette thèse. Deux stratégies différentes peuvent être suivies pour la synthèse de sulfoximines chirales: elles sont illustrées par le **Schéma 32**. La première stratégie consiste à effectuer l'oxydation de sulfilimines énantio-enrichies qui ont été préalablement synthétisées. Compte tenu de la méthodologie de synthèse diastéréosélective que nous avons développé, cette approche est facilement envisageable. La seconde stratégie, quant à elle, consiste en l'amination directe du sulfoxyde par un réactif approprié. Des précurseurs de nitrènes tels que les iminoiodinanes ont déjà été employés.^{44,74} La réactivité du *N*-métyloxycarbamate **43** vis-à-vis de sulfoxydes n'étant pas connue, elle serait intéressante à étudier. Par ailleurs, il est envisageable d'utiliser des sulfoxydes énantiopurs, aussi bien que des sulfoxydes racémiques. Dans le second cas, la réaction d'amination se déroulera selon un processus de résolution cinétique. Nous verrons au cours de ce chapitre que ces deux stratégies ont été étudiées.

Schéma 32. Stratégies d'accès aux sulfoximines chirales



L'accès aux sulfoximines *N*-H libres par clivage du groupe protecteur R (phényl-Troc) sera également discuté. Ce dernier point est essentiel dans l'optique où les sulfoximines chirales synthétisées peuvent par la suite être fonctionnalisées. Un bref survol de la littérature à ce propos nous permettra d'explorer les solutions envisageables.

5.1 Oxydation des sulfilimines chirales protégées par un groupement phényl-Troc

La phényl méthyl sulfilimine **72** énantio pure, préalablement synthétisée à l'échelle du gramme, a été choisie comme substrat d'optimisation. Un certain nombre de conditions réactionnelles d'oxydation ont été testés (**Tableau 25**). Aucune réactivité n'a été observé avec des composés peroxydes tels que H₂O₂ ou encore l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (entrées 1 et 2). L'hypochlorite de sodium²⁰⁴ n'a pas non plus donné de résultats intéressants (entrée 3). D'autres réactifs minéraux tels que le perborate de sodium (NaBO₃) ou encore le permanganate de potassium (KMnO₄), pourtant fonctionnel dans l'oxydation de *N*-alkyl sulfilimines²⁰⁵ n'ont donné que des traces de produit dans le meilleur des cas (entrées 4-7). Le *m*-CPBA utilisé avec succès dans l'oxydation de *N*-cyano²⁰⁶ et de *N*-tosylsulfilimines⁷² s'est révélé plus prometteur: utilisé à hauteur de 5 équivalents dans l'éthanol, il permet de former la sulfoximine **150** avec un rendement isolé de 83%. Il est à noter qu'aucune racémisation n'a été constatée par RMN ¹H. Bien que fonctionnelle, cette réaction nécessite un large excès de *m*-CPBA et des temps de réaction prolongés (24 heures sont nécessaires pour arriver à une conversion complète). Nous nous sommes alors penchés sur l'utilisation du trichlorure de ruthénium en quantités catalytiques.²⁰⁷ En présence de periodate de sodium en tant que co-oxydant stœchiométrique, RuCl₃ forme le tetroxyde de ruthénium qui est un réactif d'oxydation très puissant. Son introduction à hauteur de 2 mol % dans la réaction d'oxydation de **72** a permis de produire la sulfoximine **150** avec 98% de rendement isolé en seulement une heure de réaction. Ici encore le processus d'oxydation est complètement stéréospécifique.

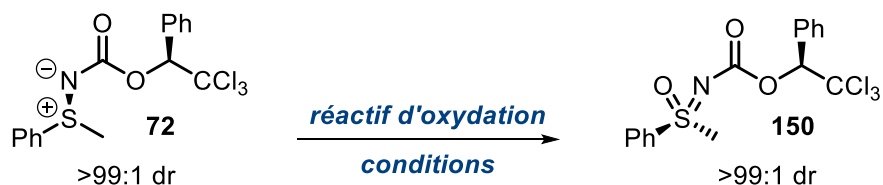
²⁰⁴ Furukawa, N.; Akutagawa, K.; Yoshimura, T.; Oae, S. *Synthesis* **1982**, 1982, 77-78

²⁰⁵ Bolm, C.; Bizet, V.; Dannenberg, C. *Synthesis* **2015**, 47, 1951-1959

²⁰⁶ Bolm, C.; Pandey, A. *Synthesis* **2010**, 2010, 2922-2925

²⁰⁷ Veale, H. S.; Levin, J.; Swern, D. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 503-506

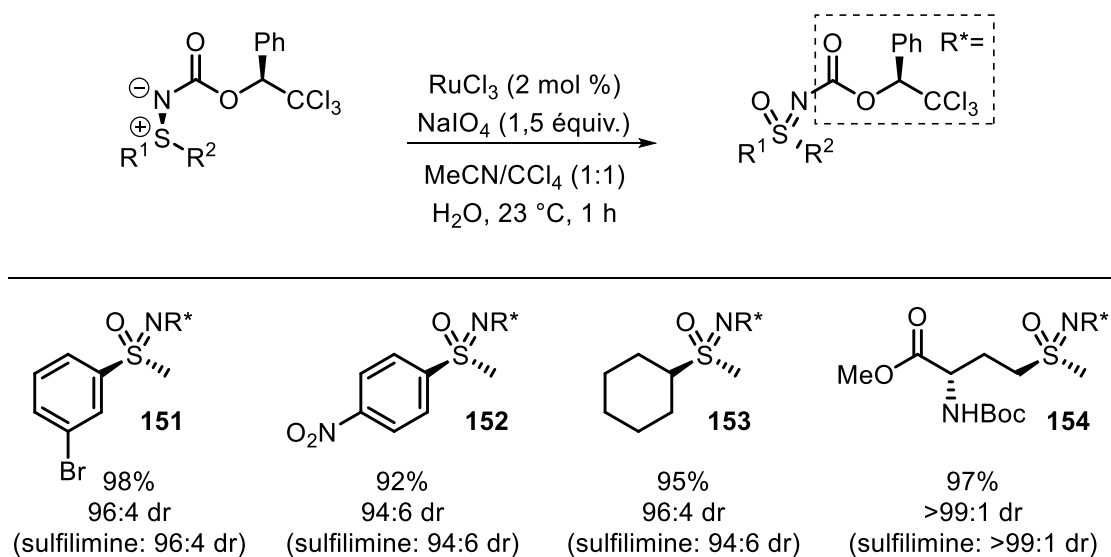
Tableau 25. Oxydation de la sulfilimine énantiopure **72** à partir de différentes conditions réactionnelles



entrée	réactif d'oxydation	conditions	rendement (%)
1	H ₂ O ₂ (10 équiv.), FeCl ₂ (5 mol %)	CH ₃ CN, 25 °C, 24 h	0
2	<i>t</i> -BuOOH (10 équiv.)	CH ₃ CN, 25 °C, 24 h	<5
3	NaOCl (10 équiv.)	MeOH, 25 °C, 24 h	<5
4	KMnO ₄ (3 équiv.)	MeOH, 65 °C, 1 h	<5
5	NaBO ₃ ·4H ₂ O (10 équiv.), AcOH (3 équiv.)	CH ₂ Cl ₂ , 25 °C, 24 h	0
6	NaBO ₃ ·4H ₂ O (5 équiv.)	H ₂ O/MeOH (9:1), 90 °C, 12 h	0
7	NaBO ₃ ·4H ₂ O (3 équiv.)	H ₂ O/MeOH (9:1), MW (30W), 1 h	0
8	<i>m</i> -CPBA (5 équiv.), K ₂ CO ₃ (5 équiv.)	EtOH, 25 °C, 24 h	83
9	<i>m</i> -CPBA (5 équiv.), K ₂ CO ₃ (5 équiv.)	CH ₂ Cl ₂ , 25 °C, 24 h	38
10	NaIO₄ (1,5 équiv.), RuCl₃ (2 mol %)	CH₃CN/CCl₄ (1:1), H₂O, 23 °C, 1 h	98

Nous avons prouvé l'applicabilité de cette méthode d'oxydation en synthétisant différentes sulfoximines aromatiques et aliphatiques (**Schéma 33**). La réaction tolère la présence de groupements fonctionnels tel qu'un halogène (sulfoximine **151**), un groupe ester ou Boc (sulfilimine **154**). Les groupements électro-attracteurs n'affectent pas le rendement de la réaction. Les sulfoximines protégées sont obtenues avec d'excellents rendements isolés. A l'instar de la phényl méthyl sulfoximine **150** les réactions d'oxydation sont stéréospécifiques. Cette méthode d'oxydation est rapide et très propre. Elle constitue donc un excellent moyen d'accéder à des sulfoximines énantiorenrichies de manière efficace.

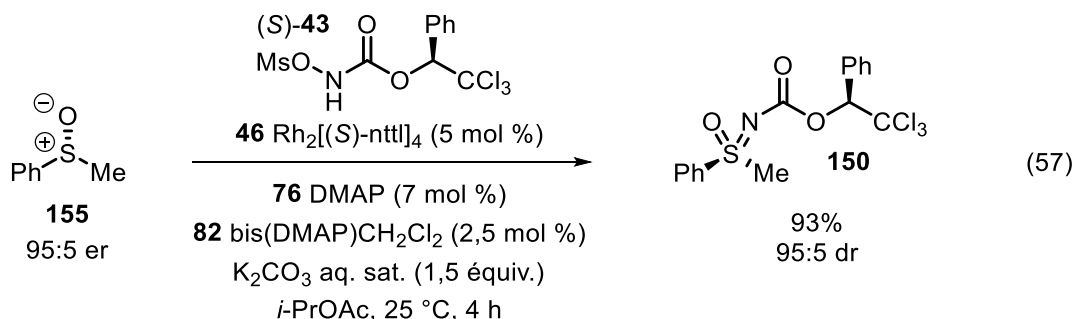
Schéma 33. Synthèse de sulfoximines aromatiques et aliphatiques protégées par un groupement phényl-Troc



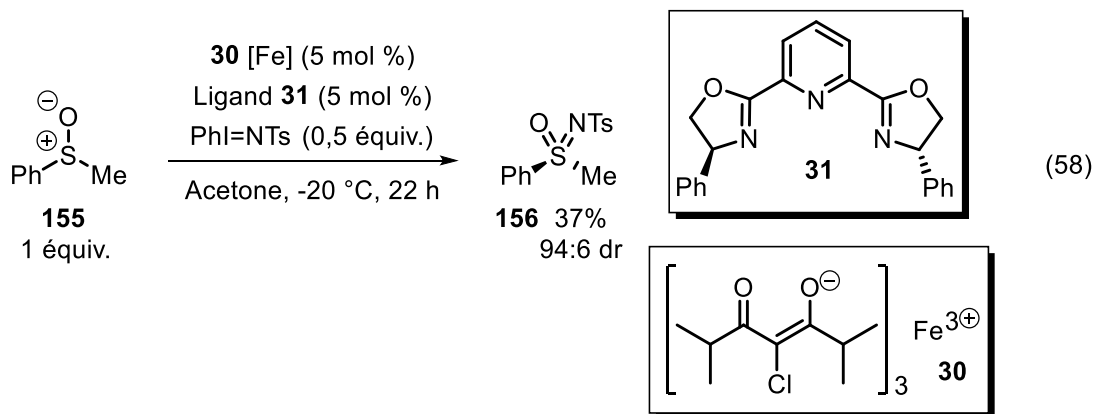
5.2 Amination de sulfoxydes catalysée par des dimères de rhodium (II) à partir du *N*-métyloxycarbamate (*S*)-43

Tel que nous avons pu l'indiquer en introduction de ce chapitre, les sulfoximines peuvent également être préparées à partir d'un processus d'amination de sulfoxydes. La réactivité du *N*-métyloxycarbamate (*S*)-43 vis-à-vis de sulfoxydes a donc été étudiée. Le phényl méthyl sulfoxyde énanioenrichi (**155**), accessible selon une procédure d'oxydation énantiosélective développée par Kagan,²⁰⁸ a été sélectionné comme substrat test. Dans les conditions réactionnelles optimisées pour l'amination de thioéthers catalysée par le dimère de rhodium (II) **46**, la sulfoximine **150** est produite avec 93% de rendement isolé et une diastéréosélectivité de 95:5. En plus d'apporter une preuve de concept, cette réaction démontre également que le processus d'amination à partir de (*S*)-43 est stéréospécifique (Équation 57).

²⁰⁸ Brunel, J.-M.; Diter, P.; Duetsch, M.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8086-8088



Lorsque des sulfoxydes racémiques sont utilisés comme substrats, la réaction d'amination stéréosélective conduit à un processus de résolution cinétique, dans lequel l'un des énantiomères du sulfoxyde réagit plus rapidement que l'autre. En plus de produire des sulfoximines énantio-enrichies, cette technique possède également l'avantage de pouvoir récupérer l'énantiomère du sulfoxyde n'ayant pas réagi sous sa forme énantio-enrichie. Le groupe de Bolm s'est servi de cette approche pour produire des sulfoximines énantio-enrichies à partir d'un système d'amination énantiosélective catalysé par un complexe PyBox de fer (III).⁷⁴ Initialement développé pour convertir les thioéthers en sulfilimines chirales⁷³, le système s'est montré très efficace pour faire réagir les sulfoxydes (**Équation 58**).

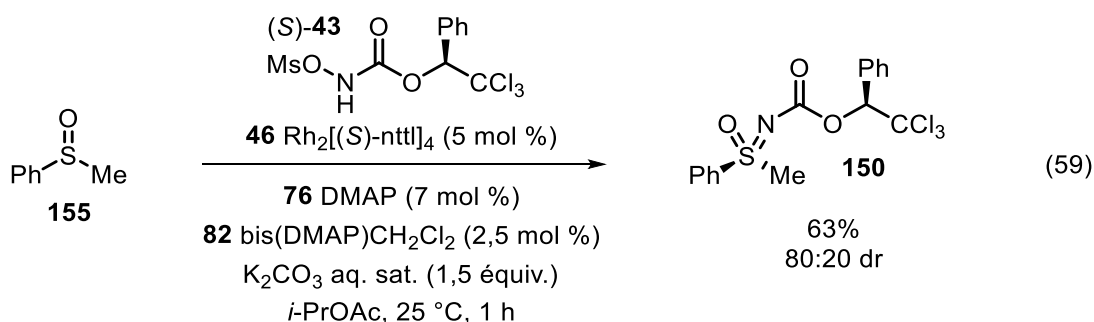


La performance de la résolution cinétique est généralement évaluée par le calcul du facteur de sélectivité s :

$$s = \frac{\ln[(1 - \rho)(1 - ee)]}{\ln[(1 - \rho)(1 + ee)]}$$

Dans cette formule, ρ représente le rendement et ee l'excès énantiomère du produit d'intérêt (ici la sulfoximine).^{209,210} Pour la sulfoximine **156**, la valeur du facteur de sélectivité est $s = 26,2$.

Les résultats préliminaires que nous avons obtenus à partir de notre système catalytique en dimère de rhodium (II) et avec le *N*-métyloxy-carbamate (*S*)-**43** sont représentés à l'Équation **59**. La sulfoximine **150** protégée par un groupement phényl-Troc est produite avec un rendement de 63% et une diastéréosélectivité de 80:20, après une heure de réaction. Le facteur de sélectivité est de 3,6, ce qui est faible. Une optimisation de la résolution cinétique est nécessaire pour pouvoir arriver à de meilleurs facteurs de sélectivité.



5.3 Synthèse de sulfoximines chirales *N*-H libres par clivage du groupement phényl-Troc

5.3.1 Précédents de la littérature

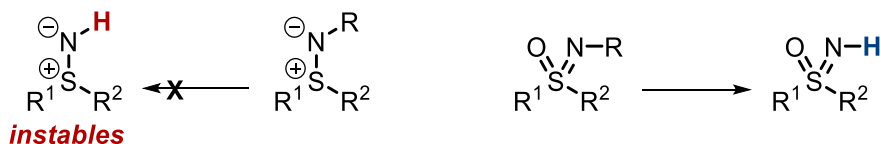
Le groupe protecteur de l'azote des sulfoximines est un élément particulièrement important puisque de son clivage dépend l'utilisation des sulfoximines dans d'autres types de réactions de fonctionnalisation. Les sulfoximines *N*-H libres sont connues pour être stables, à la différence des sulfilimines *N*-H libres qui sont généralement instables (à l'exception des diaryles sulfilimines)²¹¹ et se décomposent en formant le sulfoxyde correspondant (**Schéma 34**).

²⁰⁹ Pour plus de détails sur le facteur de sélectivité, voir : Gawley, R. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2411-2416

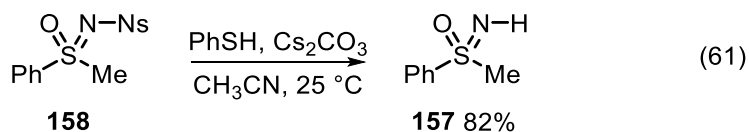
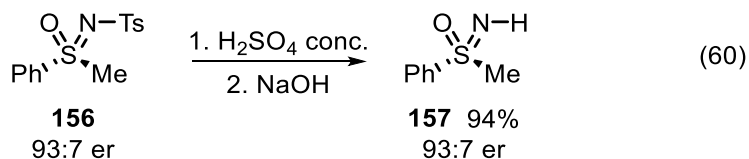
²¹⁰ Corrigendum : Gawley, R. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6470-6470

²¹¹ Furukawa, N.; Oae, S. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1981**, *20*, 260-270

Schéma 34. Déprotection des sulfilimines et des sulfoximines

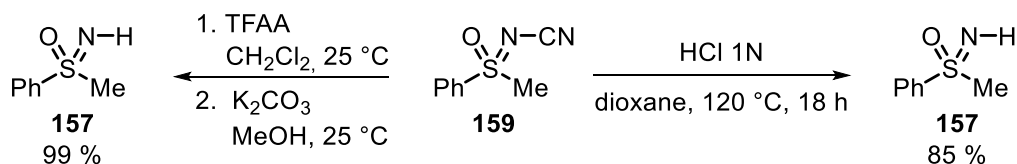


Les sulfonylamides sont en règle générale les groupes protecteurs les plus utilisés du fait de l'usage très répandu des iminoiodinanes comme précurseurs de nitrenes. Ces groupements nécessitent des conditions de déprotection parfois drastiques, comme c'est le cas du tosylo qui est clivé en milieu acide fort (**Équation 60**).⁷³ Aucune érosion de sélectivité n'est cependant constatée durant la réaction de déprotection. Une méthode de déprotection en milieu basique utilisant des thiolates a été développée pour cliver le groupement nosyle de **158** (**Équation 61**).⁵⁶



La déprotection des *N*-cyano sulfoximines peut s'effectuer à partir d'une solution aqueuse d'HCl, chauffée au dessus du point d'ébullition du dioxane (T_{éb} = 101 °C) pendant un temps prolongé.²¹² Une variante utilisant l'anhydride trifluoroacétique (TFAA) à température ambiante permet de former le même produit avec un meilleur rendement (**Schéma 35**).²¹³

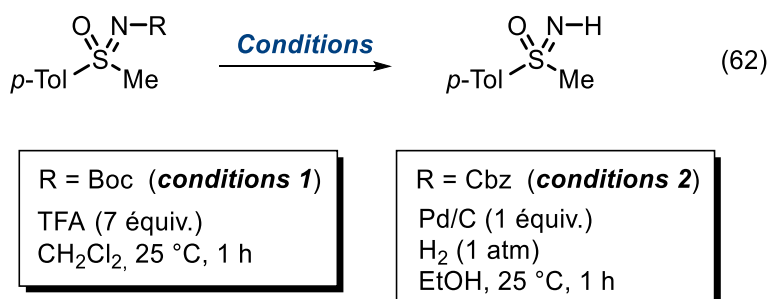
Schéma 35. Clivage du groupement protecteur cyano de la sulfoximine **159**



²¹² Mancheño, O. G.; Dallimore, J.; Plant, A.; Bolm, C. *Adv. Synth. Cat.* **2010**, 352, 309-316

²¹³ Mancheño, O. G.; Bistri, O.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3809-3811

Les sulfoximines protégées par un groupement carbamate nécessitent des conditions de déprotection moins drastiques. L'utilisation d'acide trifluoroacétique (TFA) diluée dans le dichlorométhane à température ambiante est suffisante pour cliver un groupement Boc. Par ailleurs, le groupement carbamate de benzyle Cbz peut être déprotégé par hydrogénation catalytique (**Équation 62**).⁵³

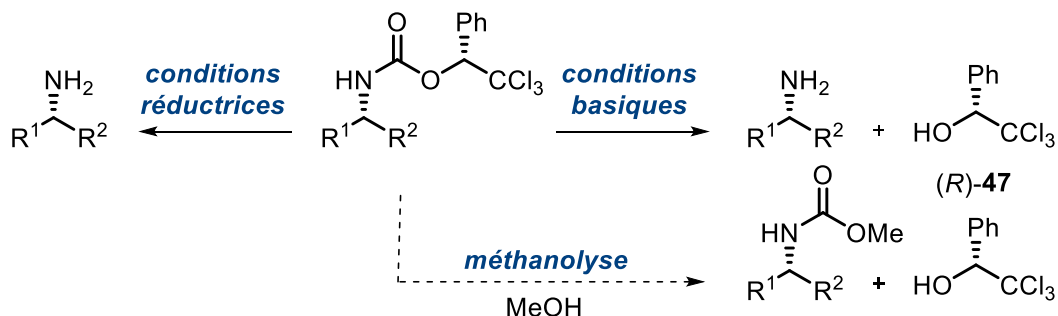


Bien qu'elles soient fonctionnelles, l'ensemble des réactions de déprotection que nous avons présenté nécessitent en règle générale l'utilisation d'acides forts qui peuvent poser des problèmes d'applicabilité à des substrats possédant des fonctions chimiques plus sensibles.

5.3.2 Résultats

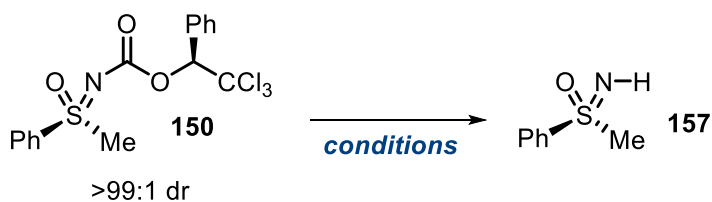
Le groupement phényl-Troc possède les caractéristiques du groupement Troc qui est traditionnellement clivé en conditions réductrices, à partir de zinc. Les travaux précédents du groupe ont démontré que la déprotection du phényl-Troc en présence d'acide acétique et de poudre de zinc était fonctionnelle. En effet, les amines chirales libres sont obtenues avec de bons rendements, sans érosion de sélectivité.¹⁰⁴ Il est à noter que la déprotection du phényl-Troc d'amines chirales peut également s'effectuer en conditions basiques.¹⁰³ Lorsqu'elle est conduite dans le méthanol, cette méthode a le double avantage d'échanger le groupe protecteur sur l'azote et de permettre la récupération du 2,2,2-trichlorophényléthanol chiral (*R*)-**47** (**Schéma 36**).

Schéma 36. Possibilités de déprotection du groupement phényl-Troc d'une amine chirale



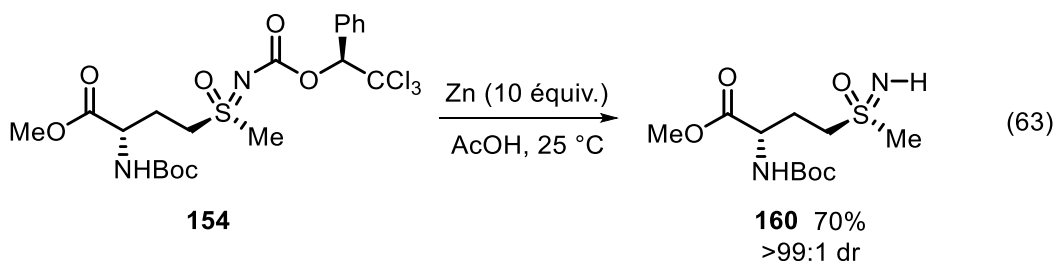
Un certain nombre de conditions de déprotections ont été appliquées à la synthèse de la phényl méthyl sulfoximine *N*-H libre. Le **Tableau 26** montre que les conditions basiques ne sont pas suffisamment puissantes pour réaliser la déprotection du phényl-Troc, ou l'échange de groupe protecteur. En revanche, les conditions réductrices permettent l'obtention de **157** avec un excellent rendement isolé. Un contrôle précis du pH (8-10), lors du processus de neutralisation de l'acide acétique est cependant nécessaire afin de maximiser le rendement. Le processus de clivage est, ici encore, complètement stéréospécifique.

Tableau 26. Conditions de déprotection de la sulfoximine **150**



entrée	réactifs	conditions	rendement (%)
1	LiOH·H ₂ O (5 équiv.), H ₂ O (10 équiv.)	CH ₃ CN/MeOH, 25 °C, 48 h	0
2	LiOH·H ₂ O (5 équiv.), H ₂ O (10 équiv.)	CH ₃ CN/MeOH, 50 °C, 48 h	0
3	K ₂ CO ₃ (2 équiv.)	MeOH, 25 °C, 24 h	0
4	PhSH (1 équiv.), Cs ₂ CO ₃ (2 équiv.)	CH ₃ CN, 25 °C, 3 h	0
5	TBAF (5 équiv.)	THF, 25 °C, 24 h	0
6	-	TFA/EtOAc (2:1), 25 °C, 24 h	0
7	Zn (10 équiv)	AcOH, 25 °C, 8 h	94

Ces conditions ont été appliquées à la déprotection de la sulfoximine dérivée de la méthionine (**Équation 63**). Un clivage orthogonal du groupement protecteur de l'azote de la sulfoximine est réalisé, sans affecter les autres groupements labiles présents sur la molécule. Ainsi, dans le cas de la méthionine sulfoximine **154**, la fonction méthyl-ester et le groupe protecteur Boc ne sont pas impactés par les conditions de déprotection.



La sulfoximine *N*-H libre **160** est un analogue de la méthionine sulfoximine (**161**) qui est considérée comme étant la première sulfoximine isolée et caractérisée. Cette dernière est un inhibiteur des glutamine et glutamylcystéine synthétases, enzymes essentiels dans la régulation métabolique. La buthionine sulfoximine (**162**) a également des activités biologiques intéressantes¹¹ (**Figure 61**).

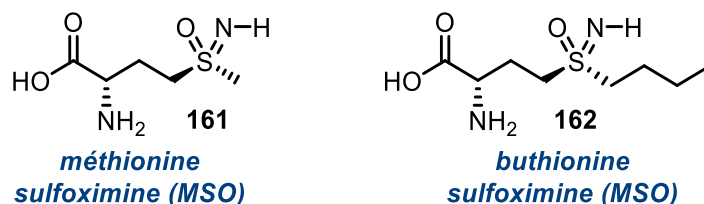


Figure 61. Sulfoximines libres ayant des propriétés biologiques intéressantes

5.3.3 Fonctionnalisation de sulfoximines libres

La disponibilité de la fonction *N*-H permet d'effectuer différents types de réactions de fonctionnalisation. Elle peut être impliquée dans des réactions de *N*-arylation utilisant des aryl siloxanes²¹⁴ comme partenaires de couplage. D'autres partenaires comme des aryl

²¹⁴ Kim, J.; Ok, J.; Kim, S.; Choi, W.; Lee, P. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4602-4605

halogénures^{215,216} ou des acides boroniques²¹⁷ ont également été rapportés. Des couplages oxydatifs avec des groupes aryles²¹⁸ ou acyles²¹⁹ sont décrits dans la littérature. Plus récemment, des réactions de *N*-alkynylations à partir d'halogénoacétylènes²²⁰ ou des alcynes vrais²²¹ comme partenaires de couplage permettent d'obtenir des *N*-alcynes sulfilimines, utilisées dans des processus de cycloaddition notamment.²²² De plus, la fonction *N*-H est également impliquée dans d'autres réactions d'activation telles que des trifluorométhylations radicalaires,²²³ des trifluorométhylthiolations,²²⁴ ou encore des cyanations²²⁵ qui peuvent avoir un intérêt en chimie médicinale (**Figure 62**).

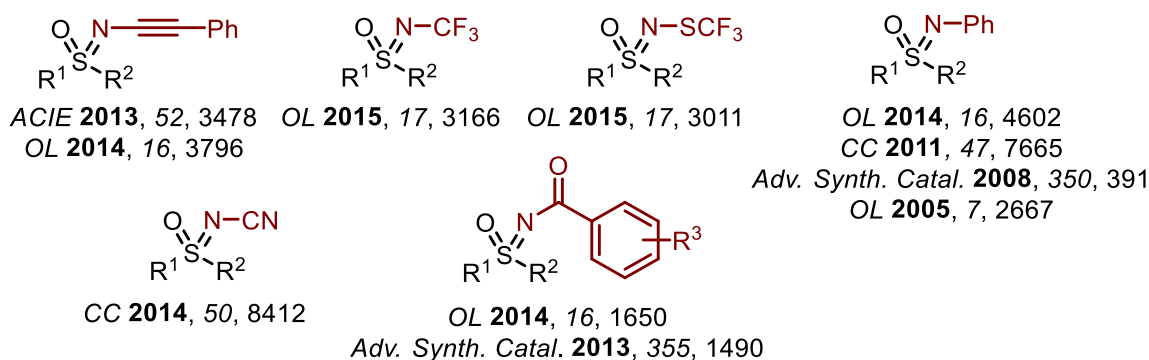


Figure 62. Fonctionnalisation des sulfoximines *N*-H libres

²¹⁵ Yongpruksa, N.; Calkins, N. L.; Harmata, M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7665-7667

²¹⁶ Correa, A.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 391-394

²¹⁷ Moessner, C.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2667-2669

²¹⁸ Priebbenow, D. L.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1650-1652

²¹⁹ Wang, L.; Priebbenow, D. L.; Zou, L.-H.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1490-1494

²²⁰ Chen, X. Y.; Wang, L.; Frings, M.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3796-3799

²²¹ Wang, L.; Huang, H.; Priebbenow, D. L.; Pan, F. F.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3478-3480

²²² Pirwerdjan, R.; Priebbenow, D. L.; Becker, P.; Lamers, P.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5397-5399

²²³ Teng, F.; Cheng, J.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3166-3169

²²⁴ Bohnen, C.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3011-3013

²²⁵ Teng, F.; Yu, J. T.; Jiang, Y.; Yang, H.; Cheng, J. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8412-8415

5.4 Conclusions

Les sulfoximines chirales peuvent être facilement produites par oxydation des sulfilimines correspondantes. Cette réaction étant stéréospécifique, les sulfoximines protégées par le groupement phényl-Troc sont obtenues avec des diastéréosélectivités pouvant aller jusqu'à 99:1 suivant les cas. De plus, nous avons pu montrer que les sulfoxydes étaient de bons substrats dans la réaction d'amination à partir du *N*-métyloxy-carbamate (*S*)-**43** et catalysée par le complexe de rhodium **46**. Ici encore, le processus réactionnel est stéréospécifique et l'utilisation de sulfoxydes énantio-enrichis est un excellent moyen d'obtenir des sulfoximines chirales. Par ailleurs, l'utilisation de sulfoxydes racémiques fait apparaître un processus de résolution cinétique particulièrement intéressant. D'autres optimisations des conditions réactionnelles sont néanmoins nécessaires pour améliorer le facteur de sélectivité *s* et rendre le procédé plus opérationnel. Le clivage du groupement protecteur phényl-Troc est effectué de manière efficace sur des sulfoximines tant aromatiques, qu'aliphatiques. Les conditions réductrices employées ont l'avantage d'être plus douces que les autres méthodes de déprotection disponibles dans la littérature. L'accès aux sulfoximines *N*-H libres permet d'envisager un certain nombre de fonctionnalisations, qui peuvent s'avérer utiles dans la synthèse de composés ayant des propriétés physico-chimiques ou biologiques intéressantes.

CHAPITRE 6

Développement de la méthode d'amination en débit continu

L'utilisation de la catalyse organométallique au niveau industriel est souvent limitée par le coût associé au catalyseur. Relatif au type de métal ainsi qu'au(x) ligand(s) qui le constituent, son prix est aussi directement proportionnel à la charge catalytique employée. Nous avons détaillé dans le chapitre 3 nos efforts pour développer des méthodologies d'amination utilisant des métaux non précieux, tels que le fer ou le nickel. Les résultats encourageants que nous avons obtenus nécessitent une optimisation plus poussée, afin notamment, d'accélérer le processus réactionnel. Des temps de réactions prolongés (<24 heures) sont en général requis.

Dans le but de développer des processus catalytiques plus efficaces et plus performants, nous nous sommes tournés vers l'usage des technologies issues de la chimie en débit continu. De nombreux avantages sont associés aux propriétés du débit continu : les volumes d'opération étant nettement plus petits, les paramètres réactionnels sont mieux contrôlés. Le rapport surface/volume étant plus important, les transferts thermiques et massiques sont plus performants. Les processus réactionnels sont de fait accélérés, plus sécuritaires et reproductibles. Par ailleurs, le passage de l'échelle laboratoire à industrielle ne nécessite a priori aucune optimisation supplémentaire.^{226,227,228}

Il existe deux stratégies pour l'utilisation de la catalyse organométallique en débit continu. La première consiste à incorporer le catalyseur soluble au mélange réactionnel et à le faire circuler à travers le réacteur (catalyse homogène). La seconde consiste à immobiliser le catalyseur dans le réacteur et faire passer les réactifs à travers.²²⁶ On parle alors de catalyse supportée (ou hétérogène) (**Figure 63**).

²²⁶ Chinnusamy, T.; Yudha, S. S.; Hager, M.; Kreitmeyer, P.; Reiser, O. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 247-255

²²⁷ Malet-Sanz, L.; Susanne, F. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4062-4098

²²⁸ Nagy, K. D.; Shen, B.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 976-981

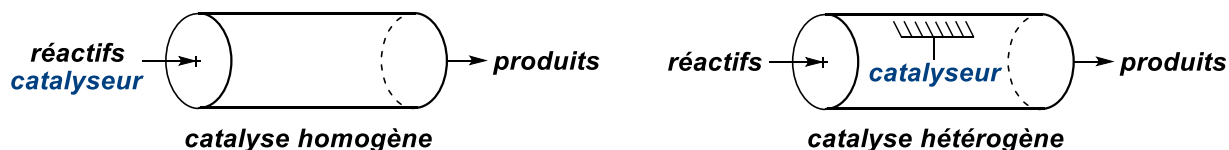


Figure 63. Représentation des deux stratégies d'utilisation de la catalyse organométallique en débit continu

L'immobilisation du catalyseur sur une phase stationnaire rend la catalyse supportée très attrayante: elle permet d'augmenter significativement le ratio temporaire catalyseur/substrat.²²⁹ La concentration locale en catalyseur est donc plus grande, ce qui peut se traduire par une augmentation de la vitesse de réaction. De plus, la source catalytique peut être recyclée très facilement.²³⁰ Cet élément est important lors de l'utilisation de catalyseurs chiraux onéreux, en particulier. La catalyse supportée est d'autant plus importante dans le domaine pharmaceutique puisque l'étape de séparation entre le catalyseur et le produit peut s'avérer problématique, en particulier lors de l'emploi de métaux toxiques susceptibles de contaminer les API (Active Pharmaceutical Ingredients).²³¹

D'un autre côté, la catalyse homogène en débit continu permet d'accéder à des processus d'activation jusque là très complexes à mettre en œuvre en synthèse conventionnelle. Outre l'intensification des procédés (accès à des gammes de température et des pressions très élevées), l'usage de l'activation photochimique peut s'avérer particulièrement intéressant. Nous verrons dans ce chapitre, les efforts que nous avons déployé sur les deux modes d'utilisation de la catalyse organométallique en débit continu, afin de proposer de nouvelles méthodologies d'amination plus performantes et plus efficaces.

²²⁹ Newman, S. G.; Jensen, K. F. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1456

²³⁰ Vural Gürsel, I.; Noël, T.; Wang, Q.; Hessel, V. *Green Chem.* **2015**, *17*, 2012-2026

²³¹ Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 2-25

6.1 Stratégie d'immobilisation de dimères de rhodium (II)

6.1.1 Contexte

L'immobilisation du catalyseur consiste à le lier à la surface d'un solide insoluble tel que de la silice ou des billes de polymères. L'une des principales difficultés associée à l'utilisation de catalyseurs chiraux sur support solide est le développement d'une stratégie d'immobilisation qui ne compromette pas l'activité catalytique et la stéréosélectivité. Plusieurs méthodes d'ancrage existent: le greffage covalent, absorbé, auto-supportée, ou par interactions faibles (de type ionique, électrostatique, et liaisons hydrogènes).²³² Le greffage par liaison covalente représente la méthode la plus employée car elle limite le phénomène de lixiviation (leaching) du catalyseur.²²⁹ Le groupe de Hashimoto a développé avec succès l'immobilisation d'un complexe de rhodium (II) chiral dérivé du $\text{Rh}_2[(S)\text{-pttl}]_4$ (**163**) sur un support de polystyrène (**164**, **Figure 64**).²³³ Le greffage sur la matrice polymérique s'est effectué par *O*-alkylation du copolymère d'un des ligands *N*-phtaloyl-(*S*)-*tert*-leucinate modifié préalablement. Les performances catalytiques du complexe supporté ont été évaluées à partir de la réaction d'insertion dans des liaisons C-H de l' α -diaz ester **165** (**Tableau 27**). Le catalyseur immobilisé donne des résultats identiques au $\text{Rh}_2[(S)\text{-pttl}]_4$ (**163**) utilisé en catalyse homogène (entrées 1 et 2 du **Tableau 27**). Le greffage covalent, réalisé suffisamment loin du centre réactif, ne semble pas avoir altéré l'environnement chiral du complexe métallique.

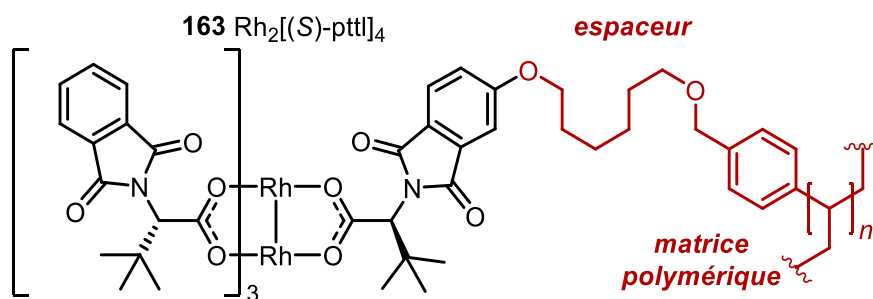


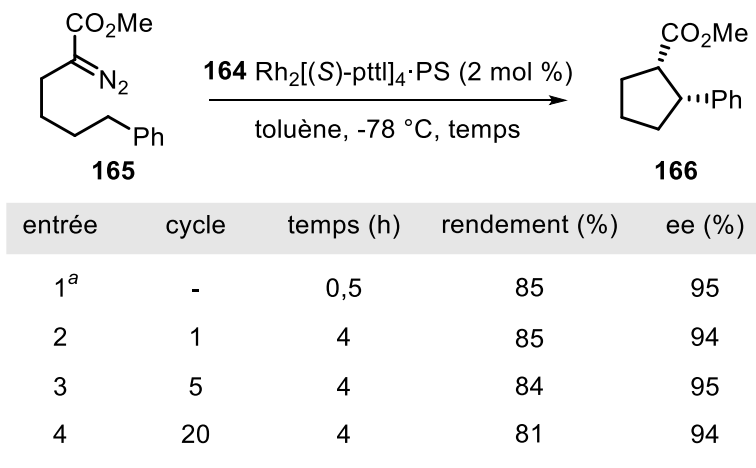
Figure 64. Structure du complexe de rhodium (II) immobilisé $\text{Rh}_2[(S)\text{-pttl}]_4$ -PS (**164**)

²³² Zhao, D.; Ding, K. *ACS Catal.* **2013**, 3, 928-944

²³³ Takeda, K.; Oohara, T.; Anada, M.; Nambu, H.; Hashimoto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6979-6983

Des temps de réactions prolongés sont en revanche nécessaires pour obtenir les mêmes résultats qu'en catalyse homogène. Le catalyseur supporté est particulièrement robuste: une très légère baisse de rendement de 4% pour **166** est enregistrée après 20 cycles de réactions (entrée 4) et l'énantiosélectivité demeure constante.

Tableau 27. Réaction d'insertion dans des liaisons C-H catalysée par le complexe de rhodium (II) immobilisé **164**



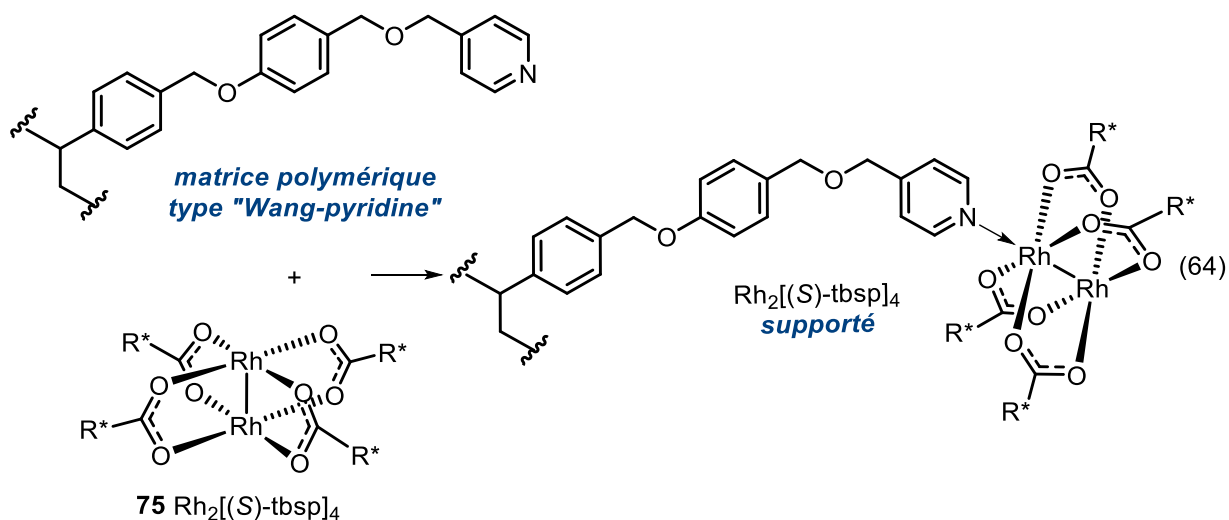
^a Rh₂[(S)-pttl]₄ non supporté

Malgré ces résultats impressionnants, certaines limitations se dégagent de l'immobilisation du dimère de rhodium (II) **163** sur la matrice polymérique. D'une part, il est nécessaire de produire un complexe métallique hétéroleptique dans lequel seul l'un des ligands dispose d'un point de jonction. Il peut s'avérer difficile d'obtenir ce complexe avec un bon rendement et une bonne pureté. D'autre part, l'incorporation de l'espaceur et la polymérisation allongent sensiblement la synthèse du catalyseur. Compte tenu du prix associé aux dimères de rhodium (II) une stratégie d'immobilisation plus directe pourrait être souhaitable.

Le groupe de Davies a récemment rapporté une stratégie similaire pour immobiliser le dimère de rhodium (II) tétraproline chiral Rh₂[(S)-dosp]₄ sur un support de silice, par un greffage covalent.²³⁴ Le même groupe a suivi une approche différente afin d'immobiliser le Rh₂[(S)-tbsp]₄ (**75**) sur une résine polymère macroporeuse. Une combinaison de greffages de

²³⁴ Chepiga, K. M.; Feng, Y.; Brunelli, N. A.; Jones, C. W.; Davies, H. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6136-6139

type absorption et interactions faibles est alors responsable de l'immobilisation (Équation 64).^{235,236} La résine est fonctionnalisée par des groupements pyridines ayant la capacité de se coordonner au niveau des positions apicales du dimère de rhodium (II) $\text{Rh}_2[(S)\text{-tbsp}]_4$ (75). Il est également proposé que cette coordination s'associe à un effet de micro-encapsulation du complexe métallique dans la matrice polymérique.



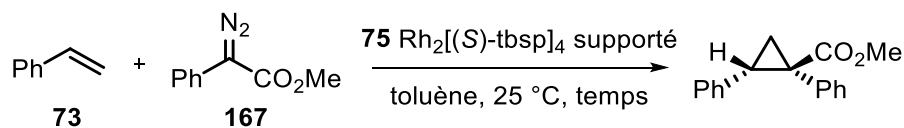
Les performances catalytiques du complexe immobilisé ont été évaluées à partir de la réaction de cyclopropanation du styrène (73) avec le méthyl phényldiazoacétate 167 (Tableau 28). Elles ont révélé que le complexe immobilisé était aussi réactif mais moins sélectif que le complexe homogène. Par ailleurs, une chute de l'énantiosélectivité est constatée au fur et à mesure des cycles de réutilisation. Elle est imputable à une dégradation du catalyseur supporté. Une analyse ICP-MS (Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry) a permis d'évaluer la lixiviation du complexe de rhodium au 5^{ème} cycle: elle est comprise entre 3 et 30% de la charge catalytique initiale selon le protocole d'immobilisation. Cette méthode d'immobilisation, facilement généralisable à d'autres dimères de rhodium (II) chiraux, reste très pratique à mettre en œuvre car elle ne nécessite pas d'étapes de synthèse supplémentaire. Nous avons appliqué cette méthode à l'immobilisation de différents complexes de rhodium chiraux ou non, impliqués

²³⁵ Nagashima, T.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1989-1992

²³⁶ Davies, H. M.; Walji, A. M.; Nagashima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4271-4280

dans les processus d'amination de liaisons C-H et de thioéthers, à partir de *N*-métyloxy-carbamates. L'objectif est d'obtenir une preuve de concept rapide sur l'utilisation des catalyseurs de rhodium (II) supportés en débit continu.

Tableau 28. Réaction de cyclopropanation catalysée par le dimère de rhodium (II) Rh₂[(*S*)-tbsp]₄ supporté sur matrice polymérique



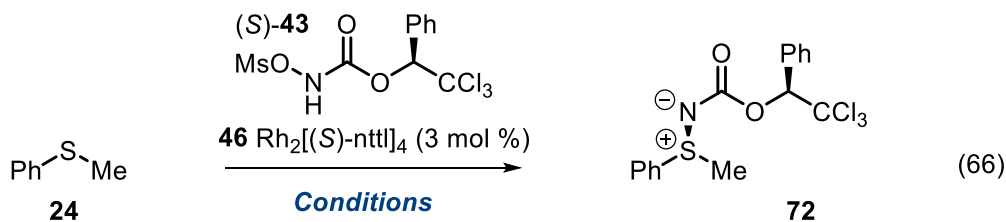
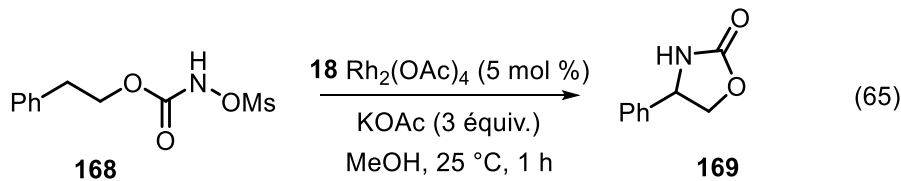
entrée	cycle	temps (min)	ee (%)
1 ^a	-	10	90
2	1	10	86
3	3	10	83
4	5	15	81

^a Rh₂[(*S*)-tbsp]₄ non supporté

6.1.2 Résultats préliminaires

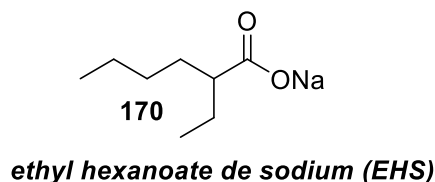
La première étape a consisté en l'identification de processus d'amination dont les conditions réactionnelles sont compatibles avec le débit continu. En particulier, la solubilité des réactifs et des produits est un élément crucial car un précipité peut boucher les réacteurs capillaires. La réaction d'amination de liaisons C-H intramoléculaire à partir du *N*-métyloxy-carbamate **168** pour former l'oxazolidinone **169**, est conduite dans un milieu réactionnel complètement homogène (Équation 65). Le méthanol solubilise la base (l'acétate de potassium) ainsi que le mésylate de potassium, sous-produit habituellement insoluble dans les solvants organiques. Dans le cas de l'amination diastéréosélective du thioanisole **24** par le *N*-métyloxy-carbamate (*S*)-**43**, nous avons précédemment montré que la nature du solvant pouvait fortement influencer la réactivité et la sélectivité de la réaction. Les acétates d'alkyles doivent donc être maintenus comme solvants. En revanche, le carbonate de potassium a été

remplacé par une base soluble, l'éthyl hexanoate de sodium (**170**),²³⁷ garantissant une bonne homogénéité de la réaction (**Équation 66**). Ces deux réactions d'amination ont été sélectionnées afin d'étudier la réactivité des catalyseurs supportés en débit continu.



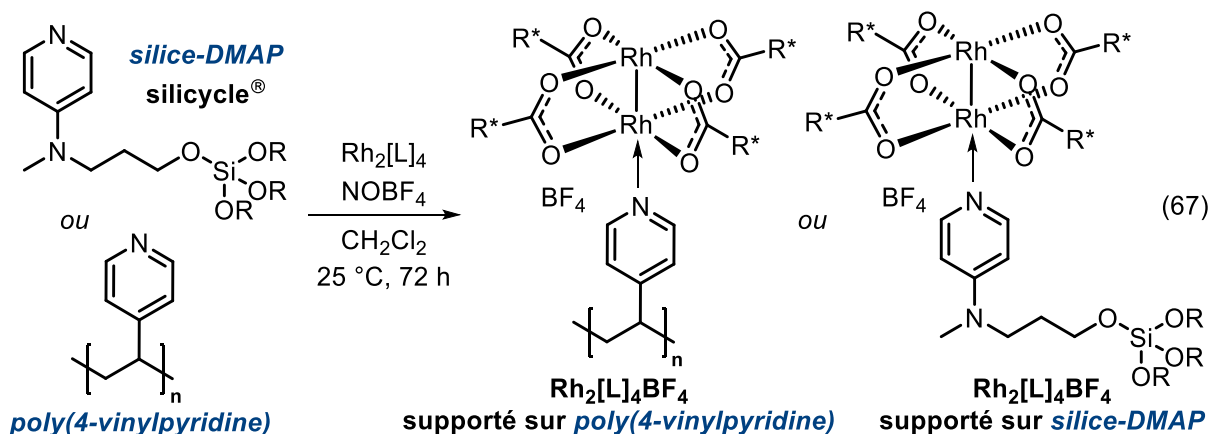
Conditions hétérogènes
 K_2CO_3 aq. sat. (1,5 équiv.)
i-PrOAc, 25 °C, 4 h

Conditions homogènes
 EHS (1,5 équiv.)
i-PrOAc, 25 °C, 4 h



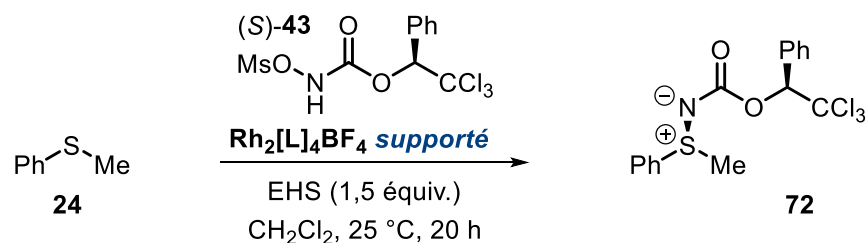
Les dimères de rhodium (II) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**18**) et $\text{Rh}_2[(\text{S})\text{-nttl}]_4$ (**46**) ont été immobilisés sur deux types de supports commercialement disponibles : une résine de poly(4-vinylpyridine) copolymérisée avec du divinylbenzène et une silice fonctionnalisée avec des groupements DMAP (**Équation 67**). Les processus d'immobilisation sont inspirés des découvertes précédentes.^{235,236} Nos études mécanistiques sur la réaction d'amination de thioéthers détaillées au chapitre 4 ont permis de montrer que l'espèce catalytique active était un dimère de rhodium de valence mixte (II,III). La génération de cette espèce a donc été entreprise, en oxydant le dimère de rhodium supporté avec NOBF_4 . En plus d'augmenter son électrophilie, le complexe métallique pourra bénéficier des effets stabilisateurs de la coordination des groupements pyridines ou DMAP en position apicale et favoriser son immobilisation. La coordination et l'oxydation des catalyseurs ont été observées par le changement de coloration du support solide (du blanc/beige au rose).

²³⁷ Raju, R.; Prasad, K. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1341-1349



L'activité catalytique de ces complexes métalliques immobilisés a d'abord été évaluée en synthèse conventionnelle dite « batch ». Une quantité de 52 mg de catalyseur supporté, correspondant à 5 mol % a été utilisée dans la réaction d'amination du thioanisole. Le **Tableau 29** montre que l'immobilisation, quel que soit le support utilisé, a un effet négatif sur la réactivité et la sélectivité de la réaction.

Tableau 29. Activité catalytique des complexes de rhodium immobilisés dans la réaction d'amination du thioanisole



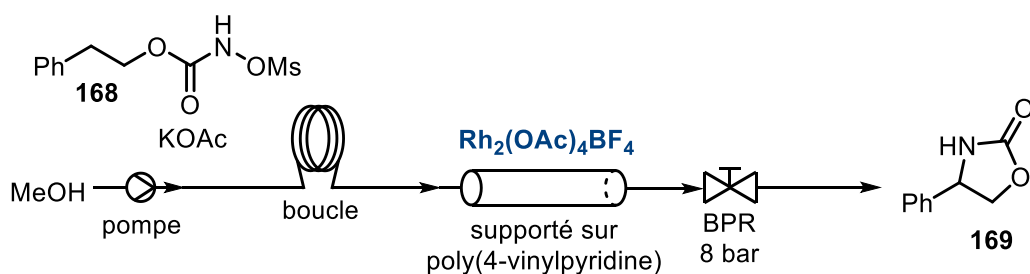
entrée	L	support	rendement (%)	dr
1 ^a	(S)-nttl	-	88	80:20
2	OAc	poly(4-vinylpyridine)	22	50:50
3	(S)-nttl	poly(4-vinylpyridine)	12	75:25
4	(S)-nttl	silice-DMAP	56	75:25

^a Rh₂[(S)-nttl]₄BF₄ non supporté

La conversion incomplète du *N*-mésoxycarbamate (*S*)-**43** observée aux entrées 2 à 4 peut suggérer que le catalyseur n'est pas suffisamment réactif. Il est difficile de s'assurer que

les deux positions apicales du dimère de rhodium ne sont pas occupées par la base de Lewis. Par ailleurs, la structure du support solide peut limiter l'accès de l'anion de (*S*)-**43** au complexe métallique qui est encapsulé. Nous nous sommes alors tournés vers un processus d'amination de liaisons C-H intramoléculaire censé être moins problématique. La réaction décrite à l'Équation 65 a été optimisée pour être conduite en débit continu (Tableau 30). Une colonne de 7 cm de longueur et 0,5 cm de diamètre a été garnie par le complexe de rhodium de valence mixte $\text{Rh}_2(\text{OAc})\text{BF}_4$ immobilisé sur poly(4-vinylpyridine). Deux membranes poreuses en Teflon installées aux extrémités assurent l'immobilisation du catalyseur dans la colonne. Les réactifs sont chargés dans une boucle d'injection et poussés à travers la colonne par une pompe alimentée en méthanol. Le mélange réactionnel est collecté à la sortie du réacteur.

Tableau 30. Synthèse de l'oxazolidinone **169** en débit continu



entrée	équiv. base	t_R (h) ^a	cycle(s)	rendement (%)
1	3	5	1	traces
2	3	8	1	traces
3	4	3	4	traces
4	4	16	4	traces

^a temps de résidence total cumulé

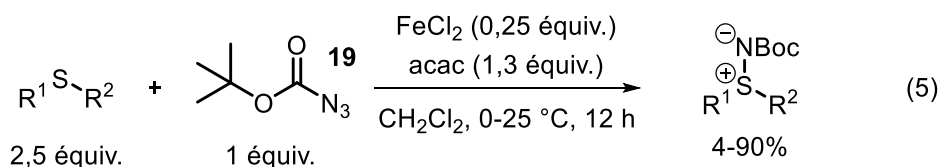
Le **Tableau 30** illustre que le système en débit continu n'est pas efficace pour convertir le *N*-mésyloxy-carbamate **168**, qui est retrouvé en sortie de réacteur. L'oxazolidinone **169** n'est produite qu'à l'état de traces. L'augmentation du temps de résidence (entrée 2), ainsi que la recirculation du mélange réactionnel à travers la colonne de catalyseur supporté (entrées 3 et 4) n'ont aucun effet sur la conversion. Il semblerait que ce manque de réactivité soit imputable, ici encore, à la méthode d'immobilisation du dimère de rhodium sur le support solide. Le greffage par absorption/interactions faible ne semble pas adéquat aux processus d'amination faisant

intervenir des *N*-méthyloxycarbamates. D'autres études, dans lesquelles les catalyseurs seraient greffés de manière covalente, devront être conduites pour appliquer les réactions d'amination en débit continu.

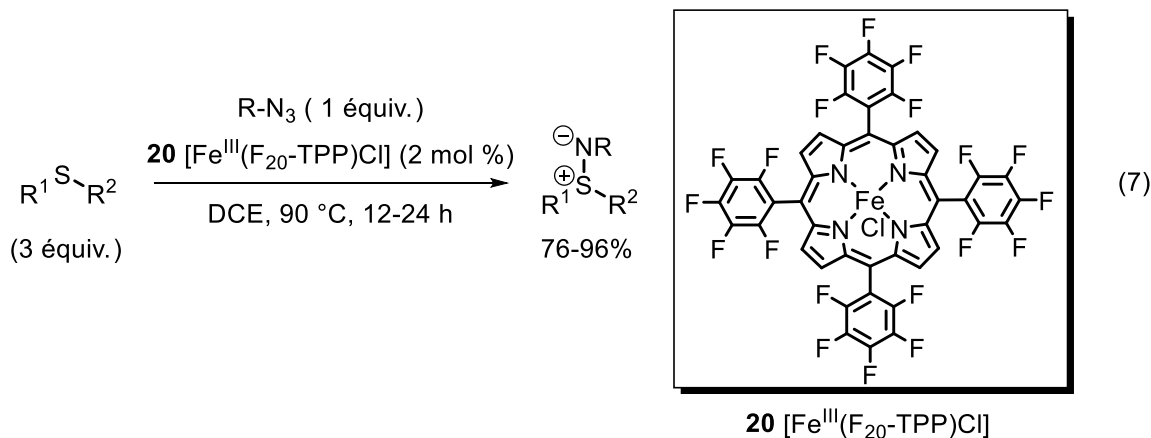
6.2 Développement de la méthode d'amination sous activation photochimique

6.2.1 Contexte et problématique

A travers nos investigations sur l'utilisation de la catalyse hétérogène en débit continu, nous avons pu constater que la modification du complexe métallique lors de son immobilisation peut conduire à une chute de réactivité. Nous avons donc concentré nos efforts sur le développement d'une méthodologie d'amination de thioéthers qui utilise un catalyseur soluble, dont l'intégrité est conservée. Par ailleurs, l'utilisation des *N*-sulfonyloxycarbamates en débit continu pose des problèmes de solubilité qui limitent leur utilisation à des conditions réactionnelles bien particulières. Les azotures représentent un autre type de précurseur de nitrènes éco-compatibles. Le diazote est l'unique sous-produit issu de la génération de l'espèce nitrène. Ces composés organiques solubles dans la majeure partie des solvants sont connus pour réagir de manière efficace avec différents complexes métalliques de ruthénium,^{75,76,77} ou encore de fer.^{59,60,61,78} Le fer est un métal attrayant, compte tenu de son abondance et son prix abordable. Tel que nous avons pu le voir au chapitre 1, le groupe de Bach a utilisé un complexe de fer (II) formé *in situ* à partir de FeCl₂ et d'acétyl acétonate (acac) pour faire réagir l'azoture de *tert*-butoxycarbonyl BocN₃ (**19**) en présence de thioéthers (**Équation 5**).



Plus tard, le groupe de Chi-Ming Che a développé une méthode d'amination de thioéthers utilisant un complexe porphyrine de fer (III) **20**. Différents types de composés azotures sont activés par voie thermique, au reflux du 1,2-dichloroéthane (**Équation 7**).



Ces méthodes peuvent poser des problèmes de sécurité. En effet, les azotures sont des composés potentiellement explosifs à température ambiante dans le cas de BocN₃ (**19**) ou lorsqu'ils sont chauffés au-delà de leur température de décomposition. Un excès de thioéther est utilisé pour piéger le maximum d'espèces nitrènes générées et obtenir de bonnes conversions. Un mode d'activation sécuritaire et plus performant est donc souhaitable. La décomposition photochimique des azotures pour la production d'espèces nitrènes est un processus connu et bien documenté.^{238,239,240,241,242} Dépendante de la nature de l'azoture, elle fait généralement intervenir une source lumineuse énergétique du domaine ultraviolet (UV) (200-400 nm). Lorsqu'elle n'est pas correctement contrôlée, la décomposition peut générer des nitrènes libres trop réactifs et conduire à la formation de sous-produits de réaction. La photochimie UV est complexe à mettre en œuvre en synthèse conventionnelle « batch » car elle nécessite un

²³⁸ Bucher, G. *Photochemical reactivity of azides in CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* 2nd ed.; CRC Press LLC: 2004; p 1-44.

²³⁹ Gritsan, N.; Platz, M. *Photochemistry of azides: the azide/nitrene interface* John Wiley & Sons Ltd.: 2010; p 311-372.

²⁴⁰ Wentrup, C. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 393-404

²⁴¹ Kubicki, J.; Zhang, Y.; Xue, J.; Ling Luk, H.; Platz, M. *Phys Chem Chem Phys* **2012**, *14*, 10377-10390

²⁴² Gritsan, N. P. *Wiley Ser. React. Intermed. Chem. Biol.* **2013**, *6*, 481-548

équipement spécifique et une verrerie particulière (en quartz). Les techniques de chimie en débit continu apportent des solutions à cette problématique.^{229,243,244} En effet, les réacteurs capillaires sont constitués de matières plastiques complètement transparentes à la lumière UV.²⁴⁵ Le ratio surface/volume étant plus élevé, les tubes capillaires permettent une meilleure exposition du mélange réactionnel à la lumière (augmentation du flux de photons dans la réaction) et une diminution du temps de résidence.^{246,247} Le contrôle précis du débit permet de limiter les décompositions non-productives et la formation de sous-produits. En termes de sécurité, la présence d'un régulateur de pression sur le montage de débit continu permet de contrôler la production et l'évacuation du diazote issu de la décomposition de l'azoture (**Figure 65**).

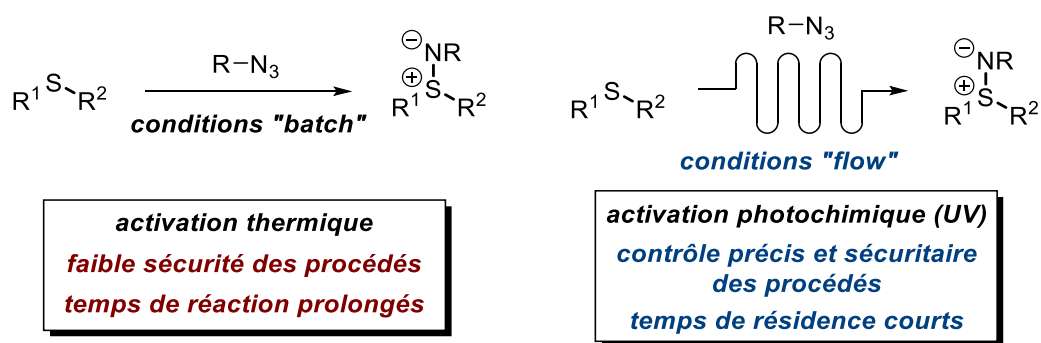


Figure 65. Avantages des procédés de décomposition photochimiques d'azotures en débit continu

Compte tenu de l'ensemble de ces avantages, nous avons souhaité développer une méthodologie d'amination de thioéthers, à partir d'azotures, et sous activation photochimique en débit continu. L'incorporation d'un complexe métallique soluble pourrait favoriser la génération et la stabilisation de l'espèce nitrène réactive.

²⁴³ Pour une revue récente sur l'utilisation de la photochimie en débit continu, voir : Cambie, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J.; Hessel, V.; Noel, T. *Chem. Rev.* **2016**, Article ASAP

²⁴⁴ Oelgemoller, M.; Shvydkiv, O. *Molecules* **2011**, *16*, 7522-7550

²⁴⁵ Su, Y.; Straathof, N. J.; Hessel, V.; Noel, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10562-10589

²⁴⁶ McQuade, D. T.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384-6389

²⁴⁷ Knowles, J. P.; Elliott, L. D.; Booker-Milburn, K. I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2025-2052

6.2.2 Preuve de concept

Durant nos premières investigations, nous nous sommes inspirés d'un montage assemblé par le groupe du Pr. Collins de l'Université de Montréal. Ce dernier a construit un photoréacteur UV à partir d'équipements disponibles commercialement, afin de former des dérivés carbazoles avec une grande efficacité.²⁴⁸ Un réacteur UV de type Luzchem LZC-5 possédant 8 sources lumineuses au format néon, réparties latéralement (4 sur chaque côtés), a donc été utilisé. Les réacteurs capillaires sont des bobines constituées de tubes tressés en PFA (PerFluoroAlkoxy), de 1 mm de diamètre interne, issues de modules Vapourtec. Ces bobines sont disposées au centre du réacteur UV et alimentées en réactifs/solvant par une pompe à pistons de type Asia de Syrris (**Figure 66**). Nous avons sélectionné les UVA (315-400 nm) comme source lumineuse de travail initiale. Aussi appelée lumière noire, elle représente la zone la moins énergétique du spectre UV et donc la plus sécuritaire. Des néons de 8W avec un filtre spécifique permettent d'obtenir une lumière quasi-monochromatique centrée à 385 nm.

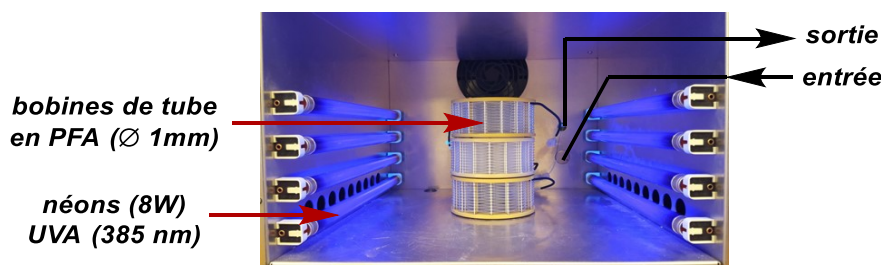


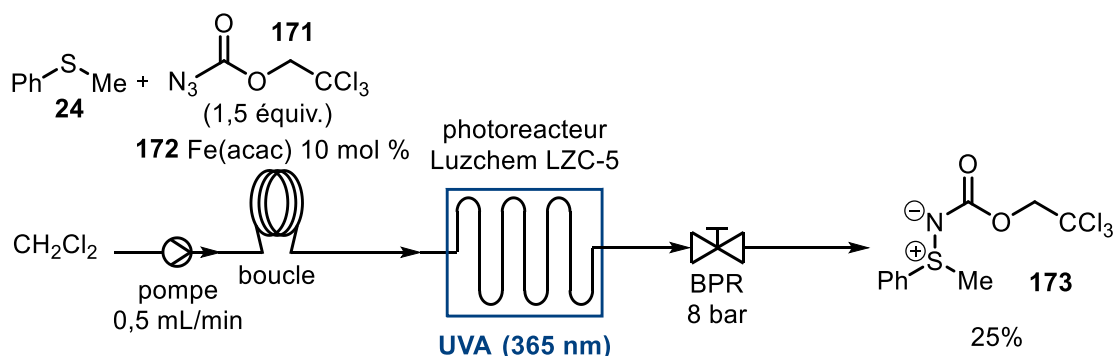
Figure 66. Intérieur du photoréacteur Luzchem LZC-5

Nous avons utilisé ce montage pour étudier la réactivité de l'azoture de 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyl (**171**) avec le thioanisole (**24**). Un complexe de fer (III) commercialement disponible, le Fe(acac)₃ (**172**), est utilisé en tant que catalyseur. Un mélange homogène des réactifs est dilué dans le dichlorométhane (0,085 M), chargé dans la boucle d'injection puis poussé à travers le réacteur UV par la pompe alimentée en solvant. Le dichlorométhane a été choisi comme solvant car il n'absorbe pas le flux lumineux dans la gamme spectrale de travail (385 nm). De plus, il solubilise parfaitement l'ensemble des espèces réactives. Le mélange réactionnel est irradié pendant 150 minutes, puis collecté à la sortie du

²⁴⁸ Caron, A.; Hernandez-Perez, A. C.; Collins, S. K. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1571-1574

montage. L'évaporation du solvant puis la purification du brut permet d'obtenir la *N*-Troco sulfilimine **173** avec 25% de rendement isolé (**Schéma 37**). Il est à noter que le régulateur de pression en retour (BPR) de 8 bar a permis d'éviter l'apparition du diazote (issu de la décomposition de l'azoture) sous forme gazeuse dans les tubes. Ce dernier est évacué par dépressurisation, en sortie de réacteur.

Schéma 37. Amination du thioanisole (**24**) à partir de **171** sous irradiation UV, en débit continu



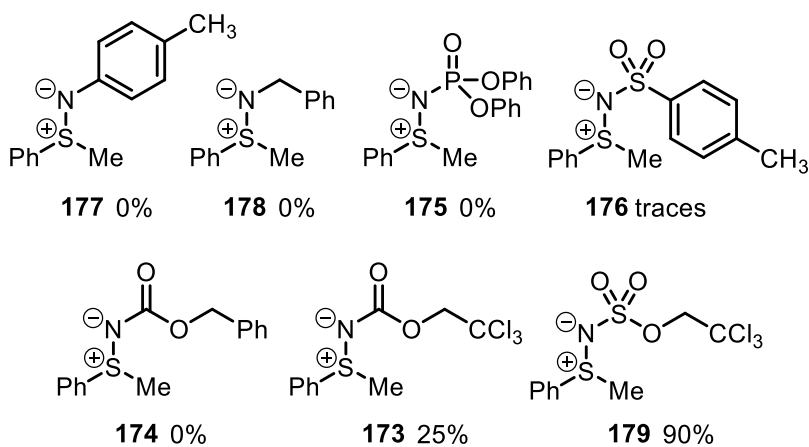
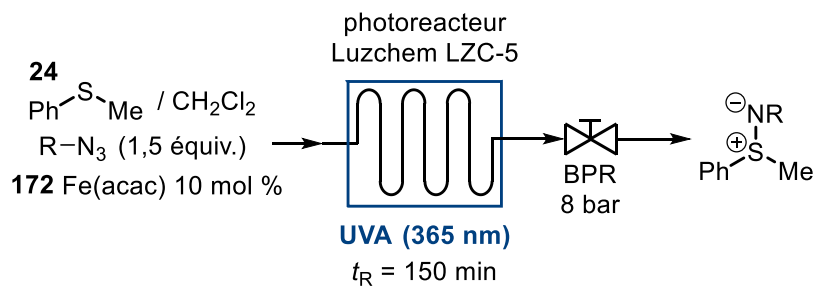
Cette réaction constitue la preuve de concept de la réactivité des azotures vis-à-vis de thioéthers sous activation photochimique à 385 nm. Le rendement faible obtenu pour la production de la sulfilimine **173** suggère que des optimisations doivent être apportées.

6.2.3 Réactivité d'autres dérivés azotures

Dans le processus réactionnel décrit au **Schéma 37**, l'azoture de 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle (**171**) a été choisi arbitrairement pour des raisons pratiques. Nous avons souhaité évaluer la réactivité d'autres composés azoture dans les mêmes conditions réactionnelles. Tel que précédemment, un léger excès d'azoture (1,5 équiv.) permet de s'assurer de la conversion complète du thioanisole (**24**). Malgré une complète décomposition, le benzyl azidoformate ainsi que le diphenylphosphorazidate ne permettent pas de produire les sulfilimines **174** et **175** correspondantes. Un cas de figure similaire est observé avec l'azoture de tosylate, avec lequel la sulfilimine **176** est produite à l'état de traces (<5% de rendement isolé). Aucune décomposition photochimique n'est observée avec des azotures de type aryle (azoture de para-tolyle) ou alkyle (azoture de benzyle) et les réactifs de départ sont récupérés en fin de réaction. En revanche, l'utilisation de l'azoture de 2,2,2-trichloréthoxysulfonyl (TcesN₃, **180**)

se révèle très prometteuse. Sa décomposition efficace permet de produire la sulfilimine **179** avec 90% de rendement isolé en 150 min de temps de résidence (**Schéma 38**).

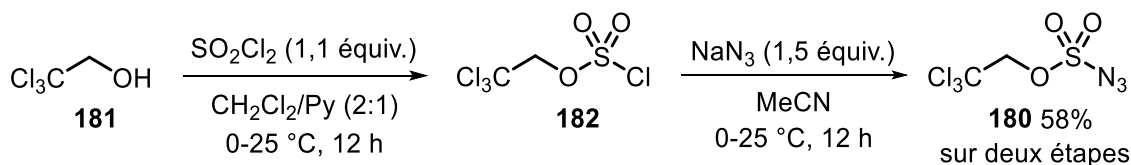
Schéma 38. Réactivité de dérivés azotures vis-à-vis du thioanisole (**24**) sous activation photochimique



L'azoture de 2,2,2-trichloréthoxysulfonyl (TcesN₃, **180**) a été développé par le groupe de Zhang pour effectuer l'aziridination énantiosélective de dérivés styrènes, catalysées par des porphyrines de cobalt (II) chirales.²⁴⁹ Il est facilement accessible après deux étapes de synthèse : le 2,2,2-trichloroéthanol (**181**) est transformé en chlorure de sulfuryle **182** puis la substitution nucléophile du chlore par l'azoture permet de produire **180** avec 58% de rendement isolé (**Schéma 39**).

²⁴⁹ Subbarayan, V.; Ruppel, J. V.; Zhu, S.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *Chem. Commun.* **2009**, 4266-4268

Schéma 39. Synthèse de l'azoture de 2,2,2-trichloréthoxysulfonyl TcesN₃ (**180**)



La s\u00e9curit\u00e9 des proc\u00e9d\u00e9s \u00e9tant essentielle dans les processus de d\u00e9composition d'azotures, le comportement explosif du TcesN₃ (**180**) a \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9 par DSC-TGA (calorim\u00e9trie diff\u00e9rentielle \u00e0 balayage – analyse thermogravim\u00e9trique) (**Figure 67**).

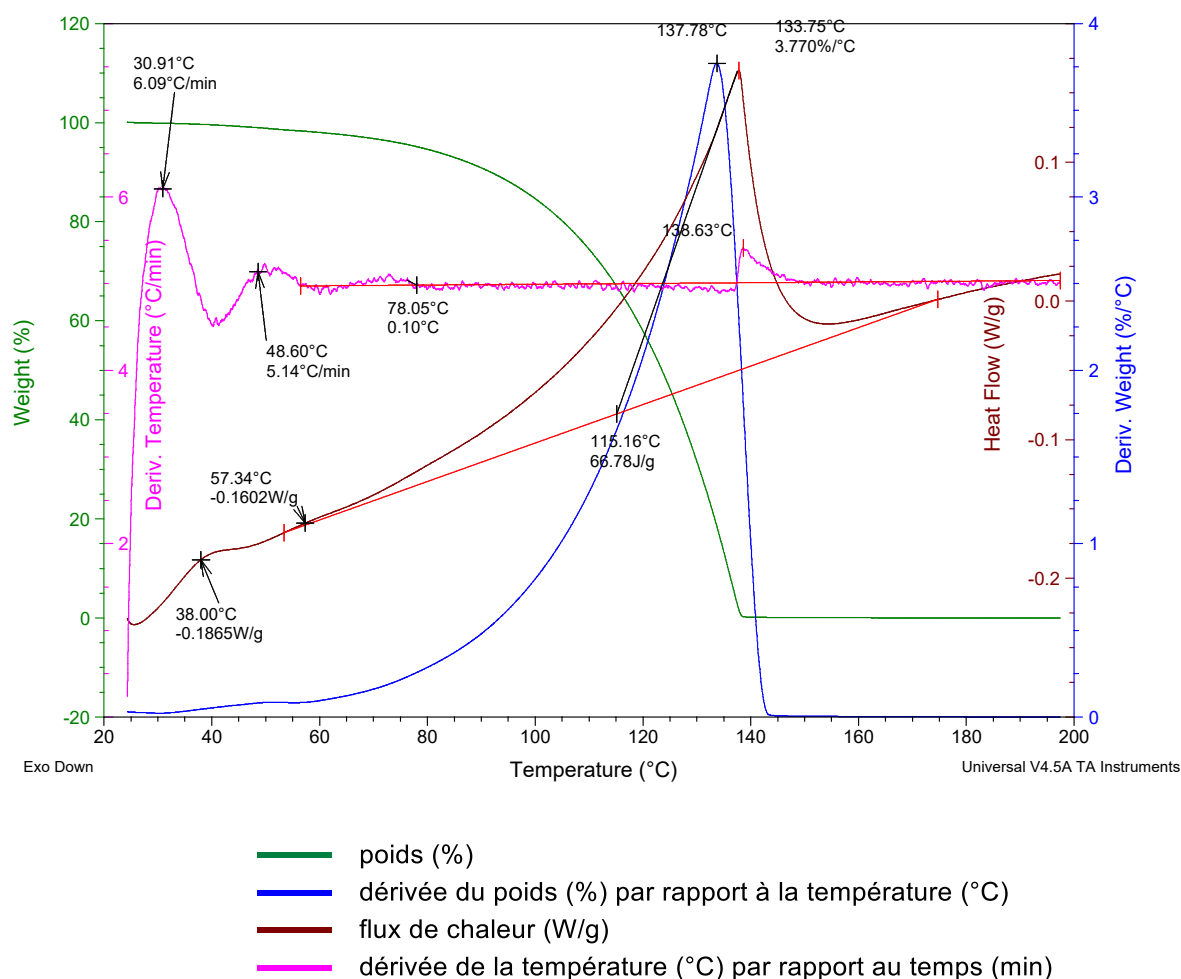


Figure 67. Analyse DSC-TGA du TcesN₃ (**180**)

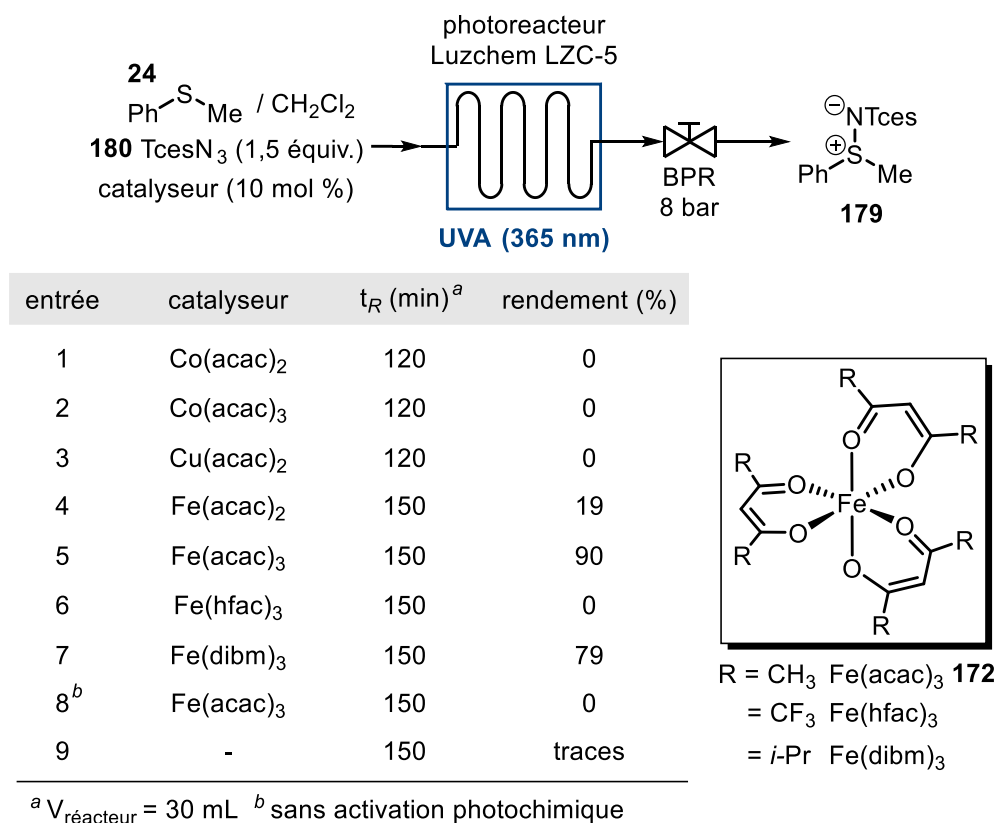
Cette analyse r\u00e9v\u00e8le un premier \u00e9v\u00e9nement endothermique majeur \u00e0 partir de 70 C. La perte de masse progressive (courbe verte) et une d\u00e9riv\u00e9e de la temp\u00e9rature par rapport au temps (courbe rose) quasi-constante sugg\u00e8re un ph\u00e9nom\u00e8ne d'\u00e9vaporation progressif. Un second

évènement fortement endothermique apparaît vers 133 °C. La perte de masse importante et variation significative de la dérivée de la température par rapport au temps suggère une décomposition soudaine. Il est à noter que les variations de la dérivée de la température par rapport au temps entre 20 et 60 °C ne sont dues qu'à un phénomène d'équilibrage du flux de chaleur et n'ont pas de réalité physique (ce sont des artefacts). En conclusion de cette analyse, le TcesN₃ (**180**) est stable à température ambiante. Une évaporation non négligeable commence à apparaître vers 70 °C. Il se décompose complètement à 133 °C. En plus de ses propriétés physico-chimiques, son efficacité dans l'amination de thioéthers photocatalytique nous a conduits à le sélectionner pour la suite de nos investigations. Dans la suite de notre optimisation, nous avons souhaité observer si d'autres complexes métalliques simples et facilement accessibles pouvaient réagir avec TcesN₃ (**180**) de manière productive.

6.2.4 Etude du catalyseur

D'autres complexes métalliques de type « acac » (acétyle acétonate) à base de cobalt (II) et (III) ou de cuivre (II) ont été étudiés (**Tableau 31**, entrées 1-3). Contrairement à leur analogue de fer (III), ces derniers ne donnent aucune réactivité avec le TcesN₃. L'état d'oxydation (III) du fer est supérieur au (II) en terme de réactivité (entrées 4 et 5). Il est à noter que la nature des ligands du complexe de fer (III) influence la réactivité: des ligands dibm (diisobutyrylméthane) plus encombrés stériquement permettent de produire la sulfilimine **179** avec un rendement isolé plus faible (79%). De plus, des ligands hfac (hexafluoroacéto), plus électroattracteurs, ont un effet délétère important sur la réactivité. Aucune trace de sulfilimine **179** n'est obtenue avec ce complexe. Le Fe(acac)₃ est donc le catalyseur optimal pour la transformation (entrée 5). Dans la continuité de cette étude, deux expériences contrôles ont été menées. La première a été d'effectuer la réaction sans activation photochimique, afin d'observer si le Fe(acac)₃ seul pouvait décomposer l'azoture **180** (entrée 8). Après 150 min de temps de résidence, aucun produit n'est obtenu et le TcesN₃ (**180**) est récupéré en fin de réaction. La seconde expérience de contrôle a consisté à réaliser la réaction sans catalyseur, mais sous activation photochimique pendant le même laps de temps (150 min). La sulfilimine **179** est alors obtenue à l'état de traces avec une partie du TcesN₃ n'ayant pas réagi. Ces résultats suggèrent que c'est la combinaison de l'action du catalyseur et de la source lumineuse qui permettent une décomposition efficace de l'azoture **180**.

Tableau 31. Activité de différents complexes métalliques dans la réaction d'amination photocatalytique du thioanisole (**24**)



Des expériences de spectroscopie UV ont permis de constater que le Fe(acac)₃ (**172**) était le seul complexe métallique à absorber de manière significative vers 385 nm (**Figure 68**).

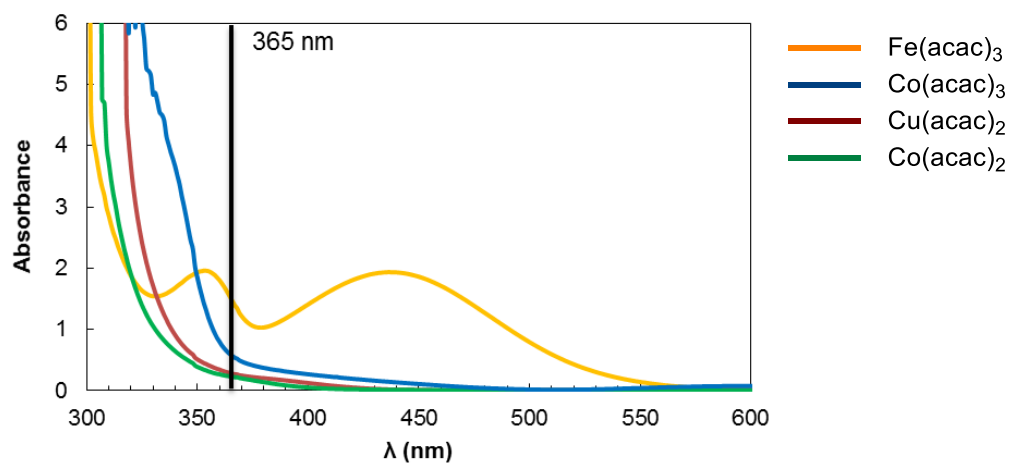


Figure 68. Analyse spectroscopique UV des différents complexes métalliques de type « acac »

L'analyse spectroscopique UV des azotures de tosylate (**183**), 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle (**171**) et 2,2,2-trichloréthoxysulfonyle (**180**) (graphique 1, **Figure 69**) a révélé que ces derniers ne possédaient pas de chromophores absorbant à 365 nm. Par ailleurs, leur association/complexation avec le $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (**172**) modifie les capacités d'absorption du complexe métallique. Dans le cas du TcesN_3 (**180**), un effet hyperchrome (augmentation de l'absorbance, i.e. du coefficient d'extinction molaire) a pu être observé (graphique 2, **Figure 69**). L'ensemble de ces analyses rejoignent les résultats expérimentaux sur la supériorité du $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (**172**) sur les autres complexes métalliques pour s'associer avec le TcesN_3 (**180**) et produire une espèce réactive.

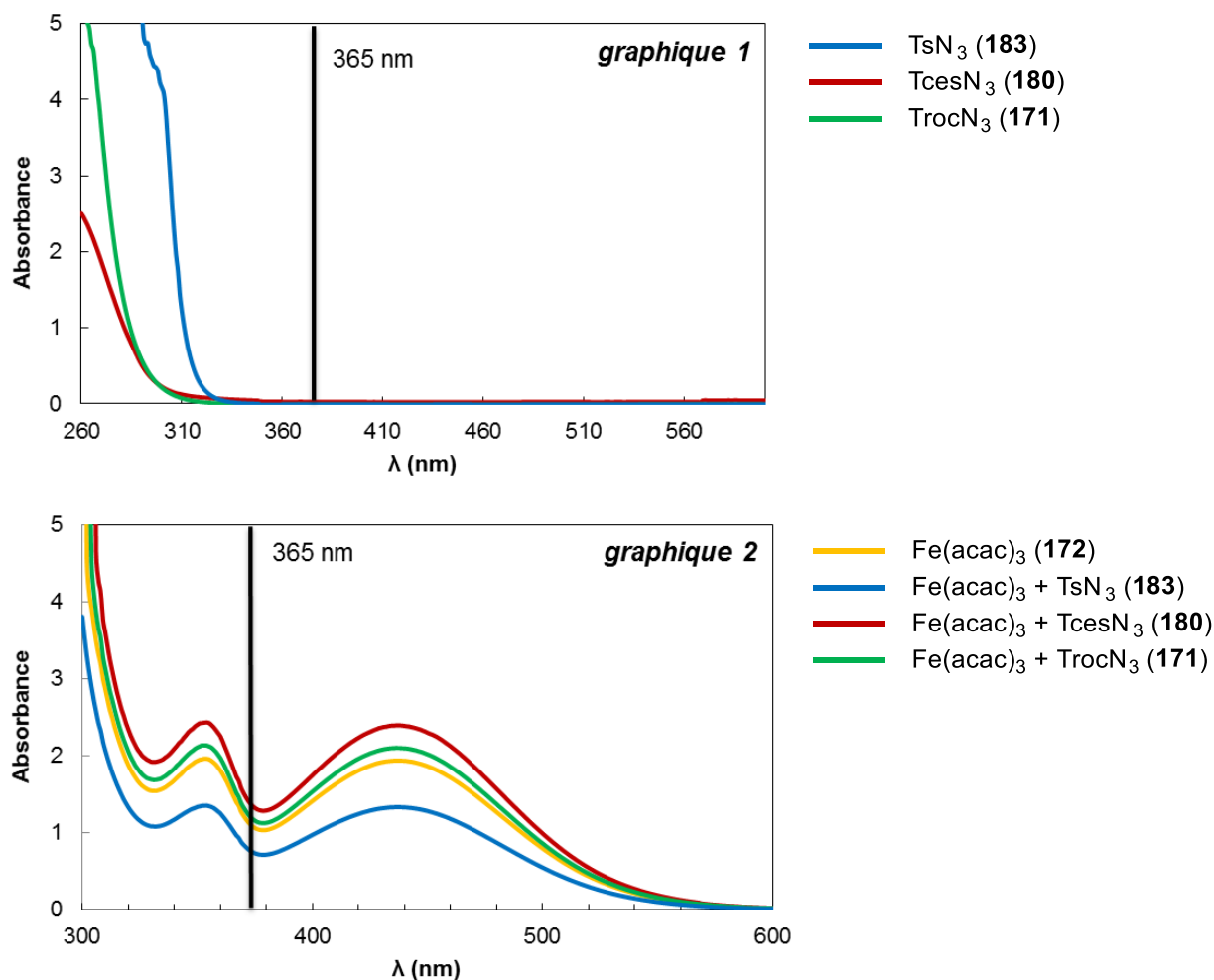


Figure 69. Analyses spectroscopiques UV des azotures seuls (graphique 1) et en mélange avec le complexe $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (**172**)

Jusqu'à présent, notre étude a permis de confirmer que l'utilisation du TcesN₃ (**180**) comme azoture, en présence d'une quantité catalytique de Fe(acac)₃ (**172**) permettait de former la sulfilimine **179** avec 90% de rendement isolé en 150 min. Bien qu'encourageant, ce résultat nécessite d'être optimisé afin notamment de réduire le temps de résidence en dessous d'une heure et rendre le procédé plus productif.

6.2.5 Développement d'un nouveau photoréacteur

Tel que nous avons pu l'expliquer plus haut, le matériau constituant le photoréacteur est un élément crucial. Il doit garantir un transport de photons efficace de la source lumineuse jusqu'au mélange réactionnel.²⁴⁵ A travers le développement de ses projets de recherche, le groupe du Pr. Collins de l'Université de Montréal a observé qu'un lent processus de dégradation des tubes en PFA irradiés par la lumière UV s'opère au fil du temps. Cette dégradation a pour conséquence de rigidifier et d'opacifier le tube (par réticulation des chaînes polymères), modifiant sensiblement son facteur de transmittance. Le FEP (Fluorinated Ethylene Propylene) est un matériau spécialement conçu pour être complètement inerte vis-à-vis du rayonnement UV. Il a été utilisé en remplacement du PFA pour équiper les réacteurs (**Figure 70**).

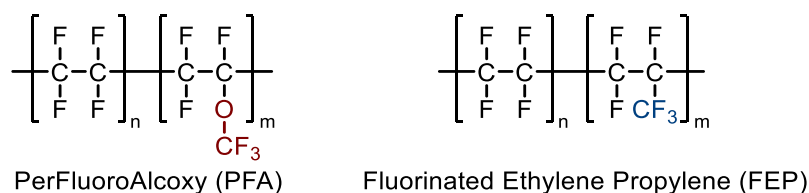


Figure 70. Structure des matériaux polymères constitutifs des tubes utilisés en débit continu

La géométrie du photoréacteur est très importante et doit également être prise en considération, afin d'améliorer le flux de photons traversant le tube et de réduire les pertes lumineuses.^{243,245} Notre montage initial avec le photoréacteur Luzchem LZC-5 n'est, en ce sens, pas optimal. En effet, la distance entre les bobines de tubes tressés et les néons de la paroi latérale du photoréacteur est trop grande. Le chemin optique est donc important et le flux de photons est moins intense. Dans le photoréacteur Luzchem LZC-5 à exposition latérale, une partie de la bobine de tubes n'est pas exposée à la lumière, du fait de sa forme circulaire. Une exposition à 360 ° serait garantie si le néon était introduit à l'intérieur de la bobine. Dans cette configuration, le chemin optique serait beaucoup plus court et le flux de photons plus intense (**Figure 71**).

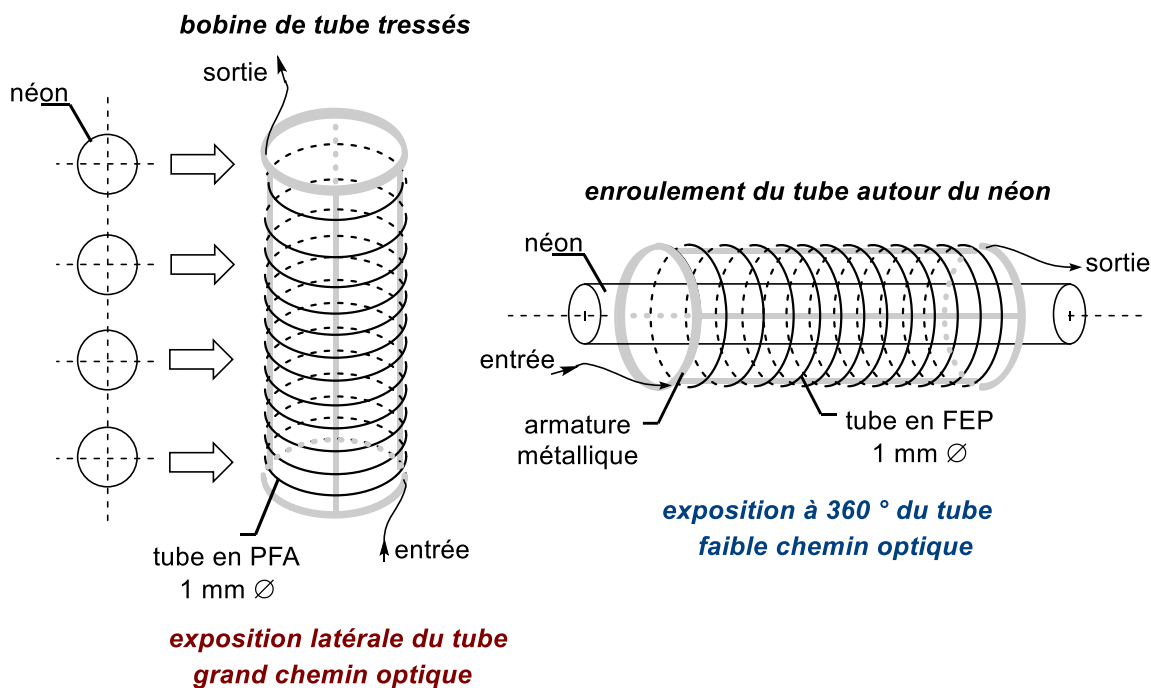


Figure 71. Schématisation de la différence d'exposition du tube selon les montages

Nous avons donc entrepris de construire notre propre photoréacteur, afin de maximiser l'exposition du tube à la source lumineuse et augmenter par voie de conséquence la vitesse de la réaction. En collaboration avec Jean-François Myre et Louis Beaumont de l'atelier mécanique du Département de Chimie de l'Université de Montréal, nous avons construit un support cylindrique en aluminium (26,7 cm de long et 3,4 cm de diamètre) autour duquel un tube en FEP a été enroulé. Ce réacteur capillaire cylindrique a par la suite été disposé autour d'un néon, à moins de 1 cm de distance du tube, selon la représentation donnée à la **Figure 71**. Trois unités de ces réacteurs cylindriques capillaires ont par la suite été connectées en série, totalisant un volume de réacteur global de 37,5 mL. Cette géométrie tubulaire, très proche de la source, minimise les pertes lumineuses et garantit un flux de photons maximal. Une boîte recouverte de papier aluminium est disposée au dessus des photoréacteurs. En plus d'améliorer la réflectance, cette boîte permet également de protéger l'opérateur de l'irradiation UV. Ce nouveau photoréacteur a été branché sur une pompe à pistons Asia de Syrris, et un régulateur de pression de 2,8 bar a été disposé à la sortie (**Figure 72**).

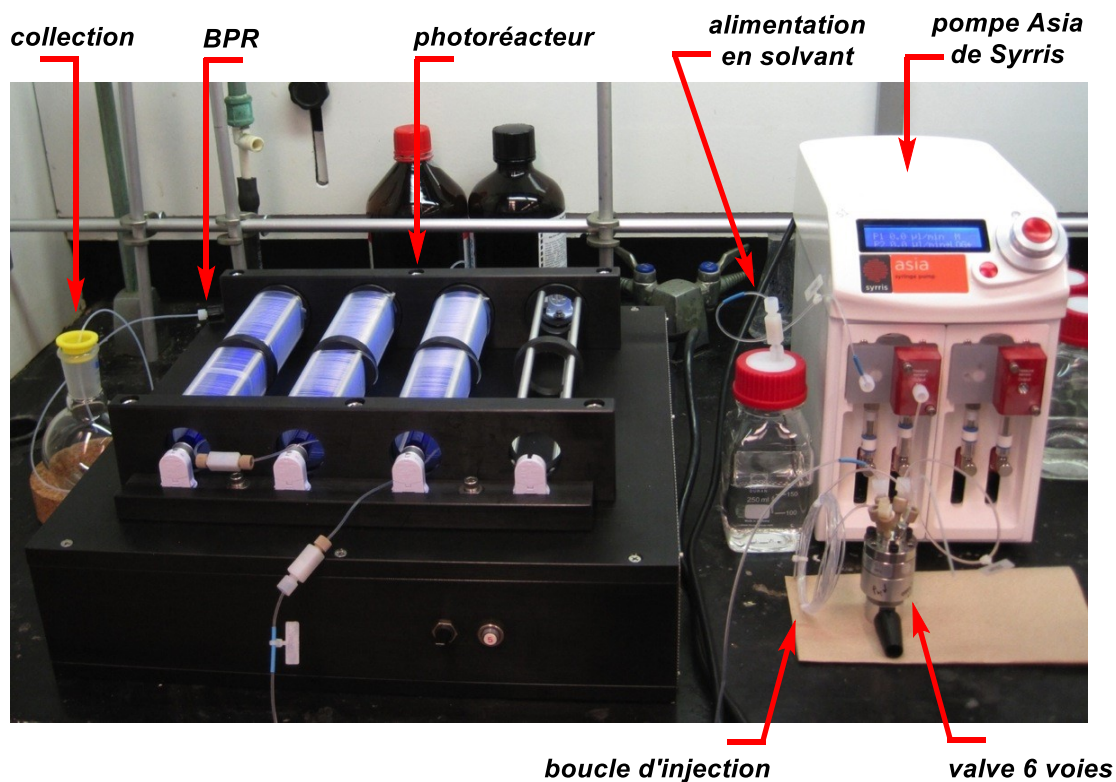
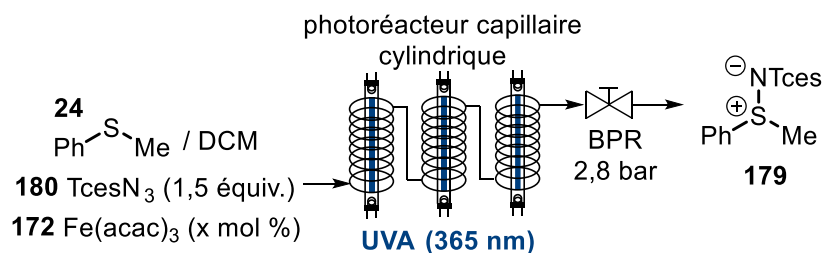


Figure 72. Montage complet du procédé d'amination en débit continu avec le nouveau photoréacteur capillaire cylindrique et la pompe à piston Asia de Syrris

La réaction d'amination du thioanisole avec le TcesN_3 (**180**), catalysée par le $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (**172**) a servi de test afin de comparer l'efficacité de ce nouveau montage. Tel qu'illustré au **Tableau 32**, l'utilisation de 10 mol % de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (**172**) et de 1,5 équivalent de TcesN_3 (**180**) permet d'obtenir la sulfilimine **179** avec 94% de rendement isolé en seulement 90 min (entrée 4). Lorsque le photoréacteur Luzchem LCZ-5 était utilisé, 150 min de temps de résidence t_R étaient nécessaires pour arriver à ce niveau de réactivité. Avec 90 min de temps de résidence, la charge catalytique en $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (**172**) peut être diminuée de moitié, sans affecter le rendement (entrée 2). De plus, le temps de résidence peut être diminué à 50 min lorsque la proportion de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ reste à 10 mol % (entrée 5). Des temps de résidence plus courts sont accessibles mais nécessitent une augmentation de la charge catalytique pour maintenir une réactivité acceptable (entrées 6-9). Ces résultats montrent que les modifications apportées au montage de débit continu permettent d'améliorer significativement la réactivité de l'amination de thioéthers

photocatalytique. La conséquence directe de l'augmentation de la vitesse de réaction (i.e. la diminution du temps de résidence) est une augmentation de la productivité du procédé.

Tableau 32. Optimisation du temps de résidence t_R dans la réaction d'amination photocatalytique du thioanisole avec le TcesN₃ (**180**)



entrée	t_R (min) ^a	Fe(acac) ₃ (mol %)	rendement (%)
1	90	---	<5
2	90	5	94
3	50	5	73
4	90	10	94
5	50	10	94
6	40	10	86
7	30	10	79
8	15	20	89
9 ^b	7,5	20	34

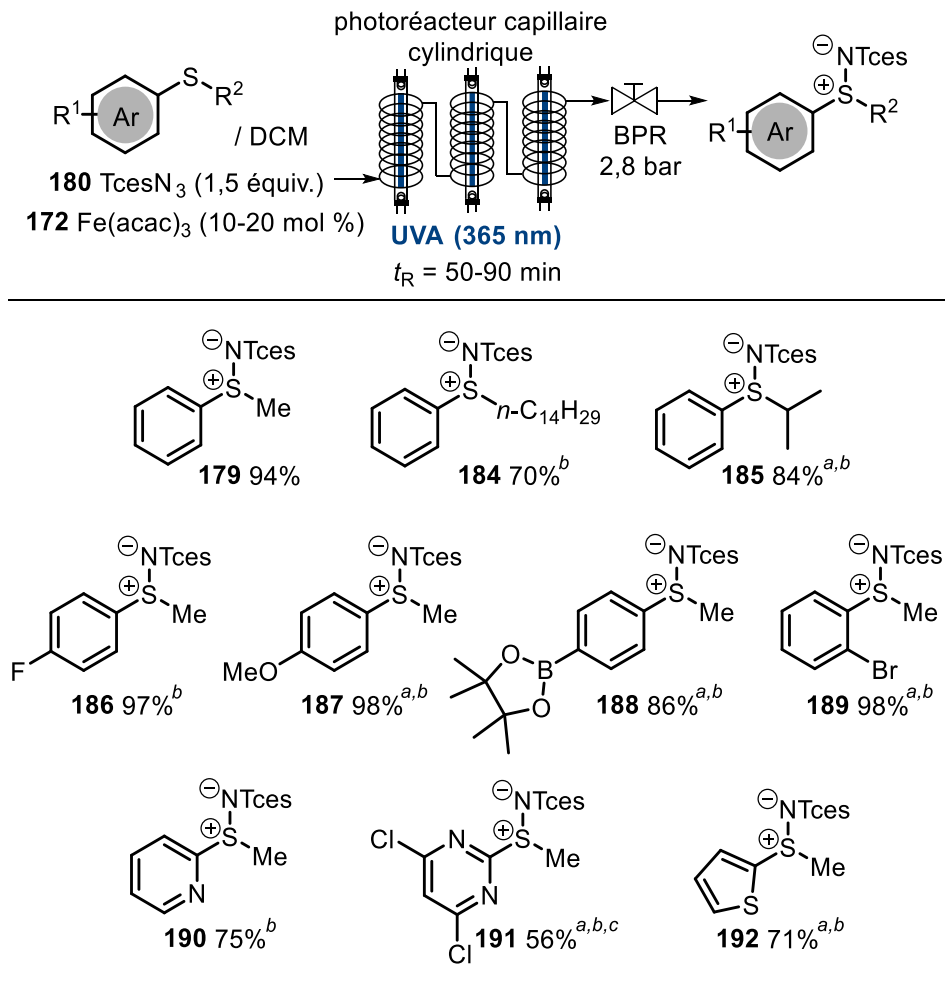
^a $V_{\text{réacteur}} = 30 \text{ mL}$ ^b $V_{\text{réacteur}} = 10 \text{ mL}$

6.2.6 Etendue réactionnelle de la méthode d'amination en débit continu

Les conditions décrites à l'entrée 5 du **Tableau 32** sont optimales pour la transformation. Elles ont été retenues pour étudier l'étendue réactionnelle de la réaction d'amination de thioéthers par le TcesN₃ (**180**). Une variété d'aryles et d'hétéroaryles alkyles thioéthers substitués ont été étudiés. Les résultats sont donnés dans le **Schéma 40**. Les thioéthers phényles avec des groupements alkyles encombrants sont convertis en sulfilimines correspondantes (**184** et **185**) avec de bons rendements. La substitution du noyau aromatique par des groupements électro-attracteurs en *para* (**186**) ou en *ortho* (**189**) n'a pas d'influence négative sur la réactivité.

Le constat est identique avec des substituants électro-donneurs (sulfilimine **187**). Les conditions réactionnelles sont compatibles avec la présence d'un substituant boronate, sans décomposition ni formation de sous-produits apparentes. La sulfilimine associée **188** peut être produite avec 86% de rendement. Des sulfilimines hétéroaromatiques peuvent également être produites avec de bons rendements (**190** et **192**). Dans le cas du dérivé thiophène, la réaction d'amination est chimiosélective du thioéther. Il est possible d'effectuer plusieurs cycles de réaction, lorsque la réactivité n'est pas optimale. Cette stratégie a été suivie pour la sulfilimine **191** dérivée de la pyrimidine.

Schéma 40. Synthèse en débit continu de *N*-Tces sulfilimines dérivées de thioéthers aromatiques et hétéroaromatiques

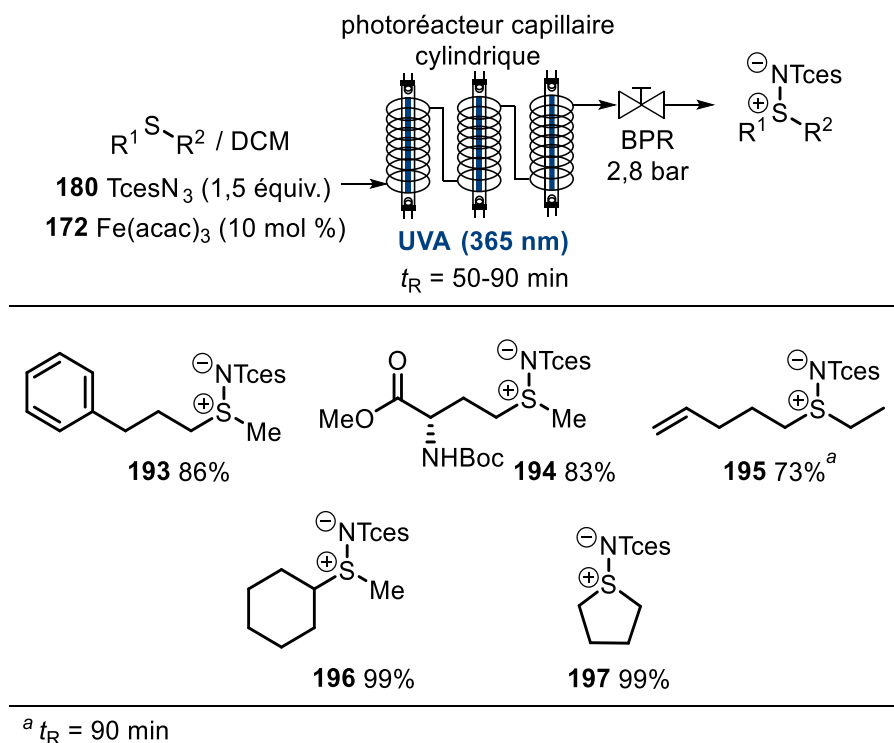


^a Fe(acac)₃ (20 mol %) ^b $t_R = 90$ min

^c 2 cycles de 90 min avec 2 x 20 mol % de Fe(acac)₃

Les conditions réactionnelles sont également très efficaces pour la production de sulfilimines aliphatiques. Des temps de résidence de 50 min sont en général requis pour obtenir avec d'excellents rendements des sulfilimines réputées difficiles d'accès. Le **Schéma 41** illustre les résultats obtenus sur une gamme variée de thioéthers aliphatiques.

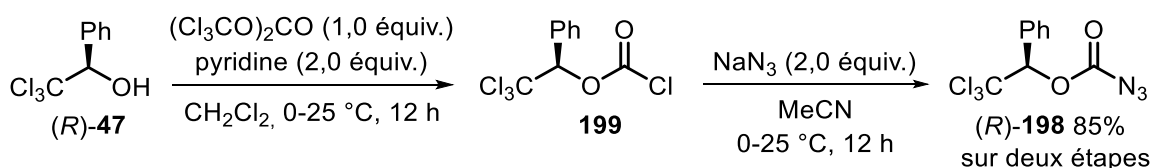
Schéma 41. Synthèse en débit continu de *N*-Tces sulfilimines dérivées de thioéthers aliphatiques.



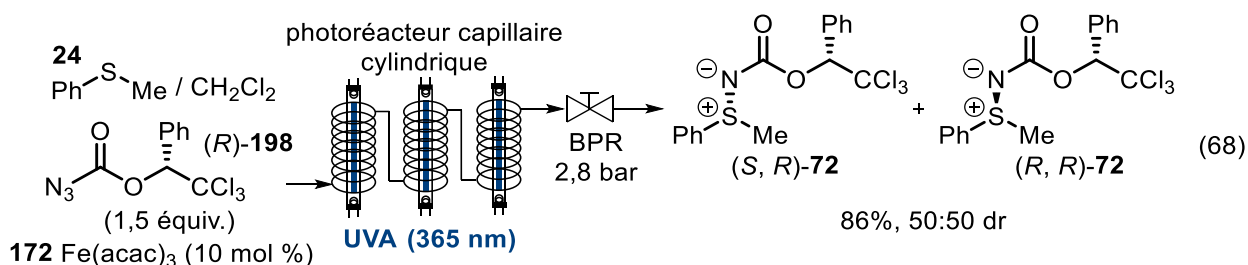
Les thioéthers possédant de longues chaînes alkyles fournissent les sulfilimines correspondantes avec d'excellents rendements (**193** et **195**). La présence d'une fonction alcène sur **195** ne produit pas de sous-produit d'aziridination, ce qui illustre la chimiosélectivité de la réaction. De plus, des groupements ester et Boc sont très bien tolérés par les conditions réactionnelles. En effet, la sulfilimine **194** dérivée de la méthionine est obtenue avec un excellent rendement de 83% et 50 min de temps de résidence. Les thioéthers plus encombrés tels que le cyclohexyl méthyl thioéther fournissent la sulfilimine **196** correspondante avec un rendement quantitatif.

Dans le but de produire des sulfilimines chirales à partir de ce système, deux stratégies ont été envisagées: la première consiste en l'utilisation d'un complexe de fer (III) chiral et la seconde dans le développement d'un réactif azoture chiral, qui serait susceptible de produire des diastéréoisomères lors de l'amination de thioéthers. Nous avons décidé d'étudier la seconde stratégie en premier lieu. Le développement d'une méthode d'amination stéréosélective en débit continu sera discuté dans les Perspectives, à la fin de cet ouvrage. Compte tenu de notre facilité d'accès au 2,2,2-trichlorophényléthanol (*R*)-**47**, nous avons synthétisé l'azoture de carbamoyle **198** correspondant (Schéma 42). Cette synthèse a été réalisée en collaboration avec Marie Borduy, alors stagiaire au sein de notre groupe de recherche.

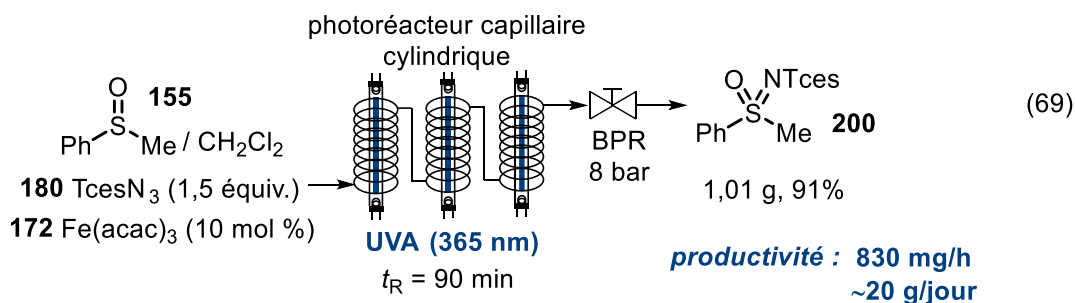
Schéma 42. Synthèse de l'azoture de (*R*)-2,2,2-trichlorophényléthoxycarbonyle (**198**)



Une étude de DSC-TGA réalisée sur un échantillon de (*R*)-**198** montre que l'azoture, sous forme solide à température ambiante, est stable jusqu'à plus de 150 °C (une forte décomposition exothermique apparaît à 158 °C). Le PhTrocN₃ (**198**) a été utilisé dans le processus d'amination photocatalytique. En présence de 20 mol % de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (**172**) et au bout de 90 min de temps de résidence, un mélange (1:1) de sulfilimines chirales **72** est produit avec 86% de rendement isolé (Équation 68). Malgré l'absence de sélectivité, l'obtention d'un mélange de diastéréoisomères facilement séparable par des techniques chromatographiques, reste intéressant. Cette technique permet d'accéder rapidement à des sulfilimines chirales protégées par un groupement phényl-Troc.

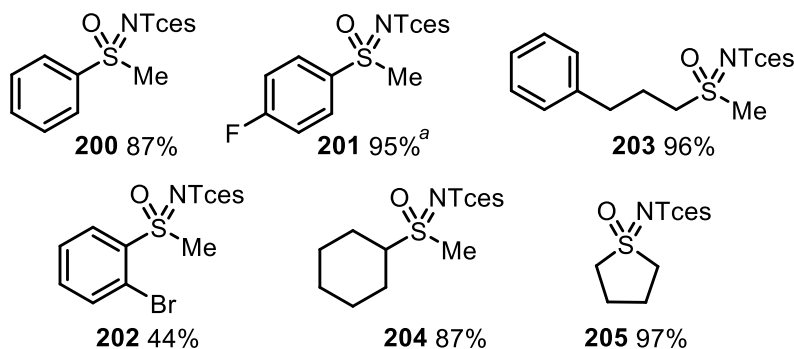
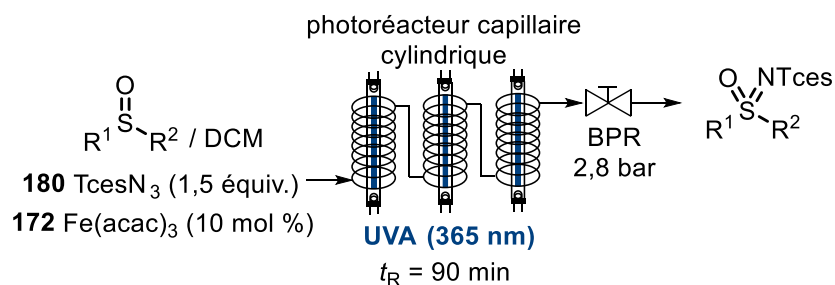


Les sulfoxydes représentent un autre type de substrat que nous avons étudié. La réaction d'amination par transfert de nitrene sur ces derniers pourrait permettre la formation de sulfoximines. Nous avons mené une première série d'investigation, en réalisant l'amination du phényl méthyl sulfoxyde (**155**) à partir du TcesN₃ (**180**), en présence de 10 mol % de Fe(acac)₃ (**172**). Après 150 min d'irradiation dans le photoréacteur de type Luzchem LZC-5, la sulfoximine correspondante n'a pu être obtenue qu'avec 6% de rendement isolé. Lorsque cette réaction est conduite dans le photoréacteur cylindrique que nous avons conçu, la sulfoximine (**200**) est obtenue avec 87% de rendement en 90 min (**Schéma 43**). Par ailleurs, l'**Équation 69** montre que la montée en échelle pour la synthèse de sulfoximines peut s'effectuer très simplement, sans effet négatif sur la réactivité. Ainsi, 1 gramme de la sulfoximine **200** peut être obtenu en 90 min de temps de résidence. Il est à noter que la valeur seuil du régulateur de pression a été augmentée à 8 bar afin d'éviter l'apparition de diazote dans le tube du réacteur.



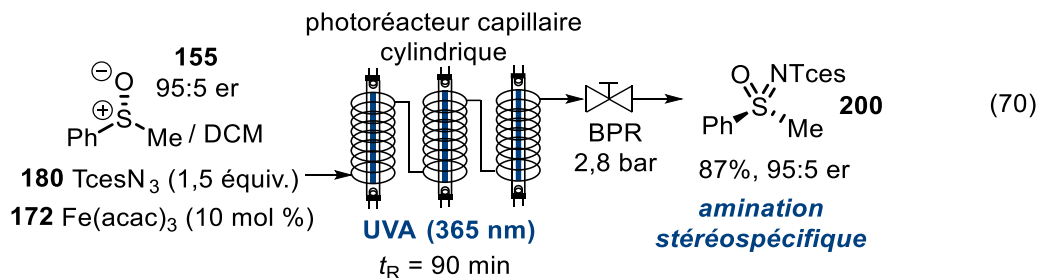
A travers cette réaction, la productivité de l'amination de sulfoxydes en débit continu a pu être calculée. La concentration de travail (0,085 M) et le débit (0,747 mL/min) actuels nous permettent de produire 830 mg par heure, ce qui représente un peu moins de 20 g de sulfoximine **200** par jour. Par la suite, la réactivité d'une variété de sulfoxydes aromatiques et aliphatiques a été étudiée. Le sulfoxyde aromatique substitué en *para* fournit la sulfoximine **201** avec 95% de rendement, en présence de 20 mol % de Fe(acac)₃ (**172**). La substitution en *ortho* par un halogène semble affecter la réactivité: la sulfoximine **202** est produite avec un rendement maximal de 44%, sans que l'augmentation de la charge catalytique ou le temps de résidence n'ait eu d'effet positif. Les sulfoximines aliphatiques avec de longues chaînes alkyles (**203**) ou encombrées (**204**) sont produites avec d'excellents rendements isolés en 90 min (**Schéma 43**).

Schéma 43. Synthèse en débit continu de *N*-Tces sulfoximines dérivées de thioéthers aromatiques et aliphatiques



^a Fe(acac)₃ (20 mol %)

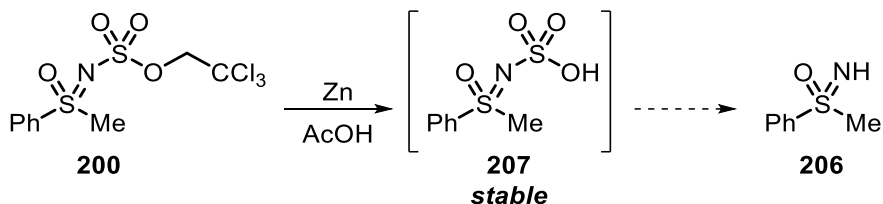
Lorsque la réaction est conduite avec un sulfoxyde énanti-enrichi, la réaction d'amination avec TcesN₃ (**180**) peut fournir une sulfoximine chirale. En réalisant l'expérience avec le phényl méthyl sulfoxyde (**155**), énanti-enrichi à 95%, nous avons observé que la sulfoximine **200** pouvait être produite avec le même ratio d'énantiomères. Ce résultat suggère que la réaction d'amination est stéréospécifique dans les conditions que nous avons développés (**Équation 70**).



6.2.7 Clivage du groupe protecteur Tces

L'intérêt synthétique des sulfoximines passe par la capacité de fonctionnalisation de leur atome d'azote. Il est donc nécessaire de disposer d'une méthode de clivage des groupes protecteurs, permettant ainsi d'accéder aux sulfoximines *N*-H libres avec de bons rendements (tel qu'illustré au chapitre 5). Nous avons donc entrepris d'étudier la déprotection du groupement Tces sur les sulfoximines que nous avons synthétisé préalablement. L'étude de la littérature révèle que ce groupement peut être clivé en conditions réductrices, à l'instar du Troc, par fragmentation de Grob.²⁵⁰ L'utilisation d'un amalgame zinc/cuivre n'a cependant pas été concluante et la sulfoximine *N*-H libre **206** n'est obtenue qu'à l'état de traces, après 24 h de réaction (**Tableau 34**). Dans les conditions de déprotection du groupement phényl-Troc utilisées par notre groupe de recherche,¹⁰⁴ la sulfoximine **206** est obtenue avec un rendement faible de 39%, malgré la complète conversion de **200**. Il est possible que le zinc transforme la sulfoximine **200** en un intermédiaire sulfamate/acide sulfamique **207** suffisamment stable pour ne pas se fragmenter²⁵¹ (**Schéma 44**).

Schéma 44. Formation potentielle d'un intermédiaire sulfamate stable



L'ajout d'une étape, qui s'apparente davantage à un traitement acide, a été rajouté au protocole de déprotection.²⁵¹ La méthanolyse d'un large excès de chlorure d'acétyle permet de générer HCl *in situ* afin de libérer l'azote du groupe acide sulfamique. Dans ces conditions, la sulfoximine *N*-H libre **206** est produite avec 97% de rendement isolé (entrée 3 du **Tableau 34**).

²⁵⁰ Hoke, T.; Herdtweck, E.; Bach, T. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8009-8011

²⁵¹ Pitts, A. K.; O'Hara, F.; Snell, R. H.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 5451-5455

Tableau 33. Conditions de déprotection du groupement Tces

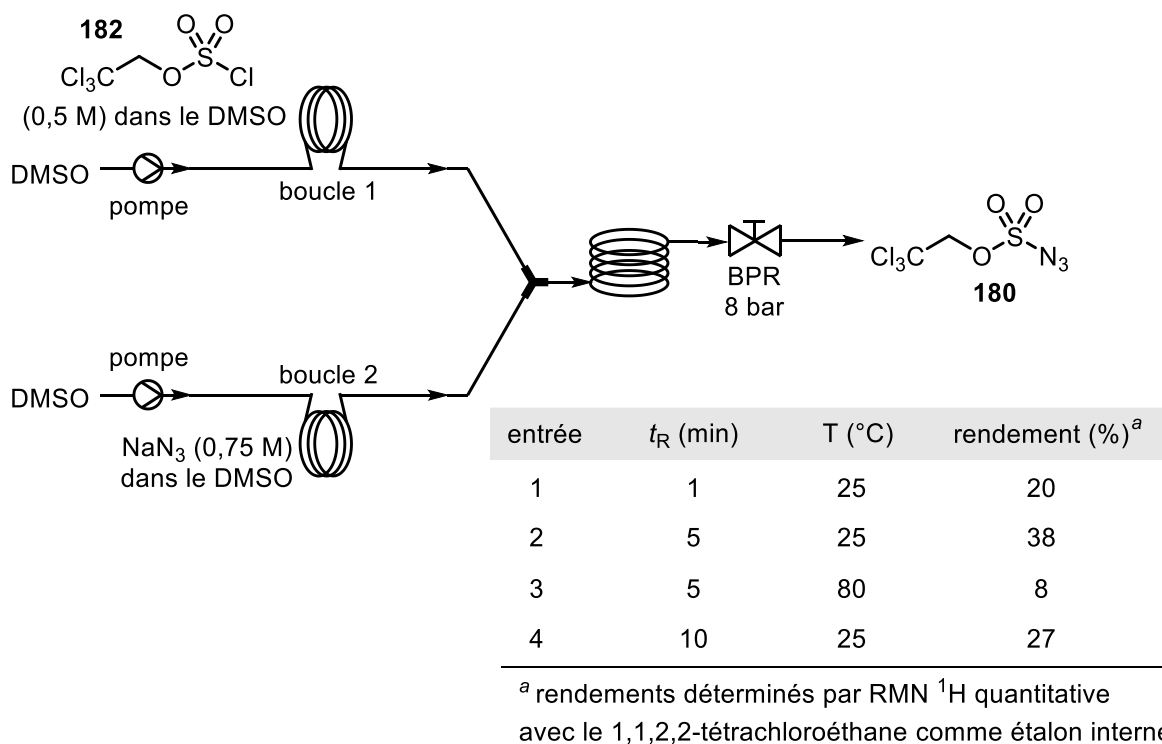
entrée	réactifs	conditions	rendement (%)
1	Zn(Cu) (10 équiv.)	AcOH/MeOH (1:1) 25 °C, 24 h	traces
2	Zn (10 équiv.)	AcOH, 25 °C, 14 h	39
3 ^a	Zn activé (10 équiv.)	AcOH, 25 °C, 14 h puis AcCl (14 équiv.) MeOH, 25 °C, 1 h	97

^a Activation par le 1,2-dibromoéthane puis TMSCl, 1 min à reflux du THF

6.3 Préparation du réactif azoture TcesN₃ en débit continu

Les analyses de DSC-TGA réalisées sur un échantillon de l'azoture TcesN₃ (**180**) ont montré qu'il était stable thermiquement jusqu'à 70 °C. Néanmoins, la synthèse et la manipulation de cette classe de composés potentiellement explosifs reste problématique en terme de sécurité. D'un point de vue industriel, la synthèse en débit continu du TcesN₃ (**180**) pourrait rendre le procédé d'amination photochimique encore plus séduisant. En effet, à partir de montages télescopiques, la production de l'azoture pourrait immédiatement servir à la réaction d'amination, sans jamais avoir besoin de stocker ce réactif dangereux. Nous avons donc décidé d'étudier la préparation du TcesN₃ (**180**) en débit continu. La première approche a consisté à injecter dans le réacteur de manière simultanée le chlorure de sulfuryle **182** (préalablement dissous dans le DMSO) et une solution d'azoture de sodium (NaN₃) dans le DMSO (**Schéma 45**). Les résultats préliminaires que nous avons obtenus font état d'une conversion incomplète du chlorure de sulfuryle **182**. Les analyses RMN ¹H ont également révélé la présence du 2,2,2-trichloroéthanol (**181**) dans le brut réactionnel, suggérant son déplacement par l'anion azoture dans le processus de réaction. Le TcesN₃ (**180**) n'est produit qu'avec de faibles rendements.

Schéma 45. Première approche pour la synthèse du TcesN₃ (**180**) en débit continu

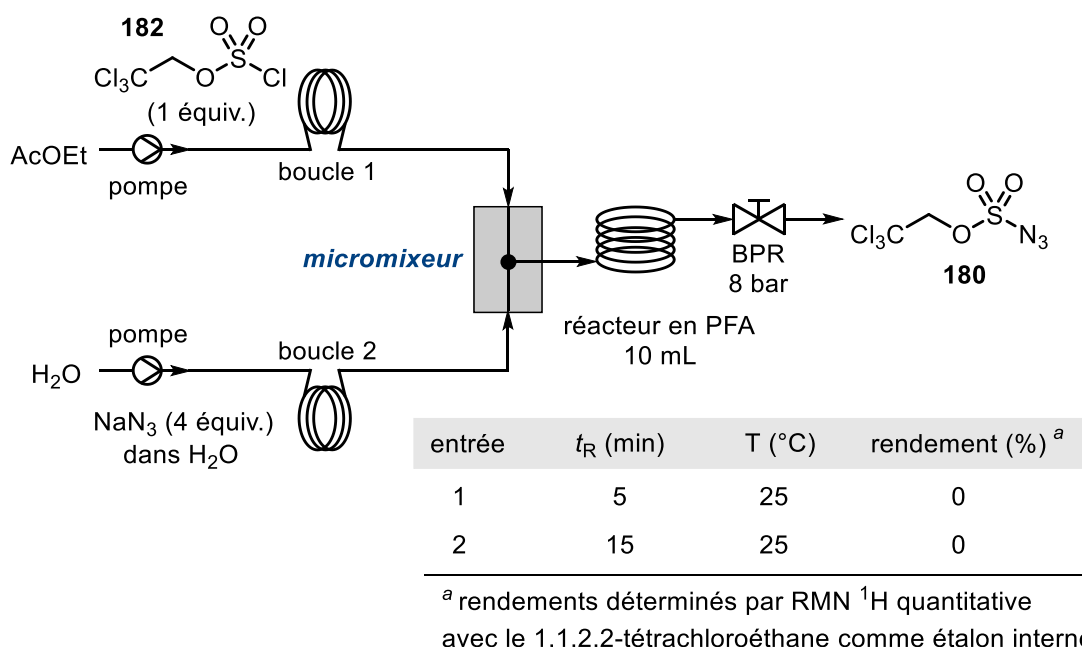


Une autre tentative a été réalisée à partir d'un montage identique à celui du **Schéma 45**. La boucle d'injection 1 a été chargée avec du chlorure de sulfuryle (SO₂Cl₂), préalablement dissous dans de l'acétonitrile. La boucle d'injection 2 a, quant à elle, été chargée avec un mélange de 2,2,2-trichloroéthanol (**181**) et d'azoture de tétrabutylammonium (une source soluble d'anion azoture). L'injection simultanée de ces réactifs dans le réacteur tubulaire n'a cependant pas permis d'améliorer les rendements en TcesN₃ (**180**) obtenus précédemment. Il semblerait que le SO₂Cl₂, trop réactif, se décompose avant de réagir avec les espèces en présence.

La troisième approche que nous avons suivie est basée sur une réaction biphasique entre une solution de NaN₃ dans l'eau et une solution de chlorure de sulfuryle **182** dans l'acétate d'éthyle. A des débits suffisants, le régime d'écoulement des réactifs dans le tube permet un mélange plus efficace des solutions biphasiques.²²⁸ Ce phénomène peut être renforcé par l'utilisation d'un micromixeur, qui est une plaque de verre sur laquelle a été taillé un chemin avec des petites aspérités, permettant de faire circuler le fluide tout en le mélangeant. Néanmoins, les résultats préliminaires que nous avons obtenus ne sont pas concluants. La

conversion du chlorure de sulfuryle **182** n'est pas efficace dans ces conditions, et il est récupéré en sortie de réacteur (**Schéma 46**).

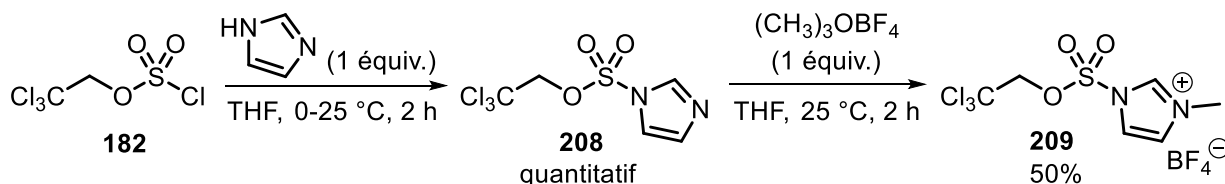
Schéma 46. Troisième approche pour la synthèse du TcesN₃ (**180**) en débit continu



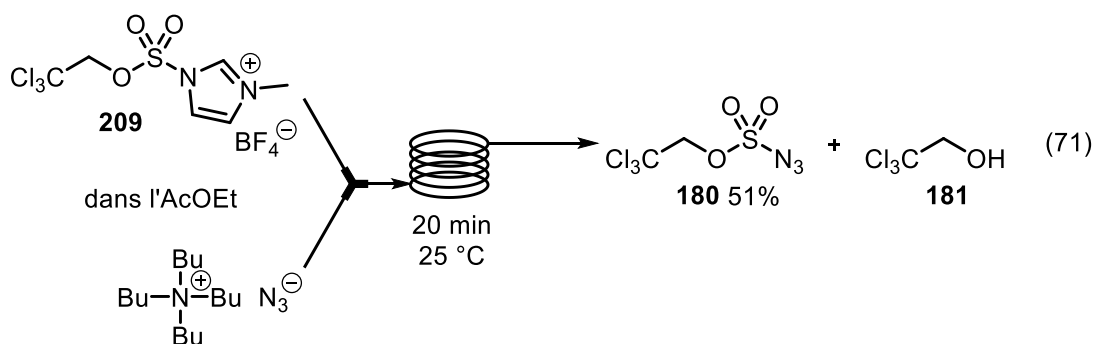
Les premières investigations que nous avons menées en débit continu montrent que l'anion azoture peut facilement déplacer le 2,2,2-trichloroéthanol (**181**) lorsqu'il réagit avec le chlorure de sulfuryle **182**. Le chlore ne semble donc pas être un groupe partant optimal. Nous avons souhaité étudier si l'incorporation d'un meilleur groupe partant pouvait résoudre le problème de synthèse du TcesN₃ (**180**). Le chlorure de sulfuryle **182** a été transformé en intermédiaire **208** par une réaction S_N2 avec l'imidazole.²⁵² Par la suite, l'imidazolium **209** a été formé sous l'action du sel de Meerwein (**Schéma 47**). L'espèce imidazolium représente un réactif nettement plus activé que le chlorure correspondant.

²⁵² Desoky, A. Y.; Hendel, J.; Ingram, L.; Taylor, S. D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1281-1287

Schéma 47. Synthèse de l'imidazolium **209** dérivé du chlorure de sulfuryle **182**



Sa réactivité vis-à-vis de l'azoture de tétrabutylammonium (TBAN₃) a été évaluée en débit continu, exploitant un montage identique à celui décrit au **Schéma 45**. Malheureusement, la conversion de **209** reste incomplète et des traces de 2,2,2-trichloroéthanol (**181**) sont encore observées en RMN ¹H. Le TcesN₃ (**180**) peut néanmoins être produit avec un rendement RMN maximal de 51% (**Équation 71**).



6.4 Conclusions et perspectives

Deux stratégies ont été suivies pour développer une méthode d'amination de thioéthers catalytique en débit continu. La première étude s'est basée sur l'utilisation de dimères de rhodium de valence mixte immobilisés sur supports solides. Elle a permis d'apporter une preuve de concept sur la capacité de production de sulfilimines en débit continu, à partir du *N*-méthoxyloxycarbamate (*S*)-**43**. Les faibles réactivités et sélectivités obtenues suggèrent que le mode de greffage du complexe métallique sur la matrice solide, par interactions faible/encapsulation, n'est pas optimal. Les propriétés catalytiques du complexe en sont affectées. Un autre mode de greffage par liaison covalente pourrait résoudre ce problème. L'ancrage sur la matrice solide devra être réalisé suffisamment loin du centre réactif pour ne pas modifier l'environnement chiral du complexe métallique.

La seconde stratégie a consisté en l'exploitation de l'activation photochimique en débit continu, pour développer une méthode de décomposition d'azotures efficace. Avec l'assistance d'un complexe de fer (III) simple et commercialement disponible, le TcesN₃ (**180**) permet d'effectuer l'amination de thioéthers et de sulfoxydes, avec d'excellents rendements. La conception d'un photoréacteur cylindrique capillaire adapté à la source lumineuse a permis de diminuer sensiblement le temps de résidence de la réaction (moins d'une heure dans certains cas). La productivité du procédé est alors plus importante. Le développement d'une méthode d'amination stéréosélective, par l'utilisation de complexes de fer (III) chiraux est une perspective immédiate du projet.

La production du TcesN₃ (**180**) en débit continu est une perspective très attrayante. Si elle s'effectue en ligne avec la réaction d'amination photochimique, elle évite le stockage dangereux de l'azoture. Les résultats préliminaires obtenus ne sont pas encore satisfaisants. La synthèse du TcesN₃ (**180**) est limitée par la réactivité du chlorure de sulfuryle **182** correspondant, vis-à-vis de l'anion azoture. L'utilisation d'un dérivé imidazolium **209** s'avère plus concluante. Des optimisations de procédé sont encore nécessaires pour rendre la synthèse de **180** plus efficace.

Conclusion générale et perspectives

Les travaux que nous avons réalisés au cours de cette thèse se sont attachés à développer des méthodes de synthèse efficaces et performantes de sulfilimines et de sulfoximines. L'intérêt synthétique pour ces motifs structuraux est un plein essor, en particulier leurs applications prometteuses en chimie médicinale. Les systèmes catalysés par les métaux de transition qui sont actuellement développés utilisent des dérivés iminoiodinanes comme précurseurs de nitrènes. Ce sont des réactifs performants mais ils disposent d'inconvénients pouvant limiter leur application synthétique : d'une part, ils sont majoritairement instables à l'air libre et doivent être manipulés avec précaution. D'autre part, la génération d'iodobenzène comme sous-produit de formation de l'espèce nitrène métallique a un impact sur la compatibilité écologique ainsi que sur l'économie d'atome du procédé. Les *N*-sulfonyloxycarbamates ont été identifiés par notre groupe de recherche comme une source d'azote électrophile alternative, appliquée avec succès dans des processus d'amination de liaisons C-H et d'aziridination de styrènes. Réactifs stables à l'air libre et pratiques à manipuler, ils ne produisent qu'un sel comme sous-produit de réaction. Le (*R*)-2,2,2-trichlorophényléthyl-*N*-métyloxycarbamate ((*R*)-**43**) est le réactif chiral d'amination optimal dans les processus d'amination C-H et d'aziridination stéréosélectives. Sa synthèse a été optimisée puis extrapolée sur grande échelle afin de maximiser le rendement final et de faciliter son accès. Un procédé de synthèse clair et robuste a été établi.

Par la suite, nous avons évalué la réactivité du *N*-métyloxycarbamate **43** vis-à-vis de thioéthers, et démontré que ce réactif d'amination était très efficace pour générer des sulfilimines avec de bons rendements. A partir du *N*-métyloxycarbamate ((*S*)-**43**) et d'un dimère de rhodium (II) chiral, le Rh₂[(*S*)-nttl]₄ (**46**), nous avons pu développer une méthode d'amination de thioéthers stéréosélective. Une très grande variété de thioéthers aromatiques et hétéroaromatiques sont compatibles avec les conditions réactionnelles. La méthode que nous avons développée est particulièrement efficace pour produire des sulfilimines à partir de thioéthers aliphatiques, réputés moins réactifs. L'ensemble des sulfilimines chirales sont obtenues avec d'excellentes diastéréosélectivités, qui peuvent être améliorée si nécessaire par une simple recristallisation. Le *N*-métyloxycarbamate ((*S*)-**43**) est également capable de réagir efficacement avec des sulfoxydes, afin de produire des sulfoximines chirales. Nous avons pu

démontrer que le processus d'amination était stéréospécifique en effectuant la réaction sur un sulfoxyde énanti enrichi. Par ailleurs, lorsqu'un sulfoxyde racémique est utilisé comme substrat, un processus de résolution cinétique est engagé. Les résultats préliminaires que nous avons obtenus montrent que le facteur de sélectivité peut être amélioré. Un contrôle plus précis des paramètres de réaction telle que la température ou le temps sont nécessaires. Une fois optimisé, le processus de résolution permettrait d'accéder de manière simultanée à des sulfoximines et sulfoxydes énanti-enrichis.

Au cours de l'optimisation de la réaction d'amination diastéréosélective de thioéthers à partir du *N*-métyloxy carbamate ((*S*)-**43**), nous avons pu observer l'effet très bénéfique de l'emploi d'additifs, notamment de bases de Lewis et de sels de pyridinium. Ces derniers ont un effet déterminant à la fois sur la réactivité et la sélectivité de la réaction. Une étude mécanistique poussée a permis d'élucider le rôle individuel de ces additifs. Le DMAP (**76**) a été identifié comme la base de Lewis ayant l'effet le plus important. Sa combinaison avec le dimère de rhodium (II) *N*-1,8-naphtaloyl-*tert*-leucinate **46** modifie les propriétés structurales et rédox du complexe. Une étude de voltampérométrie cyclique permet de conclure que l'espèce catalytique active est en réalité un complexe de rhodium de valence mixte Rh(II)/Rh(III), qui se forme de manière irréversible au cours de la réaction. Le DMAP (**76**) agirait ici comme stabilisateur de cette espèce plus électrophile. Responsables des excellentes sélectivités mesurées, les sels de bispyridiniums (**82** et **86** notamment) semblent agir comme catalyseurs de transfert de phase, en s'associant avec l'anion du *N*-métyloxy carbamate, après sa déprotonation par le carbonate de potassium. Une expérience illustrant l'impact des groupes partants des *N*-sulfonyloxy carbamates sur la sélectivité suggère que l'espèce nitrène n'est pas l'intermédiaire commun dans le cas de l'amination de thioéthers. Une structure de type nitrénoïde de rhodium est postulée comme étant l'espèce réactive intermédiaire. Ceci constitue une différence fondamentale avec les réactions d'amination de liaisons C-H qui ont été développées précédemment dans notre groupe de recherche. De plus, nous avons pu mettre en évidence que l'étape cinétiquement déterminante de la réaction dépendait de la nature électronique des thioéthers impliqués.

Avec l'objectif de développer des processus catalytiques plus efficaces et plus performants, nous nous sommes tournés vers l'usage des technologies issues de la chimie en débit continu. Notre première étude a consisté en l'utilisation de dimères de rhodium de valence mixte immobilisés sur supports solides. Ces derniers sont capables de catalyser la réaction d'amination du thioanisole avec le *N*-méthyloxycarbamate (*S*)-**43**. Les résultats préliminaires montrent cependant que le mode d'immobilisation par interactions faibles/encapsulation du catalyseur n'est pas optimal. Les rendements sont moyens et aucune sélectivité n'est obtenue. Un autre mode de greffage par liaison covalente pourrait résoudre ce problème. L'ancrage sur la matrice solide devra être réalisé suffisamment loin du centre réactif pour ne pas modifier l'environnement chiral du complexe métallique. Une autre stratégie a été suivie, en exploitant l'activation photochimique en débit continu, pour développer une méthode de décomposition d'azotures efficace. Avec l'assistance d'un complexe de fer (III) simple et commercialement disponible, le TcesN_3 (**180**) permet d'effectuer l'amination de thioéthers et de sulfoxydes, avec d'excellents rendements. Avec la participation des techniciens de l'atelier mécanique du Département de Chimie de l'Université de Montréal, nous avons pu mettre au point un photoréacteur capillaire cylindrique qui s'adapte parfaitement autour d'une source lumineuse de type néon. En diminuant le chemin optique, le flux de photons qui frappe le tube est maximal et la réactivité en est décuplée. La vitesse de réaction est alors accélérée et la production journalière peut atteindre des valeurs très intéressantes. De plus, nous avons souhaité développer une méthode de production du TcesN_3 (**180**) en débit continu. Cette synthèse pourrait être télescopée avec l'amination photochimique de thioéthers et sulfoxydes et éviterait le stockage dangereux de l'azoture. Les résultats obtenus jusqu'à présent n'étant pas satisfaisants, une optimisation plus poussée du procédé de synthèse doit être réalisée.

Les sulfilimines chirales peuvent facilement être oxydées de manière catalytique. La réaction d'oxydation étant stéréospécifique, elle constitue un moyen rapide et efficace d'accéder à des sulfoximines chirales. L'ensemble des sulfoximines dont l'azote est substitué par un groupe protecteur peuvent être converties en leur analogue *N*-H libre. Nous avons développé des méthodes de déprotection efficaces et orthogonales pour cliver les groupements phényl-Troc et Tces. Les rendements obtenus sont excellents et le processus est généralement

stéréospécifique. L'accès aux sulfoximines N-H libres permet d'envisager leur fonctionnalisation subséquente.

Les perspectives de développement futures de la réaction d'amination stéréosélective de thioéthers se concentrent principalement sur l'identification de complexes métalliques chiraux alternatifs aux dimères de rhodium (II) carboxylates. Les catalyseurs de rhodium sont coûteux, ce qui limite leur utilisation par la communauté. Les résultats préliminaires que nous avons obtenus sur le développement de méthodes d'amination diastéréosélectives catalysées par des complexes de fer chiraux sont prometteurs. Le criblage d'autres ligands de type N3 devra être effectué afin d'améliorer la sélectivité de la réaction. Les complexes pinceurs de nickel (II) du groupe Zargarian constituent une autre alternative à développer. En incorporant une portion chirale avec une forte capacité de projection, il serait possible de rendre le processus d'amination stéréosélectif (**Figure 73**). Ceci constituerait une première, en ce sens qu'aucun procédé d'amination de thioéthers catalytique en nickel n'a été rapporté dans la littérature à notre connaissance.

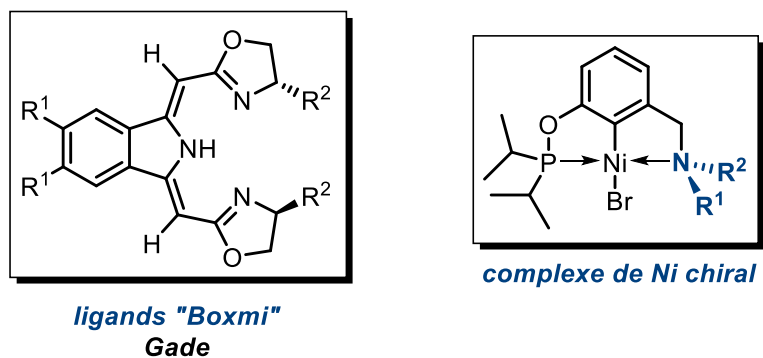


Figure 73. Structure générique de ligands et complexes métalliques chiraux

Le développement d'une méthode d'amination stéréosélective en débit continu est également une perspective envisageable. Dans le cas où le catalyseur serait immobilisé sur support solide, le greffage covalent reste la meilleure alternative. Nous pourrions exploiter le brome en position 4 sur le ligand *N*-1,8-naphtaloyl-*tert*-leucinate **57** pour effectuer un couplage avec un espaceur relié à la matrice polymérique ou inorganique. La formation du dimère de

rhodium serait directement effectuée sur le support. Cette alternative garantirait l'intégrité complète du catalyseur métallique (**Figure 74**).

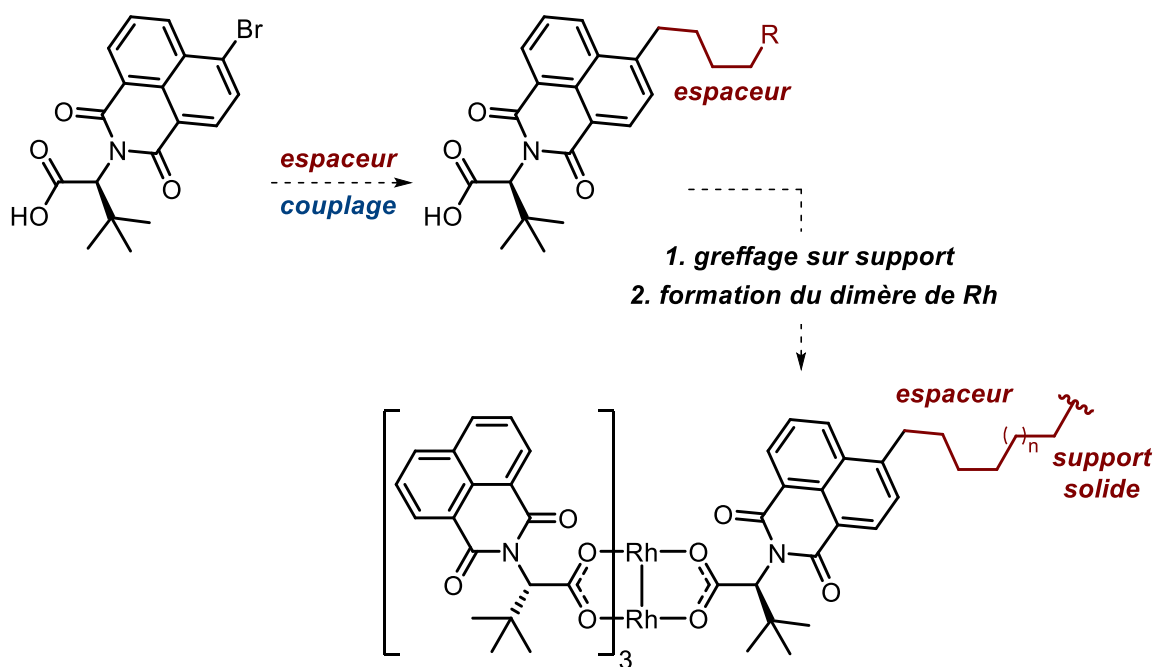


Figure 74. Stratégie d'immobilisation alternative d'un dimère de rhodium (II) sur support solide

En ce qui concerne la méthode d'amination photocatalytique de thioéthers et de sulfoxydes à partir de l'azoture $TcesN_3$ (**180**), le développement d'une variante stéréosélective nécessiterait l'utilisation de complexes de fer (III) chiraux. Il serait possible d'exploiter les plateformes catalytiques initialement développées pour l'amination à partir de *N*-métyloxy-carbamates. De plus, des structures plus simples de type PyBox ou autres, pourraient être étudiées (**Figure 75**).

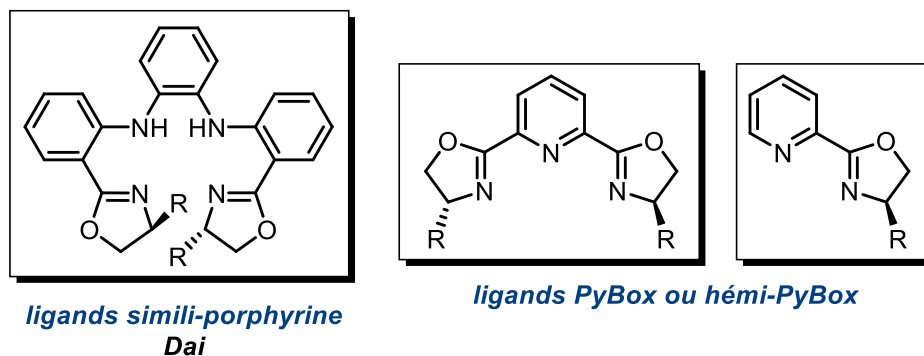


Figure 75. Structure de ligands potentiels pour l'amination photocatalytique en débit continu

Finalement, l'amination photocatalytique à partir de TcesN₃ (**180**) étant fonctionnelle lorsque les sulfoxydes sont utilisés comme substrats, il pourrait être intéressant d'étudier le transfert d'azote sur d'autres sulfilimines afin de former des sulfondiimines. Très peu de méthodes existent dans la littérature pour former ce motif structural.²⁵³ L'amination d'une sulfilimine protégée par un groupement autre qu'un Tces permettrait d'obtenir une sulfondiimine protégée par deux groupements différents (**Figure 76**).

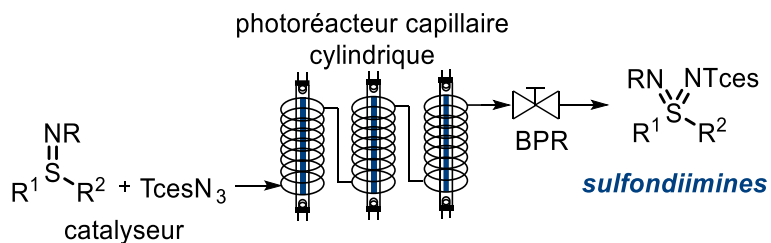


Figure 76. Synthèse photocatalytique de sulfondiimines en débit continu

²⁵³ Candy, M.; Guyon, C.; Mersmann, S.; Chen, J.-R.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4440-4443

Partie expérimentale

Notes générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous une atmosphère inerte d'argon, dans de la verrerie séchée un minimum de 8 heures à l'étuve à 110 °C ou à la flamme, et refroidie sous courant d'argon en utilisant les techniques standard pour la manipulation des réactifs sensibles à l'air.²⁵⁴ Tous les produits utilisés proviennent des sociétés Sigma-Aldrich Chemical Company, Alfa Aesar, Strem Chemicals Inc. et sont de qualité « réactif » ou « technique ». Ces produits sont utilisés sans purification supplémentaire, à moins d'avis contraire. Les solvants usuels de grade ACS proviennent de la société VWR et ceux de grade HPLC proviennent de Caledon. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine, Californie). Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, se réfèrent aux produits purs isolés après distillation, chromatographie flash sur gel de silice ou recristallisation.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre (EMD Silica Gel F524, 250 µm d'épaisseur) qui sont imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO₄), solution aqueuse d'acide phosphomolybdique (PMA), solution de *p*-anisaldéhyde dans l'éthanol 95%, solution de ninhydrine dans le *n*-butanol, solution de vanilline dans l'éthanol 95% ou vapeur d'iode. Les chromatographies sur colonne de type flash ont été réalisées selon la procédure décrite par W. C. Still,²⁵⁵ en utilisant un gel de silice de la société Silicycle (40-63 µm, 230-240 mesh; 60 Å de diamètre et 500 m²/g d'aire spécifique).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ¹H, ¹³C et ¹⁹F ont été enregistrés sur les appareils Bruker AV-400 (400 MHz (¹H), 100 MHz (¹³C), 282 MHz (¹⁹F)), AV-500 (500

²⁵⁴ Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds* 2e ed.; Wiley: New York, 1986.

²⁵⁵ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925

MHz (^1H), 125 MHz (^{13}C)) et AV-700 (700 MHz (^1H), 150 MHz (^{13}C)), utilisant des sondes BBO et BBFO, avec un découplage proton complet dans le cas du ^{13}C . Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré pour les spectres ^1H et ^{13}C .²⁵⁶ L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système suivi de sa multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet et br = singulet élargi), de sa ou ses constantes de couplage exprimées en hertz (Hz), de son intégration et de son assignation. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes du premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes a été appuyée par des expériences de type DEPT 135, HSQC, COSY et NOESY.

Les chromatographies analytiques en phase liquide haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un appareil Hewlett Packard 1100 muni d'une pompe à gradient quaternaire avec un détecteur UV à barrette de diodes. Les chromatographies analytiques en phase fluide supercritique (SFC) couplées à un spectromètre de masse (MS) ont été effectuées à l'aide d'un appareil Agilent Technologies, au sein du Laboratoire d'Analyse et de Séparation Chirale par SFC de l'Université de Montréal. Les valeurs sont rapportées selon : le type de colonne, le débit d'élution, l'éluant et le temps de rétention (t_R).

Les spectres infrarouges ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Bruker FTIR par ATR. Les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés à partir d'un polarimètre Perkin-Elmer 341 et Anton Parr MCP 200 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à 25 °C, dans une cellule d'un volume de 1 mL et d'un chemin optique de 1 dm ou d'une cellule d'un volume de 1 mL et d'un chemin optique de 0.5 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les spectres de masse de haute résolution ont été obtenus sur un appareil de chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse (LC/MSD TOF *Time-of-Flight Mass Spectrometer System*) d'Agilent Technologies, en utilisant la technique d'ionisation ESI (Electro Spray Ionization), et réalisés par le Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal. Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de

²⁵⁶ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515

l'Université de Montréal. Les points de fusion sont mesurés sur appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Les spectres UV-Visibles ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Varian Cary 300 Bio, à partir de cuvettes en quartz de 3 mL de contenance et de 10 mm de chemin optique. La résolution des structures par diffraction des rayons-X a été réalisée sur des appareils Enraf-Nonius CAD-3 et CAD-4 au Laboratoire de diffraction des rayons-X de l'Université de Montréal.

Les mesures de calorimétrie différentielle à balayage et d'analyse thermogravimétrique (DSC-TGA) ont été réalisées à l'aide d'un appareil STD Q600 TA-Instruments, en utilisant des creusets en alumine et sous balayage de diazote comme gaz refroidisseur.

Les mesures de voltampérométrie cyclique ont été obtenues à l'aide d'un potentiostat SP50 BioLogic Science Instrument et réalisées à température ambiante, une vitesse de balayage de 100 mV/s. Les solutions d'analytes ont été réalisées à une concentration de 1 mM à partir d'un mélange de 10% de dichlorométhane dans l'acétate d'éthyle d'électrolyte. La solution d'électrolyte (tetrabutylammonium hexafluorophosphate [*n*-Bu₄N][PF₆]) est titrée à 0.1 M. Les échantillons sont dégazés pendant 1 minute au diazote avant chaque mesure. Le ferrocène est utilisé comme standard interne et les mesures sont référencées à partir du potentiel de l'électrode au calomel saturé (SCE).

Les protocoles expérimentaux et la caractérisation de l'ensemble des produits synthétisés dans le cadre de cette thèse sont décrits à l'Annexe 1. En accord avec la politique du Département de chimie de l'Université de Montréal, cette partie sera rédigée en anglais pour être conforme aux articles scientifiques publiés. Les données cristallographiques des différentes analyses par diffraction des rayons-X sont détaillées dans les Annexes suivantes.

Bibliographie

1. *International Union of Pure and Applied Chemistry: "Nomenclature of Organic Chemistry"* Section C, Butterworths: London, 1965.
2. Pichierri, F. *Chem. Phys. Lett.* **2010**, *487*, 315-319
3. Taylor, P. C. *Sulfur Rep.* **1999**, *21*, 241-280
4. Oae, S.; Furukawa, N. *Sulfilimines and Related Derivatives* ACS Monograph 179, American Chemical Society: Washington D.C., 1983.
5. Furukawa, N.; Harada, K.; Oae, S. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1377-1380
6. Moriyama, M.; Furukawa, N.; Numata, T.; Oae, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 1783-1786
7. Vanacore, R.; Ham, A. J. L.; Voehler, M.; Sanders, C. R.; Conrads, T. P.; Veenstra, T. D.; Sharpless, K. B.; Dawson, P. E.; Hudson, B. G. *Science* **2009**, *325*, 1230-1234
8. Bhave, G.; Cummings, C. F.; Vanacore, R. M.; Kumagai-Cresse, C.; Ero-Tolliver, I. A.; Rafi, M.; Kang, J. S.; Pedchenko, V.; Fessler, L. I.; Fessler, J. H.; Hudson, B. G. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 784-790
9. Weiss, S. J. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 740-741
10. Beal, J. L.; Foster, S. B.; Ashby, M. T. *Biochemistry* **2009**, *48*, 11142-11148
11. Lucking, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9399-9408
12. Reggelin, M.; Zur, C. *Synthesis* **2000**, *2000*, 1-64
13. Mock, W. L.; Tsay, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4467-4472
14. Griffith, O. W. *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 13704-13712
15. Hibi, T.; Nii, H.; Nakatsu, T.; Kimura, A.; Kato, H.; Hiratake, J.; Oda, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 15052-15057
16. Luecking, U.; Siemeister, G.; Lienau, P.; Jautelat, R.; Schulze, J. Preparation of sulfoximinylpyrimidines as cdk inhibitors. EP2179991A1, 2010.
17. Kosemund, D.; Luecking, U.; Scholz, A.; Siemeister, G.; Lienau, P. Preparation of sulfoximine substituted fluoro(pyridin-2-yl)pyridin-2-amine derivatives as CDK9 kinase inhibitors useful for treatment of hyperproliferative, viral, and cardiovascular diseases. WO2015001021A1, 2015.
18. Walker, D. P.; Zawistoski, M. P.; McGlynn, M. A.; Li, J.-C.; Kung, D. W.; Bonnette, P. C.; Baumann, A.; Buckbinder, L.; Houser, J. A.; Boer, J.; Mistry, A.; Han, S.; Xing, L.; Guzman-Perez, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3253-3258
19. Barnes, A. C.; Hairsine, P. W.; Matharu, S. S.; Ramm, P. J.; Taylor, J. B. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 418-424
20. Gutierrez, J. A.; Pan, Y. X.; Koroniak, L.; Hiratake, J.; Kilberg, M. S.; Richards, N. G. *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 1339-1347
21. Ikeuchi, H.; Ahn, Y. M.; Otokawa, T.; Watanabe, B.; Hegazy, L.; Hiratake, J.; Richards, N. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5915-5927
22. Loso, M. R.; Nugent, B. M.; Huang, J. X.; Rogers, R. B.; Zhu, Y.; Renga, J. M.; Hegde, V. B.; Demark, J. J. Preparation and use of insecticidal N-substituted (6-haloalkylpyridin-3-yl)-alkyl sulfoximines. US8288422B2, 2012.
23. Zhou, S.; Jia, Z.; Xiong, L.; Yan, T.; Yang, N.; Wu, G.; Song, H.; Li, Z. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 6269-6277

24. Zhou, S.; Gu, Y.; Liu, M.; Wu, C.; Zhou, S.; Zhao, Y.; Jia, Z.; Wang, B.; Xiong, L.; Yang, N.; Li, Z. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 11054-11061
25. Raper, H. S. *Report to British Chemical Warfare Department* 1917; Vol. 40.
26. Marzinzik, A. L.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 594-596
27. Armstrong, A.; Emmerson, D. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1547-1550
28. Craig, D.; Gore, S. J.; Lansdell, M. I.; Lewis, S. E.; Mayweg, A. V.; White, A. J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4991-4993
29. Tsujihara, K.; Furukawa, N.; Oae, K.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 2631-2635
30. Jalsovszky, I.; Ruff, F.; Kajtár-Peredy, M.; Kövesdi, I.; Kucsman, Á. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5649-5656
31. Kise, H.; Whitfield, G. F.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1121-1125
32. Gilchrist, T. L.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1964
33. Whitfield, G. F.; Beilan, H. S.; Saika, D.; Swern, D. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3543-3546
34. Heesing, A.; Imsieke, G. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1536-1544
35. Oae, S.; Masuda, T.; Tsujihara, K.; Furukawa, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 3586-3590
36. Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, *1977*, 1-17
37. Tamura, Y. S., K.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *40*, 4137
38. Whitehead, J. K.; Bentley, H. R. *J. Chem. Soc.* **1952**, 1572
39. Aithagani, S. K.; Dara, S.; Munagala, G.; Aruri, H.; Yadav, M.; Sharma, S.; Vishwakarma, R. A.; Singh, P. P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5547-5549
40. Peraino, N. J.; Ho, H.-J.; Mondal, M.; Kerrigan, N. J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4260-4263
41. Gutmann, B.; Elsner, P.; O’Kearney-McMullan, A.; Goundry, W.; Roberge, D. M.; Kappe, C. O. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1062-1067
42. Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329
43. Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327
44. Bizet, V.; Hendriks, C. M.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3378-3390
45. Dodd, R. H.; Dauban, P. *Synlett* **2003**, 1571-1586
46. Takada, H.; Nishibayashi, Y.; Ohe, K.; Uemura, S. *Chem. Commun.* **1996**, 931-932
47. Takada, H.; Nishibayashi, Y.; Ohe, K.; Uemura, S.; Baird, C. P.; Sparey, T. J.; Taylor, P. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6512-6518
48. Müller, J. F. K.; Vogt, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4805-4806
49. Lacôte, E.; Amatore, M.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Synlett* **2002**, *2002*, 0116-0118
50. Leca, D.; Toussaint, A.; Mareau, C.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3573-3575
51. Okamura, H.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1305-1307
52. Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Zhou, X.-G.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233-2236
53. Zenzola, M.; Doran, R.; Luisi, R.; Bull, J. A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6391-6399
54. Cho, G. Y.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4983-4985
55. Mancheño, O. G.; Dallimore, J.; Plant, A.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2429-2432
56. Mancheño, O. G.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2349-2352
57. Hayashi, Y.; Swern, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5205-5210

58. Bauer, V. J.; Fanshawe, W. J.; Safir, S. R. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3440-3441
59. Bach, T.; Körber, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5015-5016
60. Bach, T.; Körber, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**,
61. Liu, Y.; Che, C. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10494-10501
62. Sauer, J.; Mayer, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 319-324
63. Eibler, E.; Sauer, J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2565-2568
64. Bizet, V.; Buglioni, L.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5639-5642
65. Takada, H.; Ohe, K.; Uemura, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1288-1289
66. Celentano, G.; Colonna, S. *Chem. Commun.* **1998**, 701-702
67. Armstrong, A.; Edmonds, I. D.; Swarbrick, M. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5335-5338
68. Tomooka, C. S.; Carreira, E. M. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3773-3784
69. Nishikori, H.; Ohta, C.; Oberlin, E.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13937-13946
70. Nishikori, H.; Katsuki, T. *Appl. Catal. A* **2000**, *194-195*, 475-477
71. Ohta, C.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3885-3888
72. Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5473-5476
73. Wang, J.; Frings, M.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8661-8665
74. Wang, J.; Frings, M.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 966-969
75. Murakami, M.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7071-7074
76. Tamura, Y.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3301-3303
77. Fujita, H.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1092-1093
78. Farwell, C. C.; McIntosh, J. A.; Hyster, T. K.; Wang, Z. J.; Arnold, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8766-8771
79. Dong, S.; Frings, M.; Cheng, H.; Wen, J.; Zhang, D.; Raabe, G.; Bolm, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2166-2169
80. Gais, H.-J.; Mueller, H.; Bund, J.; Scommoda, M.; Brandt, J.; Raabe, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2453-2466
81. Harmata, M.; Hong, X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2701-2704
82. Takada, H.; Oda, M.; Oyamada, A.; Ohe, K.; Uemura, S. *Chirality* **2000**, *12*, 299-312
83. Thakur, V. V.; Ramesh Kumar, N. S. C.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2915-2918
84. Mellah, M.; Voituriez, A.; Schulz, E. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5133-5209
85. Marino, J. P.; Zou, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1915-1917
86. Wang, Q.; Nara, S.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 839-841
87. Padwa, A.; Nara, S.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 595-597
88. Silveira, G. P.; Marino, J. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3379-3383
89. Padwa, A.; Nara, S.; Wang, Q. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8538-8549
90. Armstrong, A.; Challinor, L.; Moir, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5369-5372
91. Armstrong, A.; Challinor, L.; Cooke, R. S.; Moir, J. H.; Treweeke, N. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4028-4030
92. Armstrong, A.; Cooke, R. S. *Chem. Commun.* **2002**, 904-905
93. Dolle, R. E.; Li, C.-S.; Shaw, A. N. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4723-4726
94. Bach, T.; Körber, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2358-2367
95. Cassel, S.; Plessis, I.; Wessel, H. P.; Rollin, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8097-8100
96. Matsuo, J.; Kozai, T.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6095-6098
97. Whitfield, G.; Beilan, H. S.; Saika, D.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2148-2152

98. Oae, S.; Tsujihara, K.; Furukawa, N. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2663-2666
99. Papa, A. J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2837-2840
100. Gassman, P. G.; Gruetzmacher, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5487-5495
101. Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728-6729
102. Tamura, Y.; Ikeda, H.; Mukai, C.; Morita, I.; Ikeda, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1732-1734
103. Lebel, H.; Trudel, C.; Spitz, C. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7799-7801
104. Lebel, H.; Spitz, C.; Leogane, O.; Trudel, C.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460-5463
105. Hili, R.; Yudin, A. K. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 284-287
106. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274
107. Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-14199
108. Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222-6230
109. Lebel, H.; Huard, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 639-642
110. Lebel, H.; Lectard, S.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4797-4800
111. Lebel, H.; Parmentier, M. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*
112. Lebel, H.; Parmentier, M.; Leogane, O.; Ross, K.; Spitz, C. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3396-3409
113. Heathcock, C. H.; White, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7076-7077
114. Wilkinson, M. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2232-2235
115. Baker, S. C.; Kelly, D. P.; Murrell, J. C. *Nature* **1991**, *350*, 627-628
116. Galun, A. B.; Kalir, A. *Organic Syntheses* **1968**, *48*, 27
117. Gallina, C.; Giordano, C. *Synthesis* **1989**, 466-468
118. Wassef, W. N.; Ghobrial, N. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 251-253
119. Mei, Z.-W.; Omote, T.; Mansour, M.; Kawafuchi, H.; Takaguchi, Y.; Jutand, A.; Tsuboi, S.; Inokuchi, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10761-10766
120. Corey, E. J.; Bakshi, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611-614
121. Charette, A. B.; Lebel, H. *Organic Syntheses* **1999**, *76*, 86
122. Lyndon, C. X.; Mohan, J. J.; Mathre, D. J.; Thompson, A. S.; Carroll, J. D.; Corley, E. G.; Desmond, R. *Organic Syntheses* **1997**, *74*, 50
123. Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012
124. Qin, L.; Zhou, Z.; Wei, J.; Yan, T.; Wen, H. *Synthetic Communications* **2010**, *40*, 642-646
125. Masruri; Willis, A. C.; McLeod, M. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8480-8491
126. Khalifa, M., Résultats non publiés
127. Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502-7519
128. Hessel, V.; Kralisch, D.; Kockmann, N.; Noel, T.; Wang, Q. *ChemSusChem* **2013**, *6*, 746-789
129. Truce, W. E.; Campbell, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3599-3604
130. Opitz, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 107-123
131. Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861-2904
132. Muller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905-2920
133. Ye, T.; Garcia, C. F.; McKervey, M. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1373
134. Kennedy, M.; McKervey, M. A.; Maguire, A. R.; Roos, G. H. P. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1990**, 361

135. Davies, H. M. L. *Aldrichimica Acta* **1997**, *30*, 107
136. Davies, H. M. L. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 2459-2469
137. Hashimoto, S.-I.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5173-5174
138. Yamawaki, M.; Tsutsui, H.; Kitagaki, S.; Anada, M.; Hashimoto, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9561-9564
139. Müller, P.; Allenbach, Y.; Robert, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 779-785
140. Yongming, D.; Huang, Q.; Harathi, D. S.; Michael, P. D. *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 61-81
141. Davies, H. M. L.; Alford, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5151-5162
142. Panish, R.; Chintala, S. R.; Boruta, D. T.; Fang, Y.; Taylor, M. T.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9283-9286
143. Chuprakov, S.; Kwok, S. W.; Zhang, L.; Lercher, L.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18034-18035
144. Marcoux, D.; Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6970-6972
145. Müller, P.; Bernardinelli, G.; Allenbach, Y. F.; Ferri, M.; Grass, S. *Synlett* **2005**, 1397-1400
146. Müller, P.; Grass, S.; Shahi, S. P.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4755-4763
147. Zibinsky, M.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1507-1510
148. DeAngelis, A.; Shurtleff, V. W.; Dmitrenko, O.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1650-1653
149. Chuprakov, S.; Malik, J. A.; Zibinsky, M.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10352-10355
150. Müller, P.; Lacrampe, F.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1503-1510
151. Roizen, J. L.; Harvey, M. E.; Du Bois, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 911-922
152. Fruit, C.; Robert-Peillard, F.; Bernardinelli, G.; Müller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3484-3487
153. Fruit, C.; Müller, P. *Helv Chim Acta* **2004**, *87*, 1607-1615
154. Liang, C.; Collet, F.; Robert-Peillard, F.; Müller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343-350
155. Müller, P.; Ghanem, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347-4350
156. Hoshino, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10452-10453
157. Cai, Y.; Guo, Z.; Chen, J.; Li, W.; Zhong, L.; Gao, Y.; Jiang, L.; Chi, L.; Tian, H.; Zhu, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2219-2224
158. Dauban, P.; Darses, B.; Jarvis, A.; Mafroud, A.-K.; Estenne-Bouhtou, G.; Dargazanli, G. *Synthesis* **2013**, *45*, 2079-2087
159. Hansen, J.; Davies, H. M. L. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 545-555
160. Ghanem, A.; Gardiner, M. G.; Williamson, R. M.; Muller, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3291-3295
161. CYLview, 1.0b; Legault, C. Y. Université de Sherbrooke, 2009, <http://www.cylview.org>.
162. Lindsay, V. N.; Lin, W.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16383-16385
163. DeAngelis, A.; Dmitrenko, O.; Yap, G. P.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7230-7231
164. DeAngelis, A.; Boruta, D. T.; Lubin, J. B.; Plampin, J. N., 3rd; Yap, G. P.; Fox, J. M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4541-4543

165. Mattiza, J. T.; Fohrer, J. G.; Duddeck, H.; Gardiner, M. G.; Ghanem, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6542-6550
166. Parmentier, M. (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
167. Cainelli, G.; Galletti, P.; Giacomini, D. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 990-1001
168. Lide, D. L. *CRC Handbook of Chemistry and Physics* 87th ed.;CRC Press: 2006.
169. Vogel, A. I. T., A. R. ; Furnis, B. S. ; Hannaford, A. J. ; Smith, P. W. G. . *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry* 5th ed.;1996.
170. Wynne, D. C.; Olmstead, M. M.; Jessop, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7638-7647
171. Davies, H. M.; Venkataramani, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1403-1406
172. Marcoux, D.; Lindsay, V. N.; Charette, A. B. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 910-912
173. Lindsay, V. N.; Nicolas, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8972-8981
174. Rudine, A. B.; Walter, M. G.; Wamser, C. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4292-4295
175. Gopalaiah, K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3248-3296
176. Paradine, S. M.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2036-2039
177. Liu, Y.; Chen, G. Q.; Tse, C. W.; Guan, X.; Xu, Z. J.; Huang, J. S.; Che, C. M. *Chem. Asian. J.* **2015**, *10*, 100-105
178. Lu, H.; Zhang, X. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1899-1909
179. Deng, Q. H.; Bleith, T.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5356-5359
180. Dai, W.; Li, J.; Li, G.; Yang, H.; Wang, L.; Gao, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4138-4141
181. Dai, W.; Li, J.; Chen, B.; Li, G.; Lv, Y.; Wang, L.; Gao, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5658-5661
182. Zaghal, M. H.; Shatnawi, M. Y. *Org. Prep. Proc. Int.* **1989**, *21*, 364-366
183. van der Meer, M.; Manck, S.; Sobottka, S.; Plebst, S.; Sarkar, B. *Organometallics* **2015**, *34*, 5393-5400
184. Robinson, S.; Davies, E. S.; Lewis, W.; Blake, A. J.; Liddle, S. T. *Dalton Trans* **2014**, *43*, 4351-4360
185. Barbieri, A.; De Carlo Chimienti, R.; Del Giacco, T.; Di Stefano, S.; Lanzalunga, O.; Lapi, A.; Mazzonna, M.; Olivo, G.; Salamone, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2513-2520
186. Mamani Laparra, L. (2016) *Réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H à partir de N-mésyloxycarbamates catalysée par des complexes de rhodium et d'autres métaux de transition. Synthèse verte d'oxazolidinones* (Thèse de Doctorat), Université de Montréal
187. Pandarus, V.; Zargarian, D. *Chem. Commun.* **2007**, 978-980
188. Spasyuk, D. M.; Zargarian, D.; van der Est, A. *Organometallics* **2009**, *28*, 6531-6540
189. Trindade, A. F.; Coelho, J. A. S.; Afonso, C. A. M.; Veiros, L. F.; Gois, P. M. P. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 370-383
190. Suezawa, H.; Yoshida, T.; Umezawa, Y.; Tsuboyama, S.; Nishio, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, *2002*, 3148-3155
191. Catino, A. J.; Nichols, J. M.; Forslund, R. E.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2787-2790
192. Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220-9221
193. Na, S. J.; Lee, B. Y.; Bui, N.-N.; Mho, S.-i.; Jang, H.-Y. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 5523-5527

194. Kornecki, K. P.; Berry, J. F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5827-5832
195. Wang, Y.; Wolf, J.; Zavalij, P.; Doyle, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1439-1442
196. Wang, X.; Weigl, C.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9572-9579
197. Xie, J. H.; Zhou, L.; Lubek, C.; Doyle, M. P. *Dalton Trans* **2009**, 2871-2877
198. Kornecki, K. P.; Berry, J. F. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12097-12099
199. Bird, C. L.; Kuhn, A. T. *Chem. Soc. Rev.* **1981**, *10*, 49
200. Garnier, J.; Kennedy, A. R.; Berlouis, L. E.; Turner, A. T.; Murphy, J. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*,
201. Gadenne, B.; Semeraro, M.; Yebeutchou, R. M.; Tancini, F.; Pirondini, L.; Dalcanale, E.; Credi, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8964-8971
202. Credi, A.; Dumas, S.; Silvi, S.; Venturi, M.; Arduini, A.; Pochini, A.; Secchi, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5881-5887
203. Starkov, P.; Jamison, T. F.; Marek, I. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5278-5300
204. Furukawa, N.; Akutagawa, K.; Yoshimura, T.; Oae, S. *Synthesis* **1982**, *1982*, 77-78
205. Bolm, C.; Bizet, V.; Dannenberg, C. *Synthesis* **2015**, *47*, 1951-1959
206. Bolm, C.; Pandey, A. *Synthesis* **2010**, *2010*, 2922-2925
207. Veale, H. S.; Levin, J.; Swern, D. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 503-506
208. Brunel, J.-M.; Diter, P.; Duetsch, M.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8086-8088
209. Gawley, R. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2411-2416
210. Gawley, R. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6470-6470
211. Furukawa, N.; Oae, S. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1981**, *20*, 260-270
212. Mancheño, O. G.; Dallimore, J.; Plant, A.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 309-316
213. Mancheño, O. G.; Bistri, O.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3809-3811
214. Kim, J.; Ok, J.; Kim, S.; Choi, W.; Lee, P. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4602-4605
215. Yongpruksa, N.; Calkins, N. L.; Harmata, M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7665-7667
216. Correa, A.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 391-394
217. Moessner, C.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2667-2669
218. Priebbenow, D. L.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1650-1652
219. Wang, L.; Priebbenow, D. L.; Zou, L.-H.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1490-1494
220. Chen, X. Y.; Wang, L.; Frings, M.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3796-3799
221. Wang, L.; Huang, H.; Priebbenow, D. L.; Pan, F. F.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3478-3480
222. Pirwerdjan, R.; Priebbenow, D. L.; Becker, P.; Lamers, P.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5397-5399
223. Teng, F.; Cheng, J.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3166-3169
224. Bohnen, C.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3011-3013
225. Teng, F.; Yu, J. T.; Jiang, Y.; Yang, H.; Cheng, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8412-8415
226. Chinnusamy, T.; Yudha, S. S.; Hager, M.; Kreitmeyer, P.; Reiser, O. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 247-255
227. Malet-Sanz, L.; Susanne, F. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4062-4098
228. Nagy, K. D.; Shen, B.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 976-981
229. Newman, S. G.; Jensen, K. F. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1456

230. Vural Gürsel, I.; Noël, T.; Wang, Q.; Hessel, V. *Green Chem.* **2015**, *17*, 2012-2026
231. Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 2-25
232. Zhao, D.; Ding, K. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 928-944
233. Takeda, K.; Oohara, T.; Anada, M.; Nambu, H.; Hashimoto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6979-6983
234. Chepiga, K. M.; Feng, Y.; Brunelli, N. A.; Jones, C. W.; Davies, H. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6136-6139
235. Nagashima, T.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1989-1992
236. Davies, H. M.; Walji, A. M.; Nagashima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4271-4280
237. Raju, R.; Prasad, K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1341-1349
238. Bucher, G. *Photochemical reactivity of azides in CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* 2nd ed.; CRC Press LLC: 2004; p 1-44.
239. Gritsan, N.; Platz, M. *Photochemistry of azides: the azide/nitrene interface* John Wiley & Sons Ltd.: 2010; p 311-372.
240. Wentrup, C. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 393-404
241. Kubicki, J.; Zhang, Y.; Xue, J.; Ling Luk, H.; Platz, M. *Phys Chem Chem Phys* **2012**, *14*, 10377-10390
242. Gritsan, N. P. *Wiley Ser. React. Intermed. Chem. Biol.* **2013**, *6*, 481-548
243. Cambie, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J.; Hessel, V.; Noel, T. *Chem. Rev.* **2016**, Article ASAP
244. Oelgemoller, M.; Shvydkiv, O. *Molecules* **2011**, *16*, 7522-7550
245. Su, Y.; Straathof, N. J.; Hessel, V.; Noel, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10562-10589
246. McQuade, D. T.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384-6389
247. Knowles, J. P.; Elliott, L. D.; Booker-Milburn, K. I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2025-2052
248. Caron, A.; Hernandez-Perez, A. C.; Collins, S. K. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1571-1574
249. Subbarayan, V.; Ruppel, J. V.; Zhu, S.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *Chem. Commun.* **2009**, 4266-4268
250. Hoke, T.; Herdtweck, E.; Bach, T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8009-8011
251. Pitts, A. K.; O'Hara, F.; Snell, R. H.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5451-5455
252. Desoky, A. Y.; Hendel, J.; Ingram, L.; Taylor, S. D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1281-1287
253. Candy, M.; Guyon, C.; Mersmann, S.; Chen, J.-R.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4440-4443
254. Shriver, D. F.; Drezdzon, M. A. *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds* 2e ed.; Wiley: New York, 1986.
255. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925
256. Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515
257. Mellin-Morlière, C.; Aitken, D. J.; Bull, S. D.; Davies, S. G.; Husson, H.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 149-155
258. Mathre, D. J.; Jones, T. K.; Xavier, L. C.; Blacklock, T. J.; Reamer, R. A.; Mohan, J. J.; Jones, E. T. T.; Hoogsteen, K.; Baum, M. W.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 751-762
259. Bernardes, G. J.; Chalker, J. M.; Errey, J. C.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5052-5053

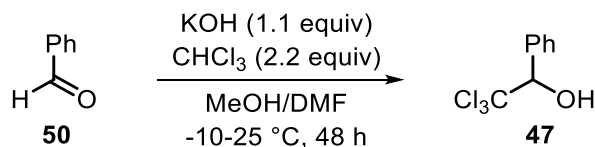
260. Spada, L. T.; Shiah, J. G.; Hughes, P. M.; Malone, T. C.; Devries, G. W.; Edelman, J. L.; Wurster, J. A. Ocular implants comprising N-sulfanylidene nicotinamides as tyrosine kinase inhibitors for treatment of abnormal proliferation. WO2010078393A1, 2010.
261. Leach, C. A.; Liddle, J.; Peace, S.; Philp, J.; Smith, I. E. D.; Terrell, L. R.; Zhang, J. Preparation of 1,6-disubstituted-(3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-2,5-piperazinedione derivatives as oxytocin receptor antagonists for the treatment of pre-term labor, dysmenorrhea and endometriosis. WO2006067462A1, 2006.
262. Dong, C. Z.; Ahamada-Himidi, A.; Plocki, S.; Aoun, D.; Touaibia, M.; Meddad-Bel Habich, N.; Huet, J.; Redeuilh, C.; Ombetta, J. E.; Godfroid, J. J.; Massicot, F.; Heymans, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1989-2007
263. Askew, B. C., Jr.; Aya, T.; Biswas, K.; Chen, J. J.; Human, J. B.; Qian, W. Preparation of substituted cyclic sulfones and use in treating diseases mediated by bradykinin 1 receptor. WO2006041888A2, 2006.
264. Oldfield, E.; Song, Y.; Zhang, Y.; Sanders, J. M. α -Hydroxy bisphosphonates containing non-nitrogen cationic phosphonium, arsonium and sulfonium centers as antitumor and antibacterial agents. WO2007109585A2, 2007.
265. Bantreil, X.; Nolan, S. P. *Nat. Protoc.* **2011**, *6*, 69-77
266. Ischay, M. A.; Lu, Z.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8572-8574
267. Yang, L.; Lin, G.; Liu, D.; Dria, K. J.; Telser, J.; Li, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10434-10447
268. Marotta, E.; Rastrelli, F.; Saielli, G. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 16566-16574
269. Gaillard, S.; Papamicaël, C.; Dupas, G.; Marsais, F.; Levacher, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8138-8147
270. Brandt, J.; Gais, H.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 909-912
271. Marom, H.; Antonov, S.; Popowski, Y.; Gozin, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5240-5246
272. Hendriks, C. M. M.; Lamers, P.; Engel, J.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3363-3368
273. Cubbage, J. W.; Guo, Y.; McCulla, R. D.; Jenks, W. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8722-8736
274. Golchoubian, H.; Hosseinpour, F. *Molecules* **2007**, *12*, 304-311
275. Lo, J. C.; Gui, J.; Yabe, Y.; Pan, C. M.; Baran, P. S. *Nature* **2014**, *516*, 343-348
276. Denmark, S. E.; Cresswell, A. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12593-12628
277. Kwok, S. W.; Fotsing, J. R.; Fraser, R. J.; Rodionov, V. O.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4217-4219
278. Conrow, R. E.; Dean, W. D. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 1285-1286

Annexe 1
Experimental Section

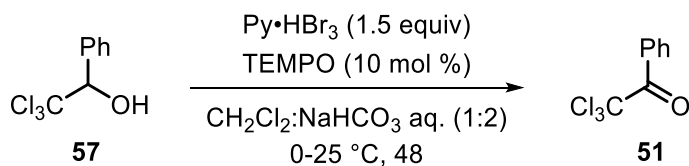
Experimental section of Chapter 2

Reagents : Most of the reagents used in this section were commercially available from Aldrich or Alfa Aesar. Pyridinium tribromide was purchased from AK Scientific, Inc. and used as received. 1,1'-carbonyldiimidazole (from Aldrich) and rhodium (II) acetate $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (from Pressure Chemicals, Inc.) were stored and weighed in a glovebox before use. Hydroxylamine hydrochloride was dried in an oven (110 °C) overnight before use. (*R*)-(-)-2-butyl-CBS-oxazaborolidine catalyst was prepared according to a reported procedure.¹²⁰

Synthesis of (*S*)-1-Phenyl-2,2,2-trichloroethyl-*N*-mesyloxycarbamate

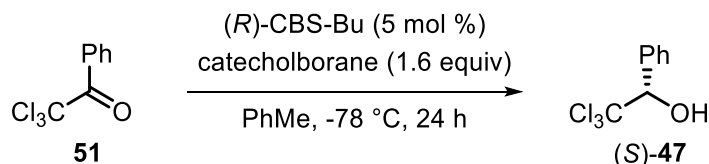


A 1000 mL single necked round bottomed flask is charged with freshly distilled benzaldehyde **50** (48.0 mL, 475 mmol, 1.00 equiv) and DMF (178 mL). To this solution is added chloroform (85 mL, 1.04 mol, 2.20 equiv) at room temperature. The mixture is then cooled to -10 °C with a dry ice/acetone bath before a previously prepared solution of potassium hydroxide (29.3 g, 522 mmol, 1.10 equiv) in methanol (107 mL) is added dropwise. Upon addition, the color of the mixture turn pale yellow. The mixture is then allowed to warm and stirred at room temperature during 48 h. After this time, the reaction is quenched with a 1.2 M aqueous solution of HCl (500 mL). The solution is diluted with water (2000 mL) and diethyl ether (200 mL). Aqueous layer is extracted once with diethyl ether (200 mL). Organic layers are washed with water (4x200 mL), a saturated solution of NaCl (200 mL), dried over MgSO₄ (25 g), filtered and concentrated under reduced pressure (40 °C, 415 to 90 mbar). The crude oil is dried under high vacuum (0.5 mmHg) and purified by distillation (130 °C, 0.5 mmHg) to afford the pure alcohol **47** as a colorless oil (64.3-75.0 g, 60-70%). N.B. The crude can also be purified by flash column chromatography using a mixture of diethyl ether in hexanes (1:9 to 2:8). Analytical data are in accordance to previously reported procedures.¹¹⁶



A 2000 mL erlenmeyer is charged with racemic 2,2,2-trichloro-1-phenyl-ethanol **57** (38.3 g, 170 mmol, 1.00 equiv), dichloromethane (350 mL) and a saturated solution of NaHCO₃ (700 mL). The heterogeneous solution is stirred vigorously (900 rpm) at room temperature. TEMPO (2.70 g, 17.0 mmol, 0.10 equiv) is then added in one drop. The resulting orange/red

solution is cooled to 0 °C with an ice/water bath and pyridinium tribromide (81.6 g, 255 mmol, 1.50 equiv) is carefully added portionwise (5-10 g every 2 minutes). After the addition is complete, the solution is allowed to warm to room temperature and stirred vigorously for 2 h. After complete conversion, the red solution is cooled to 0 °C with an ice/water bath and quenched by addition of a 5% Na₂S₂O₃ solution (250 mL). The mixture is poured into a separatory funnel and layers are separated. The aqueous layer is extracted with dichloromethane (2x200 mL) and ethyl acetate (2x200 mL). The combined organic layers are dried over MgSO₄ (30 g), filtered through a piece of cotton and washed with ethyl acetate (50 mL). The filtrated solution is transferred in a 2000 mL single necked round-bottomed flask and concentrated under reduced pressure (38 °C, 500 to 50 mbar). The crude dark oil is dissolved in hexanes (200 mL) and silica (30 g) is added to trap the colored impurities. The resulting mixture is filtered through a pad of silica gel (15 g), washed with hexanes (600 mL) and concentrated under reduced pressure (38 °C, 300 to 50 mbar). The pale yellow crude liquid is purified by distillation under reduced pressure (80 to 100 °C, 0.5 mmHg) to afford the pure product **51** as a colorless liquid (31.9-33.0 g, 84-87%). *R_f* 0.68 (Hexanes/Et₂O 9:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25-8.28 (m, 2H), 7.61-6.67 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 181.4, 134.4, 131.7, 129.3, 128.6, 95.6; IR (film): 1710, 1596, 1448, 1221, 1005, 820, 649 cm⁻¹; HRMS (ESI+) calcd. for C₈H₆Cl₃O [M+H]⁺: 222.9479; found: 222.9482; Anal. calcd. for C₈H₅Cl₃O: C, 43.00, H, 2.26, found: C, 43.10, H, 2.17.

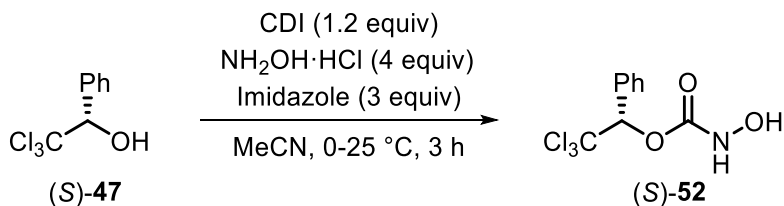


A set-up of 1000 mL three-necked round-bottomed flask equipped with a 500 mL pressure-equalized addition funnel and 2 rubber septa is flame-dried under argon. After cooled back to room temperature, the flask is loaded with 2,2,2-trichloro-1-phenylethan-1-one **51** (30.6 g, 137 mmol, 1.00 equiv) and dry toluene (350 mL). Freshly prepared 0.2 M solution of (*R*)-(-)-2-butyl-CBS-oxazaborolidine catalyst¹²⁰ in toluene (34.3 mL, 5 mol %) is added ad canula to the reaction mixture, at room temperature. This mixture is stirred (500-600 rpm) and cooled to -78

°C with a dry ice/acetone bath. A 1 M solution of catecholborane in THF (224 mL, 224 mmol, 1.60 equiv) is loaded in the 500 mL pressure-equalized addition funnel and carefully added dropwise to the reaction mixture over a period of 5-8 h, at -78 °C. After 8 h of reaction (including the reaction time), the mixture is added to slowly warm to room temperature and stirred for 16 h. After cooling to 0 °C with an ice/water bath, the reaction is quenched by slow addition of water (250 mL) and diluted with ethyl acetate (250 mL). The two layers are separated and the aqueous layer is extracted with ethyl acetate (150 mL). The combined organic layers are washed with a 2 M NaOH solution (5×200 mL), with a 1 M HCl solution (3×150 mL) and a saturated solution of NaCl (150 mL). The organic layer is then dried over MgSO₄ (20 g), filtered and concentrated under reduced pressure (35-40 °C, 200 to 80 mbar). The crude yellow oil is purified by filtration through a short pad of silica gel (150 g), eluting with a mixture of diethyl ether in hexanes (1:9) to afford the pure chiral alcohol (*S*)-**47** as a colorless oil (29.9-30.0 g, 97-98%). **R_f** 0.26 (Hexanes/Et₂O 8:2); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.66-7.57 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 3H), 5.22 (s, 1H), 2.88 (br, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ: 134.9, 129.6, 129.3, 128.0, 103.2, 84.7; **IR** (film) 3441, 1455, 1059, 816, 744 cm⁻¹; The enantiomeric excess was determined to be 92-95% by HPLC analysis using the following conditions: Chiracel-OD-H chiralpak column (4.6 mm Ø x 250 mm, part #14025); 10% *i*-PrOH in hexanes for 30 min at 210 bar, 30 °C); retention time: *t*_{minor} = 8.58 min, and *t*_{major} = 11.08 min). **HRMS** (ESI+) calcd. for C₈H₇Cl₃NaO [M+Na]⁺: 246.9455; found: 246.9463; **Anal.** calcd. for C₈H₇Cl₃O : C, 42.61, H, 3.13, found : C, 42.38, H, 3.07. All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.^{257,258}

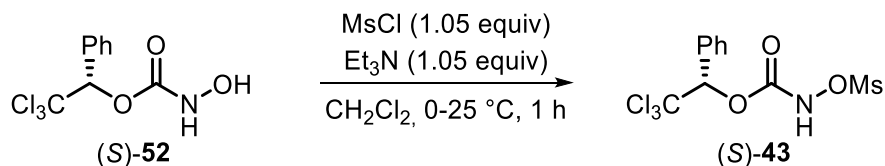
²⁵⁷ Mellin-Morlière, C.; Aitken, D. J.; Bull, S. D.; Davies, S. G.; Husson, H.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 149-155

²⁵⁸ Mathre, D. J.; Jones, T. K.; Xavier, L. C.; Blacklock, T. J.; Reamer, R. A.; Mohan, J. J.; Jones, E. T. T.; Hoogsteen, K.; Baum, M. W.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 751-762



A 1000-mL single-necked round-bottomed flask is flame-dried under argon atmosphere. After cooled back to room temperature, the flask is loaded with (*S*)-1-phenyl-2,2,2-trichloroethanol (*S*)-47 (27.3 g, 121 mmol, 1.00 equiv) and dry acetonitrile (300 mL) is added. 1,1'-carbonyldiimidazole (21.6 g, 133 mmol, 1.10 equiv) is then added portion wise to the stirred solution (400-500 rpm). The resulting mixture is stirred at room temperature for 2 h or until complete conversion. The solution is then cooled to 0-5 °C with an ice/water bath before hydroxylamine hydrochloride (33.7 g, 484 mmol, 4.00 equiv) and imidazole (24.7 g, 363 mmol, 3.00 equiv) are successively added to the heterogeneous solution. The resulting mixture is stirred at 0-5 °C for 45 min. After this time, acetonitrile is removed by evaporation under reduced pressure (40 °C, 250 to 20 mbar). The residue is dissolved in a (5:1) mixture of 10 % w/w HCl solution and ethyl acetate (450 mL). The biphasic mixture is poured in a separatory funnel and the layers are separated. The aqueous layer is extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The combined organic layers are washed with a saturated solution of NaCl (200 mL), dried over Na₂SO₄ (20 g) and concentrated (35-40 °C, 200 to 80 mbar). The resulting pale yellow oil is purified by precipitation in hexanes as follows: the crude *N*-hydroxycarbamate (*S*)-52 is dissolved in chloroform (10 mL) and the resulting solution is added dropwise to hexanes (1000 mL) vigorously stirred (700 rpm) in a 2000 mL glass beaker with a 8 cm magnetic stir bar. A white solid is formed during addition. The solid is then collected by filtration through a fritted glass funnel, washed with hexanes (50 mL) and dried under reduced pressure to afford the desired product as a white solid (30.9-32.7 g, 90-95 %). N. B. If desired, the product could be purified by flash chromatography using 3% of MeOH in dichloromethane as eluent. **R_f** 0.10 (EtOAc/hexanes 2:8); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.64-7.57 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 3H), 6.30 (s, 1H) 5.89 (br, 1H) (OH and NH may not appear on the NMR spectrum); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ: 156.8, 132.6, 130.1, 129.7, 128.1, 99.2, 84.2; **IR** (neat) 3318, 1725, 1453, 1261, 1118, 748 cm⁻¹; **mp** 93-96 °C; **HRMS** (ESI+) calcd. for C₉H₈Cl₃NNaO₃ [M+Na]⁺: 305.9462;

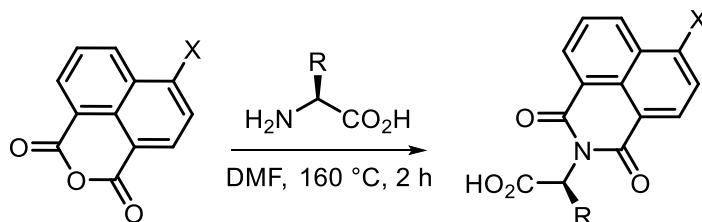
found: 305.9470; **Anal.** calcd. for C₉H₈Cl₃NO₃ : N, 4.92, C, 37.99, H, 2.83 found (before purification): N, 4.48, C, 38.23, H, 2.77; found (after purification): N, 4.76, C, 37.79, H, 2.75.



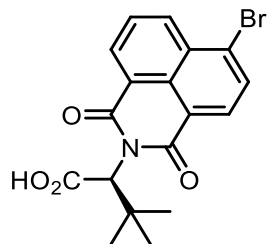
A 500-mL single-necked round-bottomed flask is flame-dried under argon atmosphere. After cooled back to room temperature, the flask is loaded with (*S*)-1-Phenyl-2,2,2-trichloroethyl-*N*-hydroxycarbamate (*S*)-**52** (28.5 g, 100 mmol, 1.00 equiv) and dry dichloromethane (220 mL) is added. The solution is stirred at 0 °C (500 rpm) and freshly distilled triethylamine (11.3 mL, 81.2 mmol, 1.05 equiv) is added to the solution by syringe. Freshly distilled methanesulfonyl chloride (6.28 mL, 81.2 mmol, 1.05 equiv) is then added dropwise to the mixture at 0 °C, over 10 min,. The resulting mixture is then stirred at room temperature for 1 h. After complete conversion, the reaction is quenched by addition of water (150 mL). The biphasic mixture is poured in a separatory funnel and the layers are separated. The organic layer is washed with water (200 mL), a saturated solution of NaCl (200 mL), dried over Na₂SO₄ (30 g) and concentrated under reduced pressure (40 °C, 450 to 80 mbar) to afford a pale yellow sticky oil. The crude oil is transferred in a 500 mL erlenmeyer and diluted in 30 mL of hot chloroform. Around 50 mL of hexanes is then added to the solution. A few drops of hexanes are then added over a few minutes until crystallization occurs. The solution is kept at rest at room temperature for 16 h and at 0 °C for another 12 h. The crystals are then collected by filtration through a fritted glass funnel, washed with hexanes (15 mL) and dried under reduced pressure to afford 21 g of desired product. Mother liquors are collected, concentrated and an additional recrystallization process is achieved. A total of 26.1-27.2 g (72-75 %) of the desired product (*S*)-**43** is obtained as a pure white crystalline solid. **R_f** 0.27 (EtOAc/hexanes 2:8); **mp** 75 - 77 °C; **[α]_D²⁵** = +14.5 (c 1.00, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (br, 1H, *N*-H), 7.62-7.59 (m, 2H, ArH), 7.49-7.40 (m, 3H, ArH), 6.34 (s, 1H, Cl₃CCH), 3.20 (s, 3H, SO₂CH₃); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 153.81, 131.74, 130.53, 129.67, 128.38, 98.63, 85.21, 36.71; The

enantiomeric excess was determined to be 96% by SFC analysis using Chiracel-AD-H chiralpak column (4.6 mm \varnothing x 250 mm); 15% MeOH in hexanes at 35 °C, 150 bar; retention time: $t_{\text{major}} = 3.16$ min, and $t_{\text{minor}} = 4.72$ min); **IR** (neat) 3274, 3035, 2939, 1777, 1756, 1377, 1236, 1185, 1094, 788, 752, 700, 491 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NCl}_3\text{O}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 383.92375; found: 383.92413. **Anal.** calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}_5\text{S} + 3\text{H}_2\text{O}$: N, 3.80, C, 32.58, H, 2.92, S, 8.70; found: N, 3.66, C, 32.57, H, 2.87, S, 9.00.

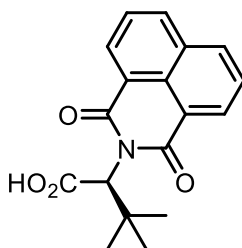
General procedure for the synthesis of *N*-1,8-naphthaloyl-aminocarboxylates ligands



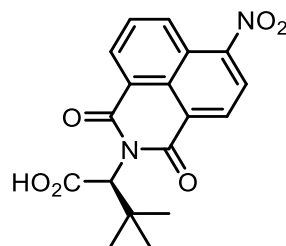
A 100 mL single-necked round-bottomed flask equipped with a 2 cm egg-shaped Teflon-coated magnetic stirrer, a 20 cm water-condenser and an argon inlet is charged with the 1,8-naphthalic anhydride (11.8 mmol, 1.00 equiv), amino acid (11.8 mmol, 1.00 equiv) and dimethylformamide (30 mL, 0.39 M). The resulting brownish suspension is stirred (800 rpm) at reflux (160 °C) during 2 h under argon atmosphere. The reaction mixture is allowed to cool to room temperature and DMF is removed by rotary evaporation (10 to 7 mbar, 45 °C) until a brown-orange syrup is obtained. This residue is dissolved in ethyl acetate (150 mL) and transferred into a 500 mL separatory funnel. The organic layer is washed with distilled water (3 x 150 mL) and a saturated aqueous solution of NaCl (150 mL). The organic layer is then dried over anhydrous Na₂SO₄ (8-10 g), filtered and concentrated under reduced pressure to dryness (155 to 100 mbar, 40 °C). The resulting syrup is charged on a column of silica gel (130 g) using a dry pack (8-9 g of silica is needed) and eluted with a mixture of ethyl acetate in hexanes (3:7) as the eluent. Fractions (25 mL fraction) of desired carboxylic acid are collected, combined and concentrated by rotary evaporation (350 to 150 mbar, 40 °C) to afford a solid (3.54 g). The product is transferred into a 100 mL round-bottomed flask and recrystallized in a mixture of dichloromethane (25 mL) and methanol (0.5 mL). The resulting mixture is heated at reflux until complete dissolution and allowed to cool to room temperature. The flask is then stored at 0-4 °C overnight. Crystals are filtered through filter paper with a Büchner funnel by suction, washed with hexanes (15 mL). Mother liquors are collected, concentrated and additional recrystallizations are done until to recover integrality of the pure product. The desired carboxylic acid is then dried under high vacuum (0.5 mmHg) for 16 h.



***N*-4-Bromo-1,8-naphthaloyl-(*S*)-*tert*-leucine (57)**: 8.5 mmol, 72% yield. **R_f** 0.27 (EtOAc in hexanes 3:7); **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K) δ 8.63 (dd, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 1.17 (s, 9H). **¹³C NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K) δ 168.36, 162.69 (2C), 132.43, 131.66, 131.04, 131.03, 129.59, 128.95, 128.37, 127.87, 122.04, 121.24, 59.37, 34.82, 27.91; **IR** (film) 2913, 2873, 1708, 1669, 1587, 1366, 1341, 1238, 780, 751 cm⁻¹; **mp** 233-234 °C; **[α]_D²⁵** = -71.8 (c = 1.02, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* : [M+H⁺] calcd. for C₁₈H₁₇⁷⁹BrNO₄ 392.03172; found 392.03339.

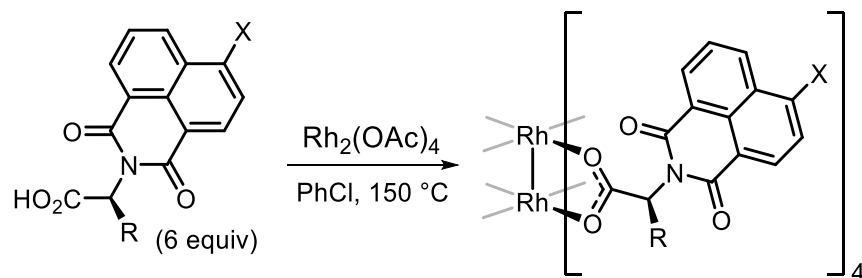


***N*-1,8-naphthaloyl-(*S*)-*tert*-leucine** : 6.7 mmol, 85% yield. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66-8.57 (m, 2H), 8.24 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 1.21 (s, 9H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 172.48, 164.44 (2C), 134.36 (2C), 132.26 (2C), 131.81, 131.71, 128.32 (2C), 127.21 (2C), 59.63, 36.18, 28.56. Analytical data are in accordance to previously reported procedures.¹³⁹



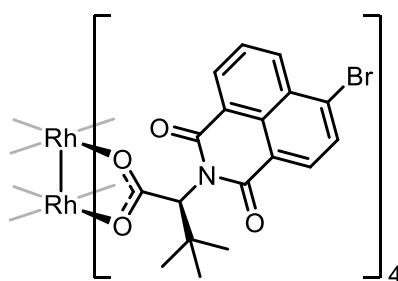
***N*-4-nitro-1,8-naphthaloyl-(*S*)-*tert*-leucine** : 4.8 mmol, 59% yield. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (dd, $J = 8.6, 0.9$ Hz, 1H), 8.79-8.67 (m, 2H), 8.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 7.4, 7.2$ Hz, 1H), 5.59 (br, 1H), 1.21 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 173.11, 159.54, 159.10, 149.88, 133.42, 133.05, 130.16, 129.79, 129.22, 124.06, 123.79, 122.88, 60.17, 36.17, 28.51. Analytical data are in accordance to previously reported procedures.¹⁵⁵

General procedure for the synthesis of dirhodium (II) tetrakis[*N*-1,8-naphthoyl-(*S*)-aminocarboxylate]

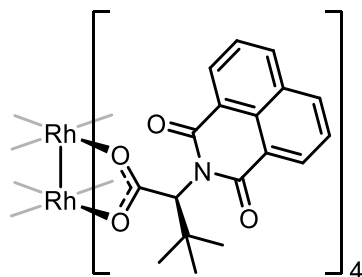


A 100 mL single-necked round-bottomed flask equipped with a 4 cm Teflon-coated egg-shaped magnetic stirrer, an argon inlet and a rubber septum is flushed with argon and charged with rhodium (II) acetate (0.570 g, 1.28 mmol, 1.00 equiv), *N*-1,8-naphthaloyl-amino carboxylate (7.69 mmol, 6.00 equiv) and chlorobenzene (50 mL, 0.03 M). To the flask is adapted a Soxhlet extraction apparatus. The extractor body is filled with oven-dried 2:1 v/v mixture of potassium carbonate and sand (~3 g). The resulting mixture is stirred (800 rpm) and heated at reflux under argon for 16 h. The reaction mixture is then cooled to room temperature and chlorobenzene is removed by rotary evaporation (30 to 20 mbar, 40 °C), affording a dark green pasty oil. The residue is dissolved in a minimum volume of diethyl ether (4-5 mL) and filtered through a pad of basic alumina (140 g) to remove residual carboxylic acid and dark impurities, eluting with

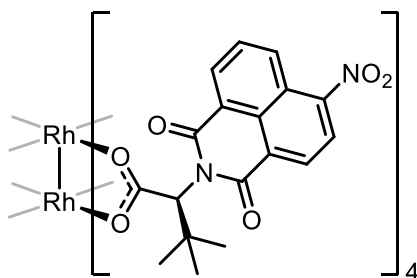
diethyl ether. Filtrate is collected in 25 mL fractions and then transferred into a 500 mL round-bottomed flask. Green filtrate is evaporated to dryness (700 to 500 mbar, 40 °C) and redissolved in Et₂O (10 mL). To the green mixture is added pentane (100 mL). The mixture is then gently shaken by hand until a mint green solid formed. The green precipitate is filtrated through a filter paper using a Büchner funnel, by suction. The solid is washed with pentane (10 mL) and dried 10-15 min under suction. The green solid is then carefully collected, affording the desired catalyst. Mother liquors are collected into a 100 mL round-bottomed flask, concentrated to dryness and precipitation process is repeated until recovery of the integrality of the desired catalyst. Solids are combined and dried under high vacuum (0.5 mmHg) at room temperature during 24 h.



Dirhodium (II) tetrakis[*N*-4-bromo-1,8-naphthoyl-(*S*)-*tert*-leucinate] Rh₂[(*S*)-4-Br-nttl]₄ (49): 1.2 mmol, 93% yield. **R_f** 0.53 (EtOAc in Hexanes 1:1); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.82-8.79 (m, 2H), 8.59-8.51 (m, 4H), 8.40-8.36 (m, 4H), 8.31-8.28 (m, 2H), 8.13-8.10 (m, 2H), 7.94-7.83 (m, 4H), 7.72-7.65 (m, 2H), 5.80-5.75 (m, 4H), 3.59 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, residual Et₂O), 1.26 (s, 36H), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, residual Et₂O). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 187.27, 164.31, 162.70, 162.66, 133.34, 132.90, 132.62, 132.48, 131.98, 131.72, 131.13, 130.70, 130.38, 130.34, 129.86, 129.55, 129.00, 128.96, 128.80, 127.76, 123.34, 123.30, 122.55, 122.46, 66.16 (residual Et₂O) 62.20, 36.29, 28.92, 15.26 (residual Et₂O); **IR** (film) 2955, 2870, 1707, 1666, 1605, 1588, 1571, 1397, 1364, 1341, 1236, 786, 750 cm⁻¹; mp. 260 °C (decomp); **[α]_D²⁵** = +100.8 (c = 0.25, CHCl₃); **Anal.** calcd. for C₈₀H₈₀Br₄N₄O₁₈Rh₂: Rh₂[(*S*)-4-Br-nttl]₄•(Et₂O)₂: N, 2.93, C, 50.28, H, 4.22. Found : N, 2.99, C, 50.07, H, 4.00. Up to 2 equiv of Et₂O per molecule of dimer can be present and do not affect the reactivity of the catalyst.

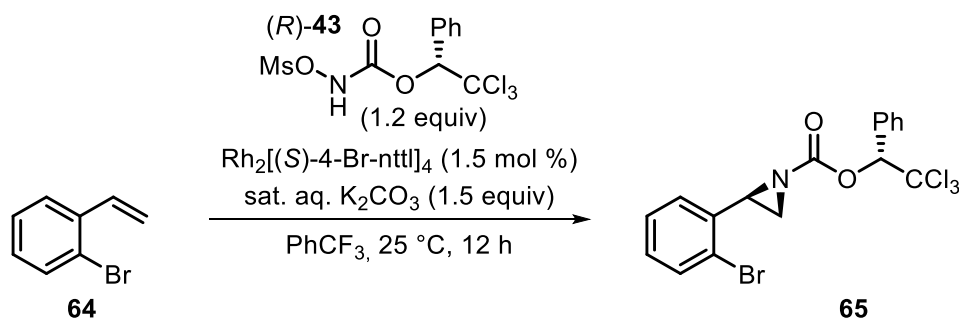


Dirhodium (II) tetrakis[*N*-1,8-naphthoyl-(*S*)-*tert*-leucinate] Rh₂[(*S*)-nttl]₄ (46): 5.8 mmol, 95% yield. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.77 (dd, *J* = 7.2, 0.9 Hz, 4H), 8.47 (dd, *J* = 7.2, 0.7 Hz, 4H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.85 (s, 4H), 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, residual Et₂O), 1.32 (s, 36H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, residual Et₂O). ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂) δ 187.87, 171.48 (residual EtOAc), 165.01, 163.55, 133.97, 133.83, 132.26, 131.62, 131.38, 128.20, 127.71, 126.87, 123.11, 122.88, 62.15, 60,67 (residual EtOAc), 36.56, 29.00, 21.15 (residual EtOAc), 14.32 (residual EtOAc). Up to 2 equiv of EtOAc per molecule of dimer can be present and do not affect the reactivity of the catalyst.



Dirhodium (II) tetrakis[*N*-4-nitro-1,8-naphthoyl-(*S*)-*tert*-leucinate] Rh₂[(*S*)-4-NO₂-nttl]₄ (63): 2.4 mmol, 89% yield. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.93-8.88 (m, 4H), 8.82-8.78 (m, 2H), 8.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.72-8.69 (m, 2H), 8.67-8.64 (m, 2H), 8.60 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 2H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.97-7.92 (m, 2H), 5.82-5.79 (m, 4H), 4.10 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H, residual Et₂O), 1.31 (s, 36H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, residual Et₂O). ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂) δ 187.40, 171.47 (residual EtOAc), 164.34, 163.54, 162.84, 162.12, 132.90, 149.76, 133.50, 131.87, 131.05, 130.73, 130.30, 130.06, 129.39, 129.28, 129.21, 127.36, 124.81, 124.11, 123.78, 123.73, 123.36, 123.25, 62.53, 60.66 (residual EtOAc), 36.50, 28.80, 21.13 (residual EtOAc), 14.31 (residual EtOAc). Up to 2 equiv of EtOAc per molecule of dimer can be present and do not affect the reactivity of the catalyst.

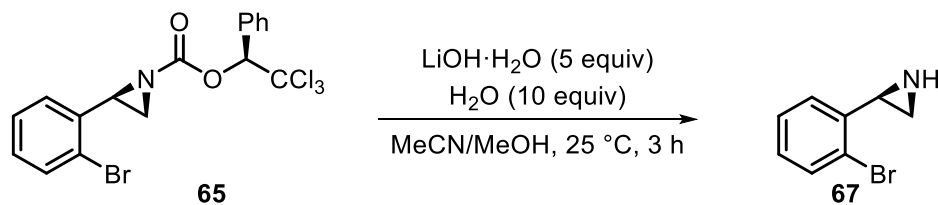
Synthesis of (*R*)-((*R*)-1-Phenyl-2,2,2-trichloroethyl)2-(2-bromophenyl)aziridine-1-carboxylate (65**)**



A 250 mL single-necked round-bottomed flask equipped with a 2 cm egg-shaped Teflon-coated magnetic stirrer is charged with (*R*)-1-phenyl-2,2,2-trichloroethyl-*N*-mesyloxycarbamate (*R*)-**43** (17.4 g, 48.0 mmol, 1.20 equiv). The white solid is suspended in trifluorotoluene (80 mL). $\text{Rh}_2[(S)$ -4-Br-nttl] $_4$ (1.06 g, 0.60 mmol, 1.50 mol %) and 2-bromostyrene **64** (5.28 mL, 40.0 mmol, 1.00 equiv) are successively added to the flask. The gray mixture is stirred during 5 min at room temperature. An aqueous saturated potassium carbonate solution (7.40 mL, 60.0 mmol, 1.50 equiv) is added and the resulting olive green mixture is vigorously stirred (1300 rpm) at room temperature for 12 h. The dark brown reaction mixture is quenched by addition of 4-5 drops of pyridine, stirred 30 seconds and filtered on a pad of celite (30 g) by suction using a filter funnel. Reaction flask and celite cake are washed with diethyl ether (3 x 80 mL). The brownish filtrate is concentrated by rotary evaporation (600 to 30 mbar, 40 °C) to afford a brownish oil. The crude product is filtered through a pad of silica gel (100 g), pretreated with 5 % of triethylamine in hexanes. The crude product is eluted with a mixture of diethyl ether in hexanes (1:9). Fractions (200 mL) are collected, transferred one at a time in a 500 mL round-bottomed flask and concentrated by rotary evaporation (400 to 215 mbar, 40 °C). During concentration, crystallization of the major diastereomer occurs spontaneously. When approx. 30-50 mL remains in the flask, concentration is stopped and hexanes (30 mL) is added. The crystals are filtered through a 4 cm diameter fritted glass funnel, washed with hexanes (2 x 50 mL) and collected. The 500 mL round-bottomed flask and fritted glass filter funnel are rinsed with dichloromethane (50-60 mL). The resulting filtrate was concentrated by rotary evaporation to dryness (450 to 50 mbar, 40 °C). The purple dark residue is redissolved in a minimum amount

of diethyl ether (2-3 mL) and purified by flash column chromatography on silica gel (45 g), pretreated with 5 % of triethylamine in hexanes. The crude product is eluted with a mixture of diethyl ether in hexanes (5:95). Fractions (13 mL) containing the desired product are collected and concentrated by rotary evaporation (450 to 50 mbar, 40 °C). The purple oily residue is transferred into a 100 mL round-bottomed flask and dried under high vacuum (0.5 mmHg) for 16 h. The residue was then dissolved in dichloromethane (10 mL) and poly(4-vinylpyridine), 2% cross-linked polymer (~500 mg) is added to trap residual catalyst. The heterogeneous mixture is stirred (400 rpm) at room temperature during 16 h. The mixture was then filtered through a piece of cotton to remove reddish polymer. The 100 mL round-bottomed flask and the residual polymer are washed with dichloromethane (3 x 10 mL). The filtrate is concentrated by rotary evaporation (500 to 100 mbar, 40 °C). The yellowish oil is then dried under high vacuum (0.5 mmHg) for 16 h, affording 2.42 g of the desired product as a mixture of diastereomers. In parallel, the yellow crystals are dried under high vacuum (0.5 mmHg) for 16 h, affording 10.02 g of the desired product **65** as a single diastereomer. R_f 0.37 (diethyl ether in hexanes 1:9); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 4H), 7.33 (ddd, $J = 7.6, 7.4, 1.0$ Hz, 1H); 7.20 (ddd, $J = 7.7, 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.88 (dd, $J = 6.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 161.1, 136.2, 132.8, 132.6, 130.0, 129.8, 129.6, 128.2, 127.9, 127.8, 123.4, 99.3, 84.5, 40.2, 35.4; IR (neat) 3066, 2955, 1738, 1320, 1267, 1174, 748, 699 cm^{-1} ; mp 110-112 °C; $[\alpha]_D^{25} = -92$ (c 1.00, CHCl_3); diastereomeric ratio is determined to be (99:1) by analytical SFC, using the following conditions: Chiracel-AD-H chiralpak column (4.6 mm \varnothing x 250 mm, particle size 5 μm , part # 19325); 20% isopropanol in hexanes for 20 min (start at 10% isopropanol in hexanes), 30 °C, 125 bar; retention time: $t_{\text{major}} = 9.95$ min and $t_{\text{minor}} = 14.62$ min.; HRMS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClNO}_2$ 447.92680; found 447.92769. **Anal.** calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrCl}_3\text{NO}_2$: N, 3.12, C, 45.42, H, 2.91. found: N, 3.15, C, 45.56, H, 2.82.

Synthesis of (*R*)-2-(2-Bromophenyl)aziridine (**67**)



A 250 mL single-necked round-bottomed flask equipped with a 2 cm egg-shaped Teflon-coated magnetic stirrer is charged with (*R*)-((*R*)-1-phenyl-2,2,2-trichloroethyl)2-(2-bromophenyl)aziridine-1-carboxylate (**65**) (9.93 g, 22.1 mmol, 1.00 equiv, 99:1 dr). Acetonitrile (100 mL) is then added to the flask and the mixture is stirred (800 rpm) at room temperature for 30 min. After this time, methanol (40 mL) is added and the mixture is stirred an additional 10 min. Lithium hydroxide monohydrate (4.64 g, 110 mmol, 5.00 equiv) is added portion wise to the flask, followed by water (4.00 mL, 221 mmol, 10.0 equiv). The resulting heterogeneous mixture is stirred (800 rpm) at room temperature for 3 h. The yellowish heterogeneous mixture turns cloudy off-white overtime. Water (30 mL) and ethyl acetate (30 mL) are added to the flask. The mixture is stirred 5 min and transferred into a 1000 mL separatory funnel. The reaction flask is washed with ethyl acetate (20 mL) and water (20 mL). To the separatory funnel is added additional ethyl acetate (70 mL), water (50 mL) and layers are separated. The milky aqueous layer is extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The organic layers are combined and washed with a saturated aqueous solution of NaCl (150 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ (~17 g), filtered and concentrated by rotary evaporation (200 to 70 mbar, 40 °C). The yellowish crude oil is then purified by column chromatography on silica gel (145 g), pretreated with 5 % of triethylamine in hexanes. (*R*)-1-Phenyl-2,2,2-trichloroethan-1-ol is first recovered, using a mixture of ethyl acetate in hexanes (2:8) as eluent. The fractions (25 mL) containing the desired product are collected and concentrated by rotary evaporation (200 to 60 mbar, 40 °C). The alcohol is obtained as a pale yellow oil (4.0 g, 80% yield) after being dried under high vacuum (0.5 mmHg). Modifying the eluent to 100% ethyl acetate, allows to recover (*R*)-2-(2-bromophenyl)aziridine (**67**). Fractions containing the desired product are collected and concentrated by rotary evaporation (190 to 35 mbar, 40 °C). The yellow oil is dried under high vacuum (0.5 mmHg) during 20 min maximum to afford the desired aziridine (4.01 g, 92% yield)

in an enantiomerically pure form. R_f 0.14 (ethyl acetate in hexanes 2:8); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 8.1$, Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 3.32 (dd, $J = 3.4, 6.3$ Hz, 1H), 2.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 1.04 (br s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 139.6, 132.4, 128.5, 127.6, 127.2, 124.4, 32.3, 29.0; **IR** (film) 3301, 3243, 3059, 2991, 1473, 1436, 1022, 852, 746 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{25} = -72.4$ ($c = 1.19$, CHCl_3); Diastereomeric ratio is determined to be (99:1) by Analytical Supercritic Fluid Chromatography (SFC), using the following conditions: Chiracel-OJ-H chiralpak column (4.6 mm \varnothing x 250 mm, particle size 5 μm , part # 17325) ; 5% methanol in hexanes for 15 min (start at 5% methanol in hexanes); 30 $^\circ\text{C}$; 125 bar ; retention time : $t_{\text{major}} = 3.90$ min and $t_{\text{minor}} = 4.78$ min; **HRMS** (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_8\text{H}_9^{79}\text{BrN}$: 197.99129; found 197.99170. **Anal.** calcd. for $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrN}$: N, 7.07, C, 48.51, H, 4.07. found: N, 6.96, C, 48.49, H, 4.11

Experimental section of Chapter 3

Reagents : Most of thioethers used in the rhodium-catalyzed synthesis of sulfilimines were commercially available from Aldrich or TCI America, except L-Boc-methionine methyl ester,²⁵⁹ *tert*-butyl-[4-(methylthio)phenyl] carbamate,²⁶⁰ methyl 2-chloro-5-(methylthio)benzoate,²⁶¹ phenyl(tetradecyl) sulfide,²⁶² isopropyl naphthyl sulfide²⁶³ and methyl(3-phenylpropyl)sulfide.²⁶⁴ K₂CO₃ was purchased from Caledon, DMAP from Alfa Aesar and used without further purifications. Free IPr,²⁶⁵ Me-viologen^{266,267} and octyl-viologen^{268,202} were prepared according to reported procedures. The optimal catalyst Rh₂[(*S*)-nttl]₄ and all other Rh(II) complexes were prepared according to literature procedure,¹³⁹ reported in the experimental section of Chapter 2.

²⁵⁹ Bernardes, G. J.; Chalker, J. M.; Errey, J. C.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5052-5053

²⁶⁰ Spada, L. T.; Shiah, J. G.; Hughes, P. M.; Malone, T. C.; Devries, G. W.; Edelman, J. L.; Wurster, J. A. Ocular implants comprising N-sulfanylidene nicotinamides as tyrosine kinase inhibitors for treatment of abnormal proliferation. WO2010078393A1, 2010.

²⁶¹ Leach, C. A.; Liddle, J.; Peace, S.; Philp, J.; Smith, I. E. D.; Terrell, L. R.; Zhang, J. Preparation of 1,6-disubstituted-(3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-2,5-piperazinedione derivatives as oxytocin receptor antagonists for the treatment of pre-term labor, dysmenorrhea and endometriosis. WO2006067462A1, 2006.

²⁶² Dong, C. Z.; Ahamada-Himidi, A.; Plocki, S.; Aoun, D.; Touaibia, M.; Meddad-Bel Habich, N.; Huet, J.; Redeuilh, C.; Ombetta, J. E.; Godfroid, J. J.; Massicot, F.; Heymans, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1989-2007

²⁶³ Askew, B. C., Jr.; Aya, T.; Biswas, K.; Chen, J. J.; Human, J. B.; Qian, W. Preparation of substituted cyclic sulfones and use in treating diseases mediated by bradykinin 1 receptor. WO2006041888A2, 2006.

²⁶⁴ Oldfield, E.; Song, Y.; Zhang, Y.; Sanders, J. M. α -Hydroxy bisphosphonates containing non-nitrogen cationic phosphonium, arsonium and sulfonium centers as antitumor and antibacterial agents. WO2007109585A2, 2007.

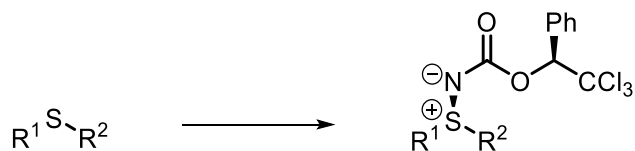
²⁶⁵ Bantreil, X.; Nolan, S. P. *Nat. Protoc.* **2011**, *6*, 69-77

²⁶⁶ Ischay, M. A.; Lu, Z.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8572-8574

²⁶⁷ Yang, L.; Lin, G.; Liu, D.; Dria, K. J.; Telsner, J.; Li, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10434-10447

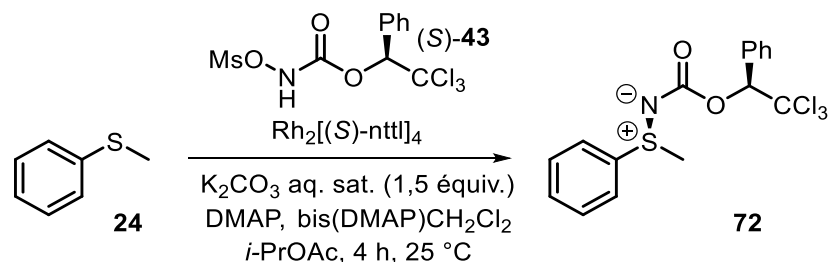
²⁶⁸ Marotta, E.; Rastrelli, F.; Saielli, G. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 16566-16574

General procedure A for the amination of thioethers with (*S*)-1-phenyl-2,2,2-trichloroethyl-*N*-mesyloxycarbamate (*S*)-43

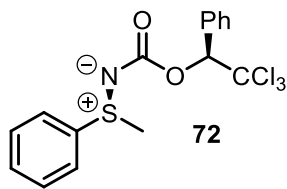


In a 25 mL round-bottom flask with a magnetic stirring bar, the thioether (1.05 mmol, 1.05 equiv) was dissolved in isopropyl acetate (10 mL) at room temperature. $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**) (3 mol %) was added, followed by an aqueous saturated potassium carbonate solution (0.19 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv). To this purple mixture, dimethylaminopyridine (DMAP, **76**) (5.1 mg, 4.2 mol %) and 1,1'-methylenebis(4-dimethylaminopyridinium) dichloride bis(DMAP) CH_2Cl_2 (**82**) (4.9 mg, 1.5 mol %) were successively added. Under vigorous stirring, (*S*)-1-phenyl-2,2,2-trichloroethyl-*N*-mesyloxycarbamate (362 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv) was added. The heterogeneous reddish mixture was vigorously stirred during 4 h, at room temperature. After this time, the reaction mixture was filtered over a thin pad of celite washing with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude oily solid was then dissolved in dichloromethane and 4-vinylpyridine cross-linked polymer (~500 mg) was added to the flask to form an insoluble complex with the rhodium catalyst. The resulting mixture was stirred overnight. The heterogeneous mixture was filtered over a pad of celite, washing with EtOAc and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of EtOAc in hexanes.

Gram-Scale Procedure for the Synthesis of (*S*)-*S*-Methyl-*S*-phenyl-*N*-(((*S*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine (72**)**

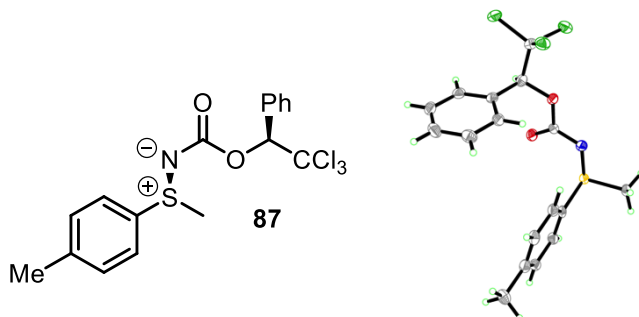


To a solution of thioanisole (**24**) (522 mg, 4.20 mmol, 1.05 equiv) in isopropyl acetate (20 mL) at room temperature, were successively added, $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**46**) (60 mg, 0.042 mmol, 1 mol %) and an aqueous saturated potassium carbonate solution (0.74 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv). To the resulting purple mixture, were successively added 4-dimethylaminopyridine (DMAP, **76**) (6.8 mg, 0.056 mmol, 1.4 mol %), 1,1'-methylenebis(4-dimethylaminopyridinium) dichloride ($\text{bis}(\text{DMAP})\text{CH}_2\text{Cl}_2$, **82**) (6.6 mg, 0.020 mmol, 0.5 mol %) and (*S*)-1-phenyl-2,2,2-trichloroethyl-*N*-mesyloxycarbamate (*S*)-**43** (1.45 g, 4.00 mmol, 1.00 equiv). The heterogeneous reddish reaction mixture was vigorously stirred at room temperature for 4 h, then filtered over a celite pad, washing with EtOAc. The solvent was removed under reduced pressure (200 to 130 mbar, 40 °C). To the resulting oily solid residue was added dichloromethane (15 mL) and 4-vinylpyridine cross-linked polymer (~700 mg), the resulting mixture was stirred overnight. The heterogeneous mixture, containing the polymer bound rhodium complex, was filtered over a celite pad washing with EtOAc. The solvent was removed under reduced pressure (250 to 130 mbar, 40 °C) and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (50:50 EtOAc/hexanes, then 100% EtOAc) to afford the corresponding sulfilimine **72** as a white solid (1.38 g, 88%).



(S)-S-Methyl-S-phenyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine (72).

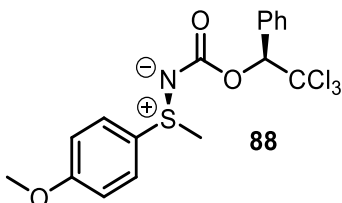
The title compound was prepared from thioanisole (130 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A. The crude diastereomeric ratio was determined prior to purification to be 95:5 (determined by quantitative ^1H NMR evaluation based on ^1H signal at 1.88 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as an off white solid (341 mg, 87%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc) as a 96:4 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). R_f 0.21 (hexanes/EtOAc 1:1); **mp** 103.8–104.7 °C; $[\alpha]_D^{25} = -161.2$ ($c = 1.13$, CHCl_3). Major diastereomer: ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.74 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 2H, ArH), 7.22 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 2H, ArH), 7.09–7.00 (m, 3H, ArH), 6.84 (s, 1H, Cl_3CCH), 6.83–6.75 (m, 3H, ArH), 1.88 (s, 3H, S- CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.0, 135.9, 134.3, 132.5, 130.0, 129.9, 129.2, 127.7, 126.2, 100.2, 84.3, 35.9; **IR** (neat) 3020, 2930, 1655, 1611, 1269, 1242, 1073, 747 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 389.98836; found: 389.98868.



(S)-S-Methyl-S-p-tolyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine (87).

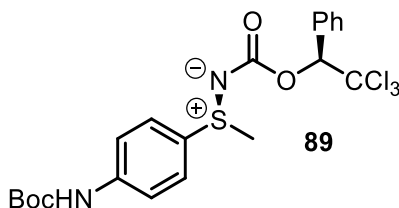
The title compound was prepared from *p*-tolyl methyl sulfide (145 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A. The crude diastereomeric ratio was determined prior to purification to be 92:8 (determined by quantitative ^1H NMR evaluation based on ^1H signal at 2.10 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as a very pale yellow solid (364 mg, 90%) after

flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc) as a 94:6 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). **R_f** 0.23 (hexanes/EtOAc 1:1); **mp** 118.6-120.4 °C; **[α]_D²⁵** = -153.5 (c = 1.10, CHCl₃). Major diastereomer: **¹H NMR** (400 MHz, C₆D₆) δ 7.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, ArH), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.09-7.02 (m, 3H, ArH), 6.79 (s, 1H, Cl₃CCH), 6.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, ArH), 2.09 (s, 3H, ArCH₃), 1.85 (s, 3H, S-CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 162.0, 143.4, 134.3, 132.6, 130.7, 129.9, 129.2, 127.6, 126.3, 100.3, 84.2, 35.8, 21.5; **IR** (neat) 3035, 2921, 1658, 1611, 1241, 1100, 1077, 785, 700, 500 cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) calcd. for C₁₇H₁₇Cl₃NO₂S [M+H]⁺: 404.00401; found: 404.00426.

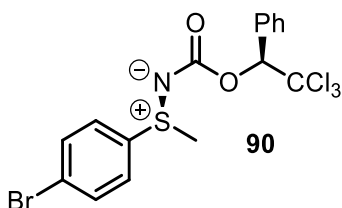


(S)-S-Methyl-S-p-methoxyphenyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)

sulfilimine (88). The title compound was prepared from 4-methoxythioanisole (162 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A. The crude diastereomeric ratio was determined prior to purification to be 93:7 (determined by quantitative ¹H NMR evaluation based on ¹H signal at 2.04 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as a white solid (360 mg, 86%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc) as a 94:6 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). **R_f** 0.17 (hexanes/EtOAc 1:1); **mp** 46.7-47.7 °C; **[α]_D²⁵** = -169.8 (c = 0.925, CHCl₃). Major diastereomer: **¹H NMR** (400 MHz, C₆D₆) δ 7.73 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 2H, ArH), 7.29 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, ArH), 7.08-7.00 (m, 3H, ArH), 6.83 (s, 1H, Cl₃CCH), 6.45 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, ArH), 3.08 (s, 3H, OCH₃), 2.04 (s, 3H, S-CH₃); **¹³C NMR** (125MHz, CDCl₃) δ 162.9, 161.8, 134.2, 129.7, 129.1, 128.4, 127.5, 126.2, 115.3, 100.2, 84.2, 55.5, 35.7; **IR** (neat) 3035, 2943, 1640, 1592, 1495, 1241, 1084, 1073, 784, 725, 697 cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) calcd. for C₁₇H₁₇Cl₃NO₃ [M+H]⁺: 419.99892; found: 420.00054.

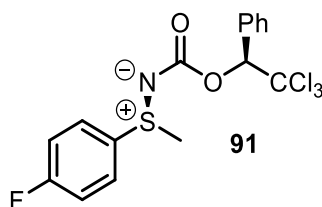


(S)-S-Methyl-S-(4-*tert*-butoxycarbonylamino)phenyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy) carbonyl) sulfilimine (89). The title compound was prepared from *tert*-butyl-[4-(methylthio)phenyl] carbamate (251 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A. The crude dr was determined prior to purification to be 92:8 (determined by quantitative ^1H NMR evaluation based on ^1H signal at 2.83 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as a pale yellow solid (405 mg, 80%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc) as a 92:8 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). R_f 0.19 (hexanes/EtOAc 1:1); **mp** 151.5-152.8 °C; $[\alpha]_D^{25} = -154.4$ ($c = 0.975$, CHCl_3). Major diastereomer: ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.66 (dd, $J = 7.1, 1.9$ Hz, 2H, ArH), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.36-7.31 (m, 3H, ArH), 6.96 (br, 1H, N-H), 6.29 (s, 1H, Cl_3CCH), 2.83 (s, 3H, S- CH_3), 1.51 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.1, 152.3, 142.9, 134.4, 130.0, 129.3, 128.3, 127.8, 127.7, 119.2, 100.3, 84.4, 81.6, 36.0, 28.4; **IR** (neat) 3276, 2978, 2236, 20803, 1726, 1645, 1591, 1527, 1314, 1233, 1153, 1088, 1047, 818, 698 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 505.0517; found: 505.0517.



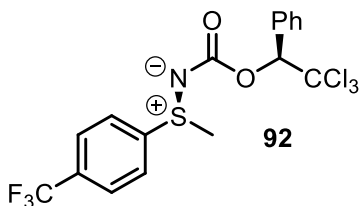
(S)-S-Methyl-S-*p*-bromophenyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy) carbonyl) sulfilimine (90). The title compound was prepared from 4-bromothioanisole (213 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A. The crude diastereomeric ratio was determined prior to purification to be 92:8 (determined by quantitative ^1H NMR evaluation based on ^1H signal at 1.96 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as a white solid (381 mg, 81%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc) as a 92:8

diastereomeric mixture (determined using the same method described above). R_f 0.29 (hexanes/EtOAc 1:1); **mp** 143-144.6 °C; $[\alpha]_D^{25} = -169.9$ ($c = 0.95$, CHCl_3). Major diastereomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.72 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 2H, ArH), 7.08-7.00 (m, 3H, ArH), 6.89-6.83 (m, 4H, ArH), 6.81 (s, 1H, Cl_3CCH), 1.80 (s, 3H, S- CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 161.8, 134.9, 134.1; 133.1, 129.7, 129.3, 127.6 (2C), 127.2, 100.1, 84.3, 35.7; **IR** (neat) 3034, 2947, 1637, 1592, 1473, 1241, 1089, 1067, 906, 815, 723, 696, 493 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{79}\text{BrCl}_3\text{NO}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 469.89604; found: 469.89651.

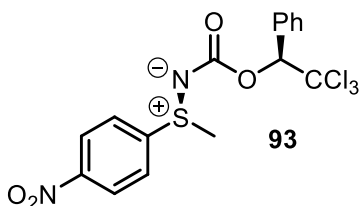


(S)-S-Methyl-S-p-fluorophenyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)

sulfilimine (91). The title compound was prepared from 4-fluorothioanisole (149 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A, with $\text{Rh}_2[(S)\text{-4-NO}_2\text{-nttl}]_4$ (3 mol %) as catalyst. The crude diastereomeric ratio was determined prior to purification to be 93:7 (determined by quantitative $^1\text{H NMR}$ evaluation based on ^1H signal at 2.86 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as an off white solid (365 mg, 89%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc) as a 94:6 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). R_f 0.15 (hexanes/EtOAc 1:1); **mp** 152.6-153 °C; $[\alpha]_D^{25} = -168$ ($c = 1.00$, CHCl_3). Major diastereomer: $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (dd, $J = 8.8, 4.9$ Hz, 2H, ArH), 7.66 (dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 2H, ArH), 7.37-7.33 (m, 3H, ArH), 7.18 (dd, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 6.28 (s, 1H, Cl_3CCH), 2.86 (s, 3H, S- CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (176 MHz, CDCl_3) δ 165.2 (d, $J = 254.3$ Hz), 162.1, 134.3, 131.5, 129.9, 129.4, 128.9 (d, $J = 9.3$ Hz), 127.8, 117.6 (d, $J = 22.8$ Hz), 100.2, 84.4, 36.1; **IR** (neat) 2928, 1640, 1488, 1230, 1093, 1074, 815, 768, 698, 638, 608, 515 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{FNO}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 407.97895; found: 407.97915.

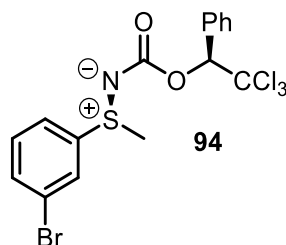


(S)-S-Methyl-S-4-trifluoromethylphenyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl) sulfilimine (92). The title compound was prepared from 4-trifluoromethylthioanisole (50.5 mg, 0.260 mmol) according to the general procedure A. The crude dr was determined prior to purification to be 92:8 (determined by quantitative ^1H NMR evaluation based on ^1H signal at 6.82 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as an off white solid (92 mg, 80%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc) as a 92:8 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). R_f 0.20 (hexanes/EtOAc 1:1); **mp** 64-65 °C; $[\alpha]_D^{25} = -121$ ($c = 0.80$, CHCl_3). Major diastereomer: ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.74 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 2H, ArH), 7.10-7.02 (m, 3H, ArH) 7.01-6.93 (m, 4H, ArH), 6.82 (s, 1H, Cl_3CCH), 1.75 (s, 3H, S- CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.2, 140.5, 134.6, 134.2; 129.9, 129.5, 127.8, 127.2, 126.7, 100.1, 84.6, 35.9; **IR** (neat) 3094, 3036, 2949, 1646, 1403, 1323, 1248, 1171, 1131, 1061, 835, 699 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 457.9757; found: 457.9768.



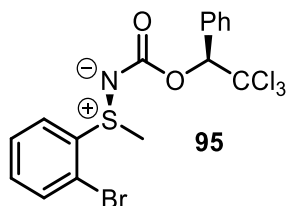
(S)-S-Methyl-S-p-nitrophenyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl) sulfilimine (93). The title compound was prepared from 4-nitrothioanisole (178 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A. The crude diastereomeric ratio was determined prior to purification to be 91:9 (determined by quantitative ^1H NMR evaluation based on ^1H signal at 1.78 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as a white solid (367 mg, 84%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc) as a 94:6 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). R_f 0.20 (hexanes/EtOAc 1:1); **mp** 71-73 °C; $[\alpha]_D^{25} = -175.7$ ($c = 1.04$, CHCl_3). Major diastereomer : ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.73

(dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 2H, ArH), 7.44-7.40 (m, 2H, ArH) 7.11-7.02 (m, 3H, ArH), 6.90-6.87 (m, 2H, ArH), 6.78 (s, 1H, Cl₃CCH), 1.78 (s, 3H, S-CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 161.8, 150.0, 143.1, 133.9; 129.6, 129.4, 127.7, 127.2, 124.9, 99.9, 84.5, 35.6; IR (neat) 3099, 2949, 1642, 1528, 1314, 1243, 1090, 1075, 905, 821, 722, 697 cm⁻¹; HRMS (ESI+) calcd. for C₁₆H₁₄Cl₃N₂O₄S [M+H]⁺: 434.97344; found: 434.97443.

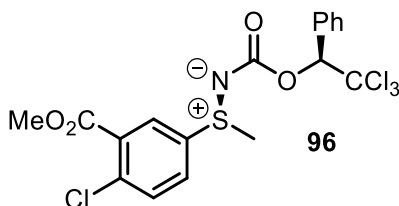


(S)-S-Methyl-S-(3-bromophenyl)-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)

sulfilimine (94). The title compound was prepared from 3-bromothioanisole (213 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A. The crude diastereomeric ratio was determined prior to purification to be 95:5 (determined by quantitative ¹H NMR evaluation based on ¹H signal at 1.89 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as a white solid (416 mg, 89%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc) as a 96:4 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). **R_f** 0.26 (hexanes/EtOAc 1:1); **mp** 47.8-49.6 °C; [α]_D²⁵ = -170.4 (c = 1.00, CHCl₃). Major diastereomer: ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.70 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 2H, ArH), 7.50 (dd, $J = 1.7$ Hz, 1H, ArH), 7.13-7.03 (m, 4H, ArH), 6.98 (ddd, $J = 0.9, 1.9, 2.8$ Hz, 1H, ArH), 6.73 (s, 1H, Cl₃CCH), 6.47 (dd, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 1.89 (s, 3H, S-CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 161.7, 138.0, 135.5, 134.0, 131.3; 129.6, 129.2, 128.7, 127.7, 124.7, 123.8, 100.0, 84.4, 35.8; IR (neat) 3060, 2925, 1641, 1238, 1200, 1088, 1071, 818, 780, 698, 673 cm⁻¹; HMRS (ESI+) calcd. for C₁₆H₁₄⁷⁹BrCl₃NO₂S [M+H]⁺: 469.89604 ; found: 469.89656.

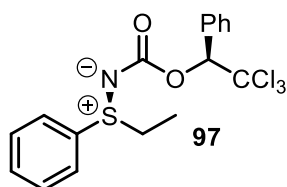


(S)-S-Methyl-S-(2-bromophenyl)-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine (95). The title compound was prepared from 2-bromothioanisole (213, 1.05 mmol) according to the general procedure A. The crude diastereomeric ratio was determined prior to purification to be 92:8 (determined by quantitative ^1H NMR evaluation based on ^1H signal at 2.05 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as a white solid (352 mg, 75%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc) as 88:12 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). R_f 0.37 (hexanes/EtOAc 1:1); **mp** 117.5–118.8 °C; $[\alpha]_D^{25} = -140.0$ ($c = 0.975$, CHCl_3). Major diastereomer: ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.89–7.66 (m, 3H, ArH), 7.14–7.06 (m, 3H, ArH), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 6.75 (s, 1H, Cl_3CCH), 6.72–6.68 (m, 1H, ArH), 6.56–6.53 (m, 1H, ArH), 2.05 (s, 3H, S- CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 161.2, 136.1, 134.1, 133.43, 133.4; 129.6, 129.2, 129.0, 127.6, 126.7, 121.0, 99.9, 84.3, 34.5; **IR** (neat) 2947, 1647, 1237, 1087, 1071, 1075, 818, 725, 697, 634 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{79}\text{BrCl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 467.89887; found: 467.89891.



(S)-S-Methyl-S-(3-methoxycarbonyl-4-chlorophenyl)-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine (96). The title compound was prepared from methyl 2-chloro-5-(methylthio)benzoate (185 mg, 0.860 mmol) according to the general procedure A. The crude dr was determined prior to purification to be 95:5 (determined by quantitative ^1H NMR evaluation based on ^1H signal at 2.89 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as a white powder (333 mg, 85%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc) as a 95:5 diastereomeric mixture (determined using the same method described above).

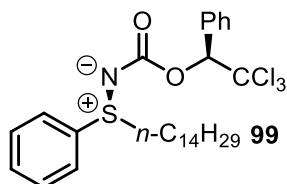
R_f 0.22 (hexanes/EtOAc 1:1); **mp** 53.7-55 °C; **[α]_D²⁰** = -174.4 (c = 1.03, CHCl₃). Major diastereomer: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.76 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.65 (dd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 2H, ArH), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.37-7.32 (m, 3H, ArH), 6.26 (s, 1H, Cl₃CCH), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 2.89 (s, 3H, S-CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 164.3, 162.0, 138.6, 135.1, 134.1, 133.0, 131.7, 129.9, 129.8, 129.5, 129.4, 127.8, 100.1, 84.6, 53.0, 35.8; **IR** (neat) 3028, 2951, 1736, 1642, 1295, 1240, 1119, 1074, 961, 818, 779, 698 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) calcd. for C₁₈H₁₆Cl₄NO₄S [M+H]⁺:483.9521; found 483.9533.



(S)-S-Ethyl-S-phenyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine (97).

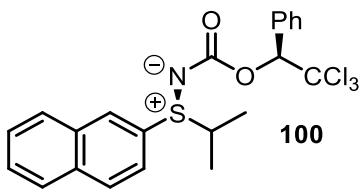
The title compound was prepared from ethyl (phenyl)sulfide (145 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A using Rh₂[(S)-nttl]₄ (43.5 mg, 0.03 mmol, 3 mol %) and Meviologen(PF₆)₂ (14.3 mg, 0.03 mmol, 3 mol %). The crude dr was determined prior to purification to be 76:24 (determined by quantitative ¹H NMR evaluation based on ¹H signal at 0.65 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as a pale yellow syrup (383 mg, 95%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc) as a 77:23 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). **R_f** 0.30 (hexanes/EtOAc 1:1); **[α]_D²⁰** = -86.3 (c = 0.760, CHCl₃). Major (maj) and minor (min) diastereomers: **¹H NMR** (400 MHz, C₆D₆) δ 7.74 (dd, *J* = 8 Hz, 1.8 Hz, 2H maj and 2H min, ArH), 7.38 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 2H min, ArH), 7.32 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 2H maj, ArH), 7.10-7.02 (m, 3H maj and 3H min, ArH), 6.94-6.81 (m, 4H maj and 4H min, ArH + Cl₃CCH), 2.37 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H maj, CH₂CH₃), 2.29 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H min, CH₂CH₃), 0.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H maj, CH₂CH₃), 0.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H min, CH₂CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (maj and min), 134.4 (maj), 134.3 (min), 134.1 (maj and min), 132.5 (maj and min), 129.9 (maj and min), 129.9 (maj and min), 129.2 (maj and min), 127.6 (maj and min), 126.9 (maj), 126.8 (min), 100.4 (maj and min), 84.4 (maj and min), 45.4 (maj), 45.2 (min), 8.1 (min), 8.0 (maj); **IR** (neat) 2980, 2938,

1643, 1240, 1088, 1074, 784, 697, 687 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 404.0040; found: 404.0041.

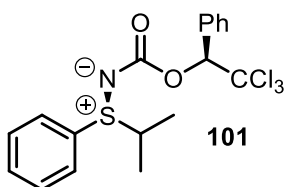


(S)-S-Tetradecyl-S-phenyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine

(99). The title compound was prepared from phenyl(tetradecyl) sulfide (322 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A. The crude dr was determined prior to purification to be 63:37 (determined by quantitative ^1H NMR evaluation based on ^1H signal at 6.33 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as a pale yellow oil (440 mg, 77%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 7:3, then 1:1) as a 63:37 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). R_f 0.34 (hexanes/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{25} = -14.95$ ($c = 0.990$, CHCl_3). Major (maj) and Minor (min) diastereomers: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73-7.66 (m, 3H maj and 3H min, ArH), 7.62-7.46 (m, 4H maj and 4H min, ArH), 7.36-7.30 (m, 3H maj and 3H min, ArH), 6.33 (s, 1H maj, Cl_3CCH), 6.31 (s, 1H min, Cl_3CCH), 3.22-3.14 (m, 1H maj and 1H min, S- CH_2), 2.99-2.90 (m, 1H maj and 1H min, S- CH_2), 1.68-1.60 (m, 2H maj and 2H min, CH_2CH_3), 1.39-1.22 (m, 22H maj and 22H min, AlkH), 0.87 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H maj and 3H min, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.5 (maj and min), 135.1 (min), 134.8 (maj), 134.5 (maj and min), 132.5 (maj and min), 130.0 (min); 130.0 (maj and min), 130.0 (maj), 129.2 (maj and min), 127.7 (min), 127.7 (maj), 126.9 (maj), 126.8 (min), 100.5 (maj), 100.4 (min), 84.4 (maj and min), 51.7 (maj), 51.4 (min), 32.0 (maj and min), 29.8 (maj and min), 29.8 (maj and min), 29.8 (maj and min), 29.7 (maj), 29.7 (min), 29.6 (maj), 29.6 (min), 29.5 (maj and min), 29.4 (maj), 29.4 (min), 29.1 (maj), 29.1 (min), 28.4 (maj and min), 23.5 (min), 23.5 (maj), 22.8 (maj and min), 14.3 (maj and min); **IR** (neat) 2923, 2853, 1651, 1244, 1090, 1073, 820, 698, 609 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 572.1918; found: 572.1922.

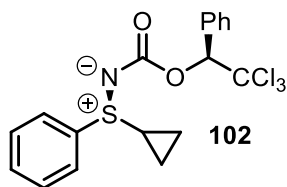


(S)-S-Isopropyl-S-naphthyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine (100). The title compound was prepared from isopropyl naphthyl sulfide (212 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A. The crude diastereomeric ratio was determined prior to purification to be 82:18 (determined by quantitative ^1H NMR evaluation based on ^1H signal at 6.88 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as an off white solid (356 mg, 76%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 7:3, then 100% EtOAc) as a 83:17 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). R_f 0.17 (hexanes/EtOAc 7:3); **mp** 66.5-67.7 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} = -103.9$ ($c = 1.08$, CHCl_3). Major diastereomer: ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.91 (s, 1H, naphthH), 7.79 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 2H, ArH), 7.42-7.31 (m, 4H, naphthH), 7.13-7.00 (m, 5H, naphthH + ArH), 6.94 (s, 1H, Cl_3CCH), 2.73 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2$), 0.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.6, 135.0, 134.5, 132.7, 130.0, 130.0, 129.9, 129.6, 129.4, 129.2, 128.7 (2C), 128.11, 127.7 (2C), 100.5, 84.5, 52.5, 16.8 (2C); **IR** (neat) 3056, 2933, 1642, 1230, 1198, 1087, 1067, 1027, 813, 742, 697, 634, 475 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 468.03531; found: 468.03566.



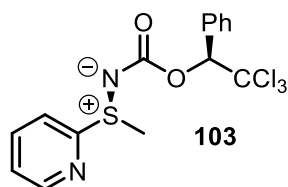
(S)-S-Isopropyl-S-phenyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine (101). The title compound was prepared from isopropyl(phenyl) sulfide (160 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A using $\text{Rh}_2[(S)\text{-4-NO}_2\text{-nttl}]_4$ (49 mg, 0.03 mmol, 3 mol %) and Me-viologen(PF_6) $_2$ (14.3 mg, 0.03 mmol, 3 mol %). The crude dr was determined prior to purification to be 72:28 (determined by quantitative ^1H NMR evaluation based on ^1H signal at 6.35 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as a sticky translucent oil (380 mg, 91%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 7:3 then 1:1) as a 73:27 diastereomeric

mixture (determined using the same method described above). R_f 0.2 (hexanes/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -75.7$ ($c = 0.650$, CHCl_3). Major (maj) and Minor (min) diastereomers: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73-7.52 (m, 5H maj and 5H min, ArH), 7.51-7.48 (m, 2H maj and 2H min, ArH), 7.36-7.30 (m, 3H maj and 3H min, ArH), 6.35 (s, 1H maj, Cl_3CCH), 6.31 (s, 1H min, Cl_3CCH), 3.30 (sept, $J = 6.6$ Hz, 1H maj and 1H min, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H min, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H maj, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H min, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H maj, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 162.5 (maj and min), 134.6 (min), 134.6 (maj), 132.6 (maj), 132.6 (min), 132.5 (maj and min), 130.0 (maj), 130.0 (min), 129.7 (min), 129.7 (maj), 129.2 (maj), 129.2 (min), 128.0 (maj and min), 127.8 (min), 127.7 (maj), 100.5 (maj), 100.4 (min), 84.5 (min), 84.5 (maj), 52.5 (maj), 52.1 (min), 16.9 (min), 16.7 (maj), 16.7 (min), 16.6 (maj); IR (neat) 3062, 2972, 2934, 1649, 1241, 1089, 1073, 820, 747, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 418.0197; found 418.0201.

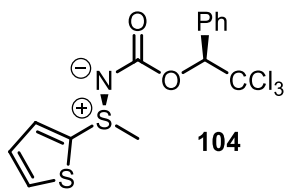


(*S*)-*S*-Cyclopropyl-*S*-phenyl-*N*-(((*S*)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl) sulfilimine (102). The title compound was prepared from cyclopropyl(phenyl) sulfide (158 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A using $\text{Rh}_2[(\text{S})\text{-4-NO}_2\text{-nttl}]_4$ (49 mg, 0.03 mmol, 3 mol %) as catalyst. The crude dr was determined prior to purification to be 86:14 (determined by quantitative $^1\text{H NMR}$ evaluation based on ^1H signal at 6.31 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as a pale yellow syrup (400 mg, 96%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1 then 100% EtOAc) as a 86:14 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). R_f 0.36 (hexanes/EtOAc 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -84.5$ ($c = 0.755$, CHCl_3). Major (maj) and Minor (min) diastereomers: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.73 (m, 2H maj and 2H min, ArH), 7.69-7.65 (m, 2H maj, ArH), 7.64-7.60 (m, 2H min, ArH), 7.56-7.47 (m, 3H maj and 3H min, ArH), 7.37-7.31 (m, 3H maj and 3H min, ArH), 6.31 (s, 1H maj, Cl_3CCH), 6.30 (s, 1H min, Cl_3CCH), 2.61-2.54 (m, 1H maj and 1H min, S-CH), 1.38-1.25 (m,

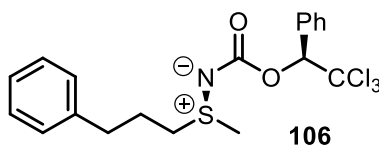
1H maj and 1H min, **CH** *cyclopropane*), 1.14-1.05 (m, 3H maj and 3H min, **CH** *cyclopropane*); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.4 (maj and min), 136.0 (min), 135.8 (maj), 134.4 (maj and min), 132.3 (min), 132.3 (maj), 130.0 (maj and min), 129.9 (min), 129.8 (maj), 129.3 (maj and min), 127.7 (maj and min), 126.7 (maj), 126.5 (min), 100.4 (maj and min), 84.4 (maj and min), 29.1 (min), 29.0 (maj), 5.8 (min), 5.3 (maj), 5.1 (maj and min); **IR** (neat) 3060, 2949, 1642, 1237, 1088, 1073, 838, 784, 727, 698 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for C₁₈H₁₇Cl₃NO₂S [M+H]⁺: 418.0012; found 418.0028.



(S)-S-methyl-2-pyridinyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine (103). The title compound was prepared from methyl 2-pyridinyl sulfide (132 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A. The crude diastereomeric ratio was determined prior to purification to be 94:6 (determined by quantitative ¹H NMR evaluation based on ¹H signal at 2.38 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as an off white solid (302 mg, 77%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc) as a 94:6 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). **R_f** 0.14 (hexanes/EtOAc 1:1); **mp** 118-119 °C; [**α**]_D²⁵ = -120.5 (c = 0.950, CHCl₃). Major diastereomer: **¹H NMR** (400 MHz, C₆D₆) δ 8.03 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, HetArH), 7.76 (dd, *J* = 1.9, 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, HetArH), 7.17-7.09 (m, 3H, ArH), 6.91 (ddd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H, HetArH), 6.80 (s, 1H, Cl₃CCH), 6.52 (ddd, *J* = 1.0, 4.7, 7.8 Hz, 1H, HetArH), 2.38 (s, 3H, SCH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 162.5, 156.4, 150.1, 138.4, 134.2; 129.7, 129.2, 127.6, 125.5, 121.4, 100.0, 84.3, 32.8; **IR** (neat) 3060, 2927, 1643, 1237, 1200, 1089, 1074, 818, 768, 726, 697 cm⁻¹; **HMRS** (ESI+) calcd. for C₁₅H₁₄Cl₃N₂O₂S [M+H]⁺: 392.98076; found: 392.98145.

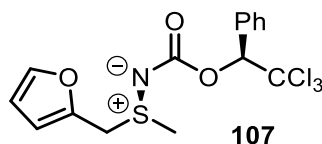


(S)-S-Methyl-S-thiophene-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine (104). The title compound was prepared from 2-(methylsulfanyl)thiophene (137 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A. The crude diastereomeric ratio was determined prior to purification to be 95:5 (determined by quantitative ^1H NMR evaluation based on ^1H signal at 6.30 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as a pale yellow solid (358 mg, 90%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc) as a 99:1 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). R_f 0.22 (hexanes/EtOAc 1:1); mp 132.6-133 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} = -149.8$ ($c = 0.980$, CHCl_3). Major diastereomer: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.63 (m, 3H, ArH + HetArH), 7.58 (dd, $J = 1.3, 3.8$, 1H, HetArH), 7.35-7.30 (m, 3H, ArH), 7.07 (dd, $J = 3.7, 5.1$ Hz, 1H, HetArH), 6.30 (s, 1H, Cl_3CCH), 3.03 (s, 3H, S- CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.2, 135.8, 134.2, 133.3, 133.1, 130.0, 129.3, 127.7, 127.7, 100.3, 84.3, 36.9; IR (neat) 3103, 2925, 1639, 1242, 1223, 1071, 1006, 823, 735, 696, 449, 433 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 417.92672; found: 417.92687.



(S)-S-Methyl-S-3-Phenylpropyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine (106). The title compound was prepared from methyl(3-phenylpropyl)sulfide (140 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A using $\text{Rh}_2[(S)\text{-4-NO}_2\text{-nttl}]_4$ (49 mg, 0.03 mmol, 3 mol %), DMAP (3.7 mg, 0.03 mmol, 3 mol %) and Me-viologen(PF_6) $_2$ (14.3 mg, 0.03 mmol, 3 mol %). The crude dr was determined prior to purification to be 80:20 (determined by quantitative ^1H NMR evaluation and based on ^1H signal at 2.61 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as a pale yellow oil (307 mg, 88%) after flash chromatography

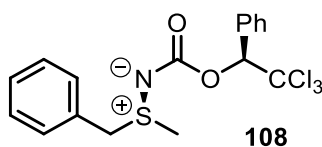
(hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc) as a 81:19 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). R_f 0.10 (hexanes/EtOAc 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +35.9$ ($c = 0.880$, CHCl_3). Major (maj) and Minor (min) diastereomers: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (m, 2H maj and 2H min, ArH), 7.38-7.33 (m, 3H maj and 3H min, ArH), 7.31-7.18 (m, 3H maj and 3H min, ArH), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H min, ArH), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H maj, ArH), 6.32 (s, 1H min, Cl_3CCH), 6.30 (s, 1H maj, Cl_3CCH), 3.04-2.96 (m, 1H maj and 1H min, S- CH_2), 2.85-2.68 (m, 3H maj and 3H min, S- $\text{CH}_2 + \text{ArCH}_2$), 2.61 (s, 3H maj, S- CH_3), 2.58 (s, 3H min, S- CH_3), 2.09-1.94 (m, 2H maj and 2H min, Alk CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 162.7 (maj and min), 139.7 (min), 139.7 (maj), 134.4 (maj), 134.4 (min), 130.0 (min), 129.9 (maj), 129.3 (maj and min), 128.8 (min), 128.8 (maj), 128.4 (min), 128.4 (maj), 127.7 (maj and min), 126.6 (min), 126.6 (maj), 100.4 (min), 100.4 (maj), 84.2 (maj), 84.2 (min), 47.9 (min), 47.6 (maj), 34.2 (maj and min), 31.4 (min), 31.2 (maj), 24.7 (maj and min); **IR** (neat) 3028, 2946, 1639, 1240, 1200, 1088, 1073, 950, 817, 743, 696, 634, 606 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 432.0353; found 432.0367.



(S)-S-Methyl-S-furfuryl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine

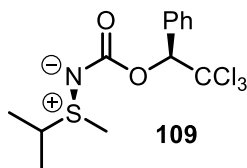
(107). The title compound was prepared from 2-((methylthio)methyl)furan (135 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A, using $\text{Rh}_2[(S)\text{-4-NO}_2\text{-nttl}]_4$ (49 mg, 0.03 mmol, 3 mol %), DMAP (3.7 mg, 0.03 mmol, 3 mol %) and Me-viologen(PF_6) $_2$ (14.3 mg, 0.03 mmol, 3 mol %). The crude dr was determined prior to purification to be 55:45 (determined by quantitative $^1\text{H NMR}$ evaluation and based on ^1H signal at 1.73 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as a pale yellow oil (330 mg, 90%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc) as a 57:43 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). R_f 0.20 (hexanes/EtOAc 1:1); $[\alpha]_D^{25} = -58.2$ ($c = 0.960$, CHCl_3). Major (maj) and Minor (min) diastereomers: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.68-7.66 (m, 2H maj and 2H min, ArH), 7.43-7.35 (m, 4H maj and 4H min, ArH), 6.43 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H maj and 1H min,

HetArH), 6.38 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H maj, HetArH), 6.32 (dd, $J = 1.9, 3.3$ Hz, 1H min, HetArH), 6.30-6.28 (m, 1H maj and 1H min, HetArH), 4.37 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H min, CH₂), 4.32 (d, $J = 13.9$ Hz 1H maj, CH₂), 4.27 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H min, CH₂), 4.23 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H maj, CH₂), 2.62 (s, 3H maj, S-CH₃), 2.61 (s, 3H min, S-CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.5 (maj), 162.2 (min), 144.5 (min), 144.5 (maj), 142.1 (min), 141.1 (maj), 134.4 (maj), 134.4 (min), 130.0 (maj), 130.0 (min), 129.4 (maj and min), 127.8 (min), 127.8 (maj), 113.3 (min), 113.3 (maj), 111.6 (min), 111.6 (maj), 100.3 (min), 100.2 (maj), 84.4 (maj), 84.4 (min), 45.6 (min), 45.6 (maj), 29.5 (maj and min); IR (neat) 3034, 2939, 1631, 1239, 1089, 1070, 817, 742, 697, 679, 598 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for C₁₅H₁₅Cl₃NO₃S [M+H]⁺: 393.9833; found 393.9813.



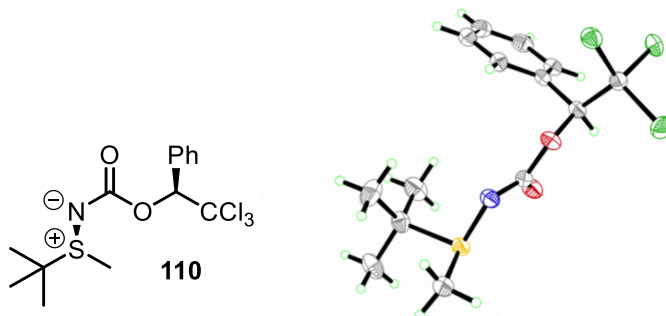
(S)-S-Methyl-S-benzyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine (108).

The title compound was prepared from benzyl methyl sulfide (145 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A. The crude diastereomeric ratio was determined prior to purification to be 71:29 (determined by quantitative ¹H NMR evaluation based on ¹H signal at 4.09 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as an off white solid (357 mg, 88%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc). Recrystallization from CHCl₃/Hexanes afforded 235 mg, 58% yield, as a 93:7 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). **R_f** 0.15 (hexanes/EtOAc 1:1); **mp** 152.4-153.2 °C; **[α]_D²⁵** = +185.1 (c = 1.0, CHCl₃). Major diastereomer: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 2H, ArH), 7.39-7.33 (m, 6H, ArH), 7.28-7.26 (m, 2H, ArH), 6.30 (s, 1H, Cl₃CCH), 4.37 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, CH₂), 4.09 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, CH₂), 2.50 (s, 3H, S-CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 162.6, 134.4, 130.5, 130.0, 129.4, 129.4, 129.3, 128.0, 127.8, 100.3, 84.3, 53.0, 28.9; **IR** (neat) 3035, 2948, 1620, 1260, 1238, 1088, 1072, 817, 780, 696, 633, 606 cm⁻¹; **HRMS** (ESI⁺) calcd. for C₁₇H₁₇Cl₃NO₂S [M+H]⁺: 404.00401; found: 404.0048.



(S)-S-Methyl-S-isopropyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine

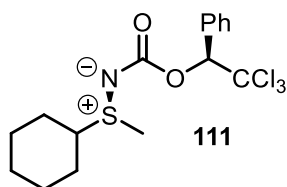
(109). The title compound was prepared from isopropyl(methyl)sulfide (94.7 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A using $\text{Rh}_2[(S)\text{-}4\text{-Br-nttl}]_4$ (106 mg, 0.03 mmol, 3 mol %) as catalyst. The crude dr was determined prior to purification to be 73:27 (determined by quantitative ^1H NMR evaluation and based on ^1H signal at 1.61 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as an off white solid (363 mg, 80%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc). Recrystallization from CHCl_3 /Hexanes afforded 292 mg, 41% yield, as a 95:5 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). R_f 0.10 (hexanes/EtOAc 1:1); **mp** 96.5-97.2 °C; $[\alpha]_D^{25} = -2.3$ ($c = 1.05$, CHCl_3). Major diastereomer: ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.75 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 2H, ArH), 7.11-7.03 (m, 3H, ArH), 6.83 (s, 1H, Cl_3CCH), 2.38 (sept, $J = 7$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.61 (s, 1H, S-CH₃), 0.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.8, 134.5, 129.9, 129.2, 127.7, 100.4, 84.2, 49.1, 27.2, 16.6, 15.9; **IR** (neat) 2873, 1638, 1241, 1097, 1064, 824, 779, 737, 699, 612 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 356.0040; found 356.0048.



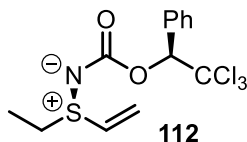
(S)-S-Methyl-S-tert-butyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine

(110). The title compound was prepared from *tert*-butyl(methyl)sulfide (219 mg, 2.1 mmol) according to the general procedure A, using $\text{Rh}_2[(S)\text{-}4\text{-NO}_2\text{-nttl}]_4$ (49 mg, 0.03 mmol, 3 mol %) as catalyst. The crude dr was determined prior to purification to be 71:29 (determined by

quantitative ^1H NMR evaluation and based on ^1H signal at 0.69 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as a yellowish solid (549 mg, 74%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc). Recrystallization from CHCl_3 /Hexanes afforded 342 mg, 46% yield, as a >99:1 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). R_f 0.10 (hexanes/EtOAc 1:1); **mp** 134-135.4 °C; $[\alpha]_D^{25} = -37.5$ ($c = 1.03$, CHCl_3). Major diastereomer: ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.74 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 2H, ArH), 7.12-7.04 (m, 3H, ArH), 6.82 (s, 1H, Cl_3CCH), 1.62 (s, 1H, S- CH_3), 0.69 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163.1, 134.8, 130.0, 129.2, 127.8, 100.4, 84.4, 54.8, 25.7, 23.8; **IR** (neat) 2928, 2901, 1652, 1236, 1090, 1073, 832, 781, 699, 610 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 370.0197; found 370.0204.

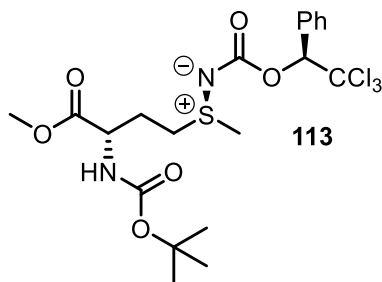


(S)-S-Methyl-S-cyclohexyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine (111). The title compound was prepared from cyclohexyl methyl sulfide (130 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A. The crude diastereomeric ratio was determined prior to purification to be 89:11 (determined by quantitative ^1H NMR evaluation based on ^1H signal at 2.60 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as an off white solid (365 mg, 92%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc). Recrystallization from CHCl_3 /Hexanes afforded 310 mg, 78% yield, as a 96:4 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). R_f 0.11 (hexanes/EtOAc 1:1); **mp** 89-90.5 °C; $[\alpha]_D^{25} = +10$ ($c = 1.0$, CHCl_3). Major diastereomer: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 2H, ArH), 7.36-7.32 (m, 3H, ArH), 6.29 (s, 1H, Cl_3CCH), 3.0 (m, 1H, CH), 2.60 (s, 3H, S- CH_3), 2.06 (d, $J = 13$ Hz, 1H, AkIH), 1.95 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, AkIH), 1.87-1.79 (m, 2H, AkIH), 1.70-1.63 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, AkIH), 1.42-1.18 (m, 5H, AkIH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.9, 134.6, 130.0, 129.2, 127.7, 100.5, 84.2, 57.6, 28, 26.7, 26.5, 25.3, 25.2, 25.1; **IR** (neat) 2934, 2857, 1647, 1244, 1090, 1073, 820, 785, 747, 699 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 396.03531; found: 396.03593.



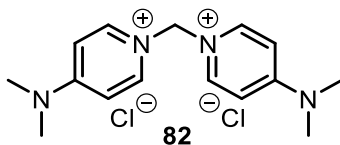
(S)-S-Ethyl-S-vinyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine (112).

The title compound was prepared from ethyl(vinyl)sulfide (92.6 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A, using $\text{Rh}_2[(S)\text{-}4\text{-NO}_2\text{-nttl}]_4$ (49 mg, 0.03 mmol, 3 mol %), DMAP (3.7 mg, 0.03 mmol, 3 mol %) and Me-viologen(PF_6)₂ (14.3 mg, 0.03 mmol, 3 mol %). The crude dr was determined prior to purification to be 71:29 (determined by quantitative ¹H NMR evaluation and based on ¹H signal at 0.65 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as a pale yellow oil (273 mg, 77%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc) as a 72:28 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). R_f 0.20 (hexanes/EtOAc 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -53.6$ ($c = 1.40$, CHCl_3). Major (maj) and Minor (min) diastereomers: ¹H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.73 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 2H maj and 2H min, ArH), 7.11-7.03 (m, 3H maj and 3H min, ArH), 6.81 (s, 1H maj and 1H min, Cl_3CCH), 5.76 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H min, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.64 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H maj, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.57-5.46 (m, 1H maj and 1H min, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.19 (d, $J = 9$ Hz, 1H min, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.11 (d, $J = 9$ Hz, 1H maj, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.20-2.06 (m, 2H maj and 2H min, CH_2CH_3), 0.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H maj, CH_2CH_3), 0.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H min, CH_2CH_3); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.7 (maj and min), 134.4 (maj and min), 130.1 (maj), 130.1 (min), 130.0 (maj and min), 129.3 (maj and min), 128.5 (maj), 128.3 (min), 127.8 (maj and min), 100.4 (maj and min), 84.3 (maj and min), 42.4 (maj), 42.2 (min), 7.8 (min), 7.7 (maj); IR (neat) 3035, 2935, 1640, 1229, 1200, 1088, 1073, 816, 781, 634, 603 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 353.9884; found 353.9888.

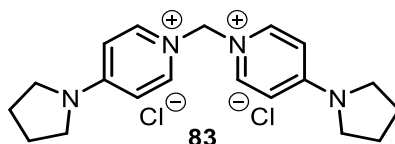


(S)-S-L-Tert-butoxycarbonyl methionine methyl ester-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine (113). The title compound was prepared from *l*-Boc-methionine methyl ester (276 mg, 1.05 mmol) according to the general procedure A, using Rh₂[(*S*)-4-NO₂-nttl]₄ (49 mg, 0.03 mmol, 3 mol %), DMAP (3.7 mg, 0.03 mmol, 3 mol %) and Meviologen(PF₆)₂ (14.3 mg, 0.03 mmol, 3 mol %). The crude dr was determined prior to purification to be 70:30 (determined by quantitative ¹H NMR evaluation and based on ¹H signal at 3.69 ppm). The desired protected sulfilimine was obtained as a pale yellow powder (406 mg, 77%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc). Recrystallization from CHCl₃/Hexanes afforded 173 mg of yellow crystals, 34% yield, as a >99:1 diastereomeric mixture (determined using the same method described above). **R_f** 0.10 (hexanes/EtOAc 1:1); **[α]_D²⁰** = +65.7 (c = 1.00, CHCl₃). Major diastereomer: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.8 Hz, 2H, ArH), 7.37-7.32 (m, 3H, ArH), 6.27 (s, 1H, Cl₃CCH), 5.29-5.25 (m, 1H, *N*-H), 4.39-4.32 (m, 1H, CH), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.13-3.08 (m, 1H, CH₂), 2.98-2.91 (m, 1H, CH₂), 2.66 (s, 3H, S-CH₃), 2.36-2.24 (m, 1H, S-CH₂), 2.03-1.96 (m, 1H, S-CH₂), 1.41 (s, 9H, (CH₃)₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 162.6, 155.6, 134.4, 129.9, 129.3, 127.8, 100.3, 84.3, 80.6, 52.9, 52.7, 44.6, 31.3, 28.4, 26.4; **IR** (neat) 3351, 2978, 1706, 1638, 1511, 1246, 1160, 1089, 1073, 818, 746, 698, 634 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for C₂₀H₂₈Cl₃N₂O₆S [M+H]⁺: 531.0701; found 531.0709.

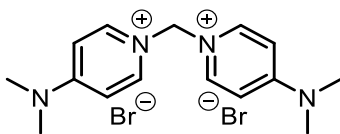
Synthesis and Characterization of Pyridinium Salts



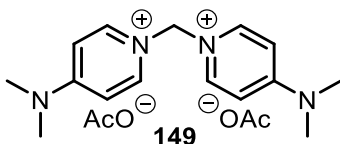
1,1'-Methylenebis(4-dimethylaminopyridinium) dichloride (bis(DMAP)CH₂Cl₂) (82).¹⁷⁴ In a 20 mL scintillation vial containing 4-dimethylaminopyridine (**76**) (2.00 g), was added dichloromethane (10-12 mL). The resulting clear mixture was capped and stored at room temperature until a white precipitate was formed (typically 2-3 weeks were necessary). The white precipitate was filtered through a glass frit and washed with CH₂Cl₂ (4x10 mL). The resulting white powder was dried under high vacuum to afford the desired compound (1.20 g, 20 % yield). **mp** 305 °C dec (Litt. mp 295 °C dec)¹⁷⁴; **¹H NMR** (500 MHz, D₂O) δ 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H, HetArH), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H, HetArH), 6.32 (s, 2H, N-CH₂-N), 3.27 (s, 12H, (CH₃)₂N); **¹³C NMR** (125 MHz, D₂O) δ 157.1, 140.4, 108.3, 73.0, 40.0.



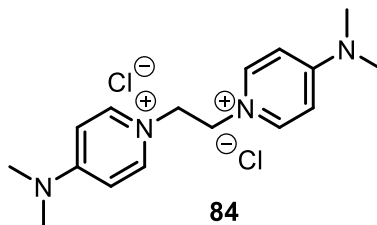
1,1'-Methylenebis(4-pyrrolidinylpyridinium) dichloride (bis(PyrrPy)CH₂Cl₂) (83). The title compound was prepared from 4-pyrrolidinopyridine (1 g) and CH₂Cl₂ (5-7 mL) according to the procedure described for bis(DMAP)CH₂Cl₂ (**2**). The desired bispyridinium was obtained as a white powder (0.43 g, 17 % yield). **mp** 307 °C dec; **¹H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 8.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H, HetArH), 7.00 (dd, *J* = 7.9 Hz, 4H, HetArH), 6.70 (s, 2H, N-CH₂-N), 3.54-3.51 (m, 8H, CH₂-N pyrrolidine), 2.00-1.97 (m, 8H, CH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, DMSO) δ 153.5, 141.3, 108.9, 71.0, 48.7, 24.6; **IR** (neat) 3328, 3043, 1638, 1562, 1439, 1163, 840 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for C₁₉H₂₆N₄ [M]²⁺: 155.1073; found 155.1066.



1,1'-Methylenebis(4-dimethylaminopyridinium) dibromide (bis(DMAP)CH₂Br₂). In a 25 mL round-bottom flask, 4-dimethylaminopyridine (**76**) (611 mg, 5.00 mmol, 2.00 equiv) was dissolved in acetonitrile (10 mL). To this solution, was added CH₂Br₂ (0.18 mL, 2.5 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was stirred at reflux for 48 h, under argon atmosphere. The reaction mixture was then cooled to room temperature and the white precipitate was filtered through a glass frit, washed with cold acetonitrile (2x10 mL) and dried under high vacuum, affording the desired product (904 mg, 43% yield) as a white powder. **mp** 320 °C dec; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H, HetArH), 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H, HetArH), 6.47 (s, 2H, N-CH₂-N), 3.22 (s, 12H, (CH₃)₂N); **¹³C NMR** (125 MHz, DMSO) δ 156.5, 141.2, 108.3, 71.5, 40.2; **IR** (neat) 3406, 3300, 1639, 1576, 1269, 1378, 1156, 837 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for C₁₅H₂₂N₄Br [M]⁺: 337.1022; found 337.1031.



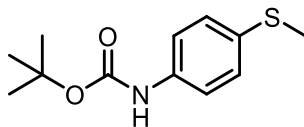
1,1'-Methylenebis(4-dimethylaminopyridinium) diacetate (Bis(DMAP)CH₂(OAc)₂) (149**).** In a 25 mL round-bottom flask, bis(DMAP)CH₂Cl₂ (**82**) (726 mg, 2.20 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in dry MeOH (10 mL). To this solution was added anhydrous silver acetate (810 mg, 4.85 mmol, 2.20 equiv). The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature, in the dark. The precipitate was then filtered and washed with cold MeOH (2x10 mL). Filtrate was concentrated *in vacuo* and dried under high vacuum, affording a pasty brown oil that solidify overtime (680 mg, 82% yield). **mp** 203 °C dec; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 9.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, HetArH), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, HetArH), 7.03 (s, 2H, N-CH₂-N), 3.20 (s, 12H, (CH₃)₂N), 1.61 (s, 6H, OCH₃ acetates); **¹³C NMR** (125 MHz, DMSO) δ 173.4, 156.4, 142.1, 108.2, 70.6, 40.0, 26.2; **IR** (neat) 3089, 2916, 1647, 1564, 1377, 1156, 905, 816 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for C₁₅H₂₂N₄ [M]²⁺: 129.0917; found 129.0923.



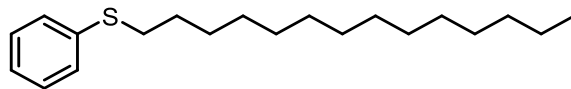
1,1'-(1,2-Ethanediy)bis(4-dimethylaminopyridinium) dichloride (bis(DMAP)EtCl₂) (84).

In a 25 mL round-bottom flask, 4-dimethylaminopyridine (**76**) (611 mg, 5.00 mmol, 2.50 equiv) was dissolved in 10 mL acetonitrile. To this solution was added 1,2-dichloroethane (0.16 mL, 2.0 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was stirred at reflux for 72 h, under argon atmosphere. The mixture was then cooled at room temperature and diethyl ether was added to give a white precipitate. The solid was filtered through a glass frit, washed with diethyl ether (4x15 mL) and dried under high vacuum, affording the desired product (328 mg, 48% yield) as a white powder. **mp** 360 °C dec; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, HetArH), 7.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, HetArH), 4.70 (s, 4H, CH₂CH₂), 3.19 (s, 12H, (CH₃)₂N); **¹³C NMR** (125 MHz, D₂O) δ 156.4, 141.0, 108.1, 56.7, 39.6; **IR** (neat) 3419, 3286, 3005, 1646, 1566, 1399, 1169, 1032, 853 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for C₁₆H₂₄ClN₄ [M]⁺: 307.1684; found 307.1690.

Synthesis of Thioethers

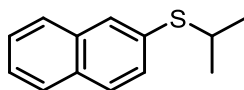


tert-butyl-[4-(methylthio)phenyl] carbamate.²⁶⁰ The titled compound is prepared according to a reported procedure. In a 25 mL round-bottomed flask, 4-methylsulfanyl-phenylamine (278 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv) is dissolved in THF at room temperature. To the resulting mixture was added in one drop di-tert-butyl dicarbonate (Boc)₂O (0.56 mL, 2.6 mmol, 1.3 equiv), followed by triethylamine (0.83 mL, 6.0 mmol, 3.0 equiv) dropwise. The mixture is stirred 5 min at room temperature and then heated at 50° C with an oil bath during 3 h. After this time, the reaction is allowed to cool to room temperature. EtOAc (20 mL) is added and the mixture is extracted with water (20 mL). The organic layer is collected and washed with a saturated solution of NaHCO₃ (20 mL). The organic layer is then dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by flash column chromatography, using 100% hexanes then a mixture of EtOAc in hexanes (1:9) as eluents. An off-white solid is recovered (475 mg, 99% yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 6.87 (br, 1H, N-H), 2.43 (s, 3H, S-CH₃), 1.51 (s, 9H, (CH₃)₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.0, 136.4, 131.8, 128.6, 119.4, 80.6, 28.5, 17.1.

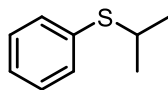


Phenyl(tetradecyl) sulfide.²⁶² The titled compound is prepared according to a reported procedure. In a 25 mL round-bottomed flask is loaded sodium hydroxyde (288 mg, 7.20 mmol, 1.20 equiv) and suspended in EtOH. To the suspension is added thiophenol (0.61 mL, 6.0 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture is stirred at room temperature during 2 h. After this time, 1-bromotetradecane (1.97 mL, 6.60 mmol, 1.10 equiv) is added in one portion. Stirring is maintained at room temperature during 12 h. Mixture becomes heterogeneous overtime, as

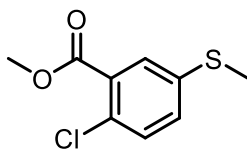
sodium bromide precipitates. After completion, EtOH is removed by evaporation. The residue is dissolved in water (5 mL) and extracted with diethyl ether (2 x 10 mL). The organic layer is dried under Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue is purified by flash column chromatography, using 100% pentane as eluent. Recovering a white solid (1.65 g, 90% yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (dd, *J* = 1.2, 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.34-7.31 (m, 2H, ArH), 7.22-7.20 (m, 1H, ArH), 2.97 (dd, *J* = 7.4 Hz, 2H, S-CH₂CH₂), 1.71 (quint, *J* = 7.8 Hz, 2H, S-CH₂CH₂), 1.51-1.45 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.39-1.29 (m, 20 H, AlkH), 0.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₂CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.2, 128.9, 128.8, 125.6, 33.6, 32.1, 29.8 (4 C), 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 29.0, 22.8, 14.2



Isopropyl naphthyl sulfide.²⁶⁴ The titled compound is prepared according to a reported procedure. In a 100 mL round-bottomed flask is loaded 2-naphthalenethiol (320 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv) and dissolved in dry DMF (40 mL). 2-bormopropane (0.22 mL, 2.4 mmol, 1.2 equiv) is added to the flask in one portion. To the resulting pale yellow solution is added in one drop K₂CO₃ (553 mg, 4.00 mmol, 2.00 equiv). The reaction mixture is then stirred at room temperature during 12 h. After completion, the mixture is quenched by addition of water (10 mL) and extracted with EtOAc (2 x 25 mL). The organic layer is washed with brine (2 x 20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue is purified by flash chromatography using 100% hexanes as eluent. Recovering a translucent oil (223 mg, 55% yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.85-7.75 (m, 4H, naphtH), 7.50-7.43 (m, 3H, naphtH), 3.5 (sept, *J* = 7 Hz, 1H, CH), 1.35 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 133.8, 133.2, 132.2, 130.2, 129.6, 128.4, 127.8, 127.4, 126.5, 126.0, 38.3, 23.3.

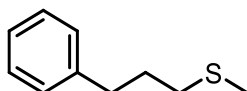


Isopropyl phenyl sulfide.²⁶³ The titled compound is prepared according to the same procedure reported for phenyl tetradecyl sulfide. In a 25 mL round-bottomed flask is loaded sodium hydroxide (240 mg, 6.00 mmol, 1.20 equiv) and suspended in EtOH. To the suspension is added thiophenol (0.51 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture is stirred at room temperature during 2 h. After this time, 2-bromopropane (0.52 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv) is added in one portion. Stirring is maintained at room temperature during 12 h. Mixture becomes heterogeneous overtime, as sodium bromide precipitates. After completion, EtOH is removed by evaporation. The residue is dissolved in water (5 mL) and extracted with diethyl ether (2 x 10 mL). The organic layer is dried under Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue is purified by flash column chromatography, using 100% pentane as eluent. Recovering a translucent oil (591 mg, 78% yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (dd, J = 1.3, 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.31-7.28 (m, 2H, ArH), 7.24-7.21 (m, 1H, ArH), 3.38 (sept, J = 7.0 Hz, 1H, CH), 1.30 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 135.6, 132.0, 128.9, 126.8, 38.3, 23.3.

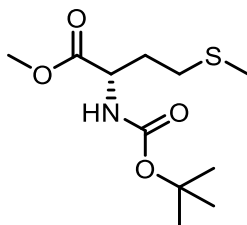


Methyl 2-chloro-5-(methylthio)benzoate.²⁶¹ The titled compound is prepared according to a reported procedure. In a 10 mL round-bottomed flask is loaded 2-chloro-5-methylsulfanyl benzoic acid (243 mg, 1.20 mmol, 1.00 equiv) and dissolved in MeOH (2 mL). The reaction mixture is cooled to 0 °C with an ice/water bath. Thionyl chloride (0.13 mL, 1.8 mmol, 1.5 equiv) is then added dropwise to the flask at 0 °C, over a period of 10 min. The mixture is allowed to warm to room temperature and stirred overnight. After this time, methanol is removed by evaporation. The yellow residue is taken up in EtOAc (10 mL) and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL). Organic layer is collected and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by flash

column chromatography using a mixture of diethyl ether in hexanes (1:9). A translucent oil is recovered (260 mg, quantitative yield). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.28 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H, ArH), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 2.50 (s, 3H, S- CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 166.0, 137.9, 131.4, 130.5, 130.2, 129.0, 52.7, 16.0.



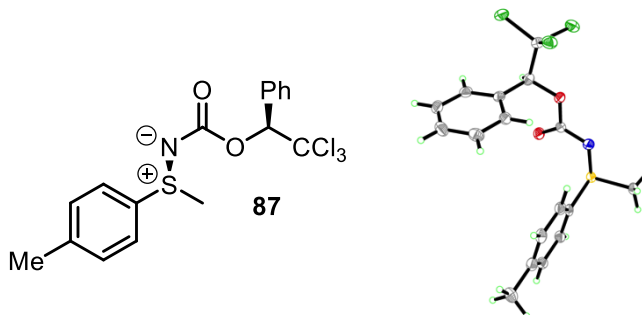
Methyl(3-phenylpropyl)sulfide.²⁶⁴ The titled compound is prepared according to a reported procedure. In a 50 mL round-bottomed flask is rapidly loaded sodium methanethiolate (600 mg, 8.60 mmol, 1.30 equiv) and dissolved in dry methanol (25 mL). To the resulting mixture is added 1-bromo-3-phenylpropane (1.0 mL, 6.6 mmol, 1.0 equiv) at room temperature. The reaction mixture was then heated at reflux overnight. After this time, reaction is allowed to cool to room temperature. Methanol is evaporated under reduced pressure. Diethyl ether (15 mL) is added to the residue, followed by water (10 mL). Layers are separated and organic layer is dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue is purified by flash chromatography using 100% hexanes, then a mixture of diethyl ether in hexanes (5:95) as eluents. A translucent oil is recovered (440 mg, 40% yield). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.28 (m, 2H, ArH), 7.21-7.19 (m, 3H, ArH), 2.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, S- CH_2), 2.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, S- CH_2), 2.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar CH_2), 2.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar CH_2), 2.10 (s, 3H, S- CH_3), 1.96-1.90 (m, 2H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 141.7, 128.6, 128.5, 126.0, 34.9, 33.7, 30.8, 15.6.



L-Boc-methionine methyl ester.²⁵⁹ The titled compound is prepared according to a reported procedure. In a 50 mL round-bottomed flask is loaded methanol (4.5 mL) and cooled to 0 °C with an ice/water bath. Thionyl chloride is then added dropwise to the flask at 0 °C. A gas production (HCl) is observed during addition. Solution is stirred at 0 °C during 10 min and L-methionine (746 mg, 5.00 mmol, 1.00 equiv) is then added in one portion. The resulting mixture is allowed to reach room temperature and stirred overnight. After this time, volatiles are evaporated off to recover the crude methionine methyl ester hydrochloride as a yellow-white solid. The crude product is suspended in dry dichloromethane (20 mL) and cool to 0 °C. Triethylamine (2.59 mL, 18.6 mmol, 3.70 equiv) is carefully added to the flask, followed by di-tert-butyl dicarbonate (1.98 mL, 9.30 mmol, 1.80 equiv). The resulting mixture is then allowed to warm to room temperature and stirred 7 h. After completion, reaction mixture is diluted with dichloromethane (50 mL), washed with water (2 x 50 mL) and separated. Organic layer is dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by flash chromatography using a mixture of ethyl acetate in hexanes (2:8). Recovering a sticky translucent oil (1.25 g, 95% yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.10 (br s, 1H, N-H), 4.41 (m, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.54 (m, 2H, CH₂), 2.16-2.09 (m, 1H, S-CH₂), 2.10 (s, 3H, S-CH₃), 1.96-1.89 (m, 1H, S-CH₂), 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 155.4, 80.2, 52.8, 52.5, 32.3, 30.1, 28.4, 15.6.

X-Ray Data of compound 87

Crystals suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow evaporation of a solution of **87** in CHCl₃:Hexanes (1:5).

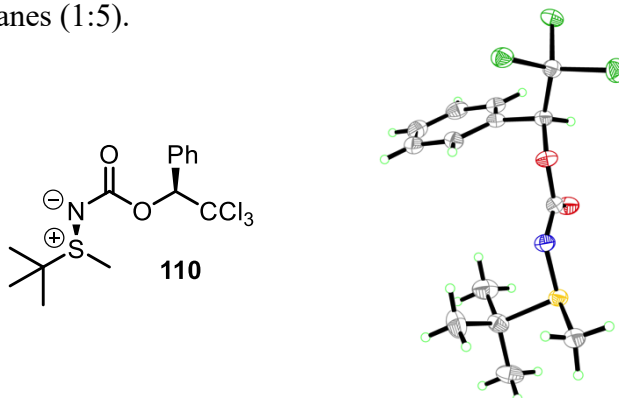


Crystal data and structure refinement for C₁₇ H₁₆ Cl₃ N O₂ S.

Identification code	HELE51
Empirical formula	C ₁₇ H ₁₆ Cl ₃ N O ₂ S
Formula weight	404.72
Temperature	100K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21
Unit cell dimensions	a = 5.8151(2) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 11.7269(4) Å $\beta = 100.502(2)^\circ$ c = 13.6684(5) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	916.48(6) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.467 g/cm ³
Absorption coefficient	5.676 mm ⁻¹
F(000)	416
Crystal size	0.20 x 0.16 x 0.03 mm
Theta range for data collection	3.288 to 70.438°
Index ranges	-6 ≤ h ≤ 7, -14 ≤ k ≤ 13, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	21821
Independent reflections	3272 [R _{int} = 0.075]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7533 and 0.4837
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3272 / 1 / 219
Goodness-of-fit on F ²	0.995
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0369, wR ₂ = 0.0934
R indices (all data)	R ₁ = 0.0384, wR ₂ = 0.0945
Absolute structure parameter	0.014(13)
Largest diff. peak and hole	0.341 and -0.313 e/Å ³

X-Ray Data of compound 110

Crystals suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow evaporation of a solution of **110** in CHCl₃:Hexanes (1:5).

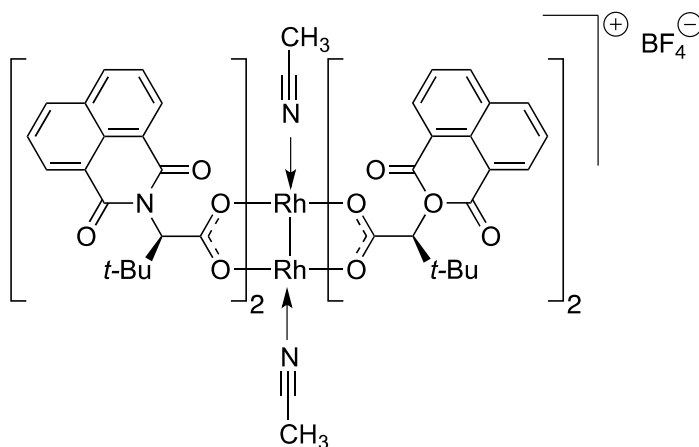


Crystal data and structure refinement for HELE53

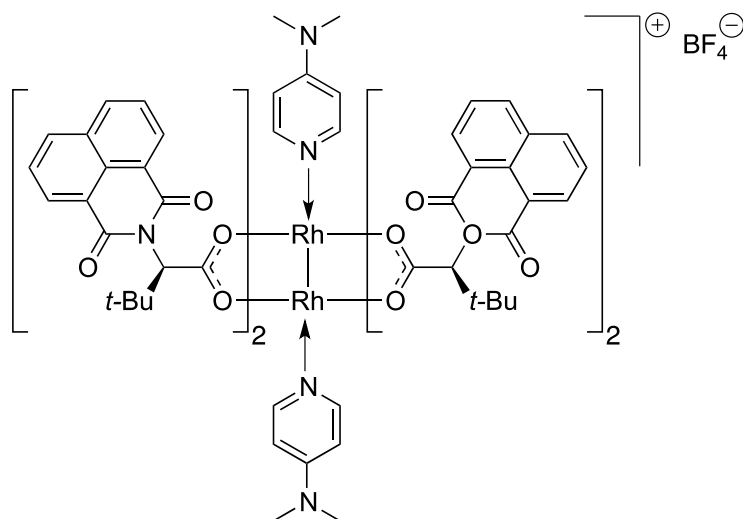
Identification code	HELE53
Empirical formula	C ₁₄ H ₁₈ NO ₂ SCl ₃
Formula weight	370.70
Temperature/K	150
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁
a/Å	10.7230 (4)
b/Å	6.0550 (2)
c/Å	13.7208 (5)
α/°	90
β/°	105.9270 (10)
γ/°	90
Volume/Å ³	856.66 (5)
Z	2
ρ _{calc} /mg/mm ³	1.437
m/mm ⁻¹	6.010
F(000)	384.0
Crystal size/mm ³	0.2 × 0.1 × 0.04
2θ range for data collection	6.7 to 140.524°
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -7 ≤ k ≤ 6, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	19044
Independent reflections	2881 [R(int) = 0.0522]
Data/restraints/parameters	2881/1/194
Goodness-of-fit on F ²	1.068
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0281, wR ₂ = 0.0717
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0283, wR ₂ = 0.0720
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.28/-0.21
Flack parameter	0.083 (9)

Experimental section of Chapter 4

Reagents : NOBF_4 was purchased from Alfa Aesar and stored at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ in a glovebox. It was rapidly weighed in the glovebox and immediately used. DMAP was purchased from Alfa Aesar and used as received. $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ complex used was prepared according to a literature procedure reported in the experimental section of chapter 2.



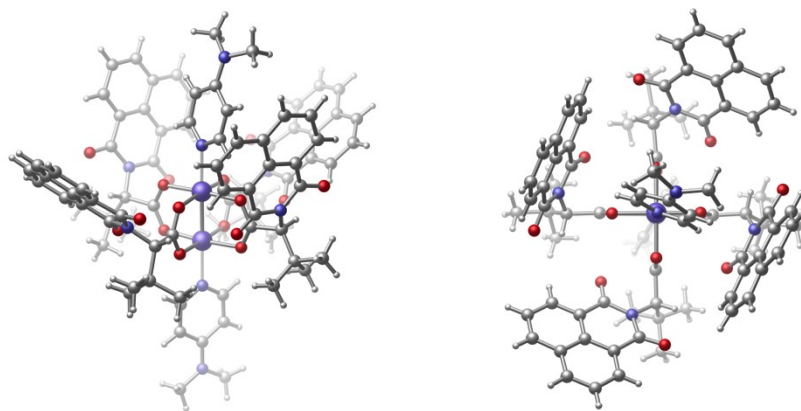
Bis-Acetonitrile Complex of Dirhodium Tetrakis[(S)-N-1,8-Naphthoyl-t-leucinate] tetrafluoroborate, $(\text{MeCN})_2\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4\text{BF}_4$ (145). A solution of NOBF_4 (2.0 mg, 0.017 mmol) in acetonitrile (1 mL) was slowly added by syringe to a solution of $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (24.8 mg, 0.017 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). The green solution turned purple and became heterogeneous during the addition. The resulting mixture was then stirred for 30 min at room temperature. Solvents were removed *in vacuo*, affording a pinky-purple powder that was dissolved in CH_2Cl_2 and filtered through cotton. The filtrate was concentrated to give a grey-brown powder dried under high vacuum (quantitative yield). **NMR silent.** **HRMS (ESI-TOF):** calcd. for $\text{C}_{74}\text{H}_{67}\text{N}_5\text{O}_{16}\text{Rh}_2 [\text{M}-\text{CH}_3\text{CN}]^+$: 1487.2687; found 1487.2669. **UV/Visible (CH_2Cl_2),** λ (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$): 520 (170).



Bis-Dimethylaminopyridine Complex of Dirhodium Tetrakis[(S)-N-1,8-Naphthaloyl-*t*-leucinate] tetrafluoroborate, (DMAP)₂•Rh₂[(S)-nttl]₄BF₄ (146). A solution of NOBF₄ (2.0 mg, 0.017 mmol) in acetonitrile (1 mL) was slowly added by syringe to a solution of Rh₂[(S)-nttl]₄ (24.8 mg, 0.017 mmol). The green solution turned purple and became heterogeneous during the addition. To the resulting mixture, was added 4-dimethylaminopyridine (4.18 mg, 0.034 mmol, 2 equiv.), The resulting brown-reddish mixture was then stirred for 30 min at room temperature. Solvents were removed *in vacuo*, affording a grey-green powder that was dried under high vacuum (quantitative yield). **NMR silent.** **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for C₈₆H₈₄N₈O₁₆Rh₂ [M]⁺: 1690.4110; found 1690.4073. **UV/Visible** (CH₂Cl₂), λ (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 587 (195).

X-Ray Data of (DMAP)₂•Rh₂[(*S*)-nttl]₄ (142)

Crystals suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow diffusion of hexane in a solution of CHCl₃ or toluene, affording red needles.



Crystal data and structure refinement for C₈₆ H₈₄ N₈ O₁₆ Rh₂.

Identification code	HELE56
Empirical formula	C ₈₆ H ₈₄ N ₈ O ₁₆ Rh ₂
Formula weight	1691.43
Temperature	100K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P212121
Unit cell dimensions	a = 17.4936(3) Å α = 90° b = 22.4947(3) Å β = 90° c = 23.0451(3) Å γ = 90°
Volume	9068.6(2) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.239 g/cm ³
Absorption coefficient	3.468 mm ⁻¹
F(000)	3496
Crystal size	0.08 x 0.05 x 0.03 mm
Theta range for data collection	2.745 to 71.753°
Index ranges	-20 ≤ h ≤ 21, -27 ≤ k ≤ 27, -27 ≤ l ≤ 25
Reflections collected	186829
Independent reflections	17632 [R _{int} = 0.045]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7535 and 0.6516
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	17632 / 46 / 1074
Goodness-of-fit on F ²	1.047
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0327, wR ₂ = 0.0896
R indices (all data)	R ₁ = 0.0354, wR ₂ = 0.0911
Absolute structure parameter	0.012(3)
Largest diff. peak and hole	0.496 and -0.429 e/Å ³

Cyclic Voltammetry Experiments

Cyclic voltammetry is performed using a SP50 BioLogic Science Instrument potentiostat. The experiments are performed at room temperature at a scan rate of 100 mV/s, using an analyte solution (1 mM) in a mixture of dichloromethane and ethyl acetate (1:9) with [*n*-Bu₄N][PF₆] as electrolyte (0.1 M). The samples are degassed with nitrogen 1 minute prior to each experiment. Ferrocene is added as an internal standard. The data are collected with EC-Lab software V10.18 and referenced to saturated calomel electrode (SCE).

Hammett Data for the Amination of *para*-Substituted Thioanisoles

General procedure for Determination of Substituents Effects for Amination of *para*-Substituted Thioanisoles. In a 4 mL scintillation vial with a magnetic stirring bar, the corresponding *para*-substituted *S*-phenyl-*S*-methyl thioether (0.160 mmol, 1.05 equiv) was dissolved in isopropyl acetate (2 mL) at room temperature. Rh₂[(*S*-nttl)₄] (5 mol %) was added, followed by an aqueous saturated potassium carbonate solution (28 μL, 0.23 mmol, 1.5 equiv). To this purple mixture, dimethylaminopyridine (DMAP) (1.3 mg, 7 mol %) and 1,1'-methylenebis(4-dimethylaminopyridinium) dichloride (bis(DMAP)CH₂Cl₂) (1.3 mg, 2.5 mol %) were successively added. Under vigorous stirring, (*S*)-1-phenyl-2,2,2-trichloroethyl-*N*-mesyloxycarbamate (54 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) was added. The heterogeneous reddish mixture was vigorously stirred at room temperature. Reaction was stopped at defined times by adding three drops of pyridine and quickly filtered over a pad of celite washing with EtOAc and concentrated *in vacuo*. Isolated yield was measured by purifying the crude residue by flash chromatography on silica gel using EtOAc in hexanes.

First order rate constants for the amination of various *para*-substituted thioanisoles were measured by fitting the monoexponential increase in product over 3-5 half lives to the monoexponential equation:

$$R = R_0 + R_f \times [1 - e^{(-k_X \times t)}]$$

were R is the yield, R_0 the initial value of the yield, R_f the final value of the yield, k_X the kinetic rate of the amination reaction (in min^{-1}) and t is time (in min). A Table lists values and parameters used to plot the data (see below).

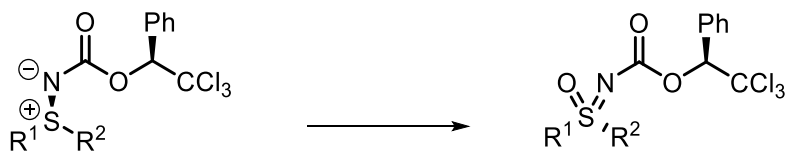
Table. Variation of $\log k_R$ with σ^+ scales for the amination of *para*-substituted *S*-phenyl-*S*-methyl thioethers

Substrate (<i>para</i> -substituent)	$k_R(k_X/k_H)$	$\log k_R$	σ^+
OMe	0.0562	-0.1076	-0.78
Me	0.0624	-0.0622	-0.31
F	0.0471	-0.1838	-0.07
Br	0.0606	-0.0751	0.15
Cl	0.0706	-0.0087	0.11
NO ₂	0.0267	-0.4312	1.23
CF ₃	0.0314	-0.3598	0.74

Experimental section of Chapter 5

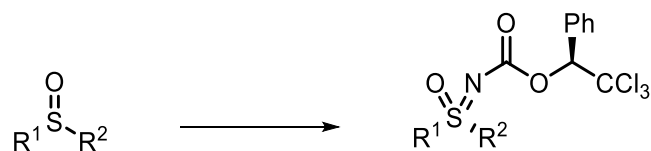
Reagents : Glacial acetic acid was purchased from VWR. $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (40-49% Ru) was purchased from Aldrich and stored in a dessicator. Zn dust and NaIO_4 were purchased from Alfa Aesar. All of these reagents were used without further purifications. The synthesis of (*S*)-1-phenyl-2,2,2-trichloroethyl-*N*-mesyloxycarbamate was reported in the experimental section of chapter 2.

General Procedure for the Oxidation of Chiral Phenyl-Troc protected Sulfilimines^{73,207}

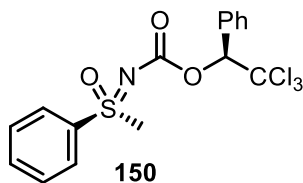


To a solution of chiral Ph-Troc protected sulfilimine (0.72 mmol, 1 equiv) in MeCN (4 mL) and CCl₄ (4 mL), was added ruthenium(III) chloride hydrate (RuCl₃•xH₂O, 40-49% Ru) (0.014 mmol, 2.0 mol %). The resulting brown mixture was stirred for 5 min, and then a solution of sodium periodate in water (4.8 mL, 0.15 M, 1.5 equiv) was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 1 h and monitored by TLC. When the reaction was finished (approx. 1 h), water (20 mL) was added. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic layers were successively washed with a saturated solution of Na₂S₂O₃ (2 x 20 mL) and NaCl (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, then filtered over a pad of celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a mixture of EtOAc in Hexanes to afford the desired pure sulfoximine.

General Procedure for the Amination of Sulfoxides with (*S*)-1-phenyl-2,2,2-trichloroethyl-*N*-mesyloxycarbamate (*S*)-43

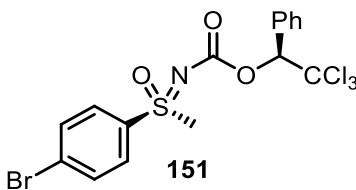


In a 25 mL round-bottom flask with a magnetic stirring bar, the sulfoxide (1.0 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in isopropyl acetate (10 mL) at room temperature. Rh₂[(*S*)-nttl]₄ (**46**) (3 mol %) was added, followed by an aqueous saturated potassium carbonate solution (0.19 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv). To this purple mixture, dimethylaminopyridine (DMAP) (**76**) (5.1 mg, 4.2 mol %) and 1,1'-methylenebis(4-dimethylaminopyridinium) dichloride bis(DMAP)CH₂Cl₂ (**82**) (4.9 mg, 1.5 mol %) were successively added. Under vigorous stirring, (*S*)-1-phenyl-2,2,2-trichloroethyl-*N*-mesyloxycarbamate (*S*)-43 (362 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv) was added. The heterogeneous reddish mixture was vigorously stirred during 1 h, at room temperature. After this time, the reaction mixture was filtered over a thin pad of celite washing with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude oily solid was then dissolved in dichloromethane and 4-vinylpyridine cross-linked polymer (~500 mg) was added to the flask to form an insoluble complex with the rhodium catalyst. The resulting mixture was stirred overnight. The heterogeneous mixture was filtered over a pad of celite, washing with EtOAc and concentrated under reduced pressure. The crude sulfoximine was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of EtOAc in hexanes.



(S)-S-Methyl-S-phenyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfoximine (150)

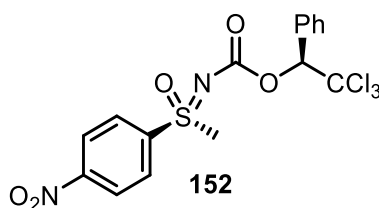
The title compound was prepared from chiral sulfilimine **72** (281 mg, 0.720 mmol, 1.00 equiv, >99:1 dr) according to the general oxidation procedure. The desired protected sulfoximine was obtained as a white solid (288 mg, 98%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 7:3, then 1:1) as a >99:1 diastereomeric mixture (determined by quantitative ^1H NMR evaluation based on ^1H signal at 6.21 ppm). R_f 0.20 (hexanes/EtOAc 7:3); **mp** 49-51 °C; $[\alpha]_D^{25} = -61.4$ ($c = 1.08$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 2H, ArH), 7.69-7.65 (m, 1H, ArH), 7.62 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 2H, ArH), 7.59-7.56 (m, 2H, ArH), 7.40-7.34 (m, 3H, ArH), 6.21 (s, 1H, Cl_3CCH), 3.30 (s, 3H, S- CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 138.3, 134.3, 133.4, 129.9 (2C), 129.6, 127.9, 127.6, 99.4, 84.6, 45.2; **IR** (neat) 3028, 2928, 1678, 1226, 1085, 856, 741, 697, 566, 498 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 405.98327; found: 405.98392.



(S)-S-Methyl-S-(3-bromophenyl)-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)

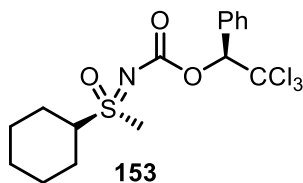
sulfoximine (151). The title compound was prepared from chiral sulfilimine **90** (235 mg, 0.500 mmol, 96:4 dr) according to the general oxidation procedure. The desired protected sulfoximine was obtained as a white solid (238 mg, 98%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 7:3, 1:1, then 100% EtOAc) as a 96:4 diastereomeric mixture (determined by quantitative ^1H NMR evaluation and based on ^1H signal at 6.48 ppm). R_f 0.45 (hexanes/EtOAc 1:1); **mp** 123-124.3 °C; $[\alpha]_D^{25} = -57.3$ ($c = 0.990$, CHCl_3). Major diastereomer: ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 8.02-8.01 (m, 1H, ArH), 7.60 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 2H, ArH), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.13-

7.04 (m, 6H, ArH), 6.62 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 6.48 (s, 1H, Cl₃CCH), 2.52 (s, 3H, S-CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 155.1, 139.9, 137.2, 133.0, 131.3, 130.3, 129.6, 129.5, 127.8, 126.0, 123.6, 99.1, 84.4, 44.8; IR (neat) 2930, 1686, 1233, 904, 725, 698, 568 501 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for C₁₆H₁₄^[79]BrCl₃NO₃S [M+H]⁺: 485.8910 ; found 485.8920.

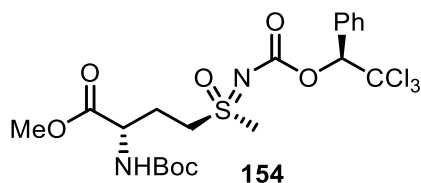


(S)-S-Methyl-S-4-nitrophenyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)

sulfoximine (152). The title compound was prepared from chiral sulfilimine **93** (77.1 mg, 0.180 mmol, 94:6 dr) according to the general oxidation procedure. The desired protected sulfoximine was obtained as a translucent syrup (73.5 mg, 92%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 7:3, then 1:1) as a 94:6 diastereomeric mixture (determined by quantitative ¹H NMR evaluation and based on ¹H signal at 6.49 ppm). *R_f* 0.46 (hexanes/EtOAc 1:1); [α]_D²⁵ = -53 (c = 1.02, CHCl₃). Major diastereomer: ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.60 (dd, $J = 7.8, 2.1$ Hz, 2H, ArH), 7.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.39 (d, $J = 8.9$, 2H, ArH), 7.09-7.02 (m, 3H, ArH), 6.49 (s, 1H, Cl₃CCH), 2.45 (s, 3H, S-CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 155.3, 151.1, 144.1, 133.0, 129.8, 129.7, 129.2, 127.9, 124.9, 99.1, 84.7, 44.6; IR (neat) 3104, 3032, 2955, 2928, 1714, 1682, 1530, 1233, 903, 852, 737, 700 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for C₁₆H₁₄Cl₃N₂O₅S [M+H]⁺: 452.9662; found 452.9656.

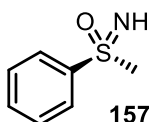


(S)-S-Methyl-S-cyclohexyl-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl) sulfoximine (153). The title compound was prepared from chiral sulfilimine **111** (79.2 mg, 0.200 mmol, 96:4 dr) according to the general oxidation procedure. The desired protected sulfoximine was obtained as a colorless syrup (78.4 mg, 95%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 7:3, then 1:1) as a 96:4 diastereomeric mixture (determined by quantitative ^1H NMR evaluation and based on ^1H signal at 3.12 ppm). R_f 0.21 (hexanes/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{25} = +19.4$ ($c = 1.04$, CHCl_3). Major diastereomer: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (dd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 2H, ArH), 7.40-7.34 (m, 3H, ArH), 6.27 (s, 1H, Cl_3CCH), 3.42 (m, 1H, CH), 3.12 (s, 3H, S- CH_3), 2.29 (d, $J = 12$ Hz, 1H, CH_2), 2.17 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH_2), 1.96-1.90 (m, 2H, CH_2), 1.74 (d, $J = 13$ Hz, 1H, CH_2), 1.53-1.42 (m, 2H, CH_2), 1.35-1.14 (m, 3H, CH_2); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 157.0, 133.6, 129.9, 129.6, 127.9, 99.8, 84.4, 62.4, 35.4, 26.1, 25.2 (2C), 25.1, 24.9; IR (neat) 2935, 2858, 1674, 1454, 1249, 1203, 860, 700; HRMS (ESI-TOF): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{NaNO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 434.0122; found 434.0132.



(S)-S-L-Tert-butoxycarbonyl methionine methyl ester-N-(((S)-2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfoximine (154). The title compound was prepared from chiral sulfilimine **113** (150 mg, 0.280 mmol, >99:1 dr) according to the general oxidation procedure. The desired protected sulfoximine was obtained as a white powder (150 mg, 97%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 7:3, then 1:1) as a >99:1 diastereomeric mixture (determined by quantitative ^1H NMR evaluation and based on ^1H signal at 3.24 ppm). R_f 0.43 (hexanes/EtOAc 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +54.6$ ($c = 0.920$, CHCl_3). Major diastereomer: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.4 Hz, 2H, ArH), 7.41-7.35 (m, 3H, ArH), 6.26 (s, 1H,

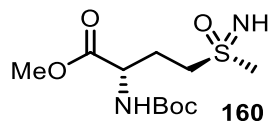
Cl₃CCH), 5.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, *N*-H), 4.45-4.31 (m, 1H, CH), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.60-3.54 (m, 1H, CH₂), 3.48-3.38 (m, 1H, CH₂), 3.23 (s, 3H, S-CH₃), 2.50-2.39 (m, 1H, S-CH₂), 2.22-2.07 (m, 1H, S-CH₂), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 156.9, 155.5, 133.5, 129.9, 129.7, 128.0, 99.6, 84.5, 80.9, 53.1, 52.0, 50.6, 39.8, 28.4, 26.1; IR (neat) 3365, 2977, 1705, 1676, 1498, 1243, 1160, 860, 746, 698, 615 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for C₂₀H₂₇Cl₃NaN₂O₇S [M+Na]⁺: 567.0497; found 567.0490.



(*S*)-*S*-Methyl-(*S*)-phenyl-sulfoximine (157).²⁶⁹ In a 25 mL round-bottom flask containing a magnetic stirring bar, Ph-Troc protected sulfoximine **150** (83 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv, >99:1 dr) was dissolved in glacial acetic acid (2 mL). To this solution, was added Zinc dust (134 mg, 2.05 mmol, 10.0 equiv). The resulting mixture was then stirred at room temperature for 8h. After completion, the reaction mixture was filtered over cotton to remove Zn residues, and washed with acetic acid. The filtrate was diluted with water (10 mL) and the pH of the solution was adjusted to 8-9 via addition of NaOH 1M. The resulting mixture was then extracted with dichloromethane (3 x 15 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. (*S*)-Methyl-(*S*)-phenyl-sulfoximine was obtained as a translucent oil (30 mg, 94%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 5:5, then 100% EtOAc). The enantiomeric ratio was determined to be >99:1 by SFC analysis using LUX-Amylose 2 column (15 cm, 35 °C, 10% MeOH at 150 bar, retention time: *t*_{minor} = 2.70 min, and *t*_{major} = 3.53 min). *R*_f 0.17 (100% EtOAc); [α]_D²⁰ = -21.0 (c = 0.582, methanol), lit. : [α]_D²⁰ = -20.0 (c = 1.11, methanol);²⁷⁰ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.98 (m, 2H, ArH), 7.62-7.58 (m, 1H, ArH), 7.55-7.51 (m, 2H, ArH), 3.08 (s, 3H, S-CH₃), 2.65 (br s, 1H, *N*-H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 142.6, 132.1, 128.3, 126.7, 45.3.

²⁶⁹ Gaillard, S.; Papamicaël, C.; Dupas, G.; Marsais, F.; Levacher, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8138-8147

²⁷⁰ Brandt, J.; Gais, H.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 909-912



(S)-S-L-Tert-butoxycarbonyl methionine methyl ester sulfoximine (160). In a 25 mL round-bottom flask containing a magnetic stirring bar, Ph-Troc protected sulfoximine **154** (415 mg, 0.760 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in glacial acetic acid (4 mL). To this solution, was added Zinc dust (497 mg, 7.60 mmol, 10.0 equiv). The resulting mixture was then stirred at room temperature for 14h. After completion, the reaction mixture was filtered over cotton to remove Zn residues, and washed with acetic acid. The filtrate was diluted with water (5 mL) and the pH of the solution was adjusted to 7-8 via addition of saturated aqueous NaHCO₃. The resulting mixture was then extracted with dichloromethane (3 x 20 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. (S)-S-l-tert-butoxycarbonyl methionine methyl ester sulfoximine was obtained as a translucent sticky oil (157 mg, 70%) after flash chromatography (100% EtOAc). **R_f** 0.11 (100% EtOAc); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.37-5.32 (m, 1H, *N*-H), 4.47-4.38 (m, 1H, CH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.25-3.10 (m, 2H, CH₂), 2.99 (s, 3H, S-CH₃), 2.68 (br s, 1H, *N*-H sulfoximine), 2.45-2.38 (m, 1H, S-CH₂), 2.21-2.13 (m, 1H, S-CH₂), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 155.5, 80.6, 53.5, 52.9, 43.4, 28.4, 26.6. **IR** (neat) 3302, 2977, 1740, 1701, 1522, 1366, 1209, 1162, 1047, 1012, 727 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF): calcd. for C₁₁H₂₃N₂O₅S [M+H]⁺: 295.1322; found 295.1325.

Experimental section of Chapter 6

Reagents : Most of thioethers used in the continuous-flow synthesis of sulfilimines were commercially available from Aldrich or TCI America, except L-Boc-methionine methyl ester,²⁵⁹ pent-1-ene methyl sulfide,²⁶⁴ and 4-thioanisoleboronic acid pinacol ester²⁷¹ which were prepared according to reported procedures. Sulfoxides were prepared according to reported procedures.^{272,273,274} Fe(acac)₃ was purchased from Aldrich and used without further purification. All other iron catalysts used were prepared according to a literature procedures.^{275,276}

Safety and storage : The synthesis of 2,2,2-trichloroethoxysulfonyl azide (TcesN₃) and (*R*)-2,2,2-Trichloro-1-phenylethyl carbonazidate (PhTrocN₃) were conducted in a well-ventilated hood, away from direct light. Both TcesN₃, PhTrocN₃ and NaN₃ were handled and transferred using glass pipettes or plastic spoons (contact with metal should be avoided).²⁷⁷ TcesN₃ and PhTrocN₃ were found to be stable for several months when stored neat at 4 °C. These compounds should be handled with great care due to their potential explosivity when exposed to heat and shocks.

²⁷¹ Marom, H.; Antonov, S.; Popowski, Y.; Gozin, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5240-5246

²⁷² For the synthesis of phenyl methyl sulfoxide, 4-fluorophenyl methyl sulfoxide and cyclohexyl methyl sulfoxide, see : Hendriks, C. M. M.; Lamers, P.; Engel, J.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3363-3368

²⁷³ For the synthesis of 3-phenylpropyl methyl sulfoxide, see : Cabbage, J. W.; Guo, Y.; McCulla, R. D.; Jenks, W. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8722-8736

²⁷⁴ For the synthesis of tetrahydrothiophene sulfoxide, see : Golchoubian, H.; Hosseinpoor, F. *Molecules* **2007**, *12*, 304-311

²⁷⁵ Fe(dibm)₃, see : Lo, J. C.; Gui, J.; Yabe, Y.; Pan, C. M.; Baran, P. S. *Nature* **2014**, *516*, 343-348

²⁷⁶ Fe(hfac)₃, see : Denmark, S. E.; Cresswell, A. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12593-12628

²⁷⁷ Kwok, S. W.; Fotsing, J. R.; Fraser, R. J.; Rodionov, V. O.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4217-4219

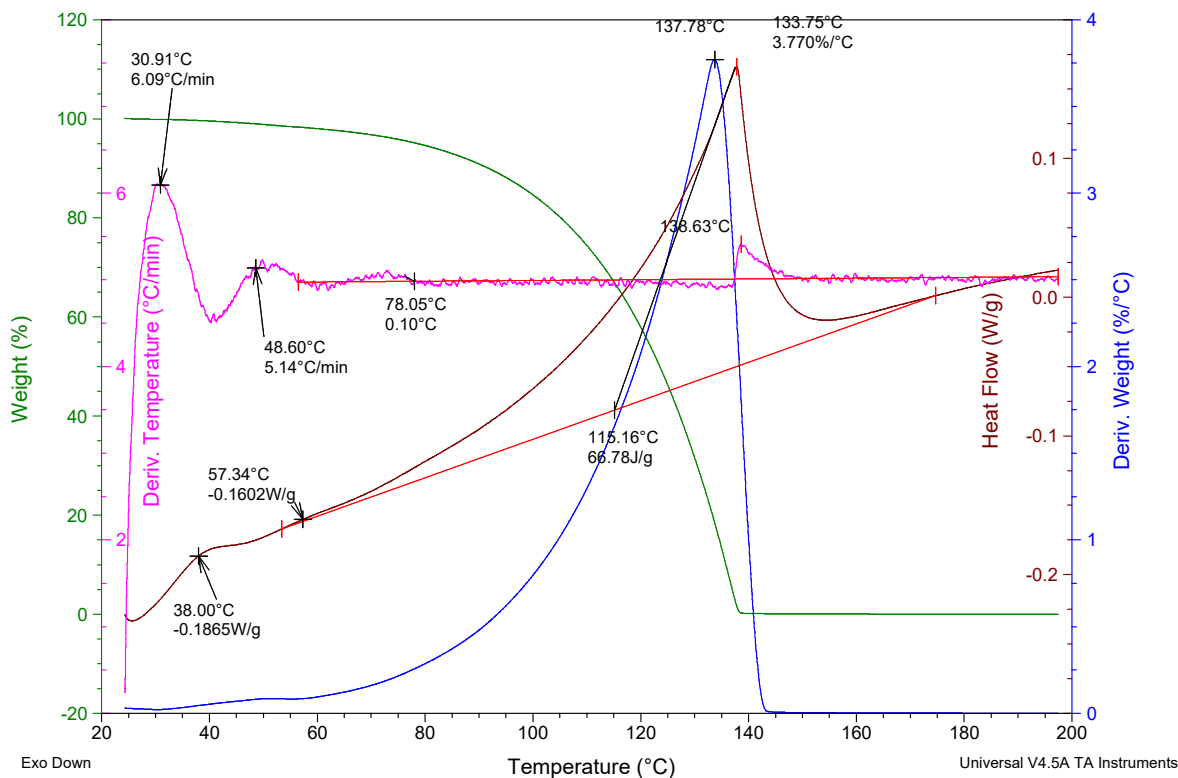
DSC-TGA Analysis of 2,2,2-Trichloroethoxysulfonyl Azide TcesN₃ (180)

Sample: DSCTGA-TcesN3-2
 Size: 5.9800 mg
 Method: Ramp

DSC-TGA

File: G:\DSCTGA\DSCTGA-TcesN3 2 plotsCorrd.txt

Run Date: 16-Sep-2015 16:06
 Instrument: SDT Q600 V20.9 Build 20



For TcesN₃ (180), DSC-TGA analysis revealed a significant and progressive loss of mass event, starting at 70 °C. This event was moderately endothermic and consistent with an evaporation phenomenon. An important, strongly endothermic event, occurred at 133 °C with an important loss of mass, consistent with a decomposition.

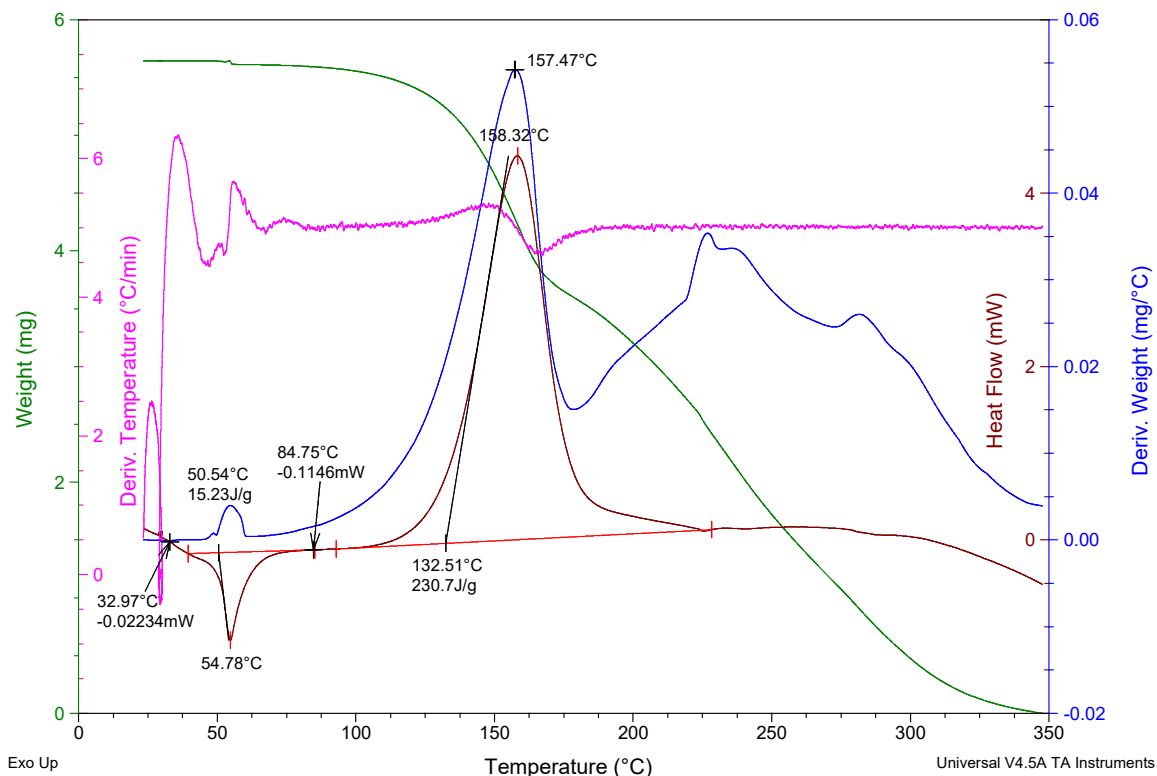
DSC-TGA Analysis of (*R*)-2,2,2-Trichloro-1-phenylethyl carbonazidate (*R*)-198

Sample: DSCTGA-PhTrocn3-test2
 Size: 7.0750 mg
 Method: test1

DSC-TGA

File: C:\...\\Henri\DSCTGA-PhTrocn3test2corr.txt

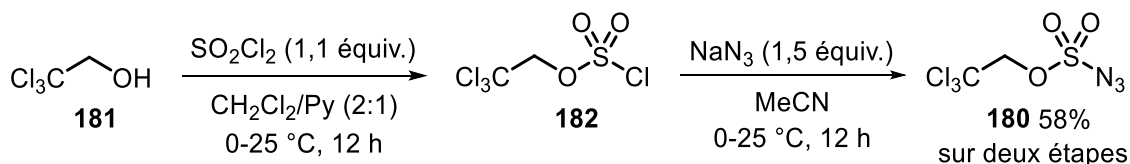
Run Date: 10-Heat Flow T4P (mW)-2027 13:11
 Instrument: SDT Q600 V20.9 Build 20



- Weight (mg)
- Derivate of weight (mg) with respect to temperature (° C)
- Heat flow (mW)
- Derivate of temperature (° C) with respect to time (min)

For PhTrocn₃ ((*R*)-198), DSC-TGA analysis displayed an endothermic event at 55 °C with no loss of mass and modification of temperature setpoint, consistent with a fusion. An important, strongly exothermic event occurred at 158 °C, with an important loss of mass and a significant modification of temperature setpoint, consistent with a decomposition.

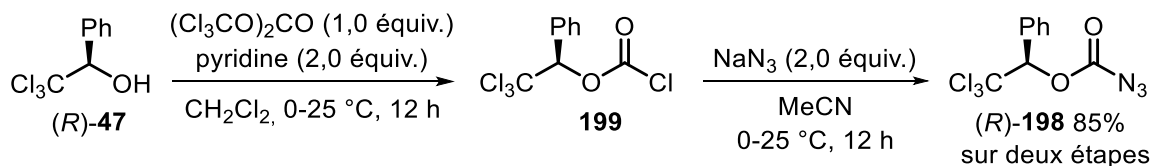
Preparation of 2,2,2-trichloroethoxysulfonyl azide TcesN₃ (**180**)²⁴⁹



2,2,2-Trichloroethanol (1.91 mL, 20.0 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL) and the mixture was cooled to 0 °C (ice/water bath). To the cooled solution, pyridine (10 mL) was added in one portion and the resulting solution was stirred at 0 °C during 15 min. A solution of sulfuryl chloride (1.78 mL, 22.0 mmol, 1.10 equiv) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added to the reaction mixture over a period of 20-30 min. After the addition, the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 12 hours (monitored by GC-MS). The solvent was removed by rotary evaporation (500 to 200 mbar, 40 °C). The crude residue was dissolved in CH₃CN (10 mL). The solution was stirred at 0 °C (ice/water bath) for 15 min. Sodium azide (1.95 g, 30.0 mmol, 1.50 equiv) was then added in one portion. The heterogeneous reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 12 hours (monitored by GC-MS). The solvent was removed by rotary evaporation (180 to 110 mbar, 40 °C). To the resulting residue was added water (50 mL) and the crude product was extracted with ethyl acetate EtOAc (3 x 50 mL) (**CAUTION – halogenated solvents should be avoided for the extraction**).²⁷⁸ The organic layer was washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure (170 to 110 mbar, 40 °C). The crude oily liquid was purified by flash column chromatography, using a mixture of Et₂O in Hexanes (5:95) as eluent. The presence of the purified product in fractions can be identified by the formation of droplets on the top of the tubes (they can also be identified by GC-MS). Fractions containing the product were collected and concentrated under reduced pressure to afford a colorless oily liquid (2.96 g, 58 %). It was then stored at 0-4 °C in the dark. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.79 (s, 2H, Cl₃CCH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 92.6, 80.8.

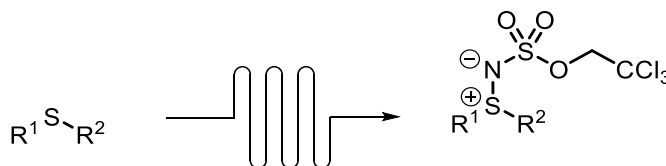
²⁷⁸ Conrow, R. E.; Dean, W. D. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 1285-1286

Preparation of (*R*)-2,2,2-Trichloro-1-phenylethyl carbonazidate (*R*)-198



(*R*)-1-Phenyl-2,2,2-trichloroethanol (*R*)-47 (800 mg, 3.50 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in CH₂Cl₂ (25 mL) and the mixture was cooled to 0 °C (ice/water bath). Pyridine (574 μL, 7.10 mmol, 2.00 equiv) was added dropwise and the resulting solution was stirred at 0 °C for 15 min. A solution of triphosgene (1.05 g, 3.50 mmol, 1.00 equiv) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added to the reaction mixture over a period of 20 min. After the addition, the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 12 hours (monitored by TLC: *R_f* alcohol 0.22 and *R_f* acyl chloride 0.53 in Et₂O/hexanes 1:9). The reaction mixture was quenched by addition of water (10 mL) and the resulting mixture was stirred 5-10 min at room temperature. The two layers were separated and the organic layer was washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. CH₂Cl₂ was removed by rotary evaporation (500 to 200 mbar, 40 °C). The crude residue was dissolved in CH₃CN (10 mL). The solution was cooled to 0 °C (ice/water bath) and stirred at this temperature during 15 min. Sodium azide (461 mg, 7.10 mmol, 2.00 equiv) was added in one portion to the reaction solution. The heterogeneous reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 12 hours (monitored by TLC). The solvent was removed by rotary evaporation. To the resulting residue was added water (50 mL) and the crude product was extracted with ethyl acetate EtOAc (3 x 50 mL) (**CAUTION – halogenated solvents should be avoided for the extraction**).²⁷⁸ The crude material was purified by flash column chromatography (Et₂O/hexanes 5:95, then 1:9), affording the pure carbonazidate as a white solid (888 mg, 85%). *R_f* 0.50 (Et₂O/hexanes 5:95); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.60 (m, 2H, ArH), 7.48-7.39 (m, 3H, ArH), 6.27 (s, 1H, Cl₃CCH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 156.3, 131.9, 130.4, 129.7, 128.3, 98.4, 86.2; IR (neat) 2970, 2200, 2172, 2140, 1736, 1229, 1186, 994, 748, 695 cm⁻¹; [α]_D²⁵ = -60 (c = 0.520, CHCl₃). mp 55 °C; HMRS (ESI⁺) calcd. for C₉H₆[³⁵Cl]₃N₃O₂Ag [M+Ag]⁺: 399.85710; found: 399.85727.

General Procedure A for the Continuous-Flow Amination of Thioethers with 2,2,2-trichloroethoxysulfonyl azide TcesN₃ (180**)**



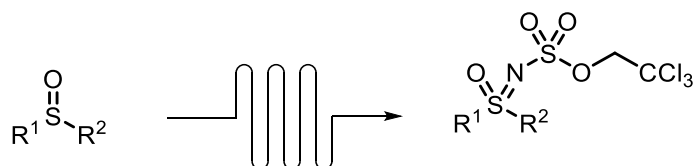
Preparation:

Thioether (0.17 mmol, 1.00 equiv), iron(III) acetylacetonate (**172**) (6.0 mg, 10 mol %) and 2,2,2-trichloroethoxysulfonyl azide (**180**) (40 μ L, 0.25 mmol, 1.50 equiv) were placed in a 2 mL graduated flask. The volume was completed to 2 mL with dichloromethane.

Reaction:

The resulting orange solution was loaded using a syringe in a 2 mL sample loop connected to an injection loop. The reaction mixture was then injected into the photoreactor for the reported residence time (flow rate is 0.75 mL/min for residence time of 50 min and 0.42 mL/min for residence time of 90 min). The flow reaction was conducted in the homemade capillary photoreactor with a Syrris Asia pumping module, at 2.5 bar. Three 12.5 mL capillary cylinders reactors were connected in a row, each with a black-light blue UVA bulb (8W) in the center. Mild heating (<40 °C) of the tubing was observed after a long period of time. After eluting through the photoreactor, the orange mixture was collected and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc in Hexanes.

General Procedure B for the Continuous-Flow Amination of Sulfoxides with 2,2,2-trichloroethoxysulfonyl azide TcesN₃ (180**)**



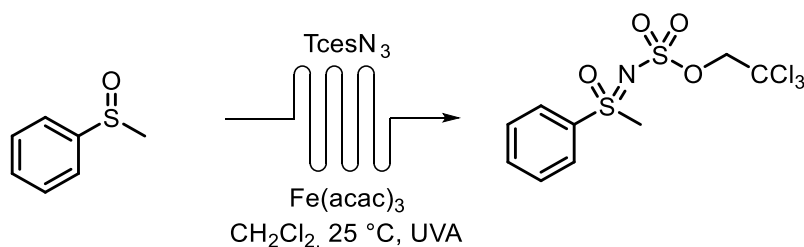
Preparation:

Sulfoxide (0.17 mmol, 1.00 equiv), iron(III) acetylacetonate (**172**) (6.0 mg, 10 mol %) and 2,2,2-trichloroethoxysulfonyl azide (**180**) (40 μ L, 0.25 mmol, 1.50 equiv) were placed in a 2 mL graduated flask. The volume was completed to 2 mL with dichloromethane.

Reaction:

The resulting orange solution was loaded using a syringe in a 2 mL sample loop connected to an injection loop. The reaction mixture was then injected into the photoreactor for the reported residence time (flow rate is 0.75 mL/min for residence time of 50 min and 0.42 mL/min for residence time of 90 min). The flow reaction was conducted in the homemade capillary photoreactor with a Syrris Asia pumping module, at 2.5 bar. Three 12.5 mL capillary cylinders reactors were connected in a row, each with a black-light blue UVA lightbulb (8W) in the center. Mild heating (<40 °C) of the tubing was observed after a long period of time. After eluting through the photoreactor, the orange mixture was collected and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc in Hexanes.

Gram-Scale Procedure for the Continuous-Flow Amination of Phenyl Methyl Sulfoxide with TcesN₃ (**180**)



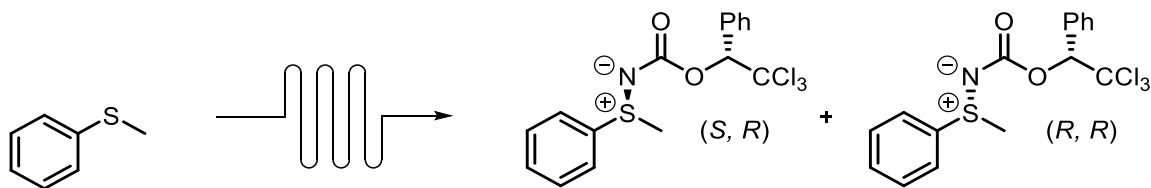
Preparation:

Phenyl methyl sulfoxide (**155**) (421 mg, 3 mmol, 1 equiv), iron(III) acetylacetonate (**172**) (106 mg, 10 mol %) and 2,2,2-trichloroethoxysulfonyl azide (**180**) (1.15 g, 4.5 mmol, 1.5 equiv) were dissolved in 30 mL of dichloromethane.

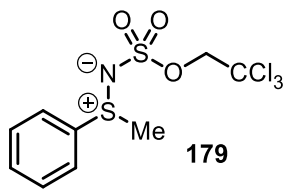
Reaction:

The resulting orange solution was then loaded by syringe in a 30 mL sample loop connected to an injection loop. The reaction mixture was then injected into the photoreactor for a residence time of 90 min (flow rate is 0.42 mL/min). The flow reaction was conducted in the homemade capillary photoreactor with a Syrris Asia pumping module, at 8 bar. Three 12.5 mL capillary cylinders reactors were connected in a row, each with a black-light blue UVA lightbulb (8W) in the center. After eluting through the photoreactor, the orange mixture was collected and concentrated under reduced pressure. The crude orange residue was then purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc in Hexanes (3:7, then 1:1), affording the desired protected sulfoximine (**200**) as an off-white solid (1.01 g, 91% yield). The productivity of the reaction was determined to be 2.27 mmol/hour (830 mg/hour).

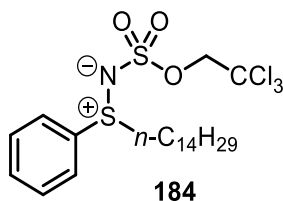
Continuous-Flow Amination of Thioanisole with PhTrocN₃ (*R*)-198



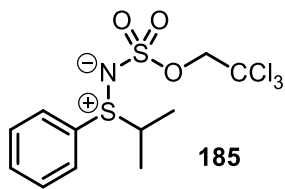
(±)-*S*-Methyl-*S*-phenyl-*N*-((2,2,2-trichloro-1-phenylethoxy)carbonyl)sulfilimine (**72**). The title compound was prepared from thioanisole (21 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure A, using PhTrocN₃ (*R*)-198 (77 mg, 0.25 mmol, 1.5 equiv) and 20 mol % of iron(III) acetylacetonate (12 mg), with a residence time of 90 min. The desired protected sulfilimine was obtained as a colorless oil (57 mg, 86%) as a (50:50) diastereomeric mixture, after flash chromatography (EtOAc/hexanes 1:1, then 100 % EtOAc). *R_f* 0.21 (hexanes/EtOAc 1:1); Diastereomer 1: ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.76-7.69 (m, 2H, ArH), 7.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.12-7.04 (m, 3H, ArH), 6.90-6.80 (m, 4H, ArH, Cl₃CCH), 1.95 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.1, 136.2, 134.3, 132.6, 130.1, 130.0, 129.3, 127.7, 126.3, 100.3, 84.4, 35.9; Diastereomer 2: ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.76-7.69 (m, 2H, ArH), 7.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.12-7.04 (m, 3H, ArH), 6.90-6.80 (m, 4H, ArH, Cl₃CCH), 1.89 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.1, 136.0, 134.3, 132.6, 130.0, 130.0, 129.3, 127.7, 126.2, 100.3, 84.4, 35.9.



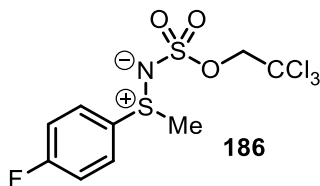
S-Methyl-S-phenyl-N-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfilimine (179). The title compound was prepared from thioanisole (21 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure A, with a residence time of 50 min. The desired protected sulfilimine was obtained as an off white solid (56 mg, 94%) after flash chromatography (EtOAc/hexanes 1:1, then 100% EtOAc). R_f 0.43 (EtOAc/hexanes 1:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 2H, ArH), 7.65-7.58 (m, 3H, ArH), 4.56 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, CH_2), 4.48 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, CH_2), 3.00 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 134.8, 133.4, 130.5, 126.4, 94.3, 77.9, 38.6; **IR** (neat) 3021, 2940, 1445, 1332, 1153, 1034, 995, 951, 839, 715 cm^{-1} ; **mp** 77-79 $^\circ\text{C}$; **HRMS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{11}[\text{}^{35}\text{Cl}]_3\text{NO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 349.92404; found: 349.92470.



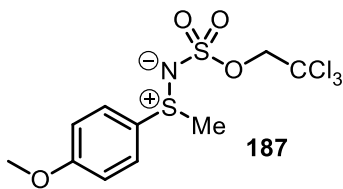
S-Tetradecyl-S-phenyl-N-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfilimine (184). The title compound was prepared from methyl tetradecyl phenyl sulfide (52 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure A, with a residence time of 90 min. The desired protected sulfilimine was obtained as a pale yellow oil (63 mg, 70%) after flash chromatography (EtOAc/hexanes 2:8, then 1:1). R_f 0.28 (EtOAc/hexanes 2:8); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 2H, ArH), 7.64-7.57 (m, 3H, ArH), 4.56 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 4.48 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 3.26-3.20 (m, 1H, S- CH_2), 3.07-3.01 (m, 1H, S- CH_2), 1.83-1.68 (m, 2H, $\beta\text{-CH}_2$), 1.49-1.35 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 22H, AlkH), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, Alk CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 133.6, 133.3, 130.3, 126.9, 94.4, 77.8, 53.9, 32.0, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.1, 28.3, 23.1, 22.8, 14.2; **IR** (neat) 2923, 2853, 1445, 1336, 1157, 981, 842, 723 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}[\text{}^{35}\text{Cl}]_3\text{NO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 532.12750; found: 532.12808.



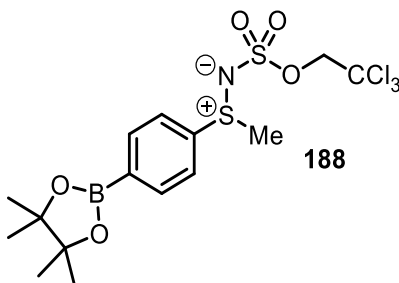
S-Isopropyl-S-phenyl-N-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfilimine (185). The title compound was prepared from phenyl isopropyl sulfide (26 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure A, with 20 mol % of iron(III) acetylacetonate (12 mg) and a residence time of 90 min. The desired protected sulfilimine was obtained as a white solid (54 mg, 84%) after flash chromatography (EtOAc/hexanes 3:7 then 1:1). R_f 0.16 (EtOAc/hexanes 3:7); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (dd, $J = 8, 1.2$ Hz, 2H, ArH), 7.65-7.56 (m, 3H, ArH), 4.57 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 4.49 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 3.34 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 133.2, 131.3, 130.0, 127.6, 94.3, 77.8, 55.0, 16.6, 15.7; **IR** (neat) 3062, 2972, 2934, 1649, 1241, 1089, 1073, 820, 747, 700 cm^{-1} ; **mp** 83 °C; **HMRS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 418.01966; found: 418.02009.



S-Methyl-S-4-fluorophenyl-N-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfilimine (186). The title compound was prepared from 4-fluorothioanisole (24 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure A, with a residence time of 90 min. The desired protected sulfilimine was obtained as a yellowish solid (61 mg, 97%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1, then 100% EtOAc). R_f 0.32 (hexanes/EtOAc 1:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (dd, $J = 8.9, 5.0$ Hz, 2H, ArH), 7.30-7.27 (m, 2H, ArH), 4.56 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 4.59 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 3.00 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 134.8, 133.5, 130.5, 126.4, 94.3, 77.9, 38.6; **IR** (neat) 3070, 2927, 2934, 1589, 1493, 1334, 1153, 1035, 837, 773, 724 cm^{-1} ; **mp** 110 °C; **HMRS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{10}^{[35]}\text{Cl}_3\text{FNO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 367.91462; found: 367.91588.

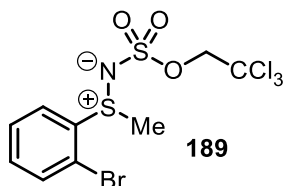


S-Methyl-S-4-methoxyphenyl-N-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfilimine (187). The title compound was prepared from 4-methoxythioanisole (26 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure A, with 20 mol % of iron(III) acetylacetonate (12 mg) and a residence time of 90 min. The desired protected sulfilimine was obtained as a yellowish solid (64 mg, 98%) after flash chromatography (EtOAc/hexanes 1:1). R_f 0.26 (EtOAc/hexanes 1:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, ArH), 4.53 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 4.44 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 2.97 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 163.8, 128.8, 125.1, 115.9, 94.4, 77.9, 55.9, 38.5; **IR** (neat) 3017, 2843, 1591, 1496, 1257, 1153, 997, 950, 831, 769, 719 cm^{-1} ; **mp** 113 $^\circ\text{C}$; **HMRS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}^{[35]}\text{Cl}_3\text{NO}_4\text{S}_2[\text{M}+\text{H}]^+$: 379.93461; found: 379.93517.

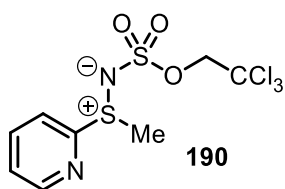


S-Methyl-S-4-phenylboronic acid pinacol ester-N-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfilimine (188). The title compound was prepared from 4-thioanisole boronic acid pinacol ester (42 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure A, with 20 mol % of iron(III) acetylacetonate (12 mg) and a residence time of 90 min. The desired protected sulfilimine was obtained as a white solid (69 mg, 86%) after flash chromatography (EtOAc/hexanes 1:1). R_f 0.30 (EtOAc/hexanes 1:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 4.57 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 4.50 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 2.98 (s, 3H, CH_3), 1.34 (s, 12H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 137.3, 136.5, 134.9, 125.3, 94.4, 84.7, 78.0, 38.8, 25.0; **IR** (neat) 2979, 2938, 1597, 1358, 1330, 1158, 1142,

1000, 954, 846, 773, 726 cm^{-1} ; **mp** 112-115 $^{\circ}\text{C}$; **HMRS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}^{[111]}\text{B}^{[35]}\text{Cl}_3\text{NO}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 476.00925; found: 476.01070.

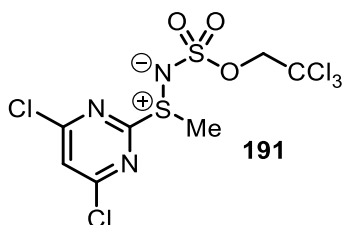


S-Methyl-S-2-bromophenyl-N-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfilimine (189). The title compound was prepared from 2-bromothioanisole (34 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure A, with 20 mol % of iron(III) acetylacetonate (12 mg) and a residence time of 90 min. The desired protected sulfilimine was obtained as a off-white solid (71 mg, 98%) after flash chromatography (EtOAc/hexanes 3:7, then 1:1). **R_f** 0.19 EtOAc/hexanes (3:7); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.68-7.63 (m, 2H, ArH), 7.52-7.48 (m, 2H, ArH), 4.62 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 4.57 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 3.03 (s, 3H, CH_3); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 135.4, 134.3, 133.9, 129.6, 128.0, 120.5, 94.4, 77.9, 38.0; **IR** (neat) 3018, 2926, 1448, 1340, 1159, 1000, 954, 846, 775, 726 cm^{-1} ; **mp** 94-95 $^{\circ}\text{C}$; **HMRS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_9\text{H}_9^{[79]}\text{Br}^{[35]}\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 427.83456; found: 427.83606.



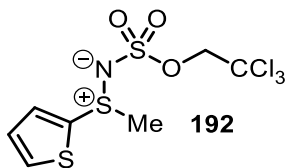
S-Methyl-S-2-pyridinyl-N-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfilimine (190). The title compound was prepared from methyl 2-pyridinyl sulfide (21 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure A, with a residence time of 90 min. The desired protected sulfilimine was obtained as a translucent oil (45 mg, 75%) after flash chromatography (EtOAc/hexanes 1:1). **R_f** 0.30 (EtOAc/hexanes 1:1); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (ddd, $J = 4.7, 1.84, 0.9$ Hz, 1H, HetArH), 8.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, HetArH), 8.01-7.98 (m, 1H, HetArH), 7.52 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H, HetArH), 4.65 (s, 2H, Cl_3CCH_2), 3.15 (s, 3H, CH_3); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ

155.6, 150.5, 139.2, 126.3, 122.3, 94.4, 78.0, 35.2; **IR** (neat) 3022, 2940, 1578, 1450, 1334, 1157, 1000, 954, 843, 769, 720 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{10}^{[35]}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 350.91929; found: 350.92033.



***S*-Methyl-*S*-2,6-dichloropyrimidine-*N*-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfilimine (191).**

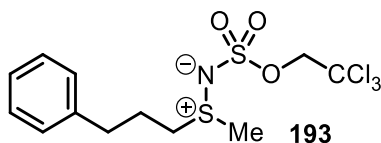
The title compound was prepared from 2,6-dichloropyrimidine methyl sulfide (33 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure A, with 20 mol % of iron(III) acetylacetonate (12 mg) and a residence time of 90 min. After a first run, crude mixture was concentrated under reduced pressure and the general procedure A was repeated. After two cycles, the desired protected sulfilimine was obtained as a translucent oil (40 mg, 56%) after flash chromatography (EtOAc/hexanes 1:1, then 100 % EtOAc). **R_f** 0.37 (EtOAc/hexanes 1:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H, HetArH), 4.91 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 4.73 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2) 3.34 (s, 3H, CH_3); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 164.2, 123.6, 94.3, 78.5, 33.8, 29.8; **IR** (neat) 3100, 2924, 1537, 1513, 1342, 1277, 1159, 1001, 850, 821 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_7\text{H}_6^{[35]}\text{Cl}_5\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 419.83660; found: 419.83508.



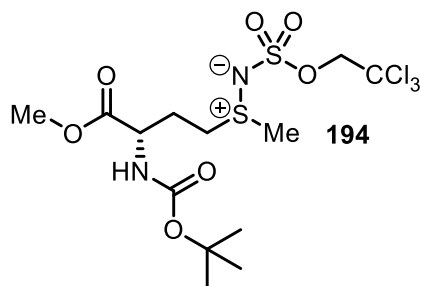
***S*-Methyl-*S*-thiophene-*N*-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfilimine (192).**

The title compound was prepared from methyl 2-(methylsulfanyl)thiophene (22 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure A, with 20 mol % of iron(III) acetylacetonate (12 mg) and a residence time of 90 min. The desired protected sulfilimine was obtained as a dark oil (43 mg, 71%) after flash chromatography (EtOAc/hexanes 2:8, then 3:7). **R_f** 0.10 (EtOAc/hexanes 2:8);

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dd, $J = 5.1, 1.3$ Hz, 1H, HetArH), 7.71 (dd, $J = 3.9, 1.3$ Hz, 1H, HetArH), 7.17 (dd, $J = 5.1, 3.9$ Hz, 1H, HetArH), 4.53 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 4.43 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 3.17 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 134.7, 134.6, 134.2, 128.2, 94.2, 78.0, 39.5; **IR** (neat) 3096, 2926, 1335, 1158, 1000, 952, 848, 771, 722 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_7\text{H}_9^{[35]}\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{S}_3[\text{M}+\text{H}]^+$: 355.88046; found: 355.88103.

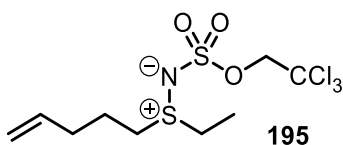


***S*-Methyl-*S*-3-Phenylpropyl-*N*-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfilimine (193).** The title compound was prepared from 3-phenylpropyl methyl sulfide (28 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure A, with a residence time of 50 min. The desired protected sulfilimine was obtained as a colorless oil (57 mg, 86%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1). **R_f** 0.31 (hexanes/EtOAc 1:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.29 (m, 2H, ArH), 7.24-7.21 (m, 1H, ArH), 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 4.59 (s, 2H, Cl_3CCH_2), 3.12-3.07 (m, 1H, ArCH₂), 2.91-2.86 (m, 1H, ArCH₂), 2.81 (sex, $J = 7.4$ Hz, 2H, S-CH₂), 2.76 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 139.3, 128.9, 128.5, 126.9, 94.5, 77.9, 49.6, 34.0, 33.5, 24.5; **IR** (neat) 3026, 2924, 2857, 1329, 1157, 996, 957, 843, 769, 724 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}^{[35]}\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{S}_2[\text{M}+\text{H}]^+$: 391.97099; found: 391.97213.

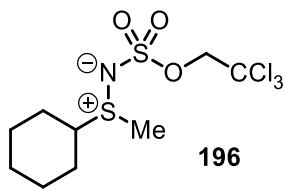


***S*-*L*-*tert*-Butoxycarbonyl methionine methyl ester-*N*-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfilimine (194).** The title compound was prepared from L-Boc-methionine methyl ester (45 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure A, with a residence time of 50 min. The

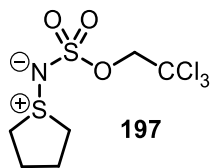
desired protected sulfilimine was obtained as a colorless oil (69 mg, 83%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1 then 100% EtOAc) as a (50:50) diastereomeric mixture. **R_f** 0.23 (hexanes/EtOAc 1:1); Diastereomer 1: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, *N-H*), 4.58 (s, 2H, Cl₃CCH₂), 4.45-4.34 (m, 1H, CH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.18-3.24 (m, 1H, CH₂), 3.14-3.05 (m, 1H, CH₂), 2.83 (s, 3H, CH₃), 2.50-2.41 (m, 1H, S-CH₂), 2.22-2.07 (m, 1H, S-CH₂), 1.42 (s, 9H, (CH₃)₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 156.0, 94.5, 80.8, 77.9, 53.1, 52.7, 47.5, 33.7, 28.4, 27.5; Diastereomer 2: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, *N-H*), 4.58 (s, 2H, Cl₃CCH₂), 4.45-4.34 (m, 1H, CH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.18-3.24 (m, 1H, CH₂), 3.14-3.05 (m, 1H, CH₂), 2.81 (s, 3H, CH₃), 2.50-2.41 (m, 1H, S-CH₂), 2.22-2.07 (m, 1H, S-CH₂), 1.41 (s, 9H, (CH₃)₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 155.8, 94.5, 80.8, 77.8, 53.0, 51.9, 47.0, 33.6, 28.3, 26.5; **IR** (neat) 3366, 2979, 2933, 1704, 1510, 1320, 1155, 998, 957, 844, 752, 723 cm⁻¹; **HMRS** (ESI+) calcd. for C₁₃H₂₃[³⁵Cl]₃N₂NaO₇S₂ [M+Na]⁺: 510.99045; found: 510.99135.



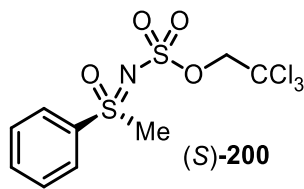
S-Ethyl-S-pent-1-ene-N-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfilimine (195). The title compound was prepared from pent-1-ene methyl sulfide (22 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure A, with a residence time of 90 min. The desired protected sulfilimine was obtained as a translucent oil (44 mg, 73%) after flash chromatography (EtOAc/hexanes 1:1, then 100 % EtOAc). **R_f** 0.25 (EtOAc/hexanes 1:1); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.77-5.70 (m, 1H, CH₂=CH), 5.10-5.05 (m, 2H, CH₂=CH₂), 4.60 (s, 2H, Cl₃CCH₂), 3.06-2.97 (m, 3H, AlkH), 2.91-2.86 (m, 1H, AlkH), 2.24 (sept, *J* = 7.2 Hz, 2H, S-CH₂), 1.98 (q, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 135.9, 117.2, 94.6, 77.8, 47.0, 42.6, 32.1, 22.0, 7.8; **IR** (neat) 2979, 2940, 1317, 1155, 984, 842, 723 cm⁻¹; **HMRS** (ESI+) calcd. for C₉H₁₇[³⁵Cl]₃NO₃S₂ [M+H]⁺: 355.97099; found: 355.96977.



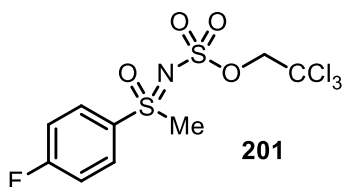
S-Methyl-S-cyclohexyl-N-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfilimine (196). The title compound was prepared from cyclohexyl methyl sulfide (22 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure A, with a residence time of 50 min. The desired protected sulfilimine was obtained as an off-white solid (60 mg, 99%) after flash chromatography (hexanes/EtOAc 1:1). **R_f** 0.38 (hexanes/EtOAc 1:1); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 4.57 (s, 2H, Cl₃CCH₂), 3.01 (tt, *J* = 3.6 Hz, 1H, CH), 2.73 (s, 3H, CH₃), 2.24-2.19 (m, 1H, AlkH), 2.06-2.00 (m, 1H, AlkH), 1.96-1.87 (m, 2H, AlkH), 1.73-1.69 (m, 1H, AlkH), 1.62-1.49 (m, 2H, AlkH), 1.43-1.23 (m, 3H, AlkH); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 94.6, 77.8, 59.1, 30.0, 26.6, 25.8, 25.2, 25.1, 25.0; **IR** (neat) 2935, 2858, 1327, 1153, 994, 953, 840, 772, 720 cm⁻¹; **mp** 165 °C; **HMRS** (ESI+) calcd. for C₉H₁₇[³⁵]Cl₃NO₃S₂ [M+H]⁺: 355.97099; found: 355.97162.



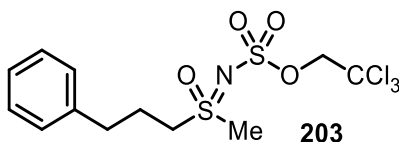
Tetrahydrothiophene-N-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfilimine (197). The title compound was prepared from tetrahydrothiophene (15 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure A, with a residence time of 50 min. The desired protected sulfilimine was obtained as a white solid (53 mg, 99%) after flash chromatography (EtOAc/hexanes 1:1, then 100%). **R_f** 0.37 (EtOAc/hexanes 1:1); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 4.57 (s, 2H, Cl₃CCH₂), 3.30-3.27 (m, 4H, CH₂), 2.57-2.48 (m, 2H, S-CH₂), 2.18-2.10 (m, 2H, S-CH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 94.7, 77.9, 51.2, 26.8; **IR** (neat) 2985, 2947, 1649, 1318, 1155, 1025, 983, 848, 767, 715 cm⁻¹; **mp** 158-160 °C; **HMRS** (ESI+) calcd. for C₆H₁₁[³⁵]Cl₃NO₃S₂ [M+H]⁺: 313.92404; found: 313.92421.



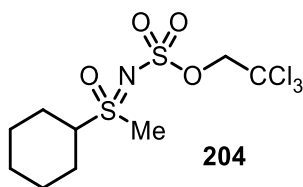
(S)-S-Methyl-S-phenyl-N-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfoximine (200). The title compound was prepared from (*R*)-methyl phenyl sulfoxide²⁰⁸ (24 mg, 0.17 mmol, 95:5 er) according to the general procedure B, with a residence time of 90 min. The desired protected chiral sulfoximine was obtained as a translucent oil (54 mg, 87%) after flash chromatography (EtOAc/hexanes 3:7, then 1:1). The enantiomeric ratio was determined to be 95:5 by HPLC analysis using Chiracel AD-H column (10% *i*-PrOH in hexanes, retention time: $t_{\text{major}} = 27.03$ min, and $t_{\text{minor}} = 33.16$ min); R_f 0.19 (EtOAc/hexanes 3:7); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.79-7.75 (m, 1H, ArH), 7.70-7.65 (m, 2H, ArH), 4.71 (s, 2H, Cl_3CCH_2), 3.47 (s, 3H, S- CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 137.0, 135.2, 130.2, 127.6, 93.6, 78.6, 45.8; **IR** (neat) 3024, 2931, 1448, 1356, 1240, 1165, 1103, 1073, 1008, 849, 719 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -34.7$ ($c = 0.370$, CHCl_3). **mp** 69-70 $^{\circ}\text{C}$; **HRMS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{11}[^{35}\text{Cl}]_3\text{NO}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 365.91896; found: 365.92016.



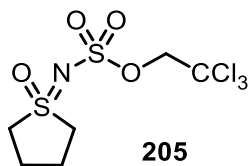
S-Methyl-S-4-fluorophenyl-N-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfoximine (201). The title compound was prepared from 4-fluorophenyl sulfoxide (27 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure B, with iron(III) acetylacetonate (12 mg, 20 mol %) and a residence time of 90 min. The desired protected sulfoximine was obtained as a translucent oil (62 mg, 95%) after flash chromatography (EtOAc/hexanes 3:7, then 1:1). R_f 0.30 (EtOAc/hexanes 3:7); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 2H, ArH), 7.36-7.33 (m, 2H, ArH), 4.70 (s, 2H, Cl_3CCH_2), 3.47 (s, 3H, S- CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 166.7 (d, $J = 258.4$ Hz), 132.8 (d, $J = 3.6$ Hz), 130.8 (d, $J = 9.9$ Hz), 117.7 (d, $J = 23.2$ Hz), 93.6, 78.7, 46.1; **IR** (neat) 3105, 3024, 2930, 1589, 1493, 1358, 1238, 1169, 1105, 1077, 1008, 844, 765 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{10}[^{35}\text{Cl}]_3\text{FNO}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 383.90954; found: 383.91129.



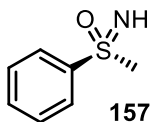
S-Methyl-S-3-Phenylpropyl-N-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfoximine (203). The title compound was prepared from 3-phenylpropyl methyl sulfoxide (31 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure B. The desired protected sulfoximine was obtained as a colorless oil (67 mg, 96%) after flash chromatography (EtOAc/hexanes 3:7, then 1:1). R_f 0.26 (EtOAc/hexanes 3:7); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.31 (m, 2H, ArH), 7.27-7.24 (m, 1H, ArH), 7.20-7.17 (m, 2H, ArH), 4.69 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 4.66 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 3.45-3.32 (m, 2H, S- CH_2), 3.31 (s, 3H, S- CH_3), 2.84-2.81 (m, 2H, Ar CH_2), 2.31-2.21 (m, 2H, CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 139.0, 129.0, 128.5, 127.0, 93.6, 78.6, 55.0, 40.7, 33.8, 23.9; **IR** (neat) 3026, 2931, 1349, 1163, 1077, 1007, 848, 745, 719, 698 cm^{-1} ; **HMRS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}[^{35}\text{Cl}]_3\text{NO}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 407.96591; found: 407.96778



S-Methyl-S-cyclohexyl-N-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfoximine (204). The title compound was prepared from cyclohexyl methyl sulfoxide (25 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure B. The desired protected sulfoximine was obtained as a pale yellow solid (55 mg, 87%) after flash chromatography (EtOAc/hexanes 3:7, then 1:1). R_f 0.23 (EtOAc/hexanes 3:7); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.68 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 4.64 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, Cl_3CCH_2), 3.30 (s, 3H, S- CH_3), 3.25-3.23 (m, 1H, CH), 2.32-2.28 (m, 2H, CH_2), 2.04-1.97 (m, 2H, CH_2), 1.80-1.74 (m, 1H, CH_2), 1.60-1.51 (m, 2H, CH_2), 1.41-1.32 (m, 2H, CH_2), 1.27-1.21 (m, 1H, CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 93.7, 78.5, 64.5, 36.9, 25.2, 25.2, 25.1, 25.0, 24.8; **IR** (neat) 3026, 2937, 2862, 1354, 1165, 1080, 1013, 856, 754, 722 cm^{-1} ; **mp** 125 $^\circ\text{C}$; **HMRS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{16}[^{35}\text{Cl}]_3\text{NNaO}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 393.94785 ; found: 393.94972.



Tetrahydrothiophene-*N*-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonyl)sulfoximine (205). The title compound was prepared from tetrahydrothiophene sulfoxide (17.6 mg, 0.17 mmol) according to the general procedure B. The desired protected chiral sulfoximine was obtained as a translucent oil (54 mg, 97%) after flash chromatography (EtOAc/hexanes 1:1, then 100% EtOAc). R_f 0.32 (EtOAc/hexanes 1:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.69 (s, 2H, Cl_3CCH_2), 3.81-3.75 (m, 2H, S- CH_2), 3.38-3.32 (m, 2H, S- CH_2), 2.43-2.32 (m, 4H, CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 93.6, 78.6, 53.9, 53.9, 23.4, 23.4; **IR** (neat) 3014, 2949, 1445, 1378, 1214, 1162, 1063, 1008, 861, 783, 718 cm^{-1} ; **mp** 126 $^\circ\text{C}$; **HRMS** (ESI+) calcd. for $\text{C}_6\text{H}_{11}[\text{Cl}_3]\text{NO}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329.91896; found: 329.92008.



Methyl phenyl sulfoximine (157).²⁶⁹ A 10 mL glass tube was loaded with zinc dust (196 mg, 3.00 mmol, 10.0 equiv) and stirred with three drops of 1,2-dibromoethane in THF (1 mL). The glass tube was sealed and the gray suspension was heated at reflux with a heatgun for 1 min and allowed to cool to room temperature. Three drops of trimethylsilyl chloride were then added and the suspension was again heated at reflux for 1 min. The resulting mixture was then stirred at room temperature for 5 min and concentrated under reduced pressure to remove the solvent before using.

To the gray residue, was added a magnetic stirring bar and a solution of Tces-protected sulfoximine (\pm)-**200** (110 mg, 0.300 mmol, 1.00 equiv) in glacial acetic acid (3 mL). The resulting mixture was then stirred at room temperature for 12 h. After completion, the reaction mixture was filtered over celite to remove Zn residues, and washed with methanol (10 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure to remove volatiles. Acetic acid was removed by repeated evaporation with toluene (2 x 2 mL). The

residue was dissolved in dry methanol (5 mL) and acetyl chloride (308 μ L, 4.30 mmol, 14.4 equiv) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. After this time, the reaction was diluted with water (4-5 mL) and quenched by addition of a saturated aqueous potassium carbonate solution (1-1.2 mL). The pH of the solution should be around 8. The solution was extracted with dichloromethane (2 x 20 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Methyl-phenyl-sulfoximine was obtained as a translucent oil (45 mg, 97%) after flash chromatography (100% EtOAc). **R_f** 0.17 (100% EtOAc); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99-7.96 (m, 2H, ArH), 7.60-7.57 (m, 1H, ArH), 7.53-7.50 (m, 2H, ArH), 3.08 (s, 3H, CH₃), 2.67 (br, 1H, N-H); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 133.1, 129.3, 127.7, 46.3.

