

Université de Montréal

**Réactions d'amination intramoléculaire catalysées par les
dimères de rhodium : Synthèse d'oxazolidin-2-ones et
étude mécanistique**

par

Maroua Khalifa

Département de Chimie
Faculté des Arts et des Sciences

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

Octobre, 2016

© Maroua Khalifa, 2016

Résumé

Depuis plusieurs décennies, la fonctionnalisation directe de liens C-H représente une approche très étudiée par les chimistes puisque ces liaisons sont omniprésentes dans les substances organiques. Ainsi, en considérant la liaison C-H comme une fonctionnalité, une nouvelle ère a débuté dans le domaine de la synthèse organique avec de nouvelles opportunités intéressantes. Elles évitent la manipulation de groupements fonctionnels et permettent ainsi de développer de nouvelles voies de synthèse économiques en atomes et comportant le minimum d'étapes. Dans cette perspective, notre groupe de recherche a développé, il y a quelques années, une nouvelle méthodologie d'amination intramoléculaire de liaisons C-H qui utilisent les *N*-sulfonyloxycarbamates comme précurseurs de nitrènes métalliques. Ces derniers, en présence d'une base et d'un dimère de rhodium (II) tétracarboxylate sont capables de réaliser l'insertion efficace dans les liens de type C(sp³)-H pour former des carbamates cycliques à cinq chaînons, les oxazolidin-2-ones.

Les travaux de cette thèse se sont, tout d'abord, attachés à l'élargissement de l'étendue réactionnelle de la méthodologie de C-H amination intramoléculaire, développée par Laura Mamani Laparra, une ancienne membre de notre groupe, à partir des *N*-métyloxycarbamates dérivés d'alcools primaires. De nouvelles conditions réactionnelles ont pu être développées pour les substrats capricieux et qui ont mis en lumière une nouvelle base organique soluble, l'éthylhexanoate de sodium. Par la suite, une version diastéréosélective de la réaction d'amination intramoléculaire à partir des *N*-métyloxycarbamates secondaires et tertiaires a pu être développée. Les oxazolidin-2-ones 4,5-disubstituées ont été obtenues avec des rendements allant de bons à excellents et des sélectivités variables. Puis, des efforts ont été déployés pour le développement d'une version énantiosélective de la réaction étudiée. Une optimisation a permis d'atteindre de bonnes réactivité et sélectivité.

Enfin, l'auteure de cette thèse a tenté de déterminer les mécanismes réactionnels impliqués lors de ce processus catalytique. Elle a ainsi pu montrer que l'espèce réactive du système catalytique était une espèce nitrène métallique. Des études cinétiques ont montré que l'étape cinétiquement déterminante était l'étape d'insertion du nitrène de rhodium dans le lien C-H. De plus, une courte étude des réactions secondaires parallèles à l'amination de lien C-H a été

aussi réalisée ce qui a permis de postuler des mécanismes pour la formation de sous-produits ainsi que la dégradation des catalyseurs.

Mots-clés : *N*-métyloxy-carbamates, amination de liens C-H, oxazolidin-2-ones, dimères de rhodium (II), nitrène métallique, dégradation

Abstract

The direct functionalization of C-H bonds is a very promising synthetic approach since these bonds are ubiquitous in organic substances. Thus, considering the C-H bond as a functional group, a new era began in the field of organic synthesis with new interesting opportunities, which avoid the manipulation of functional groups and thus making it possible to develop new atom and steps economic synthetic routes. In this perspective, our research group has developed, several years ago, a new methodology of intramolecular C-H amination using the *N*-sulfonyloxycarbamates as novel nitrene precursors. The latter, in the presence of a base and a rhodium dimer (II) tetracarboxylate are able to achieve the effective insertion into an C(sp³)-H bond to form oxazolidin-2-ones as a 5-membered carbamate heterocycles.

The present work was, first, attached to the enlargement of the scope of the intramolecular C-H amination methodology, developed by Laura Laparra Mamani, a former member of our group starting from *N*-métyloxycarbamates derived from primary alcohols. New reaction conditions have been developed for capricious substrates and highlighted a new soluble organic base, sodium ethylhexanoate. Subsequently, an intramolecular diastereoselective C-H amination reaction starting from secondary and tertiary *N*-métyloxycarbamates have been developed. The 4,5-disubstituted oxazolidin-2-ones were obtained with yields ranging from good to excellent and variable selectivities. Furthermore, efforts have been made to the development of an enantioselective version of the reaction. Oriented optimization has led to good reactivity and selectivity.

Finally, the author of this thesis has attempted to determine the mechanisms involved in this catalytic process. She was able to show that the catalytically reactive specie was a metal nitrene and that the rate-determining step was the insertion step of rhodium nitrene into the C-H bond. In addition, a brief study of secondary parallel reactions to the C-H amination was also performed which allowed proposing mechanisms for the formation of byproducts and catalyst degradation.

Keywords: *N*-Mesyloxycarbamates, C-H amination, oxazolidin-2-ones, rhodium (II) dimers, metal nitrene, degradation

Table des matières

Résumé.....	I
Abstract.....	III
Table des matières	V
Liste des tableaux	IX
Liste des figures.....	XII
Liste des schémas	XIV
Liste des sigles et abréviations	XVIII
Remerciements.....	XXV
.....	XXVII
Chapitre 1 : Introduction Générale.....	1
1.1. Les oxazolidinones	1
1.1.1. Structure et propriétés	1
1.1.2. Activité biologique	3
1.1.3. Intérêt synthétique	5
1.2. Méthodes de synthèse classiques	13
1.2.1. Carbonylation des 1,2 amino-alcools ou 1,2 diol.....	14
1.2.2. Iodocyclocarbamation.....	17
1.2.3. Cyclisation catalysée par un complexe d'or.....	19
1.2.4. Cyclisation catalysée par un complexe de palladium	21
1.3. Méthode de synthèse par amination de liens C-H.....	25
1.3.1. Amination de lien C-H.....	25
1.3.2. Chimie des nitrènes	26
1.3.3. Méthodes non stéréosélective	30
1.3.4. Méthodes stéréosélectives	38
1.4. Application en synthèse totale	42
1.5. Objectifs de recherche	48

Chapitre 2 :	51
Amination intramoléculaire de liaisons C-H avec les	51
<i>N</i>-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools primaires	51
2.1. Introduction et mise en contexte	51
2.1.1. Travaux pionniers	51
2.1.2. Les <i>N</i> -métyloxy-carbamates en tant que précurseurs de nitrène	54
2.1.3. Objectifs de recherche	57
2.2. Étendue réactionnelle de la méthodologie	57
2.2.1. Voie de synthèse des <i>N</i> -métyloxy-carbamates	57
2.2.2. Conditions réactionnelles de première génération	63
2.2.3. Conditions réactionnelles de deuxième génération	67
2.2.4. Conclusion	77
2.3. Influence des additifs sur la réaction intramoléculaire d'amination de liens C-H	77
2.3.1. Effet des acides	77
2.3.2. Effet des sels de pyridinium	79
2.4. Effet de l'état d'oxydation du dimère de rhodium	82
2.4.1. Antécédents dans la littérature	82
2.4.2. Effet du tétrafluoroborate de nitrosonium (NOBF ₄)	84
2.5. Conclusion	87
Chapitre 3 :	89
Amination intramoléculaire de liaisons C-H avec les <i>N</i>-métyloxy-carbamates	
dérivés d'alcools secondaires et tertiaires	89
3.1. Introduction et mise en contexte	89
3.1.1. Fondement du projet	89
3.1.2. Objectif de recherche	92
3.2. Amination intramoléculaire de liaisons C-H avec les <i>N</i>-métyloxy-carbamates	
dérivés d'alcools secondaires	93
3.2.1. Voie de synthèse des <i>N</i> -métyloxy-carbamates	93
3.2.2. Amination intramoléculaire de liaisons C-H avec les <i>N</i> -métyloxy-carbamates	
secondaires cycliques	98

3.2.3. Amination intramoléculaire de liaisons C-H avec les <i>N</i> -métyloxy-carbamates secondaires acycliques	108
3.2.4. Application : Synthèse de l'épi-cytoxazone	119
3.2.5. Conclusion	134
3.3. Amination intramoléculaire de liaisons C-H avec les <i>N</i>-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools tertiaires	134
3.3.1. Voie de synthèse des <i>N</i> -métyloxy-carbamates	134
3.3.2. C-H amination intramoléculaire avec les <i>N</i> -métyloxy-carbamates tertiaires	137
3.3.3. Conclusion	140
3.4. Conclusion	140
Chapitre 4	142
Vers le développement d'une méthode d'amination intramoléculaire énantiosélective de liaisons C-H.....	142
4.1. Antécédents dans la littérature	142
4.4.1. Amination intramoléculaire énantiosélective avec les sulfamates.....	142
4.4.2. Amination intramoléculaire énantiosélective avec les carbamates.....	146
4.2. Développement d'une méthode d'amination énantiosélective de lien C-H à partir des <i>N</i>-métyloxy-carbamates	147
4.2.1. Optimisation du catalyseur	147
4.2.2. Optimisation du solvant et de la base.....	152
4.2.3. Étude de l'effet de la température.....	153
4.3. Conclusion	154
Chapitre 5	155
Étude mécanistique de la réaction d'amination intramoléculaire de liaisons C-H	155
5.1. Antécédents dans la littérature	155
5.1.1. Étude mécanistique de la réaction d'amination avec les iminoiodinanes	156
5.1.2. Étude mécanistique de la réaction d'amination avec les <i>N</i> -tosyloxy-carbamates.....	160
5.2. Étude mécanistique de la réaction d'amination avec les <i>N</i>-métyloxy-carbamates .	165
5.2.1. Étude des intermédiaires réactionnels	165
5.2.2. Étude cinétique.....	172

5.3. Mécanisme réactionnel	176
5.4. Étude des réactions secondaires	177
5.4.1. Formation de sous-produits	177
5.4.2. Étude sur l'origine de la dégradation du catalyseur.....	181
5.5. Conclusion	186
Conclusion Générale et Perspectives	188
Notes et Bibliographie	I
Partie expérimentale	XI
Experimental section of chapter 2	XV
Experimental section of chapter 3	XLVII
Experimental section of chapter 4	XCIII
Experimental section of chapter 5	XCIV

Liste des tableaux

Tableau 1. Étude de la base dans la réaction d'amination intramoléculaire avec le substrat <i>N</i> -métyloxy-carbamate 101	68
Tableau 2. Étude de l'effet de l'eau dans la réaction d'amination intramoléculaire avec le substrat <i>N</i> -métyloxy-carbamate 101	70
Tableau 3. Étude de EH-Na dans la réaction d'amination intramoléculaire avec le substrat <i>N</i> -métyloxy-carbamate 101	72
Tableau 4. Étude de l'effet de la température sur la réaction d'amination intramoléculaire avec le substrat <i>N</i> -métyloxy-carbamate 101	73
Tableau 5. Étude du solvant dans la réaction d'amination intramoléculaire avec le substrat <i>N</i> -métyloxy-carbamate 101	74
Tableau 6. Courte optimisation des conditions réactionnelles par l'amination du substrat 105	76
Tableau 7. Étude de l'effet de l'acide acétique sur la réaction intramoléculaire d'insertion dans des liens C-H	78
Tableau 8. Étude de l'effet des sels de pyridinium sur la réaction d'amination intramoléculaire avec le substrat <i>N</i> -métyloxy-carbamate 101	81
Tableau 9. Étude de l'effet NOBF ₄ sur la réaction d'insertion intramoléculaire de liens C-H	85
Tableau 10. Étude du catalyseur sur la réaction d'amination intramoléculaire avec le dérivé du cyclohexan-1-ol 140	100
Tableau 11. Étude de la base sur la réaction d'amination intramoléculaire avec le dérivé du cyclohexan-1-ol 140	101
Tableau 12. Étude du solvant et de la température sur la réactivité et la sélectivité de la réaction d'amination intramoléculaire diastéréosélective avec le dérivé du cyclohexan-1-ol 140	102
Tableau 13. Réaction d'amination intramoléculaire avec les substrats <i>N</i> -métyloxy-carbamates dérivés d'alcools secondaires cycliques	105
Tableau 14. Étude du catalyseur et du solvant de la réaction d'amination intramoléculaire avec le 1-phénylpropan-2-yl <i>N</i> -métyloxy-carbamate 145	112

Tableau 15. Étude de la base sur la réaction d'amination intramoléculaire avec 1-phénylpropan-2-yl <i>N</i> -métyloxy carbamate 145	114
Tableau 16. Étude de la température sur la réaction d'amination intramoléculaire avec le 1-phénylpropan-2-yl <i>N</i> -métyloxy carbamate 145	115
Tableau 17. Étude de l'effet de NOBF ₄ sur la réaction d'amination intramoléculaire avec le 1-phénylpropan-2-yl <i>N</i> -métyloxy carbamate 145	116
Tableau 18. Réaction d'amination intramoléculaire avec les substrats <i>N</i> -métyloxy carbamates dérivés d'alcools secondaires acycliques	118
Tableau 19. Étude du catalyseur sur la réaction d'amination diastéréosélective avec le substrat <i>N</i> -métyloxy carbamate 186	127
Tableau 20. Étude de la base et du solvant sur la réaction d'amination diastéréosélective avec le substrat <i>N</i> -métyloxy carbamate 186	129
Tableau 21. Essais de déprotection de la (4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-oxazolidin-2-one 47 en milieu basique	132
Tableau 22. Essais de déprotection de la (4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-oxazolidin-2-one 47 en milieu acide ..	133
Tableau 23. Réaction d'amination intramoléculaire avec les substrats <i>N</i> -métyloxy carbamates dérivés d'alcools tertiaires cycliques.....	138
Tableau 24. Réaction d'amination intramoléculaire énantiosélective dans le lien C-H avec les dimères de rhodium dérivés de phtaloyles	148
Tableau 25. Réaction d'amination intramoléculaire énantiosélective dans le lien C-H avec les dimères de rhodium dérivés de naphtaloyle	150
Tableau 26. Réaction d'amination intramoléculaire dans le lien C-H avec les dimères de rhodium carboxamidates.....	152
Tableau 27. Influence du solvant et de la base sur la réactivité et la sélectivité de la réaction d'amination intramoléculaire dans le lien C-H avec le 2-phényléthyl <i>N</i> -métyloxy carbamate 73	153
Tableau 28. Influence de la température sur la réactivité et la sélectivité de la réaction d'amination intramoléculaire dans le lien C-H avec le 2-phényléthyl <i>N</i> -métyloxy carbamate 73	154
Tableau 29. Influence du cation dans la réaction d'amination intramoléculaire dans le lien C-H	168

Tableau 30. Influence de la nature du groupement sulfonyle dans la réaction d'amination intramoléculaire dans le lien C-H	169
Tableau 31. Influence du mésylate de sodium sur la réaction d'amination intramoléculaire dans le lien C-H	170
Tableau 32. Effet de la dilution sur la réaction d'amination intramoléculaire avec le 4-phénylcyclohexyl <i>N</i> -tosyloxycarbamate 238	180
Tableau 33. Étude des conditions de dégradation du dimère de rhodium Rh ₂ (tpa) ₄	182
Tableau 34. Effet du groupement partant sur de dégradation du dimère de rhodium Rh ₂ (tpa) ₄	183

Liste des figures

Figure 1. Structure de quelques hétérocycles.....	1
Figure 2. Formes mésomères	2
Figure 3. Produits naturels contenant le motif oxazolidin-2-one.....	2
Figure 4. Structures de différents pharmacophores contenant le motif oxazolidin-2-one	4
Figure 5. Structures de produits biologiquement actifs contenant le motif oxazolidin-2-one ...	5
Figure 6. Structures de quelques oxazolidin-2-ones utilisées en tant qu'auxiliaires chiraux	6
Figure 7. Configurations électroniques d'une espèce nitrène métallique.	27
Figure 8. Structure électronique d'une espèce nitrène métallique	28
Figure 9. Structure de différents hétérocycles obtenus via la réaction d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H	30
Figure 10. Structure du Rh ₂ [(S)-TCPTAD] ₄ de Davies	42
Figure 11. Structure de la Monopyrrolinone HIV-1	45
Figure 12. Rationalisation des effets électroniques et stériques des halogènes sur la C-H amination intramoléculaire	65
Figure 13. Échelle des pKa des différentes bases utilisées dans l'eau.....	69
Figure 14. pKa du 2-éthylhexanoate de sodium (EH-Na) par rapport aux autres bases utilisées	71
Figure 15. Constantes diélectriques des solvants utilisés	74
Figure 16. Structure des additifs utilisés dans l'amination diastéréosélective de thioéthers ...	79
Figure 17. Structure du catalyseur de Berry	83
Figure 18. Structures des différents dimères de rhodium testés	100
Figure 19. Structure rayons-X de l'oxazolidin-2-one 128	107
Figure 20. Énergies de liaisons de liens C-H secondaires et tertiaires	108
Figure 21. Assignation des diastéréoisomères <i>trans</i> et <i>cis</i> de l'oxazolidin-2-one 165 par RMN ¹ H	109
Figure 22. Structure rayons-X de l'oxazolidin-2-one 165-a	110
Figure 23. Structures des différents dimères de rhodium utilisés lors de cette étude	111
Figure 24. Échelle de l'électrophilie des dimères de rhodium carboxylates utilisés	112

Figure 25. Structure de la (-)-cytoxazone 5 et vue au microscope de la <i>Streptomyces Sp</i> ...	119
Figure 26. Structures des dimères de rhodium (II) carboxylates testés lors de cette étude ...	128
Figure 27. Structure proposée pour le produit majoritaire isolé 193	131
Figure 28. Orientation des ligands et symétrie des ligands Rh ₂ [(<i>S</i>)-ptpa] ₄ et Rh ₂ [(<i>S</i>)-pttl] ₄ ..	149
Figure 29. Espèces réactives détectées par DESI-MS	158
Figure 30. Courbe de Hammett pour la réaction d'amination intermoléculaire avec les <i>N</i> -tosyloxycarbamates et état de transition proposé.....	163
Figure 31. Courbes cinétiques du substrat <i>N</i> -métyloxycarbamate 73 et son équivalent deutéré- <i>d</i> ²	173
Figure 32. Courbes cinétiques du substrat <i>N</i> -métyloxycarbamate 104	175
et son équivalent deutéré- <i>d</i> ¹¹	175
Figure 33. Changement de la couleur du dimère de rhodium lors de la réaction d'amination en fonction du temps.....	181

Liste des schémas

Schéma 1. Résolution chimique des hydroxyurées.....	10
Schéma 2. Synthèse asymétrique de sulfimides en utilisant les <i>N</i> -(méthylthio)-oxazolidin-2-one comme auxiliaire chiral.....	11
Schéma 3. Synthèse de l'unité répétitrice du SH déprotégé	12
Schéma 4. Méthodes pour la préparation des oxazolidin-2-ones.....	13
Schéma 5. Synthèse d'une oxazolidinon-2-one par réarrangement d'Hoffmann	15
Schéma 6. Synthèse d'une oxazolidin-2-one à partir de l'urée et d'un diol vicinal catalysée par un complexe de ruthénium.....	16
Schéma 7. Première réaction d'iodocyclocarbamation pour la synthèse d'oxazolidin-2-one .	18
Schéma 8. Iodocyclocarbamation de diényl-carbamates acycliques	19
Schéma 9. Synthèse d'oxazolidin-2-ones par désymétrisation énantiosélective des <i>méso</i> -bis-carbamates.....	22
Schéma 10. Formation des liens C-N par activation de liens C-H.....	23
Schéma 11. Alkylation diastéréosélective catalysée par un complexe Pd(II)/sulfoxyde.....	24
Schéma 12. Formation des liens C-N par insertion dans un lien C-H	26
Schéma 13. Différentes classes de précurseurs de nitrènes	29
Schéma 14. Les iminoiodinanes en tant que précurseurs de nitrènes	31
Schéma 15. Mécanismes plausibles pour la réaction d'amination chimiosélective avec un substrat homoallylique	34
Schéma 16. Synthèse de la (-)-Tetrodoxine en appliquant la méthodologie d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H de Du Bois.	44
Schéma 17. Synthèse de la (+)-Conagenine 61 en appliquant la méthode d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H de Du Bois	46
Schéma 18. Insertion intramoléculaire diastéréosélective dans un lien C-H utilisée dans la synthèse de la Pachastrissamine.....	46
Schéma 19. Mécanismes proposés pour la formation du sous-produit de la réaction d'insertion dans un lien C-H	47
Schéma 20. Synthèse des dérivés de la Welwitindolinone C en utilisant la méthodologie d'insertion dans un lien C-H de He.....	48

Schéma 21. Les <i>N</i> -sulfonyloxycarbamates : nouvelle source de nitrène	49
Schéma 22. Étendue réactionnelle de l'amination intramoléculaire de liens C-H avec les substrats <i>N</i> -tosyloxycarbamates.....	52
Schéma 23. Premier mécanisme postulé pour la réaction de C-H insertion intramoléculaire avec les substrats <i>N</i> -tosyloxycarbamates catalysée par les dimères de rhodium.....	53
Schéma 24. Étendue réactionnelle de l'amination intramoléculaire de liens C-H avec les substrats <i>N</i> -métyloxycarbamates	56
Schéma 25. Synthèse des composés <i>N</i> -métyloxycarbamates dérivés d'alcools primaires	58
Schéma 26. Synthèse de l'alcool 7-phénylhept-3-yn-1-ol 93	59
Schéma 27. Synthèse des différents substrats <i>N</i> -métyloxycarbamates.....	60
Schéma 28. Réaction parasite dans la synthèse du <i>N</i> -hydroxycarbamate 107	61
Schéma 29. Réaction parasite à la réaction de synthèse du <i>N</i> -métyloxycarbamate	61
Schéma 30. Synthèse du substrat <i>N</i> -métyloxycarbamate dérivé de l'indométacine.....	62
Schéma 31. Réaction d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H avec les substrats <i>N</i> -métyloxycarbamates riches en électrons	63
Schéma 32. Réaction d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H avec les substrats <i>N</i> -métyloxycarbamates contenant des halogènes	64
Schéma 33. Réaction de C-H amination intramoléculaire avec les substrats pauvres en électrons dans les nouvelles conditions développées.....	67
Schéma 34. Étendue réactionnelle la réaction intramoléculaire d'insertion dans des liens C-H selon les conditions de 2 ^e génération	75
Schéma 35. Formation de l'espèce nitrénoïde et assistance du contre ion	80
Schéma 36. Réaction d'amination intramoléculaire en présence de NOBF ₄ et d'acétonitrile avec différents substrats <i>N</i> -métyloxycarbamates.	87
Schéma 37. Réaction d'amination intramoléculaire diastéréosélective dans des liens Csp ³ -H avec les substrats <i>N</i> -tosyloxycarbamates cycliques secondaires	90
Schéma 38. Réaction d'amination intramoléculaire diastéréosélective dans des liens Csp ³ -H avec les substrats <i>N</i> -tosyloxycarbamates cycliques secondaires	92
Schéma 39. Synthèse des composés <i>N</i> -métyloxycarbamates dérivés d'alcools primaires	94
Schéma 40. Synthèse du phénylpropan-2-ol protégé.....	94
Schéma 41. Synthèse du <i>trans</i> -4- <i>tert</i> -butylcyclohexan-1-ol 137	95

Schéma 42. Synthèse du <i>Cis-4-tert-butylcyclohexan-1-ol</i> 138	96
Schéma 43. Synthèse de différents substrats <i>N</i> -métyloxy carbamates dérivés d'alcools secondaires cycliques.....	96
Schéma 44. Synthèse de différents substrats <i>N</i> -métyloxy carbamates dérivés d'alcools secondaires acycliques.....	98
Schéma 45. Rationalisation de la sélectivité pour la réaction d'amination avec <i>N</i> -métyloxy carbamate dérivé du cyclohexan-1-ol.....	103
Schéma 46. Voies de Synthèse de la (-)-cytoxazone et de la (+)- <i>épi</i> -cytoxazone par le groupe de Sudalai.....	121
Schéma 47. Stratégie de synthèse de la (+)- <i>épi</i> -cytoxazone 181 : Rétrosynthèse.....	122
Schéma 48. Synthèse du substrat <i>N</i> -métyloxy carbamate énanti enrichi 186	125
Schéma 49. Expérience de double stéréodifférenciation dans la réaction d'amination diastéréosélective.....	130
Schéma 50. Synthèse de différents <i>N</i> -métyloxy carbamates dérivés d'alcools tertiaires.....	135
Schéma 51. Modèle expliquant l'addition du méthyl grignard pour la formation de l'alcool majoritaire.....	136
Schéma 52. Synthèse de <i>N</i> -métyloxy carbamates dérivés d'alcools tertiaires cycliques.....	137
Schéma 53. Rationalisation de la sélectivité pour la réaction d'amination avec <i>N</i> -métyloxy carbamate dérivé du 1-méthylcyclohexan-1-ol.....	139
Schéma 54. Méthodologies d'amination intramoléculaire énantiosélectives de liens C-H développées par le groupe de Che.....	143
Schéma 55. Amination intramoléculaire et énantiosélective de lien C-H à partir des <i>N</i> -tosyloxy carbamates catalysée par Rh ₂ [(<i>S</i>)-TCPAD] ₄	147
Schéma 56. Mécanisme proposé pour la réaction d'amination avec les iminoiodinanes comme précurseurs de nitrène.....	160
Schéma 57. Premier mécanisme proposé par Kim Huard pour la réaction d'amination intramoléculaire à partir de <i>N</i> -tosyloxy carbamates catalysée par des dimères de rhodium... ..	165
Schéma 58. Assistance du contre anion dans la formation des différentes espèces dans la réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H.....	167
Schéma 59. Les chemins réactionnels possibles pour l'amination d'un substrat "horloge radicalaire".....	171

Schéma 60. Mécanisme réactionnel proposé pour la réaction d'amination intramoléculaire avec les <i>N</i> -métyloxy-carbamates comme précurseurs de nitrènes.....	177
Schéma 61. Postulat de Du Bois pour la formation du carbamate primaire	178
Schéma 62. Mécanisme proposé pour la formation de carbonyle dans les réactions d'amination avec les sulfamates	179
Schéma 63. Mécanisme proposé pour la formation de la cétone à partir d'un carbamate dérivé d'alcool secondaire	179
Schéma 64. Mécanisme de dégradation de l'espèce nitrénoïde en nitrosonium.....	184
Schéma 65. Synthèse du cycloadduit 248	185

Liste des sigles et abréviations

Ac	acétyle
ACN	acétonitrile
Adam	adamantyle
AMS	acide méthylsulfonique
Aq.	aqueuse
Ar	aryle
ARNt ^{fMet}	acide ribonucléique ribosomique de transfert de la <i>N</i> -formylméthionine
As	<i>p</i> -methoxybenzènesulfonyle
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
BTI	bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene
<i>i</i> -Bu	isobutyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
CAM	molybdate d'ammonium et sulfate cérique
Cat	catalyseur
CCM	chromatographie sur couche mince
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
C-C	lien carbone-carbone
C-H	lien carbone-hydrogène
C-M	lien carbone-métal
C-N	lien carbone-azote
C-Nuc	lien carbone-nucléophile

Cy	cyclohexyle
COSY	spectroscopie de corrélation homonucléaire (<i>Correlation Spectroscopy</i>)
CSA	acide camphorsulfonique
d	doublet
d	jour (lat. <i>diem</i>)
<i>d</i>	deutéié
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DEPT 135	(<i>Distortionless Enhanced Polarization Transfer</i>)
DFT	théorie de la fonctionnelle de la densité (<i>Density Functional Theory</i>)
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMS	sulfide de diméthyle
DMSO	sulfoxyde de diméthyle
dosp	(<i>S</i>)-1-tosylpyrrolidine-2-carboxylate
d.r	ratio de diastéréoisomères
DTBMP	di- <i>tert</i> -butylméthylpyridine
EH-Na	2-éthylhexanoate de sodium
<i>ee</i>	excès énantiomérique
équiv.	équivalent molaire
ESI-MS	spectrométrie de masse par ionisation par électronébuliseur (Electrospray Ionization Mass Spectrometry)
esp	ligand Espino
Et	éthyle
<i>et al.</i>	et collaborateurs

ERV	Entérocoques Résistant à la Vancomycine
F.m ⁻¹	Farad par mètre
FDA	agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
GP	groupement protecteur
h	heure
HDA	Hétéro-Diels Alder
HKR	résolution cinétique hydrolytique (<i>Hydrolytic Kinetic Resolution</i>)
HMBC	Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy
HMPA	hexamethylphosphoramide
HRMS	spectrométrie de masse de haute résolution
Hz	Hertz
Imid.	imidazole
i.e.	<i>id est</i>
IR	infrarouge
Ln	ligand
<i>m</i>	méta
m/m	masse par masse
M	métal
<i>m</i> -CPBA	acide méta-chloroperoxybenzoïque
M	mol/L
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>)
Ms	methanesulfonyl
Me	méthyle
MW	micro-ondes (<i>microwave</i>)
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
nOe	effet Overhauser nucléaire
Nuc	nucléophile
Ns	<i>p</i> -nitrobenzènesulfonyl
nta	<i>N</i> -1,8-naphtaloyle-alaninate
nttl	<i>N</i> -1,8-naphtaloyle- <i>tert</i> -leucinate
ntv	<i>N</i> -1,8-naphtaloyle-valinate
<i>o</i>	ortho
oct	octanoate
ox	oxazolidin-2-one
<i>p</i>	para
pfb	perfluorbutyrate
pm	picomètre
PMA	acide phosphomolybdique
Ph	phényle
Phen	phénanthroline
PhBQ	phénylbenzoquinone
Piv	pivaloyle
Por	porphyrine

ppm	partie par million
Py	pyridine
<i>i</i> -Pr	isopropyle
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
sat.	saturée
sd	solide
sol.	solution
SH	sulfate d'héparane
T	température
t.a.	température ambiante
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TCE	tétrachloroéthane
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
Tf	trifluorométanesulfonyle
TGA	analyse thermogravimétrique (<i>Thermogravimetric Analysis</i>)
Th	lymphocytes T auxiliaires (<i>T helper</i>)
THF	tétrahydrofurane
TOF	temps de vol (<i>Time of Flight</i>)
Tol	toluène
TON	nombre d'échanges (<i>Turnover number</i>)
tpa	triphénylacétate
t_r	temps de rétention
Ts	<i>p</i> -toluènesulfonyle
UdeM	Université de Montréal

UV	Ultra-Violet
<i>i-val</i>	isovalérate
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

À ma famille,

Remerciements

Ces travaux de thèse n'auraient pas été possibles sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont l'aide, le savoir, la patience et l'encouragement manifesté à l'égard de ma recherche m'ont permis de progresser durant cette période.

Je tiens, tout d'abord, à remercier ma directrice de recherche, la Pr. Hélène Lebel, pour m'avoir accueillie, guidée, encouragée et conseillée tout le long de ma formation au sein de son laboratoire de recherche. Je lui suis reconnaissante pour la confiance et le temps qu'elle m'a accordés tout le long de ces quatre années. La rigueur scientifique et la persévérance au travail que j'ai acquises à son contact me seront utiles dans ma future carrière.

J'aimerais, par la suite, remercier les professeurs Stephan Hanessian et Davit Zargarian d'avoir fait partie de mon comité de thèse et suivi l'avancement de mes travaux de recherche. Je leur suis reconnaissante aussi d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'évaluer ce manuscrit.

Puis, je tiens aussi à remercier le professeur Frédéric Fontaine de l'Université de Laval qui a accepté de faire partie de mon jury de thèse en tant qu'examineur externe.

Je suis également très reconnaissante au gouvernement tunisien et à la faculté des études supérieures et postdoctorales de l'université de Montréal pour l'octroi de bourses d'excellence pour mes études doctorales.

J'adresse mes plus vifs remerciements aux membres du personnel de l'Université de Montréal pour leur aide et leurs disponibilités au quotidien. Notamment, Sylvie Bilodeau, Antoine Hamel et Cédric Malveau du centre régional de résonance magnétique nucléaire de l'UdeM, Karine Gilbert, Marie-Christine Tang, Simon Comtois-Marotte et Alexandra Furtos-Matei du laboratoire de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal ainsi que Francine Bélanger-Gariépy du laboratoire de diffraction des rayons-X. Je tiens aussi à remercier l'équipe de l'atelier mécanique, en particulier, Louis Beaumont, Martin Lambert, Jean-François Myre et Cédric Ginart. Je remercie chacun d'entre eux pour leur collaboration et leur témoigne ici toute ma sympathie.

Durant cette thèse, j'ai eu la chance de faire partie du personnel d'enseignement de l'Université de Montréal et d'interagir de nombreuses personnes à qui j'adresse mes plus vifs remerciements pour leurs conseils et sympathie. Merci à Denis Deschênes, Huguette Diné, Gaëtan Caron, Kevin Delorme et Medgine Lindor-Ménard.

Enfin, mes remerciements vont à l'équipe administrative du département de chimie ainsi qu'aux différents membres des groupes Charrette, Collins, Hanessian, Lubell et Schmitzer avec qui j'ai pu collaborer et interagir au cours de ces années.

Je voudrais aussi exprimer ma profonde gratitude à mes collègues passés et présents avec lesquels j'ai eu la chance de travailler au quotidien. Ils m'ont beaucoup appris et ont fait du milieu de la recherche un environnement stimulant et enrichissant. Je tiens, tout d'abord, à remercier mes anciens collègues et amis Laura Mamani Laparra et Johan Bartholoméüs pour leurs collaborations, encouragements et bonne humeur pendant ces quatre belles années. Je remercie aussi tous mes autres collègues Carl Trudel, Henri Piras, Cendrella Maroon, Clément Audubert, Alexanne Bouchard et Calvine Lai pour les moments de travail et de joie partagés. Je voudrais également remercier deux étudiants stagiaires avec lesquels j'ai eu la chance de jouer le rôle de mentor Maxime Manneveau et Cédric Dicaire Leduc. J'ai beaucoup aimé travailler avec vous.

Je profite aussi de ces quelques lignes pour remercier mes amies de Tunisie Hiba Hadj Ammar et Meriem Jouini ainsi que tous les gens que j'ai eu la chance de rencontrer à Montréal et qui sont vite devenus mes amis : Sadok Mabrouk, Slim Larbi, Emna Azek et Emna Ladhib. Merci d'avoir été là et de m'avoir encouragé durant cette période délicate.

Un grand Merci à Jihen Haddad et son mari Mourad Saidi pour l'accueil et le soutien affectif qu'ils m'ont offerts tout le long de mes années de recherche.

Je ne pourrais finir cette page sans remercier ceux qui, dans l'ombre, ont joué un rôle important dans l'accomplissement de ces travaux. Les mots ne suffiront pas à leurs montrer ma profonde gratitude envers tout le support affectif que j'ai reçu de leurs parts. Malgré les 6,942.92 km qui nous séparent, ils n'ont pas cessé d'être présents, de m'encourager et de croire en moi. Sans vous, je ne serai pas arrivée où j'en suis. Je ne saurais suffisamment

remercier mes chers parents Monia et Mourad, ma petite sœur chérie Malek et mon petit frère adoré Mohamed Amine, à qui je dédie ce manuscrit.

Finalement, Je tiens à remercier mon ami, confident et fiancé Wael Benmessaoud ainsi que toute sa famille. Merci pour ta présence et ton écoute au quotidien. Merci d'avoir cru à mes rêves et de m'avoir donné la force de me surpasser.

Le plus beau reste à venir...

Merci.

Chapitre 1 : Introduction Générale

1.1. Les oxazolidinones

1.1.1. Structure et propriétés

Les oxazolidinones **3** font partie de la famille des oxazoles **1**,¹ et plus particulièrement des oxazolidines **2** lesquels sont des hétérocycles à cinq chaînons ayant trois atomes de carbones, un atome d'oxygène et un atome d'azote en position 1,3 (**Figure 1**). Les 2-oxo-1,3-oxazolidines ou encore appelés, les oxazolidin-2-ones se distinguent par un méthylène oxydé en carbonyle entre les deux hétéroatomes. La numérotation de ces petits motifs commence par l'attribution du plus bas chiffre à l'atome le plus électronégatif, c'est-à-dire l'oxygène, et décerne ensuite à l'azote, le 2^e chiffre le plus bas.

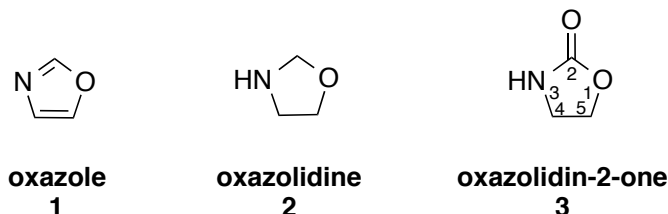


Figure 1. Structure de quelques hétérocycles

Ces carbamates cycliques ont été le centre d'intérêt de plusieurs scientifiques et leurs propriétés physiques et chimiques ont été étudiées de manière précise. La géométrie de l'oxazolidin-2-one^{2,3} (lorsqu'il n'y a aucun substituant sur les carbones C₄ et C₅) est plane et les liens N-C₂ et N-C₄ (1,301 et 1,466 Å respectivement) sont légèrement plus courts que ceux d'un γ -lactame (1.331 et 1.457 Å respectivement). Le lien C₂=O (1.219 Å) est plus long que celui d'une γ -lactone (1.201 Å) ou encore d'une fonction ester (1.196 Å) alors que le lien C₂-

¹ Pandit, N., Singla, R. K.; Shrivastava, B. *Int. J. Med. Chem.* **2012**, *59*, 1-24.

² Dyen, M. E.; Swern, D. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 197-246.

³ Turley, J. W. *Acta Cryst.* **1972**, *28*, 140-143.

O₁ (1.347 Å) est significativement plus court que celui d'une γ -lactone (1.464 Å). Ces déformations sont dues à la délocalisation électronique entre l'atome d'azote, la fonction carbonyle et l'atome d'oxygène, ce qui confère aux oxazolidin-2-ones une stabilité accrue et une meilleure capacité à se comporter en tant que dipôle (**Figure 2**). De plus, l'atome d'azote de la fonction carbamate peut agir comme un donneur ou un accepteur d'hydrogène ce qui rend ce motif intéressant en chimie médicinale.

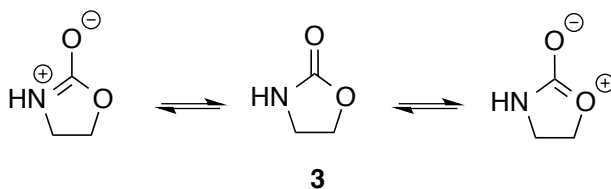


Figure 2. Formes mésomères

Ces motifs sont rarement présents dans les produits naturels. Les seules molécules naturelles isolées à nos jours sont la (+)-Streptazoline **4**, isolée en 1981 d'une culture de *Streptomyces Viridochromogenes*, dotée d'une activité antifongique et antibiotique⁴ et la (-)-Cytoxazone **5** (**Figure 3**).^{5,6} Cette dernière a été isolée en 1998 d'un échantillon de sol de la souche *Streptomyces sp* et a été identifiée comme un modulateur sélectif de la voie de sécrétion des cellules cytokine Th₂.

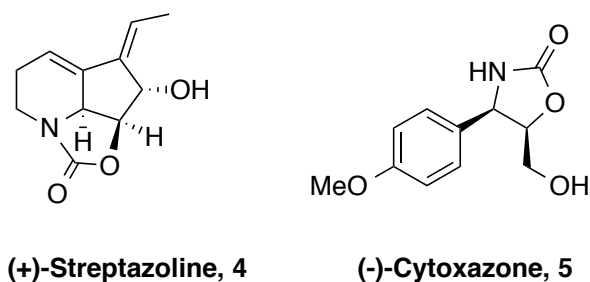


Figure 3. Produits naturels contenant le motif oxazolidin-2-one

⁴ Drautz, H., Zähler, H., Kupfer, E.; Keller-Schierlein, W. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1752-1765.

⁵ Kakeya, H., Morishita, M., Koshino, H., Morita, T.-i., Kobayashi, K.; Osada, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1052-1053.

⁶ Naresh, A., Venkateswara Rao, M., Kotapalli, S. S., Ummanni, R.; Venkateswara Rao, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 295-307.

1.1.2. Activité biologique

De nombreux agents pathogènes Gram-positifs tels que les *Staphylococcus aureus*, ou encore les *Streptococcus pneumoniae* sont devenus de plus en plus résistants aux agents thérapeutiques existants sur le marché et ceci a été accompagné d'un développement croissant des infections nosocomiales.⁷ De ce fait, la nécessité de développer de nouveaux médicaments ayant une activité contre ce type de bactéries est nécessaire. Dans cette optique, les oxazolidin-2-ones représentent la première nouvelle classe d'antimicrobiens omnipotents⁸ contre les bactéries à Gram positif, apparue au cours de ces 30 dernières années. C'est en 1987, que les chercheurs chez DuPont ont découvert que certaines oxazolidin-2-ones **6** et **7** (DuP105 et DuP721 respectivement)^{9,10} étaient dotées d'une activité biologique vis à vis de certains pathogènes humains (**Figure 4**). Mais ce n'est que dans les années 90 que ces hétérocycles ont été développés, notamment par Pharmacia & Upjohn (qui fait partie maintenant de Pfizer). Ces efforts ont mené à la découverte du (*S*)-*N*-((3-fluoro-4-morpholonylphényl)-2-oxo-oxazolidinyl)méthyl)acétamide, le linézolide **8** (**Figure 4**).¹¹ Il s'agit du premier antibiotique synthétique de la famille des oxazolidin-2-ones, qui a été approuvé par la FDA (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) et mis sur le marché en 2000 aux États Unis sous le nom de Zyvox®. Cette approbation a suscité un grand intérêt pour le développement d'autres dérivés ayant une activité puissante et de large spectre.^{12,13}

⁷ Une infection nosocomiale désigne une infection contractée au cours d'une hospitalisation, infection qui n'existait pas auparavant ni, d'ailleurs, durant les 48 premières heures à l'hôpital.

⁸ Bozdogan, B.; Appelbaum, P. C. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2004**, *23*, 113-119.

⁹ Slee, A. M., Wuonola, M. A., McRipley, R. J., Zajac, I., Zawada, M. J., Bartholomew, P. T., Gregory, W. A.; Forbes, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 1791-1797.

¹⁰ Burghardt, H., Schimz, K.-L.; Müller, M. *FEBS Letters* **1998**, *425*, 40-44.

¹¹ Michalska, K., Karpiuk, I., Król, M.; Tyski, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 577-591.

¹² Kurasaki, H., Tsuda, K., Shinoyama, M., Takaya, N., Yamaguchi, Y., Kishii, R., Iwase, K., Ando, N., Nomura, M.; Kohno, Y. *Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 623-628.

¹³ Caldwell, N., Campbell, P. S., Jamieson, C., Potjewyd, F., Simpson, I.; Watson, A. J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9347-9354.

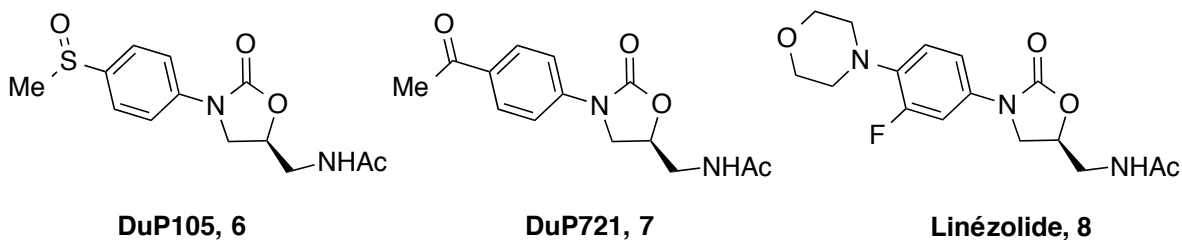


Figure 4. Structures de différents pharmacophores contenant le motif oxazolidin-2-one

Ces oxazolidin-2-ones sont prescrites pour le traitement des pneumonies nosocomiales et communautaires ainsi que pour les infections de la peau et des tissus mous causés par les souches *Staphylococcus aureus* et *Streptococci*.¹⁴ Elles se sont révélées aussi actives contre les Entérocoques Résistant à la Vancomycine (ERV).¹⁵ Ces molécules possèdent un mécanisme d'action unique en inhibant sélectivement la biosynthèse des protéines dans la cellule bactérienne et ceci en se liant à la sous-unité ribosomique 50S et en empêchant la formation du complexe d'initiation 70S. Habituellement, au cours de la formation de ce complexe, l'unité ribosomique 50S se lie à la sous-unité 30S du ribosome, parallèlement avec l'acide ribonucléique ribosomique de transfert de la *N*-formylméthionine (ARNt^{fMet}). Cependant, en raison de la présence des oxazolidin-2-ones, cette formation est bloquée et la biosynthèse des protéines est inhibée. Cela se traduit par une absence d'expression de la protéine par la cellule bactérienne conduisant à sa mort.^{8,16} De plus, les oxazolidin-2-ones ne montrent aucune résistance croisée avec les agents antibactériens déjà existants sur le marché.

On retrouve le motif oxazolidin-2-one dans d'autres produits biologiquement actifs, tel que le Zolmitriptan **9**,¹⁷ commercialisé par la firme AstraZeneca sous le nom de Zomig®, et qui est un agoniste sélectif de la sérotonine qui agit spécifiquement sur les récepteurs 5-HT_{1B/1D}

¹⁴ Wilson, D. N., Schluenzen, F., Harms, J. M., Starosta, A. L., Connell, S. R.; Fucini, P. *PNAS* **2008**, *105*, 13339-13344.

¹⁵ Shaw, K. J.; Barbachyn, M. R. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2011**, *1241*, 48-70.

¹⁶ Takrouiri, K., Cooper, H. D., Spaulding, A., Zucchi, P., Koleva, B., Cleary, D. C., Tear, W., Beuning, P. J., Hirsch, E. B.; Aggen, J. B. *Infect. Dis.* **2016**, *2*, 405-426.

¹⁷ Seaber, E., On, N., Phillips, S., Churchus, R., Posner, J.; Rolan, P. B. *J. Clin. Pharmacol.* **1996**, *41*, 141-147.

(traitement de la migraine) (**Figure 5**).¹⁸ Le motif oxazolidin-2-one est aussi présent dans la Callipeltoside A **10**, un macrolide isolé d'une éponge marine *Callipelta* sp.¹⁹ qui possède une activité importante dans les essais cytotoxiques contre des cellules KB et P388 ainsi que dans les essais anti-VIH.²⁰ On retrouve également le motif oxazolidin-2-one dans le Furazolidine **11**,²¹ commercialisé sous le nom de Dependal-M® par la firme GlaxoSmithKline, et qui est très utilisé en médecine vétérinaire notamment chez les volailles en tant qu'antibactérien.

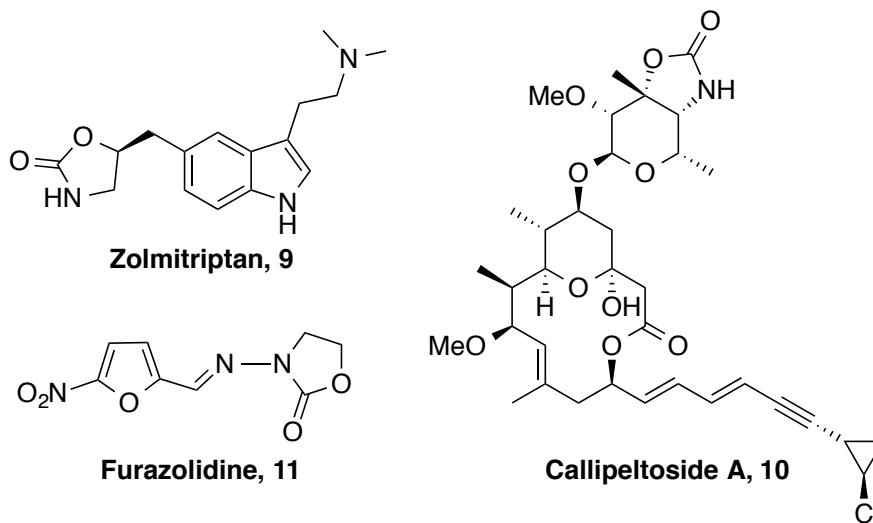


Figure 5. Structures de produits biologiquement actifs contenant le motif oxazolidin-2-one

1.1.3. Intérêt synthétique

Les oxazolidin-2-ones, en plus d'avoir trouvé une place privilégiée en chimie médicinale, sont également très populaires dans le domaine de la synthèse asymétrique.²²

¹⁸ Girotra, P., Singh, S. K.; Kumar, G. *Int. J. Biol. Macromol.* **2016**, *85*, 92-101.

¹⁹ Hoye, T. R., Danielson, M. E., May, A. E.; Zhao, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7052-7060.

²⁰ Hussain, H., Green, I. R., Krohn, K.; Ahmed, I. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 640-693.

²¹ Heywang, B. W. *Poult. Sci.* **1965**, *44*, 1523-1527.

²² G. Zappia, B. S. P., G. Cancelliere, B. S. P., E. Gacs-Baitz, B. S. P., G. Delle Monache, B. S. P., D. Misiti, B. S. P., L. Nevola, B. S. P.; B. Botta, B. S. P. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 238-307.

1.1.3.1. Auxiliaires chiraux

En 1981, David A. Evans a montré l'intérêt des oxazolidin-2-ones énantiopures en tant qu'auxiliaires chiraux.²³ Depuis, d'autres structures se sont ajoutées afin d'avoir des diastéréosélectivités complémentaires à celles obtenues avec les oxazolidin-2-ones d'Evans (**Figure 6**).^{24,25,26,27,28,29,30}

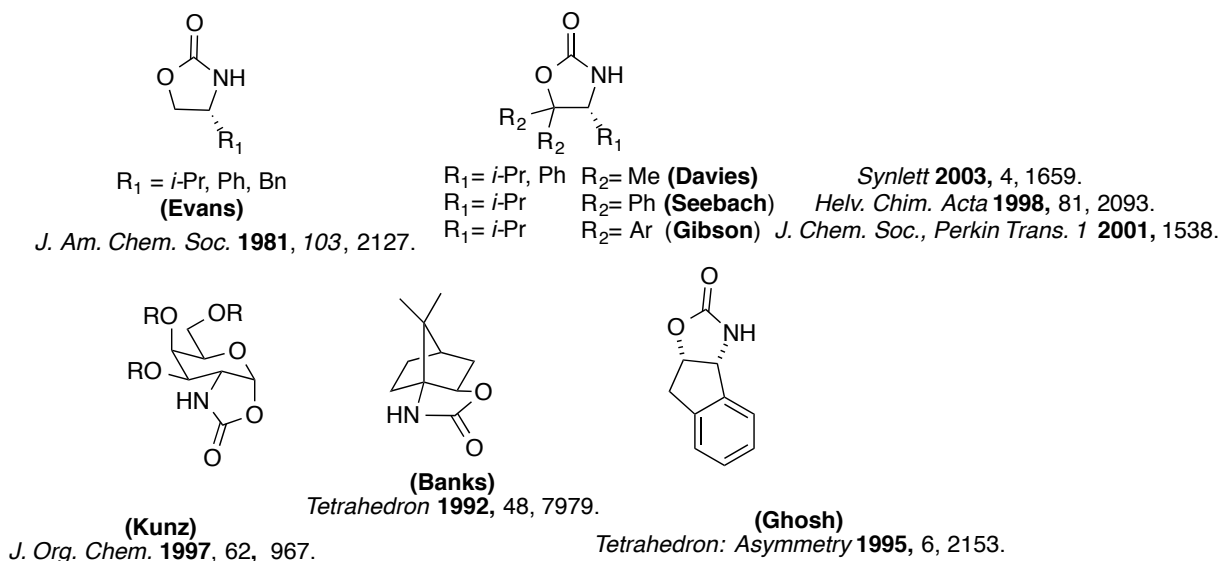


Figure 6. Structures de quelques oxazolidin-2-ones utilisées en tant qu'auxiliaires chiraux

²³ Evans, D. A., Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129.

²⁴ Davies, S. G., Key, M.-S., Rodriguez-Solla, H., Sanganee, H. J., Savory, E. D.; Smith, A. D. *Synlett* **2003**, 1659-1662.

²⁵ Hintermann, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093-2126.

²⁶ Alexander, K., Cook, S., Gibson, C. L.; Kennedy, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1538-1549.

²⁷ Rück-Braun, K., Stamm, A., Engel, S.; Kunz, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 967-975.

²⁸ Banks, M. R., Blake, A. J., Cadogan, J. I. G., Dawson, I. M., Gosney, I., Grant, K. J., Gaur, S., Hodgson, P. K. G., Knight, K. S., Smith, G. W.; Stevenson, D. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7979-8006.

²⁹ Sudo, A.; Saigo, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2153-2156.

³⁰ Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1149-1188.

Ces auxiliaires chiraux sont très utilisés dans des réactions diastéréosélectives³¹ pour la formation de nouveaux liens carbone-carbone, carbone-azote, ou encore carbone-oxygène. Les réactions sont diverses et variées telles que des alkylations,³² des azidations,³³ des hydroxylations,³⁴ des cyclo-additions,³⁵ ainsi que des réactions d'aldolisation.³⁶ La stratégie générale employée lorsqu'on utilise l'auxiliaire d'Evans pour la synthèse asymétrique, implique tout d'abord sa dérivation avec un chlorure d'acide pour donner un fragment acyle, suivi de la formation de l'énolate. L'approche de l'électrophile est déterminée par la configuration de l'auxiliaire chiral permettant ainsi de contrôler la sélectivité faciale pour donner un diastéréoisomère majoritaire contenant un nouveau centre stéréogène avec un excès diastéréomérique élevé.

Cette méthode a connu beaucoup de succès et a été utilisée dans la synthèse d'un très grand nombre de produits naturels, d'antibiotiques, macrolides et d'autres molécules ayant une importance pharmacologique.³⁷ Ce succès peut être attribué à la facilité d'introduction de l'auxiliaire chiral sur les substrats de départ, les diastéréosélectivités élevées, leur grande solubilité, les conditions douces de clivage et la possibilité de recycler l'auxiliaire. A titre d'exemple, la synthèse énantiosélective de la Callipeltoside A **10** a débuté par une réaction d'aldolisation diastéréosélective *anti*. L'addition de l'énolate de bore de configuration *E* sur le cinnamaldehyde **12** donne l'adduit **13** avec une excellente diastéréosélectivité (**Équation 1**).³⁸

³¹ Ager, D. J., Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835-876.

³² Evans, D. A., Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739.

³³ Evans, D. A., Britton, T. C., Ellman, J. A.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011-4030.

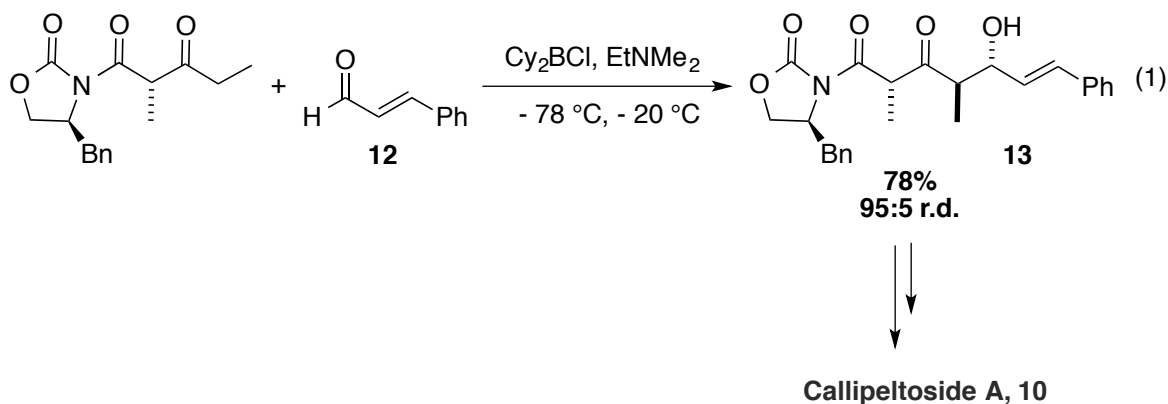
³⁴ Evans, D. A., Morrissey, M. M.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4346-4348.

³⁵ Evans, D. A., Ripin, D. H. B., Johnson, J. S.; Shaughnessy, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2119-2121.

³⁶ Shinisha, C. B.; Sunoj, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12319-12330.

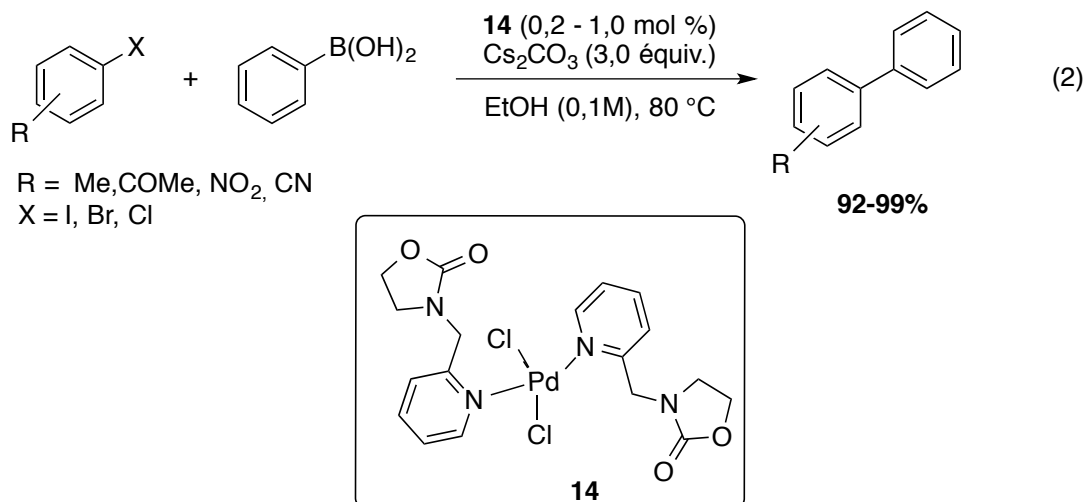
³⁷ Evans, D. A.; Starr, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1787-1790.

³⁸ Evans, D. A., Burch, J. D., Hu, E.; Jaeschke, G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4674-4699.



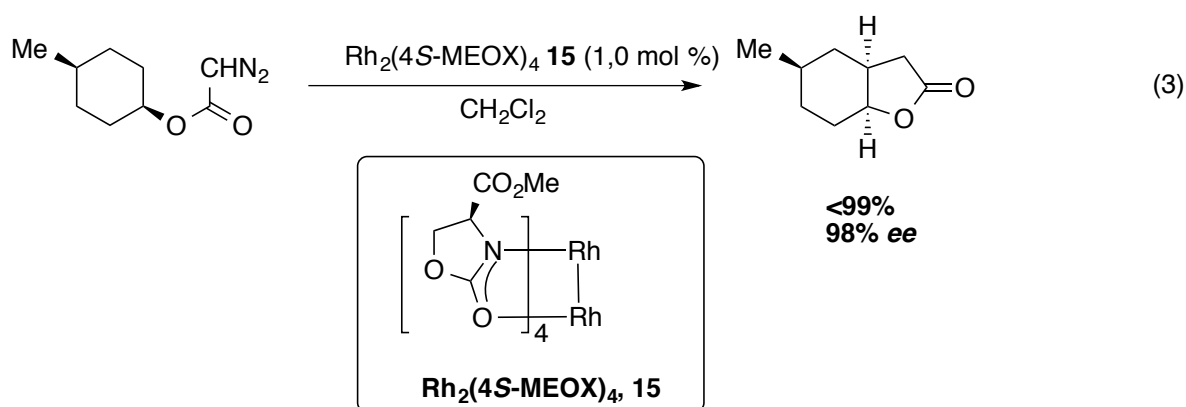
1.1.3.2. Ligands

Les chercheurs ont aussi exploité le potentiel des oxazolidin-2-ones en tant que ligands pour des complexes métalliques en synthèse organique. En effet, un groupe de recherche a récemment utilisé un complexe de palladium (II) **14** où le ligand est une oxazolidin-2-one non chirale pour réaliser un couplage de Suzuki-Miyaura entre l'acide phényl-boronique et des halogénures d'aryle différemment substitués avec d'excellents rendements (**Équation 2**).³⁹



³⁹ Sarkar, A., Bhattacharyya, S., Dey, S. K., Karmakar, S.; Mukherjee, A. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 817-826.

En outre, le groupe de Doyle a rapporté la synthèse de dimères de rhodium avec des oxazolidin-2-ones chirales comme ligands. Ces catalyseurs se sont révélés efficaces pour des transformations énantiosélectives et diastéréosélectives faisant intervenir des espèces carbènes-métal (**Équation 3**).^{40,41} D'excellents rendements et excès énantiomériques sont obtenus pour les réactions de cyclopropanation intramoléculaires avec le $\text{Rh}_2(4S\text{-MEOX})_4$ **15** qui contrôle la régiosélectivité et la diastéréosélectivité de la réaction. Ce même catalyseur a aussi été utilisé efficacement dans les réarrangements sigmatropiques [2,3] diastéréosélectifs⁴² et dans des réactions Hétéro-Diels Alder (HDA) jouant le rôle d'acide de Lewis.^{43,44}



1.1.3.3. Agents de résolution

L'utilisation d'un agent de résolution chiral constitue une approche attrayante en synthèse, surtout pour l'évaluation pharmacologique de composés biologiquement actifs. Dans ce contexte, les oxazolidin-2-ones ont été utilisées pour séparer des mélanges racémiques par

⁴⁰ Doyle, M. P., Winchester, W. R., Protopopova, M. N., Müller, P., Bernardinelli, G., Ene, D.; Motallebi, S. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2227-2235.

⁴¹ Doyle, M. P., Winchester, W. R., Hoorn, J. A. A., Lynch, V., Simonsen, S. H.; Ghosh, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9968-9978.

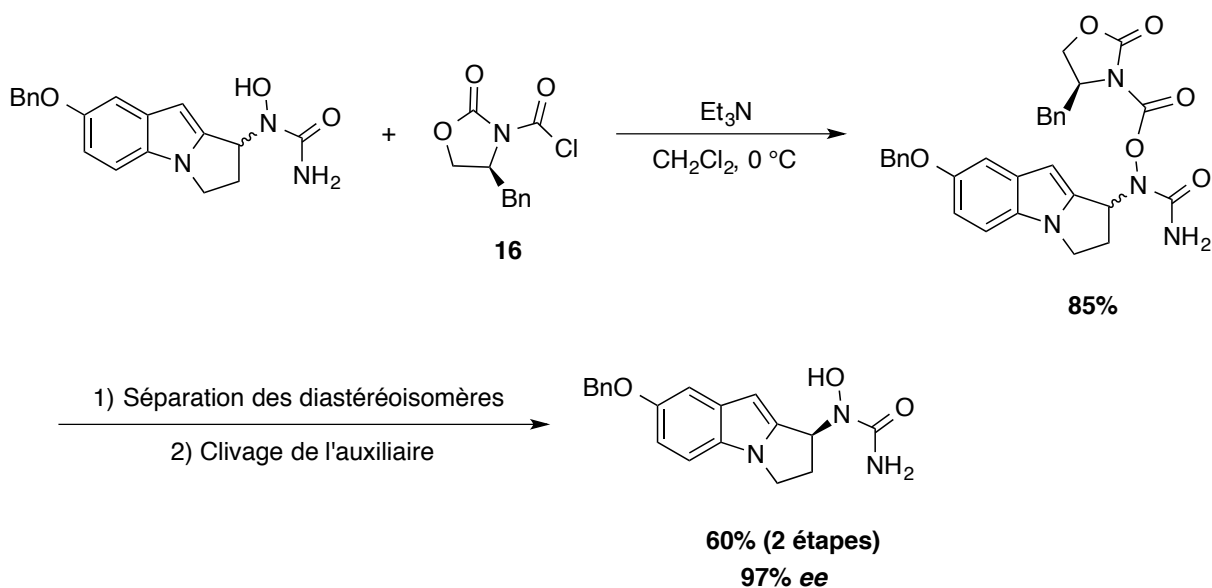
⁴² Doyle, M. P., Forbes, D. C., Vasbinder, M. M.; Peterson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7653-7654.

⁴³ Doyle, M. P., Valenzuela, M., Hedberg, C., Hu, W.; Holmstrom, A. *Synlett* **2004**, 2425-2428.

⁴⁴ Doyle, M. P., Kundu, K.; Russell, A. E. *Dirhodium(II) Tetrakis[methyl 2-oxooxazolidine-4(S)-carboxylate]e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2005**, 1-3.

formation d'intermédiaires diastéréoisomères. La séparation de ces diastéréoisomères, puis le clivage de l'unité oxazolidin-2-one permet de récupérer chacun des énantiomères de la molécule désirée afin d'évaluer l'activité de chacun avec un excès >95% *ee*.^{45,46} A titre d'exemple, la (*S*)-benzyloxazolidin-2-one **16** a été adoptée comme agent de résolution général et efficace pour la séparation des hydroxyurées, indiquées dans le traitement des leucémies et des anémies falciforme (**Schéma 1**).⁴⁷

Schéma 1. Résolution chimique des hydroxyurées



1.1.3.4. Synthèse de composés organo-soufrés

Les *N*-sulfinyl-oxazolidin-2-ones ont été utilisées par Evans pour synthétiser des sulfoxydes chiraux avec des rendements et des énantiosélectivités élevées (**Équation 4**).⁴⁸

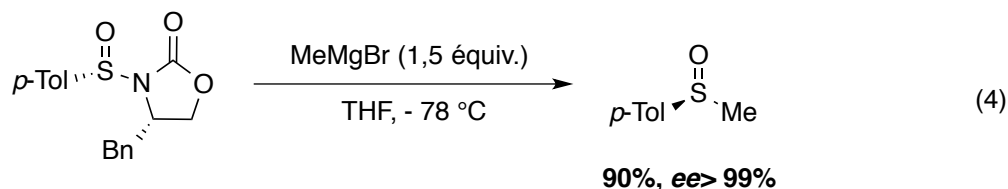
⁴⁵ Chung, K.-H., Chung, H.-k.; Kim, H.-w. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2983.

⁴⁶ Haigh, D., Birrell, H. C., Cantello, B. C. C., Hindley, R. M., Ramaswamy, A., Rami, H. K.; Stevens, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1335-1351.

⁴⁷ Garigipati, R. S., Sorenson, M. E., Erhard, K. F.; Adams, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5537-5540.

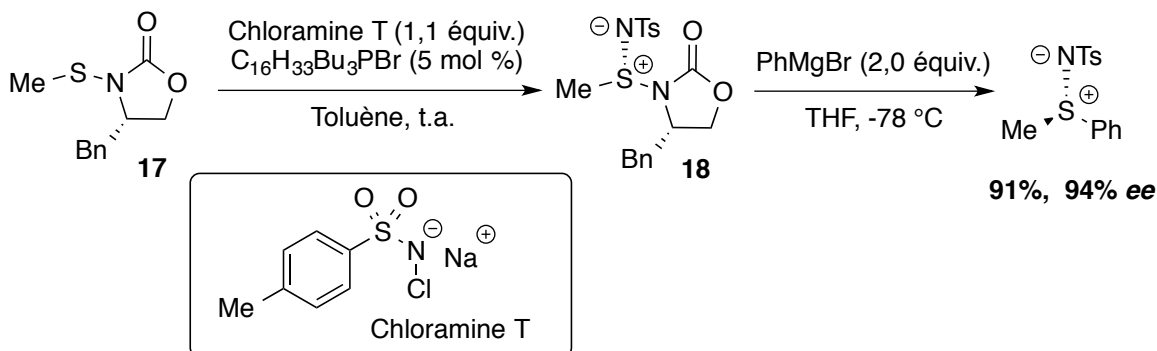
⁴⁸ Evans, D. A., Faul, M. M., Colombo, L., Bisaha, J. J., Clardy, J.; Cherry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977-5985.

L'addition de plusieurs nucléophiles tels que des réactifs de Grignard et des énolates est possible et se produit avec une inversion de configuration.



Un autre exemple de la polyvalence synthétique des oxazolidin-2-ones énantiopures est celui de la synthèse des *N*-tosyl-sulfimides optiquement actifs avec de bons rendements et une énantiosélectivité élevée. On fait réagir le *S*-méthyl-*S*-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-*N*-tosyl-sulfimide **18**, préparé par la réaction de la *N*-(méthylthio)-oxazolidin-2-one **17** avec la chloramine T, avec le réactif de Grignard dérivé du bromobenzène (**Schéma 2**).⁴⁹

Schéma 2. Synthèse asymétrique de sulfimides en utilisant les *N*-(méthylthio)-oxazolidin-2-one comme auxiliaire chiral



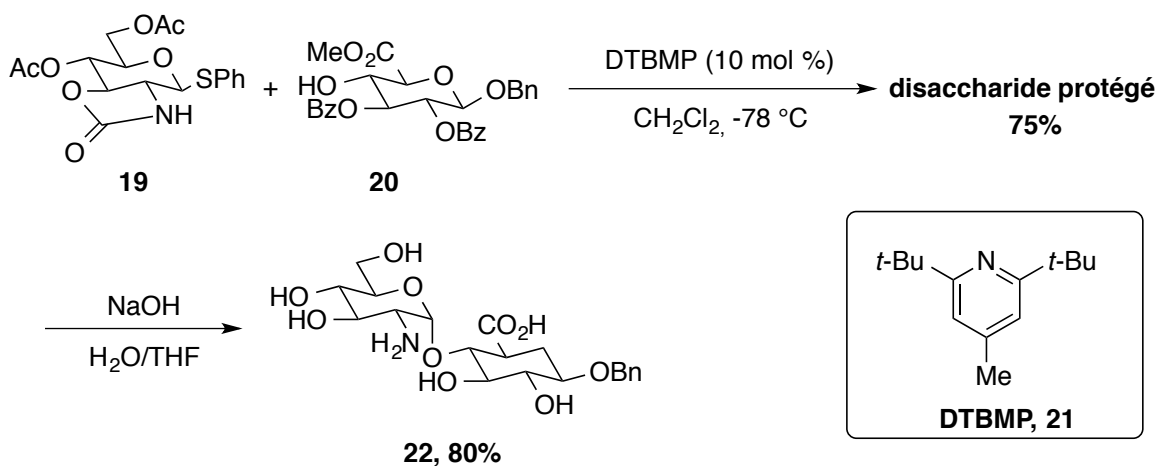
1.1.3.5. Groupement protecteur et glycosylation

Les polysaccharides sont des composés complexes polyhydroxylés, et leur synthèse nécessite un choix judicieux des groupements protecteurs à utiliser. Habituellement, les groupements protecteurs sont utilisés pour masquer temporairement un groupement

⁴⁹ Celentano, G.; Colonna, S. *Chem. Comm.* **1998**, 701-702.

fonctionnel qui peut interférer avec la réaction à réaliser.⁵⁰ Cependant dans la chimie des glucides, les groupements protecteurs peuvent aussi influencer la stéréochimie de la réaction, ce qui représente un aspect important pour la synthèse stéréosélective des oligosaccharides. Une attention particulière a été accordée aux oxazolidin-2-ones, car elles ont montré leur utilité dans la synthèse des α -2-amino-2-désoxy-glucopyranoside et α -sialosides.⁵¹ En effet, en présence des oxazolidinones en tant que groupements protecteurs, d'excellentes sélectivités α sont obtenues.^{52,53} Par exemple, le couplage stéréosélectif de l'oxazolidin-2-one **19** avec l'acide glucuronique **20**, catalysé par le di-*tert*-butylméthylpyridine **21** (DTBMP), suivie d'une hydrolyse donne accès au disaccharide **22**, (l'unité répétitive du sulfate d'héparane (SH))⁵⁴ sous forme entièrement déprotégée avec un excellent rendement (**Schéma 3**).⁵⁵ Les conditions basiques requises pour l'ouverture des oxazolidinones ne favorisent pas l'élimination β de l'acide uronique.⁵⁶

Schéma 3. Synthèse de l'unité répétitive du SH déprotégé



⁵⁰ Ayad, T., Faugeron, V., Genisson, Y., Andre, C., Baltas, M.; Gorrichon, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8775-8779.

⁵¹ Guo, J.; Ye, X. S. *Molecules* **2010**, *15*, 7235-7265.

⁵² Olsson, J. D., Eriksson, L., Lahmann, M.; Oscarson, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7181-7188.

⁵³ Wei, P.; Kerns, R. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4195-4198.

⁵⁴ *Le sulfate d'héparane est un polysaccharide présent dans le milieu extracellulaire des tissus animaux.*

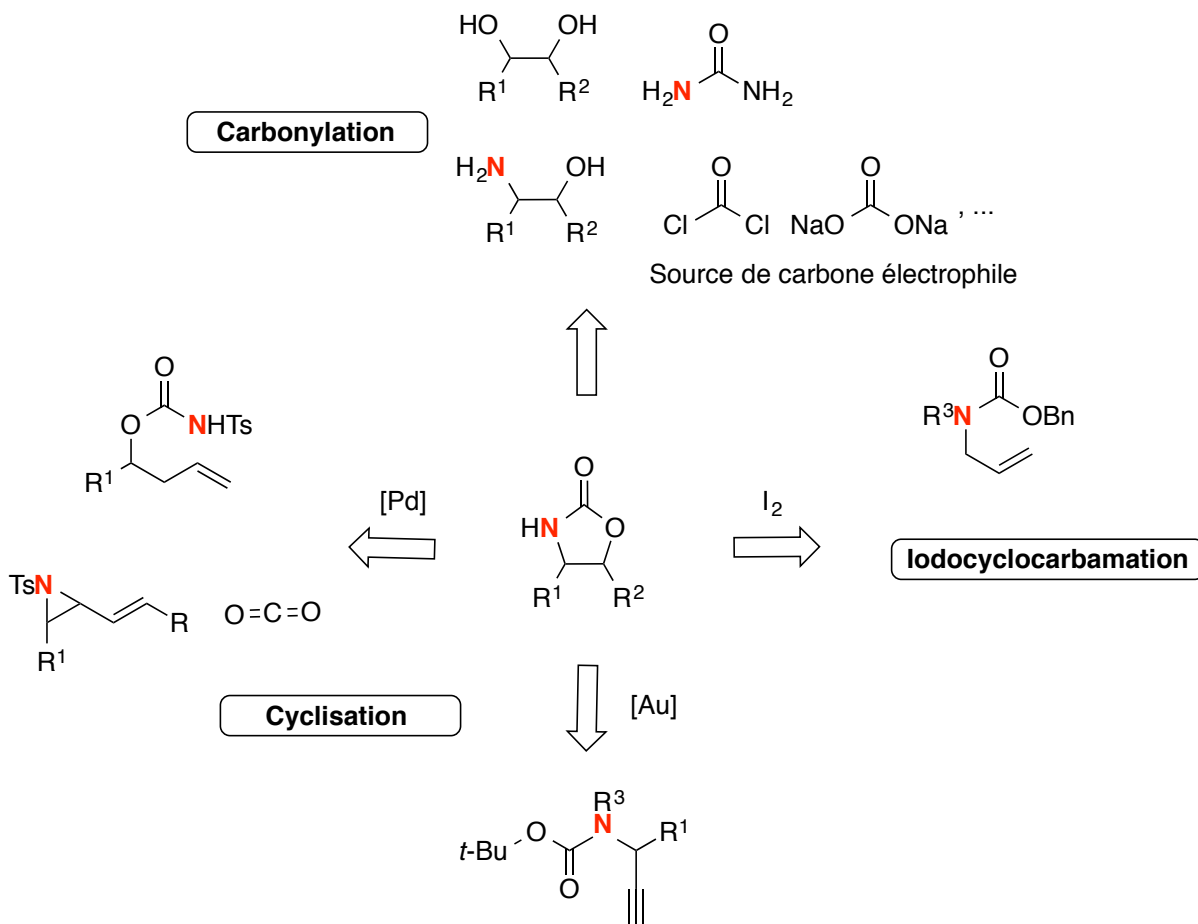
⁵⁵ Benakli, K., Zha, C.; Kerns, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9461-9462.

⁵⁶ BeMiller, J. N.; Kumari, G. V. *Carbohydr. Res.* **1972**, *25*, 419-428.

1.2. Méthodes de synthèse classiques

Vu l'intérêt synthétique et biologique des oxazolidin-2-ones, des efforts ont été déployés par les chimistes organiciens pour la construction de ce motif. Plusieurs approches ont été étudiées (Schéma 4).^{57,31}

Schéma 4. Méthodes pour la préparation des oxazolidin-2-ones



De manière classique, ces carbamates cycliques sont préparés par une réaction de carbonylation. En outre, plusieurs réactions de cyclisation catalysées notamment par des complexes de palladium ou d'or ont également été rapportées.

⁵⁷ Zappia, G., Gacs-Baitz, E., Delle Monache, G., Misiti, D., Nevola, L.; Botta, B. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 81-135.

1.2.1. Carbonylation des 1,2 amino-alcools ou 1,2 diol

Les 1,2 amino-alcools sont les substrats les plus utilisés dans la préparation des oxazolidin-2-ones. Ils sont facilement obtenus par une réduction de l'acide aminé correspondant⁵⁸ ou par une amino-hydroxylation asymétrique de Sharpless sur un alcène.⁵⁹ Une fois l' amino-alcool en main, il peut être converti en oxazolidin-2-one en le faisant réagir avec une source électrophile de C=O. Celles-ci peuvent être diverses et variées allant d'une simple base inorganique, telle que le carbonate de sodium, jusqu'au phosgène, qui pour des raisons de sécurité, a été remplacé par d'autres sources plus douces telles que le dioxyde de carbone (CO₂)^{39,60} ou le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI).⁶¹ Des cyclisations intramoléculaires sur des dérivés carbamates^{62,63} ou encore sur des intermédiaires isocyanates, générés via le réarrangement d'Hoffmann ont également été décrites (**Schéma 5**).^{64,65}

⁵⁸ Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561-2576.

⁵⁹ Li, G., Lenington, R., Willis, S.; Kim, S. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 1753-1754.

⁶⁰ Ye, J. H., Song, L., Zhou, W. J., Ju, T., Yin, Z. B., Yan, S. S., Zhang, Z., Li, J.; Yu, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 10022-10026.

⁶¹ Heller, S. T., Fu, T.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1970-1973.

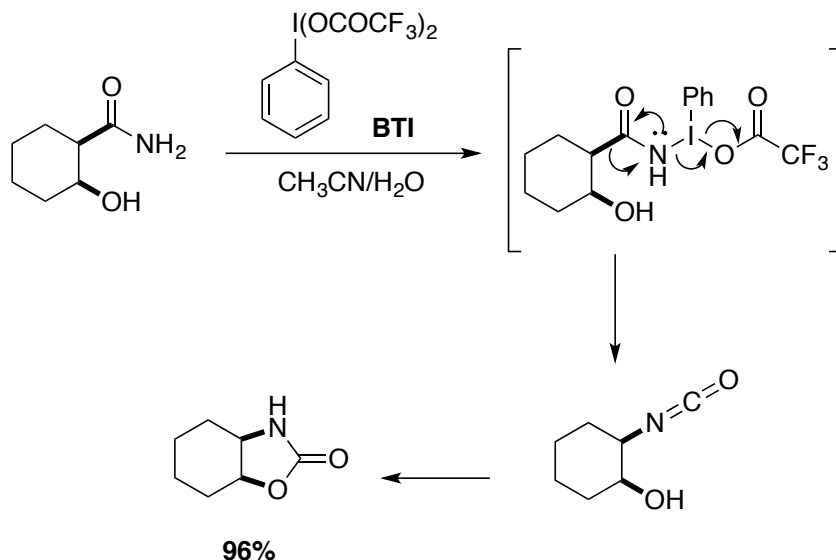
⁶² Diaz, G., de Freitas, M. A., Ricci-Silva, M. E.; Diaz, M. A. *Molecules* **2014**, *19*, 7429-7439.

⁶³ Mahy, W., Plucinski, P. K.; Frost, C. G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5020-5023.

⁶⁴ Yu, C., Jiang, Y., Liu, B.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1449-1452.

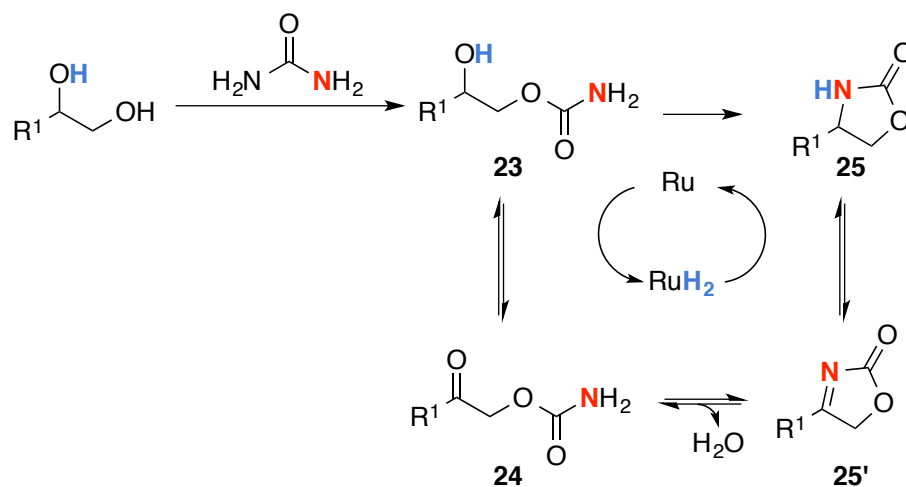
⁶⁵ Knapp, S., Kukkola, P. J., Sharma, S., Dhar, T. G. M.; Naughton, A. B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5700-5710.

Schéma 5. Synthèse d'une oxazolidinon-2-one par réarrangement d'Hoffmann



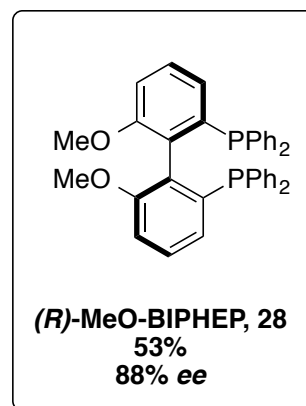
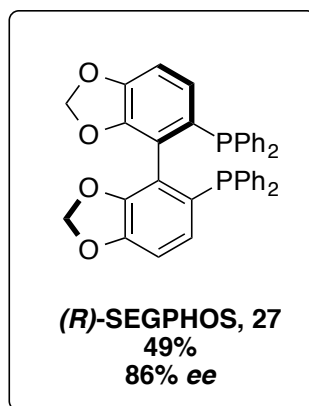
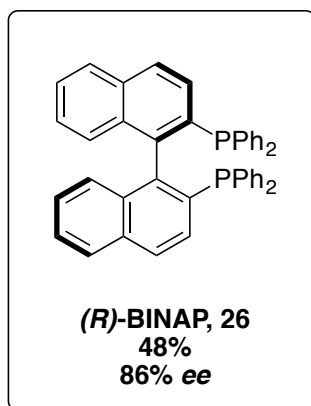
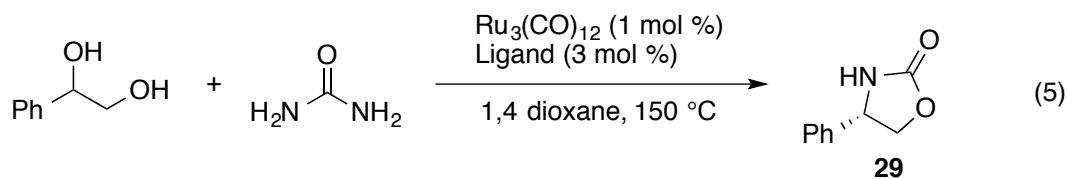
Plus récemment, une nouvelle approche de type domino a été rapportée pour la synthèse des oxazolidin-2-ones à partir d'urée comme source électrophile et d'un diol vicinal, catalysée par un complexe de ruthénium. Cette méthode permet la formation séquentielle des liaisons C-O et C-N avec de bons rendements. La liaison C-O est initialement formée par la réaction entre l'alcool primaire du diol et l'urée pour donner le carbamate **23**. Ensuite, l'oxydation de l'alcool secondaire catalysée par le complexe de ruthénium donne le composé carbonylé correspondant **24**. Ce dernier réagit avec l'amine dans une réaction intramoléculaire de condensation, ce qui donne la liaison C-N souhaitée (intermédiaire **25'**), qui est ensuite réduit pour donner l'oxazolidin-2-one désiré **25** (**Schéma 6**).

Schéma 6. Synthèse d'une oxazolidin-2-one à partir de l'urée et d'un diol vicinal catalysée par un complexe de ruthénium



L'utilisation d'un ligand chiral approprié a permis le développement d'une version asymétrique de cette dernière réaction. En effet, l'emploi de ligands bidendates à chiralité axiale, tel que le (*R*)-BINAP **26**, (*R*)-SEGPHOS **27** ou le (*R*)-MeO-BIPHEP **28** a permis la formation de la (*S*)-4-phényloxazolidin-2-one **29** avec un rendement de 50% et un excès énantiomérique de 88 % à une température assez élevée de 150 °C (**Équation 5**).⁶⁶

⁶⁶ Pena-Lopez, M., Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 1-6.



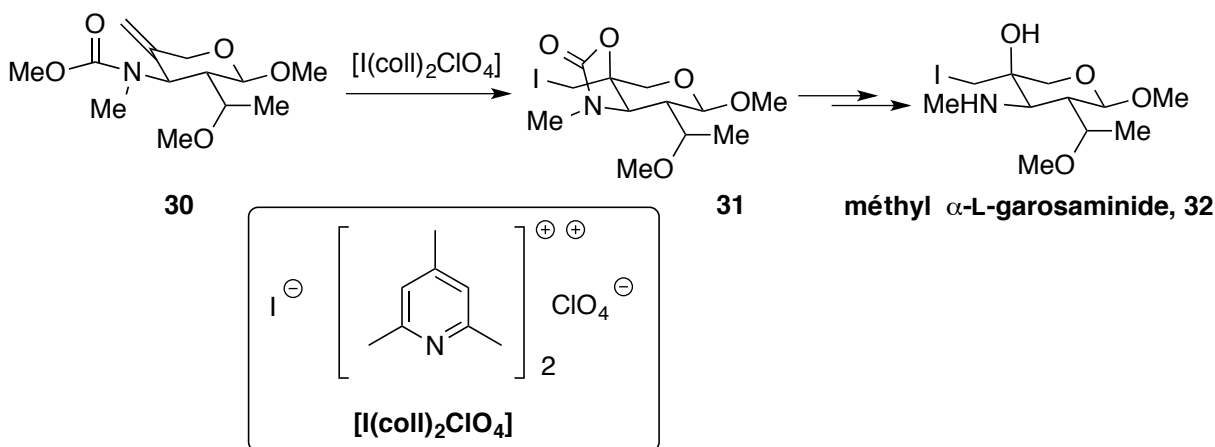
1.2.2. Iodocyclocarbamation

Une autre approche très intéressante pour la formation des oxazolidin-2-ones fonctionnalisées est l'halo-cyclo-fonctionnalisation des allyl-carbamates.⁶⁷ En 1980, le groupe de Fraser-Reid a rapporté la première synthèse du méthyl α -L-garosaminide **32**, un motif important qu'on peut trouver dans les antibiotiques de type amino cyclitol, en utilisant une iodocyclocarbamation. L'allyl-carbamate **30** a été traité avec une quantité stœchiométrique d'un sel d'iodonium bis-collidine perchlorate $[\text{I}(\text{coll})_2\text{ClO}_4]$ ce qui a fourni l'oxazolidin-2-one *cis* **31** avec un rendement de 80% (**Schéma 7**).⁶⁸

⁶⁷ Williams, A. L., Grillo, T. A.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1972-1973.

⁶⁸ Pauls, H. W.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3956-3957.

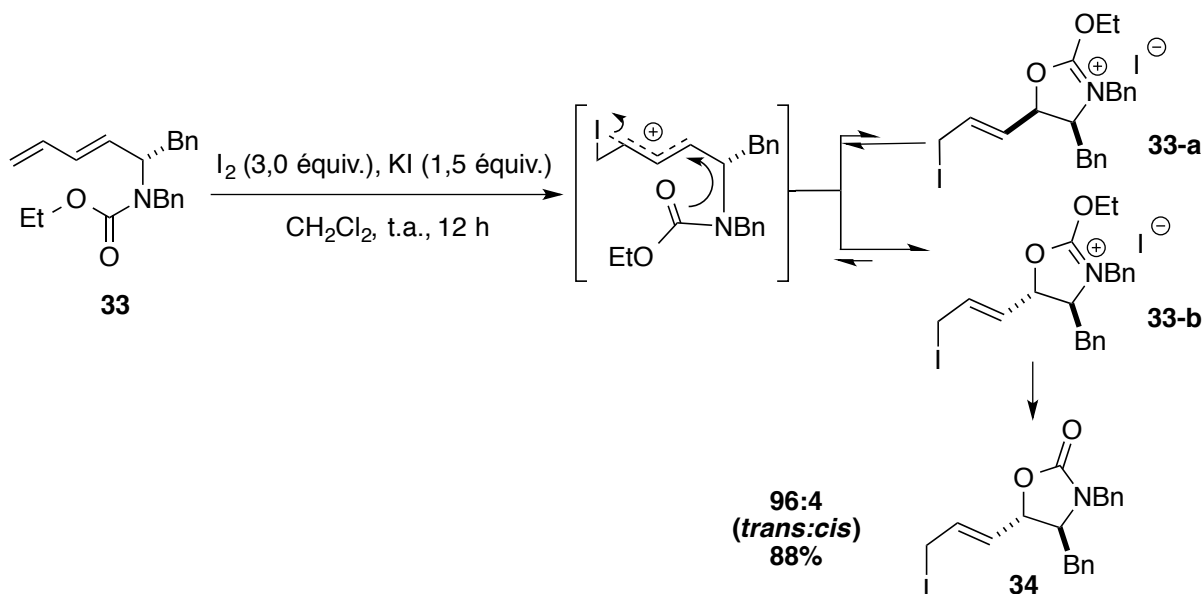
Schéma 7. Première réaction d'iodocyclocarbamation pour la synthèse d'oxazolidin-2-one



Depuis, plusieurs améliorations ont été apportées à la méthodologie puisqu'elle permet d'obtenir de très bonnes régio- et stéréosélectivités notamment dans le cas des carbamates allyliques acycliques. En effet, lors d'une iodocyclocarbamation, on a la formation exclusive du cycle à 5 chaînons, l'oxazolidin-2-one, avec un excellent ratio diastéréoisomérique en faveur de l'isomère *trans* qui est thermodynamiquement plus stable. Ainsi, le groupe de Iwata a rapporté la synthèse d'oxazolidin-2-ones *trans* fonctionnalisées avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités. D'un point de vue mécanistique, le diiode réagit tout d'abord avec l'oléfine terminale de **33** pour former le pont iodonium intermédiaire, puis l'ouverture de ce-dernier par l'attaque du carbonyle conduit aux deux intermédiaires **33-a** et **33-b**, lesquels après clivage du lien C-OEt donnent l'oxazolidin-2-one **34** (Schéma 8).⁶⁹

⁶⁹ Takemoto, Y., Takeuchi, J., Matsui, E.; Iwata, C. *Synlett* **1995**, 1995, 737-738.

Schéma 8. Iodocyclocarbamation de diényl-carbamates acycliques



Il est très intéressant de noter que la nature du groupement protecteur sur l'azote joue un rôle déterminant dans l'induction stéréochimique de la réaction. En effet, le groupement benzyle est nécessaire pour que la réaction se déroule sous un contrôle thermodynamique par équilibre entre les intermédiaires iminiums **33-a** et **33-b**.⁷⁰ En choisissant judicieusement les conditions réactionnelles, la méthodologie tolère la présence de plusieurs groupements fonctionnels, et de ce fait, elle a été utilisée dans la synthèse de quelques produits biologiquement intéressants.^{71,72}

1.2.3. Cyclisation catalysée par un complexe d'or

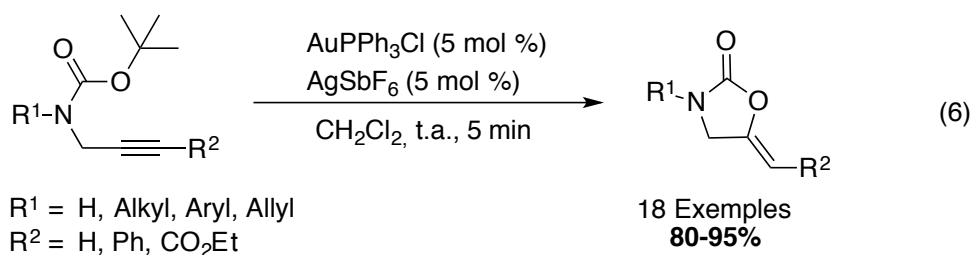
Les oxazolidin-2-ones fonctionnalisées en position 5 et *N*-substituées, représentent une cible attrayante pour les chimistes organiciens. Elles sont très intéressantes d'un point de vue

⁷⁰ Kobayashi, S., Isobe, T.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5079-5082.

⁷¹ Delle Monache, G., Misiti, D.; Zappia, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2961-2973.

⁷² Giovanni, M. C. D., Misiti, D., Villani, C.; Zappia, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2277-2286.

biologique,¹¹ mais rares sont les stratégies permettant leur synthèse. Ce n'est que dans les années 2000 que le groupe de Carretero a décrit une méthodologie permettant la transformation de dérivés d'amines propargyliques *N*-Boc-protégées en alkyldène-oxazolidin-2-ones dans des conditions réactionnelles très douces et de courte durée, en présence d'un complexe d'au (I) cationique (**Équation 6**).⁷³ La portée de la réaction est très générale, en fournissant les hétérocycles avec d'excellents rendements et une stéréosélectivité *Z*. En outre, la présence de groupements fonctionnels sur l'azote et de substituants sur l'alcyne de nature électronique différente est tolérée.

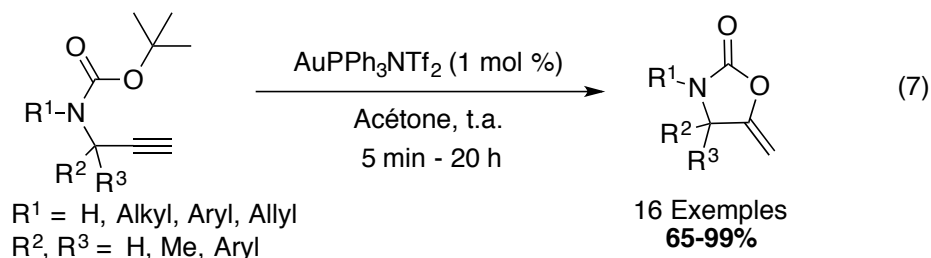


Durant la même année, le groupe de Gagosz a rapporté la même transformation, mais en utilisant un catalyseur d'au (I) développé au sein de son laboratoire pour la synthèse des 4-alkylidène-1,3-dioxalan-2-ones à partir des *tert*-butyl-carbamates propargyliques.⁷⁴ L'alcyne est monosubstitué, mais la protection de l'atome d'azote et la présence de substituants en position propargylique sont nécessaires afin d'obtenir de bons rendements, en favorisant la formation du rotamère requis pour la cyclisation.⁷⁵ Les temps de réaction sont plus long, mais des oxazolidin-2-ones substituées en position 4 et 5 sont obtenues (**Équation 7**). Les deux méthodologies évoquées permettent d'avoir accès aux 4-alkylidène-1,3-oxazolidin-2-ones avec d'excellents rendements, et ce dans des conditions douces et des temps relativement courts.

⁷³ Robles-Machin, R., Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5023-5026.

⁷⁴ Buzas, A.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 515-518.

⁷⁵ Gagosz, F.; Buzas, A. *Synlett* **2006**, 2727-2730.



1.2.4. Cyclisation catalysée par un complexe de palladium

L'utilisation des complexes de palladium en tant que catalyseurs a aussi été considérée comme une approche intéressante dans le processus de synthèse d'hétérocycles azotés.⁷⁶

1.2.4.1. Réaction de Tsuji-Trost

Basé sur les travaux de Trost,⁷⁷ le groupe de Hayashi et Ito a rapporté la synthèse des 4-vinyl-oxazolidin-2-ones optiquement actives à partir de 2-buténylène-bis-carbamates avec de bons rendements et des excès énantiomériques modestes (**Équation 8**).^{78,79} Cette cyclisation fait intervenir un catalyseur ferrocénylphosphine de palladium chiral et implique la formation d'un intermédiaire π -allyl palladium cationique. Il est intéressant de noter l'influence du groupement R sur la fonction carbamate qui permet de moduler son caractère nucléophile et par conséquent d'influencer l'étape de cyclisation pour donner le produit désiré.

Par la suite, le groupe de Trost a publié une désymétrisation efficace d'un *méso*-2-ène-1,4-diol-bis-tosylcarbamate cyclique **35** catalysée par un complexe de palladium pour donner le dérivé oxazolidin-2-one **36** correspondant avec un excès énantiomérique de 99% et un bon rendement (**Schéma 9**).^{80,81}

⁷⁶ Minatti, A.; Muniz, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1142-1152.

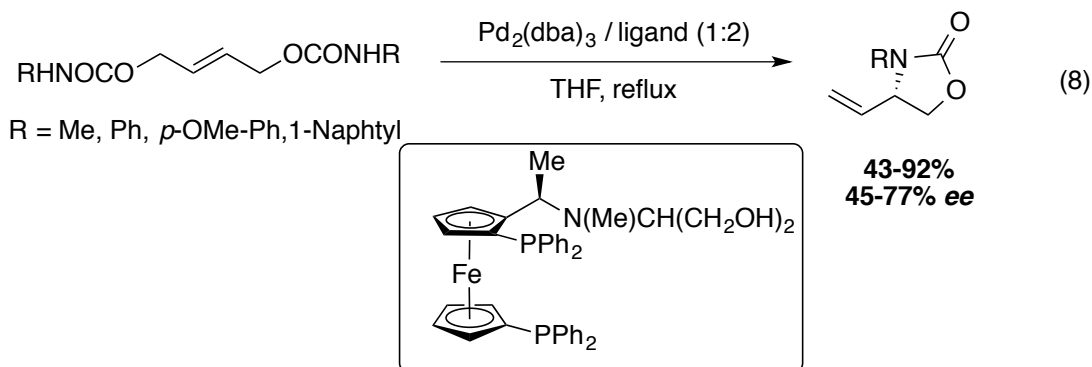
⁷⁷ Minami, I., Ohashi, Y., Shimizu, I.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2449-2452.

⁷⁸ Hayashi, T., Yamamoto, A.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4837-4840.

⁷⁹ Hayashi, T., Yamamoto, A.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 99-102.

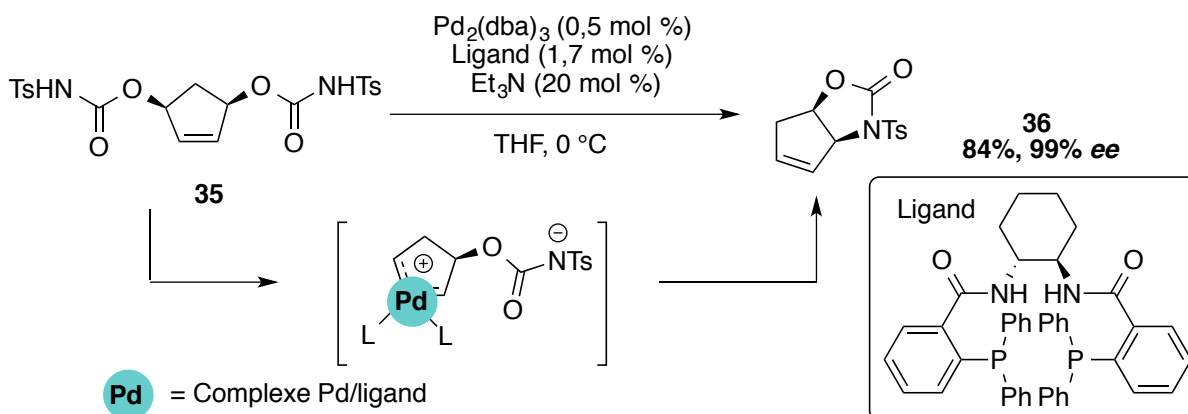
⁸⁰ Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1261-1263.

⁸¹ Trost, B. M.; Patterson, D. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1339-1341.



L'induction asymétrique durant cette désymétrisation se fait durant la formation de l'intermédiaire π -allyl palladium cationique avec l'un des carbamates énantiotopiques. En présence de la base, il y aura formation de l'espèce zwitterionique, qui par attaque rapide sur l'intermédiaire π -allyl va induire la cyclisation pour former l'oxazolidin-2-one désirée. Selon le caractère nucléophile du groupement partant, ce dernier peut entrer en compétition avec le carbamate déprotoné ce qui nuit aux excès énantiomériques.

Schéma 9. Synthèse d'oxazolidin-2-ones par désymétrisation énantiosélective des *méso*-bis-carbamates

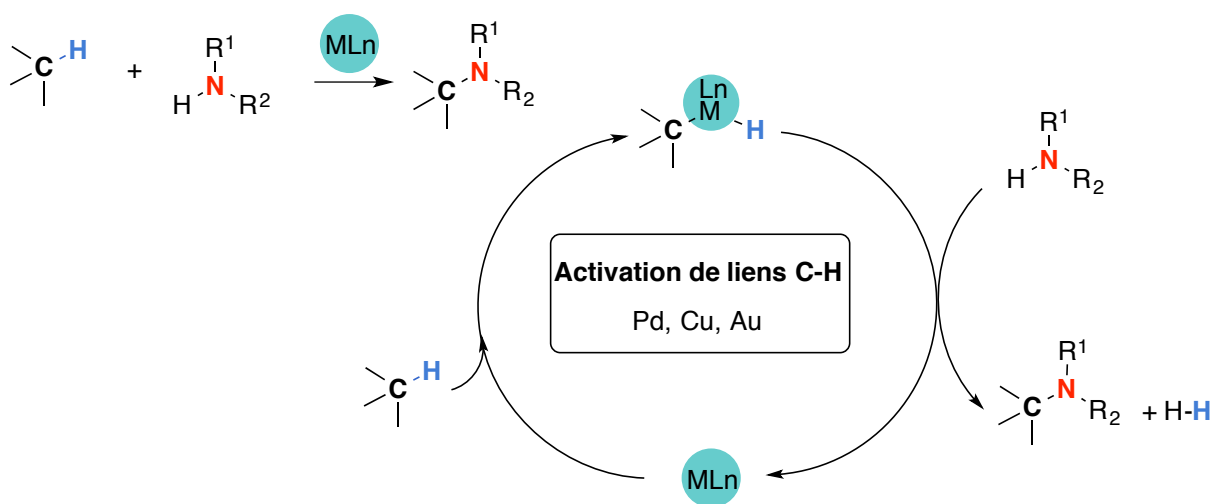


1.2.4.2. Activation des liaisons C-H

Depuis plusieurs décennies, la fonctionnalisation directe de liens C-H représente une approche très étudiée par les chimistes puisque que ces liaisons sont omniprésentes dans les

substances organiques.⁸² Ainsi, en considérant la liaison C-H comme une fonctionnalité, une nouvelle ère a débuté dans le domaine de la synthèse organique avec de nouvelles opportunités intéressantes qui évite la manipulation de groupements fonctionnels et permet de développer des voies de synthèse économiques en atomes et comportant un minimum d'étapes.⁸³ En revanche, cette stratégie n'est viable que si elle est parfaitement sélective par rapport au lien visé. Plusieurs chercheurs ont travaillé sur le développement de méthodes d'activation de liens C-H chimio- et stéréosélectives pour donner des produits d'amination.^{84,85} Une des approches consiste à, tout d'abord, rompre le lien carbone-hydrogène (C-H) pour former un lien métal-carbone (C-M), puis réaliser une fonctionnalisation (couplage) avec un réactif externe (**Schéma 10**).^{86,87}

Schéma 10. Formation des liens C-N par activation de liens C-H



⁸² Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67-72.

⁸³ Cernak, T., Dykstra, K. D., Tyagarajan, S., Vachal, P.; Krska, S. W. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 546-576.

⁸⁴ Lu, H.; Zhang, X. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1899-1909.

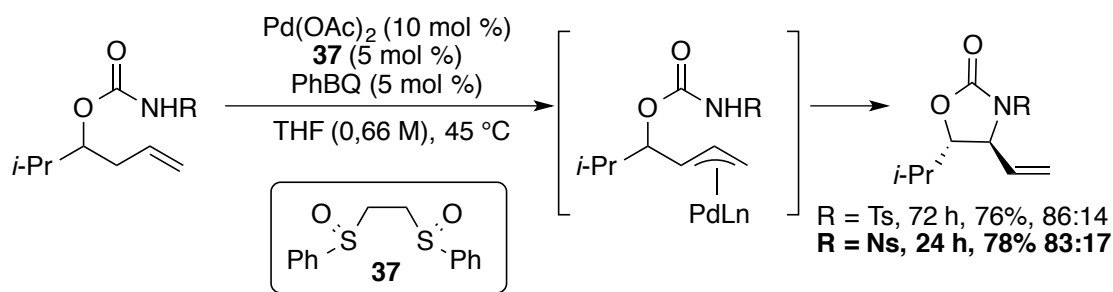
⁸⁵ Zhang, M., Zhang, A.-Q.; Peng, Y. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *723*, 224-232.

⁸⁶ Che, C. M., Lo, V. K., Zhou, C. Y.; Huang, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1950-1975.

⁸⁷ Ramirez, T. A., Zhao, B.; Shi, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 931-942.

Dans cette perspective, le groupe de M.-C. White a publié la première activation de liens C-H intramoléculaire diastéréosélective qui fait intervenir un *N*-tosylcarbamate homoallylique en présence d'une source de palladium (II) et du ligand phényl bis-sulfoxyde **37**. Cette méthodologie donne accès aux *trans*-4-vinyl-oxazolidin-2-ones avec de bons rendements. D'un point de vue mécanistique, il y a tout d'abord formation de l'intermédiaire π -allyl-palladium par clivage allylique du lien C-H par l'espèce palladium/sulfoxyde. Ensuite, le contre ion acétate du palladium (II) va déprotoner l'azote, qui va assurer la cyclisation électrophile. Enfin, le catalyseur est régénéré en présence de phénylbenzoquinone (PhBQ) qui joue le rôle d'oxydant (**Schéma 11**).⁸⁸ Par ailleurs, une augmentation de l'acidité de la fonction NH en passant d'un groupement *N*-tosyle à un *N*-nosyle accélère la réaction et améliore les rendements.⁸⁹

Schéma 11. Alkylation diastéréosélective catalysée par un complexe Pd(II)/sulfoxyde



Plus récemment, le groupe d'Aggarwal a publié la synthèse des 4-vinyl-oxazolidin-2-ones avec d'excellents rendements et diastéréosélectivités à partir des 2-vinyl-aziridines. La réaction est catalysée par un complexe de palladium, lequel induit une réaction d'ouverture du substrat pour former un intermédiaire π -allylique. La carboxylation de ce dernier sous une atmosphère ambiante de dioxyde de carbone, conduit aux dérivés 5-vinyl-oxazolidinones.⁹⁰

⁸⁸ Fraunhofer, K. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7274-7276.

⁸⁹ Reed, S. A., Mazzotti, A. R.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11701-11706.

⁹⁰ Lowe, M. A., Ostovar, M., Ferrini, S., Chen, C. C., Lawrence, P. G., Fontana, F., Calabrese, A. A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 6370-6374.

1.3. Méthode de synthèse par amination de liens C-H

1.3.1. Amination de lien C-H

Comme on vient de le voir, les méthodes classiques de synthèse impliquent la manipulation de plusieurs groupements fonctionnels. En revanche, la fonctionnalisation directe de liens C-H a ouvert la porte à de nouvelles opportunités de synthèse et notamment dans le domaine de l'amination des liens C-H.^{91,92} Grâce aux avancées de la chimie organométallique, plusieurs méthodes directes et convergentes d'amination de liens C-H ont émergées.^{93,94} Ces dernières peuvent être classées en deux catégories distinctes selon la nature de l'interaction entre le métal et le lien C-H : la première classe est l'activation du lien C-H dont on a parlé un peu plus haut, et la deuxième est l'insertion dans un lien C-H qui fait intervenir des espèces nitrènes métalliques capables de fonctionnaliser directement le lien C-H (**Schéma 12**). Ces deux classes sont complémentaires en terme de sélectivité.⁹⁵

⁹¹ Lei, A., Liu, W., Liu, C.; Chen, M. *Dalton Trans* **2010**, 39, 10352-10361.

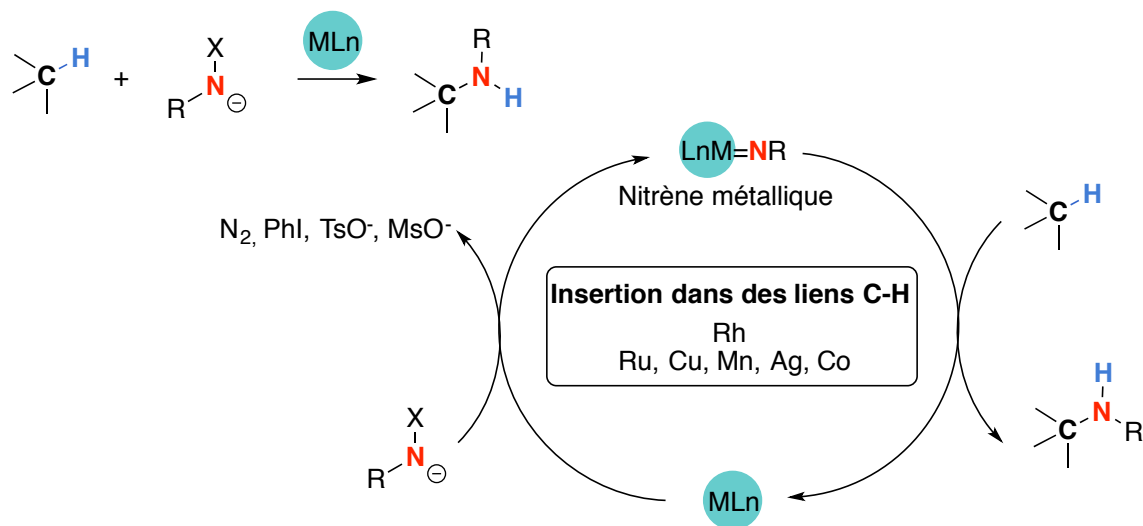
⁹² Zatulochnaya, O. V.; Gevorgyan, V. *Nat. Chem.* **2014**, 6, 661-663.

⁹³ Collet, F., Lescot, C.; Dauban, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1926-1936.

⁹⁴ Shin, K., Kim, H.; Chang, S. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1040-1052.

⁹⁵ Collet, F., Dodd, R. H.; Dauban, P. *Chem. Commun.* **2009**, 5061-5074.

Schéma 12. Formation des liens C-N par insertion dans un lien C-H



1.3.2. Chimie des nitrènes

Tout comme leurs analogues carbonés, les carbènes,⁹⁶ l'histoire des nitrènes remonte au 19^{ème} siècle et plus précisément en 1891 quand ils ont été proposés comme intermédiaires dans le réarrangement de Lossen.⁹⁷ Un nitrène est une espèce neutre, monovalente et hautement réactive à caractère électrophile. Cette réactivité vient du fait que l'atome d'azote ne possède que 6 électrons de valence sur sa couche externe : deux électrons sont appariés pour former le doublet non liant, deux autres sont liants et forme la liaison σ et les deux derniers peuvent être soit appariés ou célibataires. Ainsi, une espèce nitrène peut posséder deux configurations électroniques différentes, l'état singulet et l'état triplet.^{98,99} Ces deux configurations déterminent le comportement de l'espèce nitrène dans la réaction. En effet, l'état singulet, possédant une paire d'électrons et une orbitale vacante libre, tend à réagir d'une

⁹⁶ Davies, H. M.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417-424.

⁹⁷ Tiemann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 4162-4167.

⁹⁸ Moody, C. J., *Oxidation by Nitrene insertion*. 1991; Vol. 7, p 21-39.

⁹⁹ Che, C. M., Lo, V. K. Y.; Zhou, C. Y., *Oxidation by Metals (Nitrene)*. 2014; Vol. 7, p 26-85.

manière concertée avec un lien C-H riche en électrons afin d'atténuer sa déficience électronique. Quant à l'état triplet, il a tendance à réagir comme une espèce di-radicalaire pour faire, par exemple, des abstractions d'hydrogène (**Figure 7**).^{100,101}

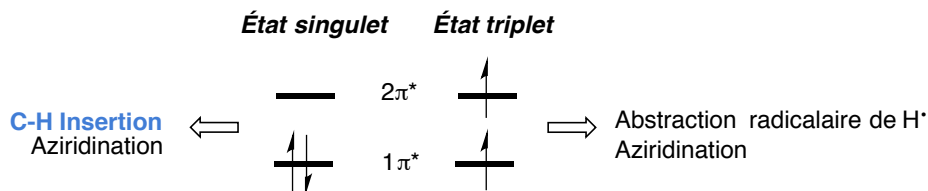
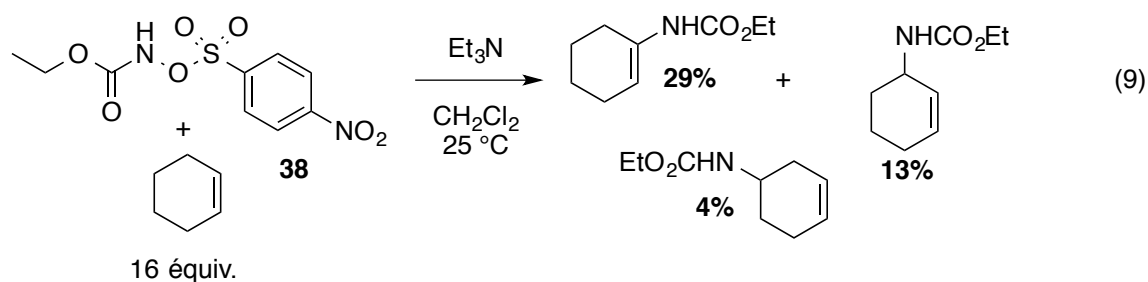


Figure 7. Configurations électroniques d'une espèce nitrène métallique.

Selon la règle de Hund, on s'attend à avoir l'état triplet comme l'état fondamental de l'espèce nitrène. Toutefois d'après des études théoriques et expérimentales, cela dépend fortement du substituant sur le nitrène.

Les espèces nitrènes, générées dans des conditions photochimiques ou thermiques sont connus pour être très réactifs, mais très peu sélectifs. A titre d'exemple, le groupe de Lwowski a rapporté que la déprotonation du *N*-nosyloxycarbamate d'éthyle **38** par une base, suivi d'une α élimination génère un nitrène de carbamoyle libre pour donner un mélange de 3 produits d'insertion dans des liens vinyliques, allyliques et homo-allyliques avec des rendements assez modestes (**Équation 9**).¹⁰²



¹⁰⁰ McConaghy, J. S.; Lwowski, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4450-4456.

¹⁰¹ Mishra, A., Rice, S. N.; Lwowski, W. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 481-486.

¹⁰² Lwowski, W.; Maricich, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3630-3637.

Par ailleurs, la capacité des complexes métalliques à atténuer la réactivité d'une espèce nitrène libre et augmenter sa sélectivité vis à vis de la réaction d'insertion dans des liens C-H, a été démontré pour la première fois par le groupe de Kwart et Khan¹⁰³ suivi par les groupes de Breslow¹⁰⁴ et Turner.¹⁰⁵ Grace à ces découvertes, plusieurs méthodologies efficaces ont fait leur apparition. De plus, il a été démontré que l'espèce catalytiquement active est un nitrène métallique (**Figure 8**). Cette constatation a été faite par le biais de méthodes spectroscopiques (détection),¹⁰⁶ expérimentales (caractérisation)^{107,108,109,110} et des calculs théoriques (stabilité).^{111,112,113}

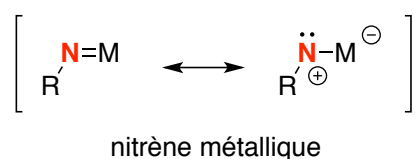


Figure 8. Structure électronique d'une espèce nitrène métallique

¹⁰³ Kwart, H.; Khan, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951-1953.

¹⁰⁴ Breslow, D., Sloan, F. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *51*, 5349-5535.

¹⁰⁵ Carr, D., Seden, T. P.; Turner, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 477-478.

¹⁰⁶ Perry, R. H., Cahill, T. J., Roizen, J. L., Du Bois J.; Zare R. N. *PNAS* **2012**, *109*, 18295–18299.

¹⁰⁷ Fantauzzi, S., Gallo, E., Caselli, A., Ragaini, F., Casati, N., Macchi, P.; Cenini, S. *Chem. Commun.* **2009**, 3952-3954.

¹⁰⁸ Leung, S. K., Huang, J. S., Liang, J. L., Che, C. M.; Zhou, Z. Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 340-343.

¹⁰⁹ Mindiola, D. J.; Hillhouse, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4623-4624.

¹¹⁰ 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.

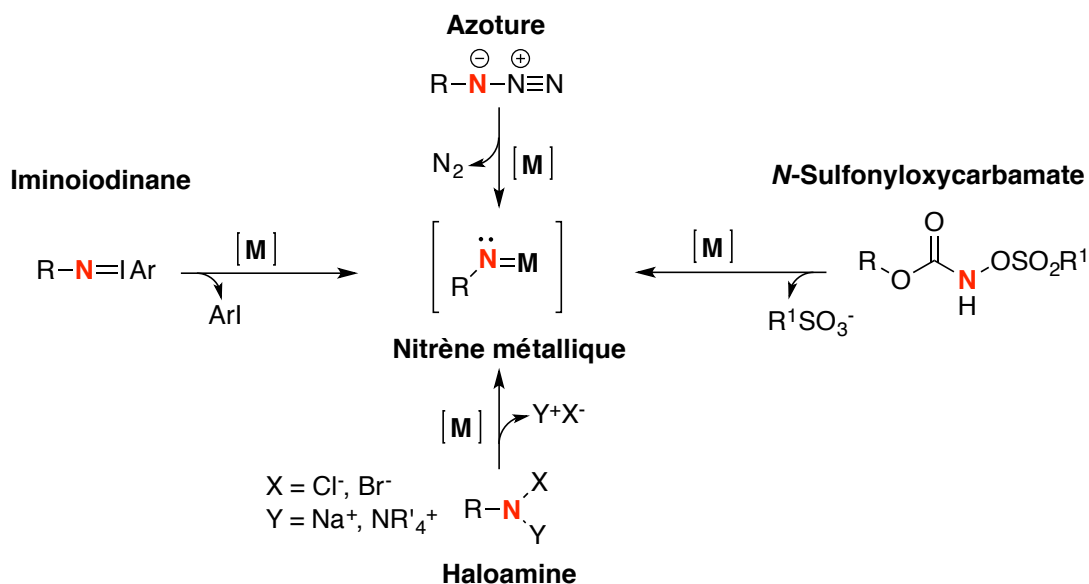
¹¹¹ Guo, Z., Guan, X., Huang, J. S., Tsui, W. M., Lin, Z.; Che, C. M. *Chemistry* **2013**, *19*, 11320-11331.

¹¹² Varela-Alvarez, A., Yang, T., Jennings, H., Kornecki, K. P., Macmillan, S. N., Lancaster, K. M., Mack, J. B., Du Bois, J., Berry, J. F.; Musaev, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2327-2341.

¹¹³ Liu, Y., Guan, X., Wong, E. L., Liu, P., Huang, J. S.; Che, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7194-7204.

Les travaux pionniers de Breslow¹¹⁴ ont montré le potentiel des nitrènes métalliques à promouvoir la C-H insertion intramoléculaire, ce qui a ouvert le chemin au développement de nouvelles méthodologies efficaces. Un choix judicieux du précurseur de nitrènes est nécessaire pour éviter les réactions parasites indésirables telles que le réarrangement de Lossen.¹¹⁵ On peut distinguer 4 grandes classes de précurseurs de nitrènes, qui sont les azotures, les amines halogénées, les iminoiodinanes et enfin les *N*-sulfonyloxycarbamates (**Schéma 13**).

Schéma 13. Différentes classes de précurseurs de nitrènes



Plusieurs motifs structuraux peuvent être obtenus suite à la réaction d'insertion dans un lien C-H intramoléculaire via une espèce nitrène métallique.¹¹⁶ Dépendamment du substituant du nitrène, on peut soit former les cycles à cinq chaînons, qui sont les dérivés de carbamates,¹¹⁷ d'urée, et de guanidines¹¹⁸ ou encore les cycles à six chaînons tels que les

¹¹⁴ Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728-6729.

¹¹⁵ Lebel, H.; Leogane, O.; Huard, K.; Lectard, S. *Pure App. Chem.* **2006**, *78*.

¹¹⁶ DuBois, J. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 758-762.

¹¹⁷ Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598-600.

¹¹⁸ Kim, M.; Mulcahy, J. V.; Espino, C. G.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073-1076.

dérivés de sulfamates,^{119,120,121} sulfamides¹²² et de phosphoramidates (**Figure 9**).¹²³ Dans cet ouvrage, nous nous concentrerons sur la réaction d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H donnant accès aux carbamates cycliques, les oxazolidin-2-ones.

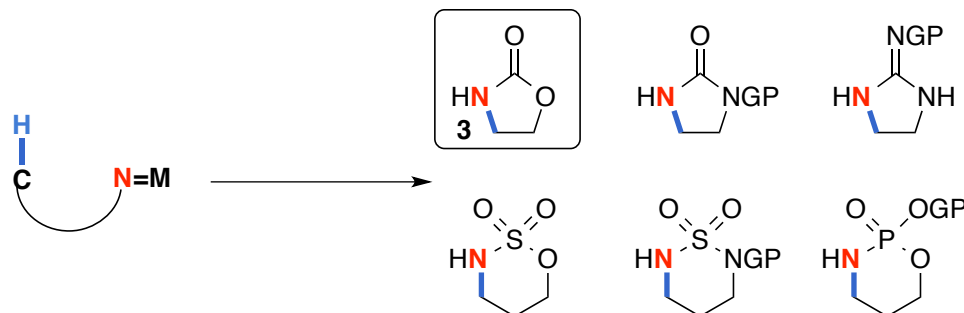


Figure 9. Structure de différents hétérocycles obtenus via la réaction d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H

1.3.3. Méthodes non stéréosélective

1.3.3.1. À partir des iminoiodinanes

Les iminoiodinanes constituent la classe de précurseurs la plus utilisée pour la réaction d'amination de liens C-H catalysée par un métal de transition. C'est une source de nitrène réactive, polyvalente et pratique (**Schéma 14**). L'amine de départ, un carbamate ou un sulfamate primaire est oxydée par une source d'iode hypervalent, généralement le diacétoxyiodobenzène,^{124,125} ce qui génère deux équivalents d'acide acétique et le dérivé iminoiodinane. La réaction de ce dernier avec le métal qui catalyse la réaction permet de générer le nitrène métallique et donne également une quantité stœchiométrique d'iodobenzène.

¹¹⁹ Fiori, K. W., Espino, C. G., Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3042-3051.

¹²⁰ Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220-9221.

¹²¹ Lu, H., Li, C., Jiang, H., Lizardi, C. L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 7028-7032.

¹²² Kurokawa, T., Kim, M.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 2777-2779.

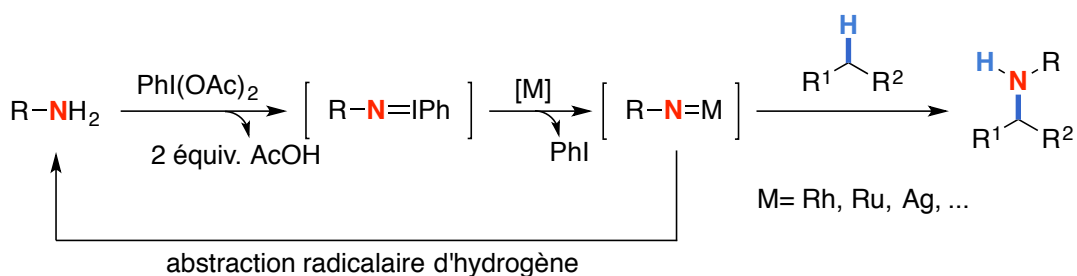
¹²³ Lu, H., Tao, J., Jones, J. E., Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1248-1251.

¹²⁴ Yu, X.-Q., Huang, J.-S., Zhou, X.-G.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233-2236.

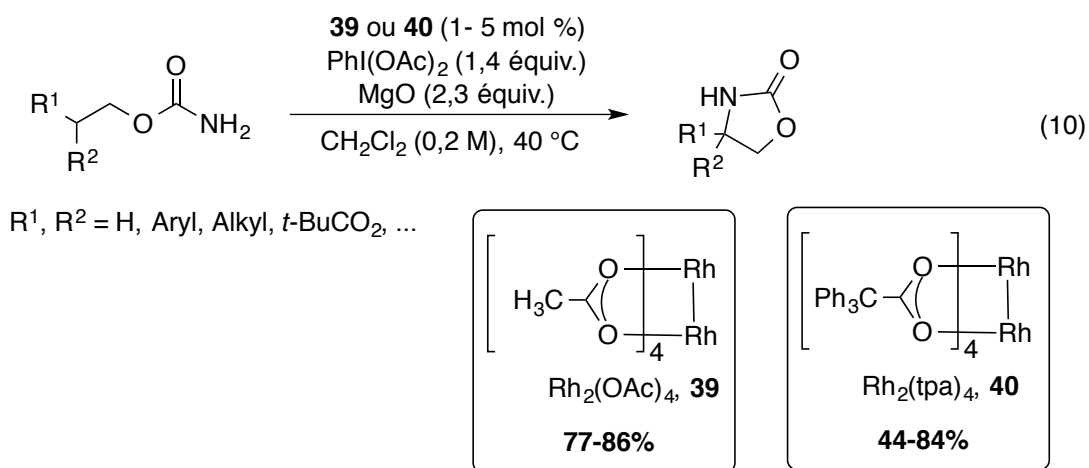
¹²⁵ Espino, C. G., Wehn, P. M., Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935-6936.

Le nitrene métallique peut réagir pour donner le produit désiré. Si la réaction est lente, il tend à régénérer l'amine de départ, possiblement par une abstraction radicalaire d'hydrogène. En utilisation un excès d'oxydant, on peut arriver à consommer entièrement le produit de départ et ainsi obtenir de très bons rendements. Toutefois, l'inconvénient majeur lié à cette méthodologie est la génération d'une quantité stœchiométrique d'iodobenzène. Il est à noter que les espèces nitrenes peuvent être obtenues à partir de divers métaux.⁹⁵

Schéma 14. Les iminoiodinanes en tant que précurseurs de nitrenes



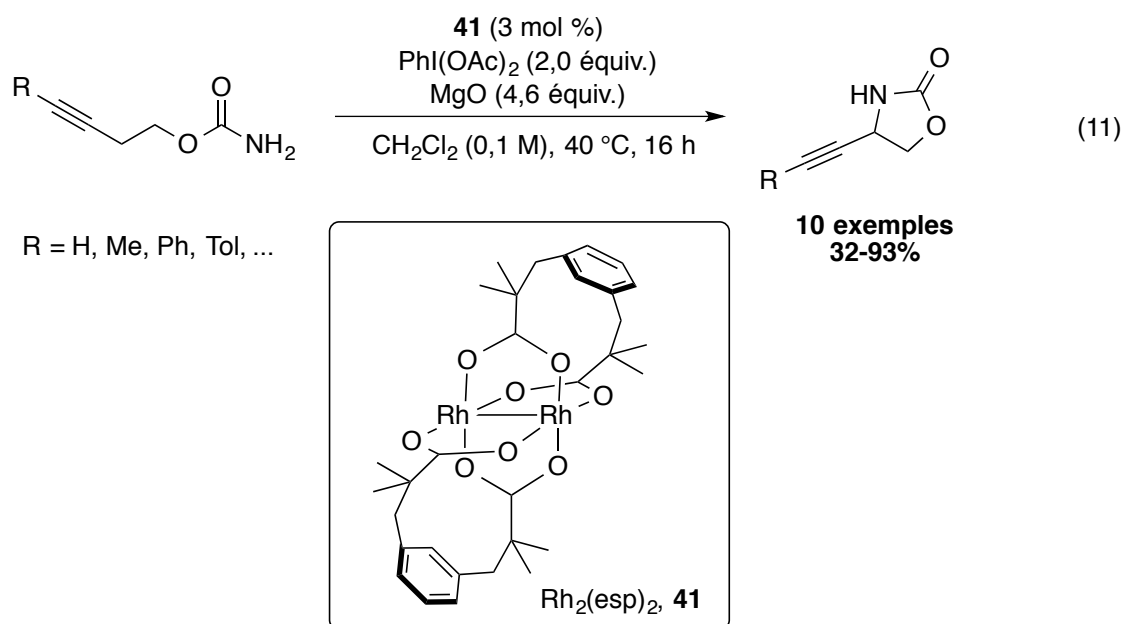
Plus de 20 ans après les travaux pionniers de Breslow,¹¹⁴ le groupe de Du Bois a rapporté le premier exemple d'insertion intramoléculaire efficace d'un carbamate dans un lien Csp^3-H catalysée par un dimère de rhodium (II) en présence d'un oxydant (**Équation 10**).^{117,118}



Cette transformation est stéréospécifique et permet la formation d'oxazolidin-2-ones différemment substituées avec de bons rendements. Le mécanisme proposé est concerté faisant

intervenir une espèce nitrène singulet. De plus, cette approche tolère la présence de plusieurs groupements fonctionnels tel que les éthers, les esters ou encore les amides.

Plus récemment, le groupe de Schomaker a publié une méthode complémentaire à celle développée par le groupe Du Bois pour faire des insertions en position propargyliques à partir de carbamates primaires homopropargyliques catalysée avec $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ **41**. Les oxazolidin-2-ones sont obtenues avec de bons à d'excellents rendements, dépendamment du substituant sur la fonction alcyne (**Équation 11**).¹²⁶ Ces motifs ont par la suite pu être transformés en carbamates alléniques et engagés dans des réactions de carbocyclisation pour donner divers hétérocycles.

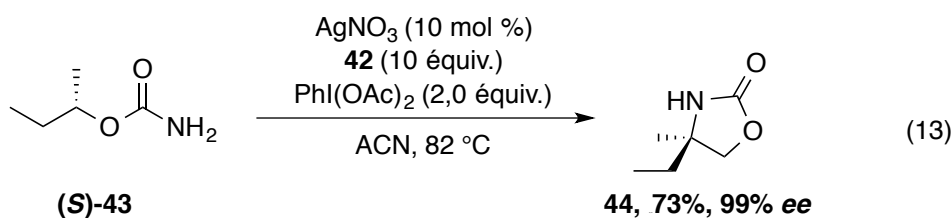
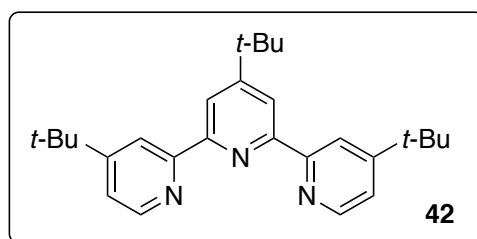
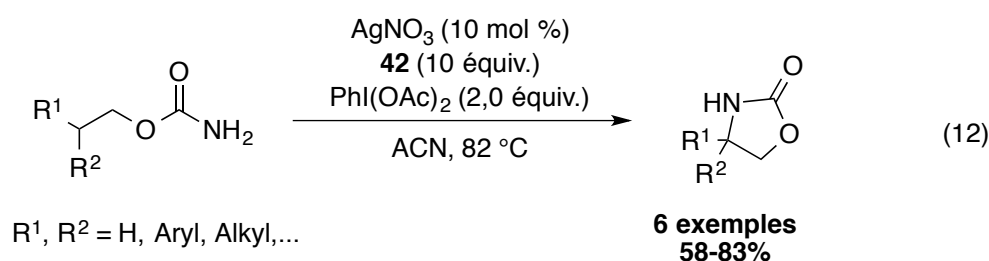


D'autres méthodologies utilisant les iminoiodinanes comme réactifs et des métaux moins dispendieux ont vu le jour.¹²⁷ Ainsi, le groupe de He a utilisé un dimère d'argent (I), généré *in situ* en mélangeant une source d'argent, le nitrate d'argent (AgNO_3), et un ligand *tert*-butyl-*tert*pyridine **42**, pour faire des aminations intramoléculaires de liens C-H avec des

¹²⁶ Grigg, R. D., Rigoli, J. W., Pearce, S. D.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 280-283.

¹²⁷ Scamp, R. J., Rigoli, J. W.; Schomaker, J. M. *Pure App. Chem.* **2014**, *86*, 381-391.

rendements comparables ou meilleurs que ceux obtenus avec les dimères de rhodium (**Équation 12**). Ce dimère d'argent a pu être isolé et caractérisé par des techniques de spectrométrie de masse utilisant l'ionisation par électronébuliseur (ESI-MS) et par diffraction des rayons X. Toutefois, son implication en tant qu'intermédiaire sous cette forme dans les réactions d'amination reste à élucider. Contrairement aux catalyseurs de cuivre et de fer, la réaction d'insertion catalysée par l'argent se fait d'une manière concertée, puisqu'aucune érosion des excès énantiomériques n'est observée avec le substrat énanti enrichi **43** (**Équation 13**).^{128,129}



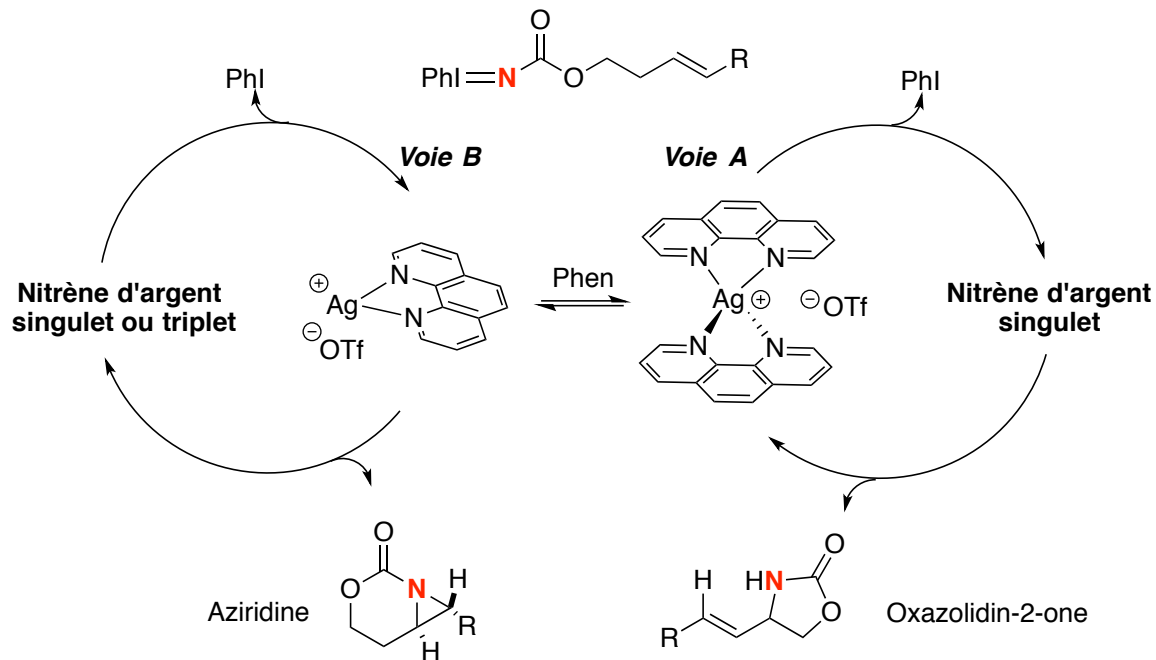
Face au problème de la chimiosélectivité (C-H insertion vs aziridination) observé avec les substrats ayant plusieurs sites réactifs, le développement d'une méthode sélective était nécessaire. Basé sur les travaux pionniers de He, le groupe de Schomaker a rapporté une

¹²⁸ Cui, Y.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 4210-4212.

¹²⁹ Li, Z.; He, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4313-4322.

méthode chimiosélective dynamique qui utilise le même métal et le même ligand pour faire soit une réaction d'insertion dans un lien C-H soit une réaction d'aziridination et ceux avec de bons rendements. En effet, dépendamment du ratio métal : ligand, la géométrie du catalyseur change ainsi que l'encombrement stérique autour de l'espèce nitrène d'argent formée, ce qui influence la réactivité. Une étude mécanistique a été menée et a montré un mécanisme concerté avec un nitrène singulet pour la réaction d'insertion dans un lien C-H (faible valeur de la constante KIE, absence d'isomérisation de la double liaison, lorsque celle-ci est Z et pas d'ouverture d'un substrat comportant un cyclopropane (horloge radicalaire)) (**Schéma 15**).¹³⁰

Schéma 15. Mécanismes plausibles pour la réaction d'amination chimiosélective avec un substrat homoallylique



¹³⁰ Rigoli, J. W., Weatherly, C. D., Alderson, J. M., Vo, B. T.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17238-17241.

La méthodologie a été appliquée avec succès aux carbamates homoallyliques et a ouvert la porte au développement d'une méthode chimiosélective qui permet la distinction entre deux liens C-H différents présents sur le même substrat pour la synthèse des oxathiazinanes.¹³¹

1.3.3.2. A partir d'azoture

Les azotures représentent une classe de précurseurs de nitrène très attrayante en raison de leur capacité à libérer une molécule de diazote comme seul sous-produit, lors de sa transformation en nitrène.¹³² Malgré leur potentiel caractère explosif et les précautions à adopter pour les manipuler, plusieurs méthodes d'amination de liens C-H ont vu le jour, depuis qu'ils ont été découverts par Griëß et *al.* il y a plus de 140 ans.¹³³ Leur décomposition peut se faire soit par voie thermique ou photochimique mais elle s'est révélée très peu sélective et non productive²⁸ et l'utilisation d'un métal de transition est nécessaire.^{134,135}

Dans l'optique de synthétiser des oxazolidin-2-ones, les espèces nitrènes libres dérivées d'azidoformates se sont montrées efficaces pour faire des réactions intramoléculaires d'insertion dans un lien C-H avec des rendements assez variables.^{136,137} La réaction est stéréosélective dans quelques cas, mais elle donne des rendements peu élevés.¹³⁸ Et, cette méthodologie a été utilisée pour la fonctionnalisation des furanoses avec un rendement moyen (**Équation 14**).¹³⁹

¹³¹ Alderson, J. M., Phelps, A. M., Scamp, R. J., Dolan, N. S.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16720-16723.

¹³² Brase, S., Gil, C., Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 5188-5240.

¹³³ Griëß, P. *Philos. Trans. R. Soc.* **1864**, *13*, 377.

¹³⁴ Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1304-1309.

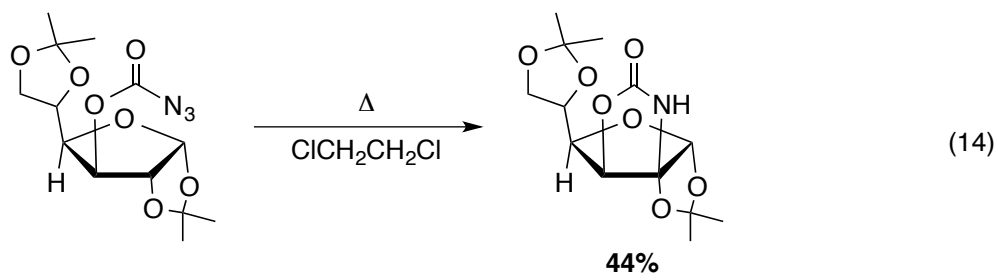
¹³⁵ Driver, T. G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3831-3846.

¹³⁶ Cramer, F., Küntzel, H.; Matthaer, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 589-590.

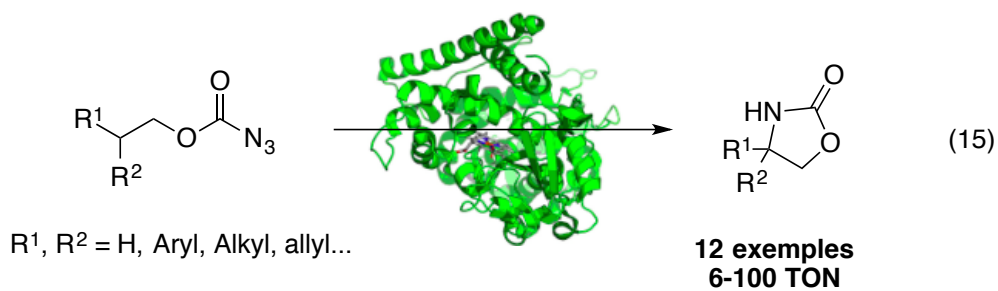
¹³⁷ Terashima, S.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 1953-1971.

¹³⁸ Smolinsky, G.; Feuer, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3085-3088.

¹³⁹ Berndt, D. F.; Norris, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3961-3962.



Récemment, le groupe de Fasan a conçu un cytochrome P450 modifié capable de catalyser efficacement la cyclisation des carboazidates pour donner des oxazolidin-2-ones via une réaction d'amination intramoléculaire (**Équation 15**).¹⁴⁰ Il s'agit de la seule méthode catalytique, jusqu'à maintenant, qui utilise les azotures comme précurseurs de nitrènes, pour la synthèse d'oxazolidin-2-ones. L'insertion se fait efficacement en position benzylique et allylique (aucune réaction d'aziridination n'est observée). Malheureusement, cette méthodologie n'est pas stéréospécifique. Des études mécanistiques ont été menées et ont montré que le mécanisme était radicalaire, c'est-à-dire une abstraction radicalaire d'hydrogène suivi d'une recombinaison faisant intervenir une espèce imido-fer.



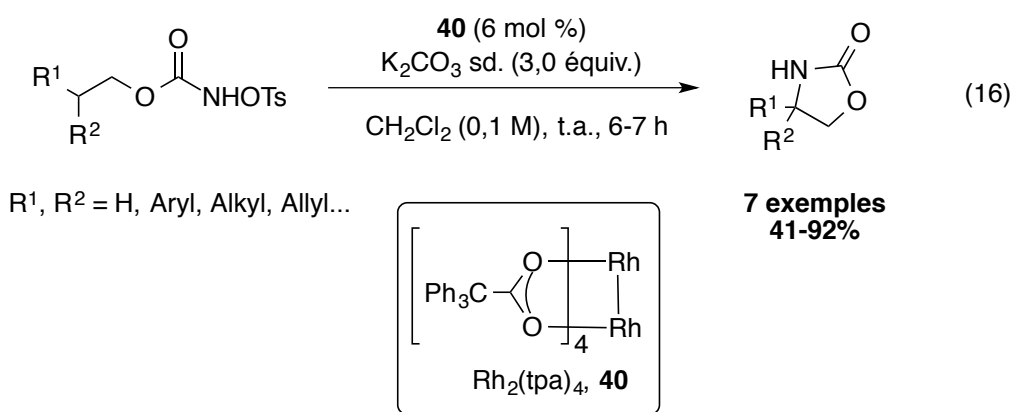
1.3.3.3. À partir des *N*-sulfonyloxycarbamates

En 2005, les *N*-sulfonyloxycarbamates et plus particulièrement les *N*-tosyl-oxycarbamates ont été identifiés, par le groupe de Lebel, comme de nouveaux précurseurs de

¹⁴⁰ Singh, R., Kolev, J. N., Sutura, P. A.; Fasan, R. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1685-1691.

nitrènes pratiques et sécuritaires.¹⁴¹ Ces précurseurs sont obtenus en seulement 2 étapes de synthèse à partir de l'alcool correspondant. La réaction d'insertion intramoléculaire dans des liens C-H s'effectue avec une quantité catalytique d'un dimère de rhodium, dans des conditions douces, et avec une base inorganique très peu coûteuse. De plus, cette nouvelle méthodologie ne requière pas de conditions réactionnelles anhydres ou encore un chauffage à reflux. Contrairement aux méthodologies qui utilisent les iminoiodinanes comme source d'azote, le seul sous-produit de la réaction est un sel de tosylate qui peut être facilement éliminé par une simple filtration.

Cette nouvelle méthodologie permet l'amination efficace des liens C-H benzylique, tertiaire, secondaires et mêmes primaires pour donner accès à diverses oxazolidin-2-ones avec de rendements allant de bons à excellents (**Équation 16**). De plus, la formation du lien C-N est stéréospécifique et la réaction est chimiosélective. D'après les études préliminaires, la formation de l'espèce nitrene serait l'étape cinétiquement déterminante et le nitrene singulet serait l'espèce active dans ce système catalytique.¹⁴²



Dans une optique de chimie verte, les *N*-tosyloxycarbamates ont été remplacés par les *N*-métyloxycarbamates. Cette nouvelle approche sera plus développée et discutée au cours du deuxième chapitre.

¹⁴¹ Lebel, H., Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-14199.

¹⁴² Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222-6230.

1.3.4. Méthodes stéréosélectives

En comparaison avec les nombreuses méthodologies stéréosélectives développées pour la réaction intramoléculaire d'amination de liens C-H avec les dérivés sulfamates,^{143,144,145,146,147} les méthodes utilisant les dérivés carbamates pour donner les oxazolidin-2-ones chirales sont rares.

1.3.4.1. Méthodes diastéréosélectives

En regardant la littérature de près, il n'existe aucune méthode diastéréosélective complète et polyvalente pour la synthèse des oxazolidin-2-ones, seulement des exemples illustrés dans les travaux cités précédemment.

1.3.4.1.1. À partir des iminoiodinanes

L'utilisation des carbamates dérivés d'alcools secondaires ou tertiaires chiraux ou achiraux permet la synthèse d'oxazolidin-2-ones chirales. Toutefois ces dérivés se sont révélés plus capricieux que les dérivés d'alcools primaires et ne conduisent qu'à de bonnes conversions si et seulement si la réaction se fait dans un lien activé, tel qu'un lien benzylique ou s'il y a un biais conformationnel.

Le groupe de Dubois a exploité cette caractéristique afin d'élargir l'étendue réactionnelle de sa méthodologie et d'accéder à de nouvelles oxazolidin-2-ones avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (**Équation 17**). Toutefois, la stéréosélectivité diminue lorsque la taille du cycle augmente.¹¹⁷

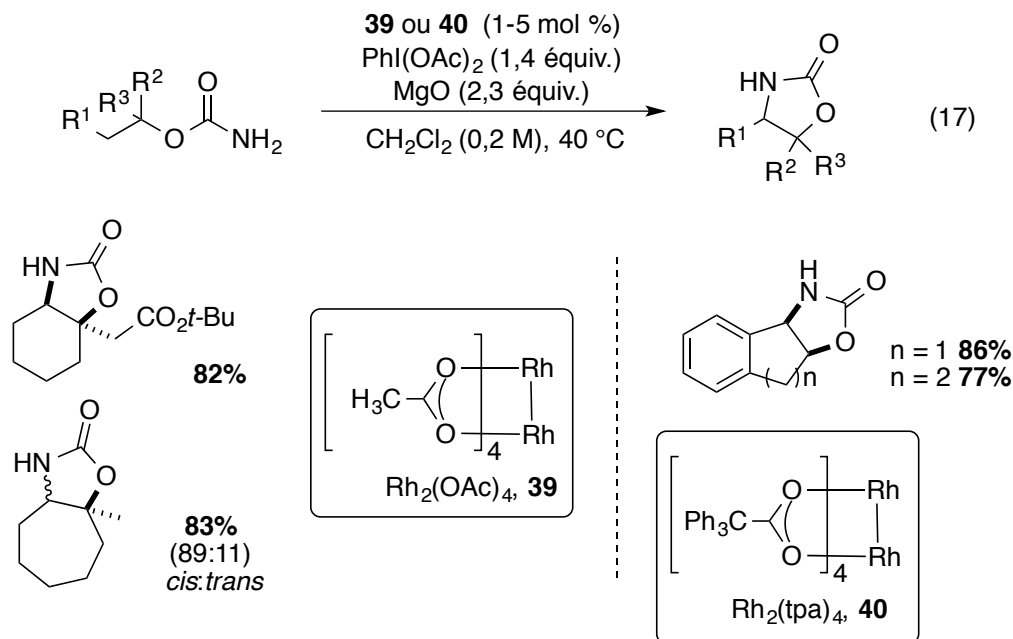
¹⁴³ Fleming, J. J., Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2028-2029.

¹⁴⁴ Williams Fiori, K., Fleming, J. J.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 4349-4352.

¹⁴⁵ Paradine, S. M.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2036-2039.

¹⁴⁶ Liang, J. L., Yuan, S. X., Huang, J. S.; Che, C. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3610-3619.

¹⁴⁷ Paradine, S. M., Griffin, J. R., Zhao, J., Petronico, A. L., Miller, S. M.; Christina White, M. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 987-994.

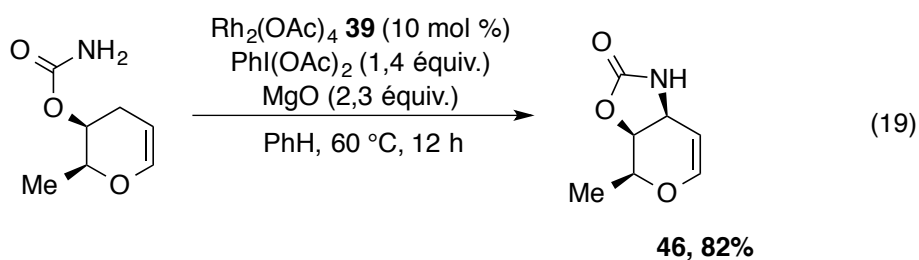
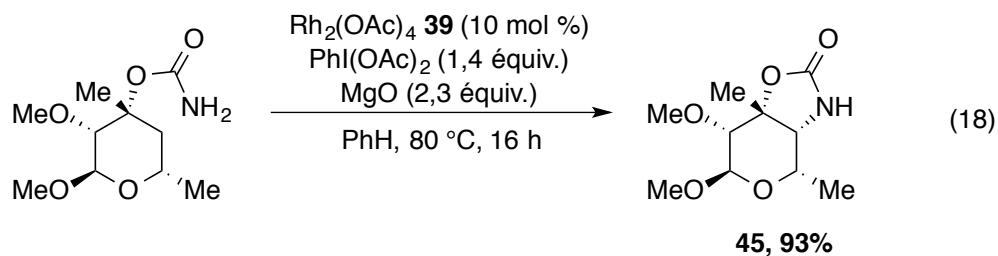


Le groupe de He a aussi rapporté quelques exemples de la réaction de C-H insertion intramoléculaire dérivés d'alcools secondaires catalysée par l'argent. Les rendements sont encore une fois bons et seul le diastéréoisomère *cis* est obtenu.¹²⁸

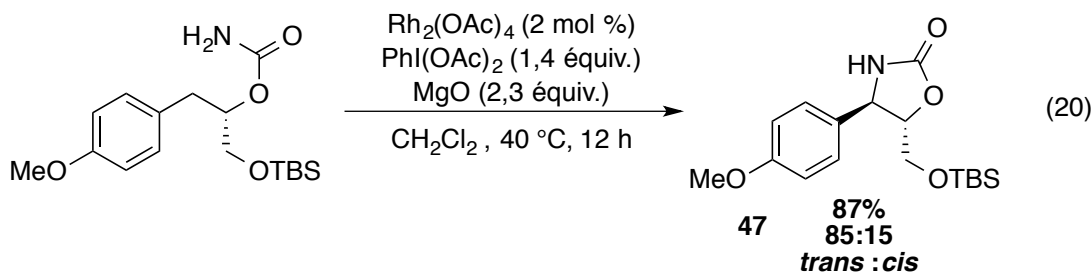
Des exemples d'oxazolidin-2-ones beaucoup plus substituées **45** et **46** ont été publiés par le groupe de Panek¹⁴⁸ (équation 18) et ensuite, par le groupe de Parker¹⁴⁹ en utilisant les iminoiodinanes comme source d'azote et un dimère de rhodium comme catalyseur (Équation 19). Les rendements sont de 93% et 82% respectivement avec une diastéréosélectivité *cis*.

¹⁴⁸ Huang, H.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1991-1993.

¹⁴⁹ Parker, K. A.; Chang, W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1785-1788.



Il est important de noter que tous les exemples sont des systèmes cycliques et que le seul exemple connu d'amination efficace d'un carbamate dérivé d'alcool secondaire acyclique a été rapporté par le groupe de Sudalai et a servi pour la synthèse de l'*épi*-cytoxazone protégé **47**. La réaction d'insertion a donné l'oxazolidin-2-one avec un bon rendement et une sélectivité modeste en faveur du diastéréoisomère *trans* (Équation 20).¹⁵⁰

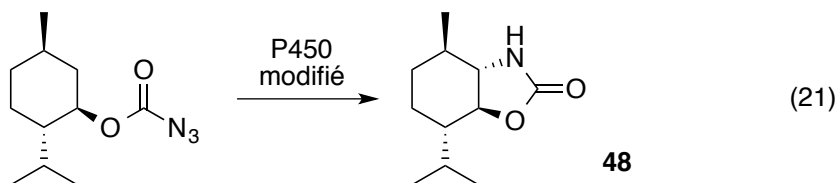


Par ailleurs, le groupe de Schomaker a rapporté la synthèse d'oxazolidin-2-ones acycliques 4,5-di-substituées mais les rendements sont modestes et les diastéréosélectivités sont très faibles.¹²⁶

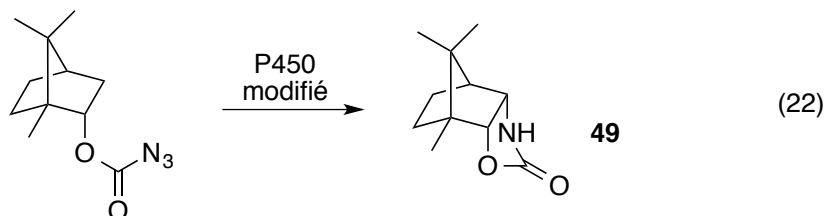
¹⁵⁰ Narina, S. V., Kumar, T. S., George, S.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 65-68.

1.3.4.1.2. À partir d'azoture

Voulant montrer le potentiel de sa méthodologie biocatalysée à partir d'azidocarbamates cycliques chiraux, le groupe de Fasan a exemplifié sa méthode sur deux dérivés de terpènes naturels, le menthol (**Équation 21**) et le bornéol (**Équation 22**). Les oxazolidin-2-ones **48** et **49** correspondantes sont obtenues avec une stéréo- et régiosélectivité élevées mais une efficacité catalytique assez faible (TON ~ 4).¹⁴⁰



Un seul diastéréoisomère *trans*



Un seul diastéréoisomère *cis*

1.3.4.2. Méthodes énantiosélectives

Le groupe de Davies a développé un nouveau dimère de rhodium tétracarboxylate dérivé de l'adamantyle glycine **50** (**Figure 10**) qui donne des énantiosélectivités élevées pour la réaction d'insertion des carbènes dérivés de réactifs diazoïques dans les liens C-H.¹⁵¹ Ce même catalyseur a été testé pour la réaction d'amination et il s'est révélé efficace, ce qui a permis de rapporter la seule et unique méthode énantiosélective d'insertion intramoléculaire de dérivés carbamates dans des liens C-H à ce jour. Plusieurs précurseurs de nitrènes ont été testés mais seuls les *N*-sulfonyloxycarbamates ont été efficaces, vu les conditions douces dans lesquelles ils peuvent être générés.

¹⁵¹ Reddy, R. P., Lee, G. H.; Davies, H. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3437-3440.

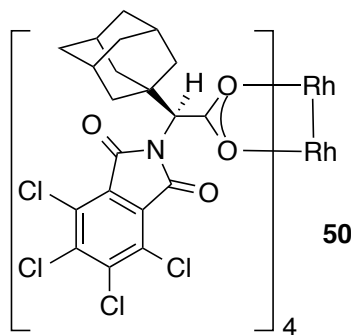
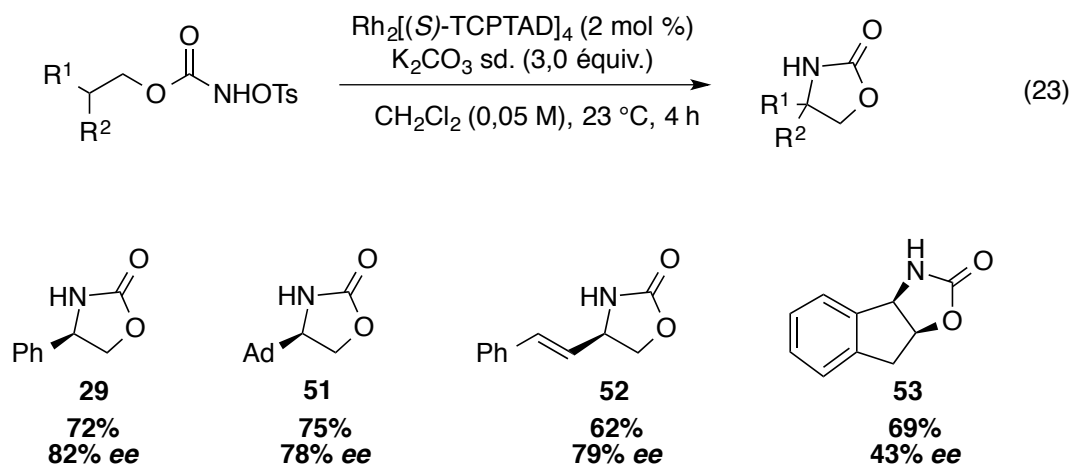


Figure 10. Structure du $\text{Rh}_2[(S)\text{-TCPTAD}]_4$ de Davies

Les oxazolidin-2-ones ont été obtenues avec de bons rendements et des excès énantiomériques raisonnables mais l'étendue réactionnelle est relativement limitée (**Équation 23**).¹⁵²



1.4. Application en synthèse totale

Comme on vient de le voir un peu plus haut, l'insertion intramoléculaire dans des liens C-H via les espèces nitrènes représente une alternative intéressante aux méthodes classiques pour la formation d'un lien C-N. Entre autres, les conditions expérimentales utilisant un

¹⁵² Reddy, R. P.; Davies, H. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5013-5016.

catalyseur, sont pratiques et tolérantes à de nombreux groupements fonctionnels. Il n'est donc pas surprenant qu'elles aient été élégamment exploitées dans la synthèse de divers produits naturels ou synthétiques d'intérêt biologique.^{153,154,155} La méthodologie d'insertion intramoléculaire dans des liens C-H la plus adoptée en synthèse totale est celle développée par le groupe de Du Bois. Elle utilise les iminoiodinanes comme précurseurs de nitrène et un dimère de rhodium comme catalyseur. En 2003, Hinman et Du Bois ont rapporté la synthèse totale de la (-)-Tetrodoxine **56**,¹⁵⁶ une neurotoxine qui agit en bloquant de manière très sélective les canaux sodium voltage-dépendants, empêchant ainsi le passage de l'influx nerveux. Ils ont utilisé leur méthodologie d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H pour installer un centre quaternaire chiral sur leur molécule cible assez tardivement dans la synthèse. Après optimisation, la réaction s'est avérée stéréospécifique et a donné le produit d'insertion **55** avec un rendement de 77% (**Schéma 16**). Vu la complexité de la molécule, le rendement est considéré satisfaisant.

En 2007, le groupe de Che a rapporté la synthèse d'un nouveau dérivé de l'Artemisinine, une lactone sesquiterpénique utilisée dans le traitement de la malaria et qui possède également une activité cytotoxique. Afin d'étudier la relation structure-activité, il a décidé d'installer un motif oxazolidin-2-one en tirant profit encore une fois de la chimie des iminoiodinanes. La réaction d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H catalysée par le dimère $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ **57** est régiosélective et fournit l'oxazolidin-2-one **58** avec un rendement de 87% et une diastéréosélectivité *cis* (**Équation 24**).¹⁵⁷

¹⁵³ Wehn, P. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950-12951.

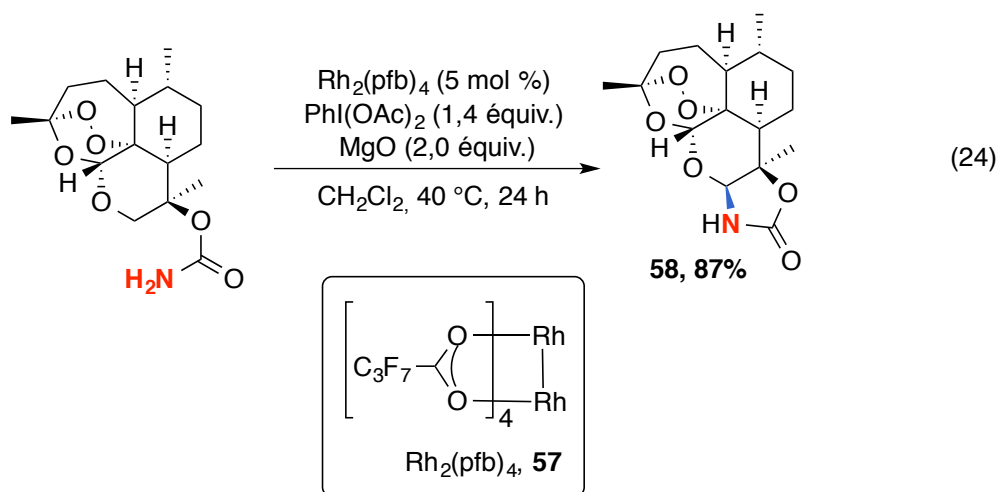
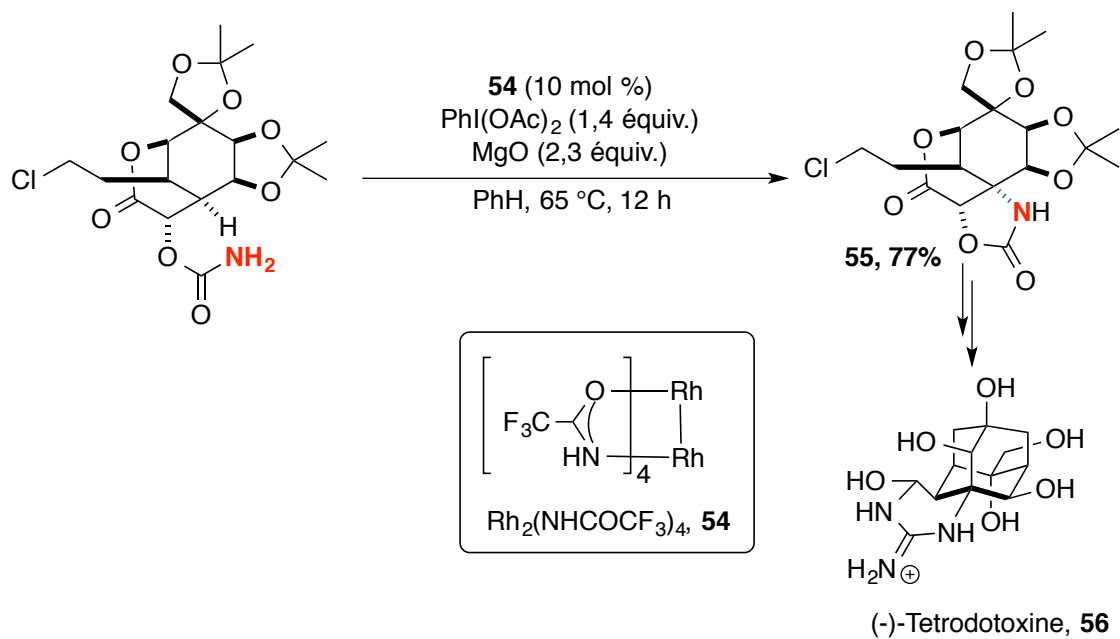
¹⁵⁴ Fleming, J. J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3926-3927.

¹⁵⁵ Bedell, T. A., Hone, G. A., Bois, J. D.; Sorensen, E. J. *Tetrahedron Lett* **2015**, *56*, 3620-3623.

¹⁵⁶ Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511.

¹⁵⁷ Liu, Y., Xiao, W., Wong, M. K.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4107-4110.

Schéma 16. Synthèse de la (-)-Tetrodoxine en appliquant la méthodologie d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H de Du Bois.



En outre, le groupe de Smith a aussi opté pour un motif oxazolidin-2-one lors de la conception d'un nouvel inhibiteur de protéase, la Monopyrrolinone HIV-1 **59** (Figure 11).¹⁵⁸

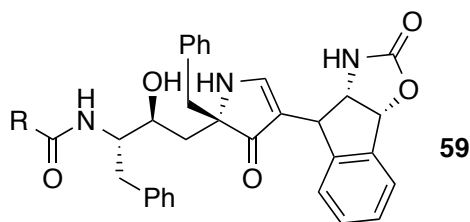


Figure 11. Structure de la Monopyrrolinone HIV-1

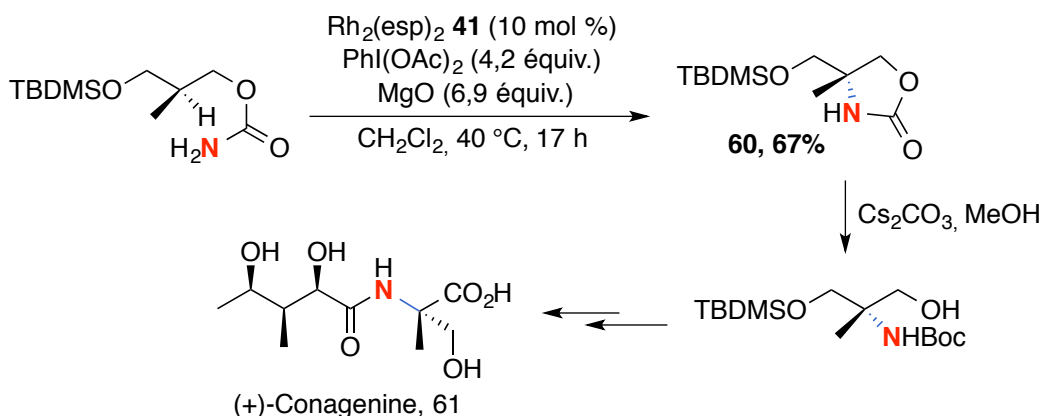
Par ailleurs, cette même méthodologie a été utilisée afin d'accéder à des β -amino-alcools à partir d'oxazolidin-2-ones. En effet, le groupe de Yakura a publié la synthèse de la (+)-Conagenine **61**, un métabolite secondaire qui stimule les cellules T activées en améliorant l'efficacité anti-tumorale de certains médicaments. Le fragment clé (*S*)-2-amino-2-méthyl-1,3-propanediol est obtenu par une réaction d'insertion intramoléculaire stéréospécifique dans un lien C-H tertiaire pour donner l'oxazolidin-2-one **60** avec un rendement modeste de 67%, suivi d'une ouverture de cycle en milieu basique (Schéma 17).^{159,160}

¹⁵⁸ Smith Iii, A. B., Charnley, A. K., Harada, H., Beiger, J. J., Cantin, L.-D., Kenesky, C. S., Hirschmann, R., Munshi, S., Olsen, D. B., Stahlhut, M. W., Schleif, W. A.; Kuo, L. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 859-863.

¹⁵⁹ Yakura, T., Yoshimoto, Y., Ishida, C.; Mabuchi, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4429-4438.

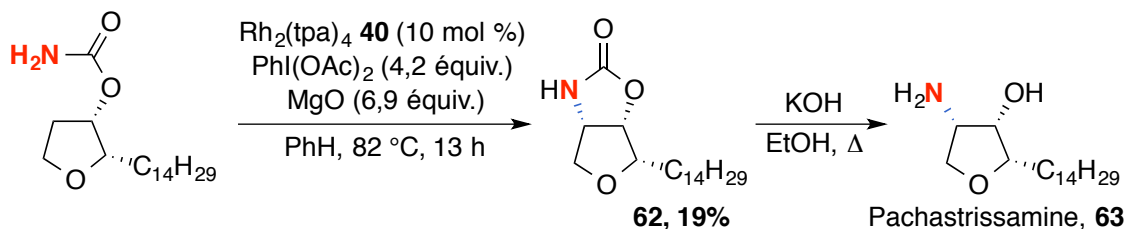
¹⁶⁰ Yakura, T., Yoshimoto, Y.; Ishida, C. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1385-1389.

Schéma 17. Synthèse de la (+)-Conagenine **61** en appliquant la méthode d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H de Du Bois



Durant la même année, le même groupe a rapporté la synthèse énantiosélective de la Pachastrissamine (Jaspin B) **63**, une anhydrophytosphingosine cytotoxique, en utilisant une réaction d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H. Toutefois, l'oxazolidin-2-one *cis* **62** a été obtenue avec un rendement assez faible (19 %) mais utile ce qui a permis de terminer la synthèse (**Schéma 18**).¹⁶¹

Schéma 18. Insertion intramoléculaire diastéréosélective dans un lien C-H utilisée dans la synthèse de la Pachastrissamine

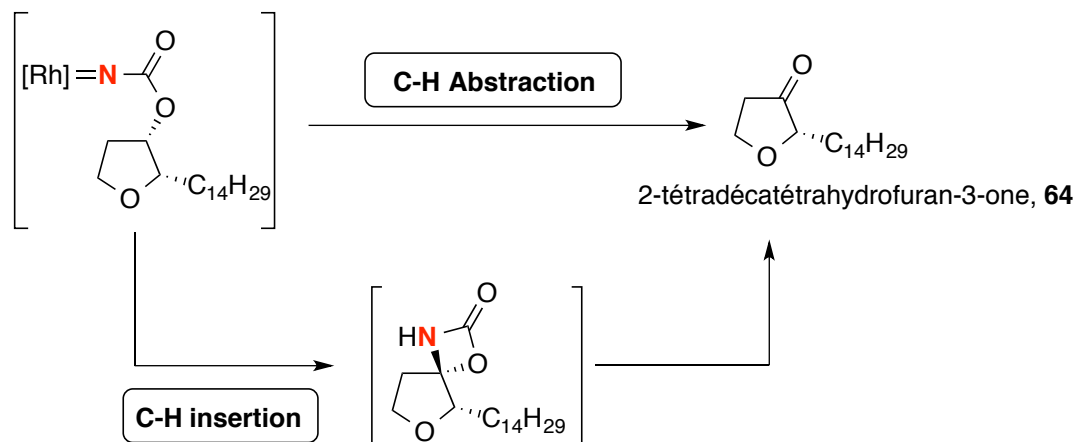


Ce faible rendement est dû à la formation d'un sous-produit majoritaire, le 2-tétradécatétrahydrofuran-3-one **64**. Il a été proposé que cette réaction secondaire provienne soit d'une abstraction d'un hydrogène par l'espèce nitrène, soit d'une insertion dans le lien C-

¹⁶¹ Yakura, T., Sato, S.; Yoshimoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1284-1286.

H en α de la fonction carbamate, pour donner un cycle à 4 chaînons assez tendu qui va donner la cétone correspondante. Cette réaction a déjà été observée dans les réactions d'amination des composés carbamates dérivés d'alcools secondaires¹⁶² et aussi dans les réactions d'insertion des carbènes dans des liens C-H (**Schéma 19**).¹⁶³

Schéma 19. Mécanismes proposés pour la formation du sous-produit de la réaction d'insertion dans un lien C-H



Plus récemment, le groupe de Garg a utilisé la méthode d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H avec les catalyseurs d'argent développée par He pour la synthèse totale de deux produits naturels analogues, l'isothiocyanate et l'isonitrile du (-)-*N*-Méthylwelwitindolinone C **65** et **66** respectivement (**Schéma 20**).¹⁶⁴ Ces deux derniers possèdent une activité prometteuse contre les cellules cancéreuses résistantes aux médicaments. Au départ, le rendement de l'étape d'amination du lien C-H était modeste (33%) et le produit secondaire était la cétone issue de l'insertion indésirable en position α . Pour contourner ce problème,

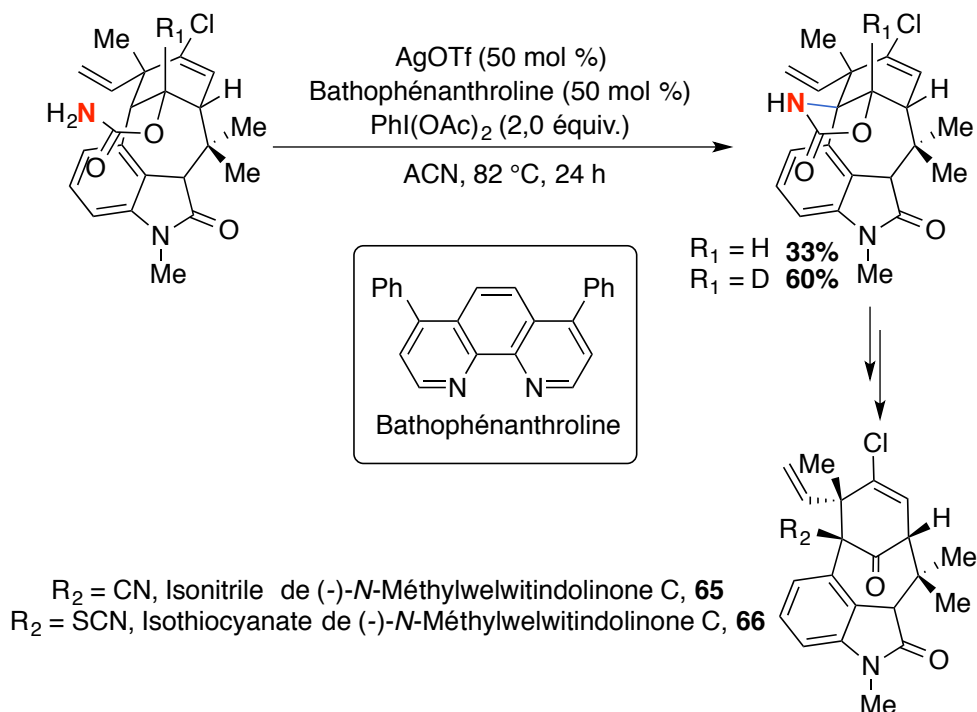
¹⁶² Espino, C. G.; Du Bois, J., "Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions" Evans P. A. ed.; Wiley-VCH, Weinheim: 2005.

¹⁶³ Clark, J. S., Dossetter, A. G., Wong, Y. S., Townsend, R. J., Whittingham, W. G.; Russell, C. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3886-3898.

¹⁶⁴ Quasdorf, K. W., Hutters, A. D., Lodewyk, M. W., Tantillo, D. J.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1396-1399.

Garg et ses collègues ont adopté une stratégie qui exploite l'effet cinétique isotopique du deutérium. En effet, en remplaçant l'hydrogène en position α par un deutérium, le rendement est amélioré d'une manière significative (60%) en faveur de l'oxazolidin-2-one et la formation de la cétone a nettement diminué.

Schéma 20. Synthèse des dérivés de la Welwitindolinone C en utilisant la méthodologie d'insertion dans un lien C-H de He

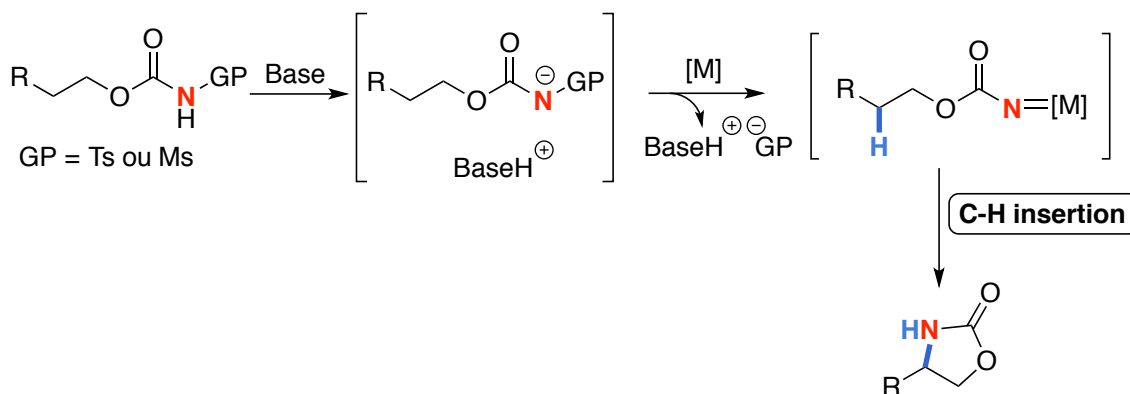


1.5. Objectifs de recherche

Bien que la chimie des nitrènes ait gagné en maturité, les méthodes catalytiques pour la préparation des oxazolidin-2-ones sont encore peu nombreuses et notamment celles qui sont stéréosélectives. De plus, les méthodes les plus générales et les plus utiles sont celles qui font intervenir les iminoiodinanes comme précurseurs, malgré un certain nombre d'inconvénients, soit d'ordre pratique (stabilité, solubilité, nécessité de chauffage, ...) soit d'ordre écologique (génération d'une quantité stœchiométrique d'iodobenzène). Récemment, notre laboratoire de recherche a développé une nouvelle source de nitrène à partir des *N*-sulfonyloxycarbamates

pour la synthèse efficace d'oxazolidinones via une réaction intramoléculaire.¹⁶⁵ Les *N*-sulfonyloxycarbamates sont faciles à préparer, stables et sécuritaires. Une fois l'anion formé, la coordination avec un métal entraîne une α -élimination pour générer l'espèce nitrène métallique qui va s'insérer dans des liens C-H riches en électrons. Il est important de noter que le seul sous-produit de la réaction est un sel qu'on peut aisément séparer par une simple filtration ou un lavage aqueux (**Schéma 21**).

Schéma 21. Les *N*-sulfonyloxycarbamates : nouvelle source de nitrène



Comme on l'a mentionné un peu plus haut, Kim Huard, une ancienne membre de notre groupe, a rapporté l'utilisation des *N*-tosyloxycarbamates comme un précurseur efficace de nitrènes pour l'amination intramoléculaire de liens C-H catalysée par des dimères de rhodium.^{141,142} Toutefois, les conditions réactionnelles nécessitaient un excès de base et un solvant chloré. De plus, l'étendue de la méthodologie n'a pas été étudiée en détails. Dans une optique de chimie verte et de développement durable, les *N*-tosyloxycarbamates ont été remplacé par leurs homologues plus légers, les *N*-métyloxycarbamates, lesquels possèdent une réactivité comparable à celle des *N*-tosyloxycarbamates. La méthodologie a été développée par Laura Mamani Laparra, étudiant au doctorat dans notre groupe de recherche.¹⁶⁶ Les

¹⁶⁵ Huard, K. *Les N-tosyloxycarbamates : une nouvelle source de nitrènes métalliques*

pour la réaction d'insertion de liens carbone-hydrogène. (Thèse de doctorat), Université de Montréal, 2008.

¹⁶⁶ Mamani Laparra, L. *Réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H à partir de N-métyloxycarbamates catalysée par des complexes de rhodium et d'autres métaux de transition: Synthèse verte d'oxazolidinones.* (Thèse de doctorat), Université de Montréal, 2016.

oxazolidin-2-ones sont obtenues avec de bons rendements et ce avec 3 mol % du dimère $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ et 1,5 équivalents de la solution aqueuse saturée de K_2CO_3 dans un solvant plus vert, l'acétate d'éthyle. Plus de détails sur les réalisations de Laura Mamani Laparra pour cette méthodologie seront présentés dans le chapitre 2.

À l'arrivée de l'auteur de cette thèse dans le groupe du Pr Lebel, l'objectif premier était d'étudier de nouveaux substrats dérivés d'alcools primaires, afin d'élargir l'étendue réactionnelle de l'amination intramoléculaire, en vue de synthétiser des oxazolidin-2-ones diverses et variées de manière directe et efficace. De nouvelles conditions réactionnelles ont été développées pour les substrats capricieux et les résultats seront présentés au chapitre 2. Par la suite, le second objectif de cette thèse a été le développement d'une approche diastéréosélective à partir des *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools secondaires et tertiaires, suivi de l'étude de l'étendue de la transformation. Cette réaction d'amination présente de nombreux défis auxquels nous tenterons de répondre dans le chapitre 3. Par ailleurs, l'utilisation de catalyseurs chiraux, en vue d'induire un contrôle de la stéréosélectivité et d'obtenir des oxazolidin-2-ones chirales, a aussi été envisagée. Le détail des résultats sera donné au chapitre 4. Pour conclure, le dernier chapitre de cette thèse portera sur une étude mécanistique menée sur notre système catalytique afin de mieux comprendre le fonctionnement de la réaction et d'en améliorer la réactivité.

Chapitre 2 :

Amination intramoléculaire de liaisons C-H avec les *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools primaires

2.1. Introduction et mise en contexte

La fonctionnalisation directe des liaisons C-H a révolutionné notre façon de penser en synthèse organique. Plus particulièrement, l'amination intramoléculaire des liaisons C-H permettant de former des liens C-N, constitue une manière directe et efficace pour accéder à divers hétérocycles. Cependant, les méthodes catalytiques faisant intervenir des espèces nitrènes à partir de carbamates pour la préparation des oxazolidin-2-ones, sont encore assez limitées comme cela a été présenté dans le premier chapitre. Depuis quelques années, notre groupe de recherche s'est intéressé à la réaction d'amination de liens C-H par le développement des *N*-sulfonyloxy-carbamates, de nouveaux précurseurs de nitrènes, qui en présence d'un métal approprié génèrent une espèce nitrène métallique efficace, capable de s'insérer dans des liens C-H de manières inter-^{167,168,169} ou intramoléculaire.^{142,166}

2.1.1. Travaux pionniers

Les premiers travaux sur l'insertion intramoléculaire dans des liens C-H ont été entrepris par Kim Huard, une ancienne doctorante du groupe.¹⁶⁵ Elle a montré que les *N*-tosyl-oxy-carbamates étaient une alternative très intéressante aux iminoiodinanes pour accéder aux

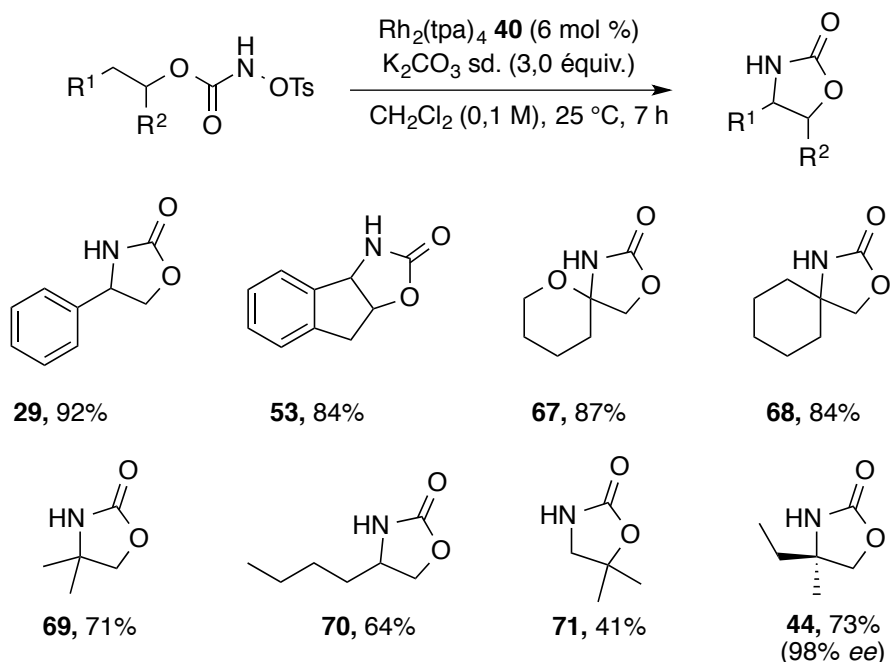
¹⁶⁷ Lebel, H.; Huard, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 639-642.

¹⁶⁸ Lebel, H., Spitz, C., Leogane, O., Trudel, C.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460-5463.

¹⁶⁹ Lebel, H.; Piras, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3572-3585.

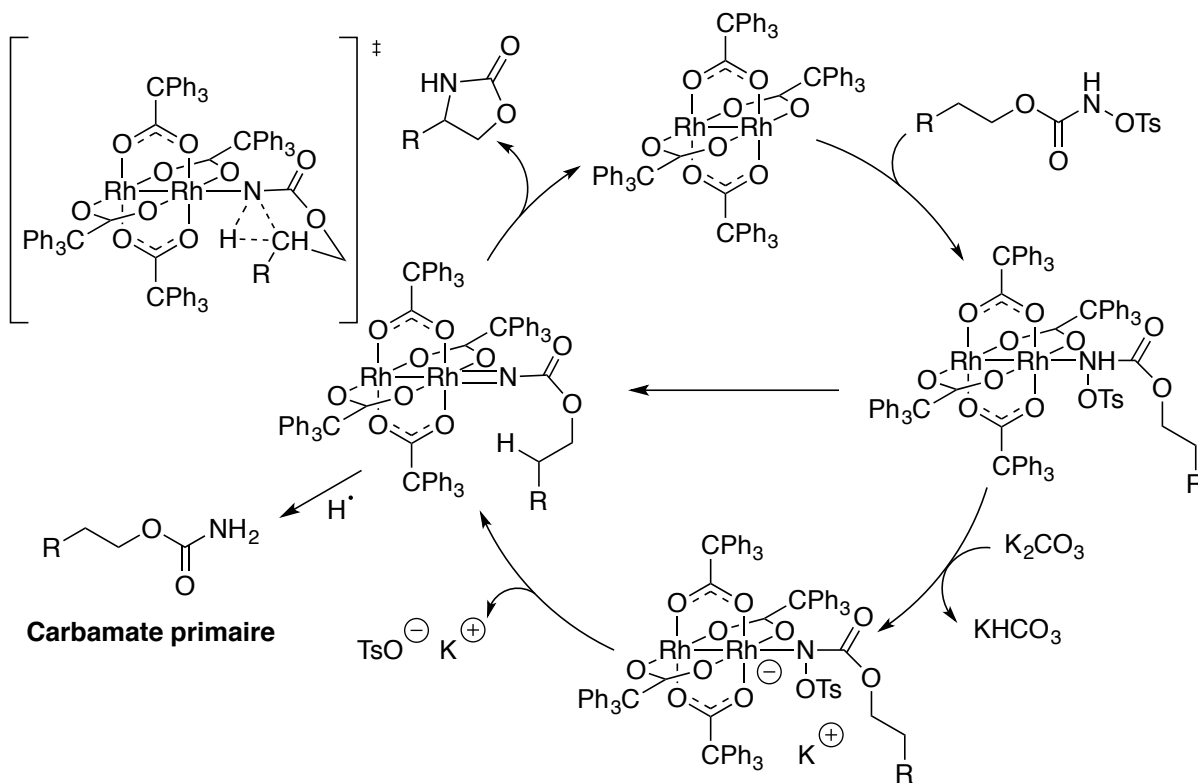
oxazolidin-2-ones. Ils sont stables thermiquement, facile à préparer et à manipuler. Contrairement à la réaction impliquant les iminoiodinanes, le seul sous-produit est un sel, le tosylate de potassium, que l'on peut éliminer facilement par filtration ou par un lavage aqueux. Dans cette réaction, l'espèce nitrène métallique est générée en présence d'une base inorganique peu coûteuse (K_2CO_3) et un dimère de rhodium ($Rh_2(tpa)_4$). L'avantage de cette méthodologie est qu'elle ne requière pas de conditions réactionnelles anhydres ou encore un chauffage à reflux. Une fois l'espèce nitrène générée, l'insertion du nitrène s'effectue dans les liens C-H benzyliques, en position α d'éthers et aliphatiques tertiaires avec de bons rendements. Il est intéressant de remarquer que l'insertion peut aussi se faire dans liens C-H aliphatiques secondaires et de manière plus surprenante, dans liens primaires avec un rendement de 41%. Ce dernier exemple met en lumière la force de la méthodologie développée car il s'agit de l'un des premiers exemples d'une telle réaction ayant lieu à une position non-benzylique primaire. En outre, la réaction s'est avérée stéréospécifique puisqu'aucune érosion des excès énantiomères n'est observée si on utilise un substrat énatioenrichi (**Schéma 22**).¹⁶⁵

Schéma 22. Étendue réactionnelle de l'amination intramoléculaire de liens C-H avec les substrats *N*-tosyloxycarbamates¹⁶⁵



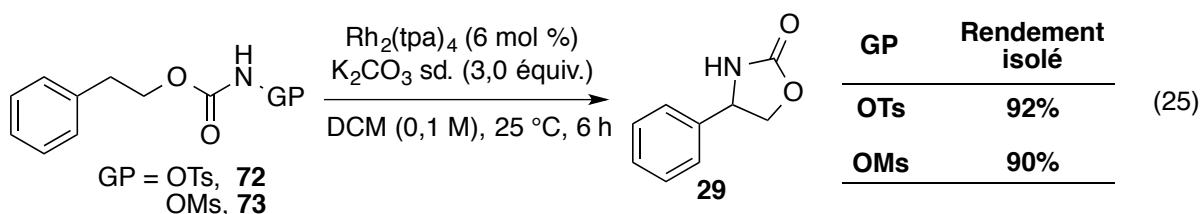
La courte étude de l'étendue réactionnelle n'a malheureusement pas permis de connaître le type de fonctionnalités tolérées et de déterminer les limitations de la transformation. Par ailleurs, une courte étude mécanistique sur le système développé, dont les détails seront présentés au chapitre 5, a permis de proposer un premier mécanisme pour la réaction de C-H insertion intramoléculaire avec les *N*-tosyloxycarbamates (**schéma 23**). Cela commence par l'activation du produit de départ par le dimère de rhodium. Cet intermédiaire se fait ensuite déprotoner par la base et forme un nitrénoïde métallique qui libère le tosylate et forme une espèce nitrène métallique active. Une insertion concertée et asynchrone de l'espèce nitrène singulet est proposée pour donner le produit d'insertion. Finalement, il y a dissociation de ce dernier et régénération du catalyseur. Une des réactions parasites des réactions d'insertion avec les carbamates est la formation du carbamate primaire qui provient probablement d'une abstraction radicalaire d'hydrogène par l'espèce nitrène métallique sous sa forme triplet.

Schéma 23. Premier mécanisme postulé pour la réaction de C-H insertion intramoléculaire avec les substrats *N*-tosyloxycarbamates catalysée par les dimères de rhodium¹⁶⁵



2.1.2. Les *N*-mésyloxycarbamates en tant que précurseurs de nitrène

Quelques années plus tard et dans une optique de chimie verte et de développement durable, des efforts ont été déployés par une ancienne doctorant de notre groupe, Laura Mamani Laparra,¹⁶⁶ afin d'améliorer notre méthodologie d'insertion intramoléculaire dans des liens C-H utilisant les *N*-tosyloxycarbamates dérivés d'alcools primaires. Tout d'abord, elle a montré qu'on pouvait remplacer le groupement partant tosylate (MM = 171g/mol) par un groupement plus léger et plus économique en atomes, le mésylate (MM = 95 g/mol) sans nuire à la réactivité. En effet, que l'on utilise le *N*-tosyloxycarbamate ou le *N*-mésyloxycarbamate comme précurseur de nitrène, l'oxazolidin-2-one **29** a été isolée avec sensiblement le même rendement (**Équation 25**). De plus, dans les conditions réactionnelles, le sel de sulfonate formé est le mésylate de potassium qui est la base conjuguée de l'acide méthylsulfonique (AMS). Ce dernier a l'avantage d'être biodégradable ; en effet, différentes souches de bactéries utilisent l'AMS comme une source d'énergie pour proliférer en libérant du dioxyde de carbone et un sel de sulfate.^{170,171}

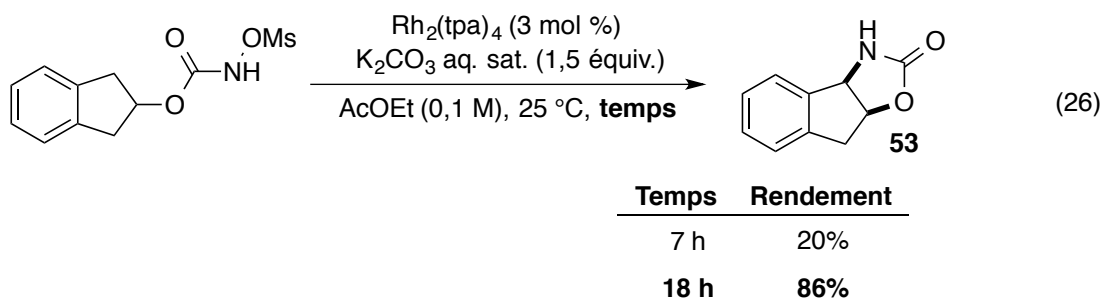


Tout comme les substrats *N*-tosyloxycarbamates, la plupart des substrats *N*-mésyloxycarbamates sont des solides cristallins, stables pendant quelques mois à l'air libre, et peuvent être conservés sans précautions particulières. Une analyse thermogravimétrique conduite sur le composé **29** a montré qu'il était stable jusqu'à une température avoisinant 160 °C.¹⁶⁶ Laura Mamani Laparra s'est ensuite attardée à améliorer les conditions réactionnelles développées initialement par Kim Huard en passant d'un solvant chloré, le dichlorométhane, à un solvant plus vert, l'acétate d'éthyle sans la formation de sous-produits d'insertion dans ce

¹⁷⁰ Baker, S. C., Kelly, D. P.; Murrell, J. C. *Nature* **1991**, 350, 627-628.

¹⁷¹ Thompson, A. S., Owens N. and Murrell J. C. *Appl. Environ. Microbiol.* **1995**, 61, 2388-2393.

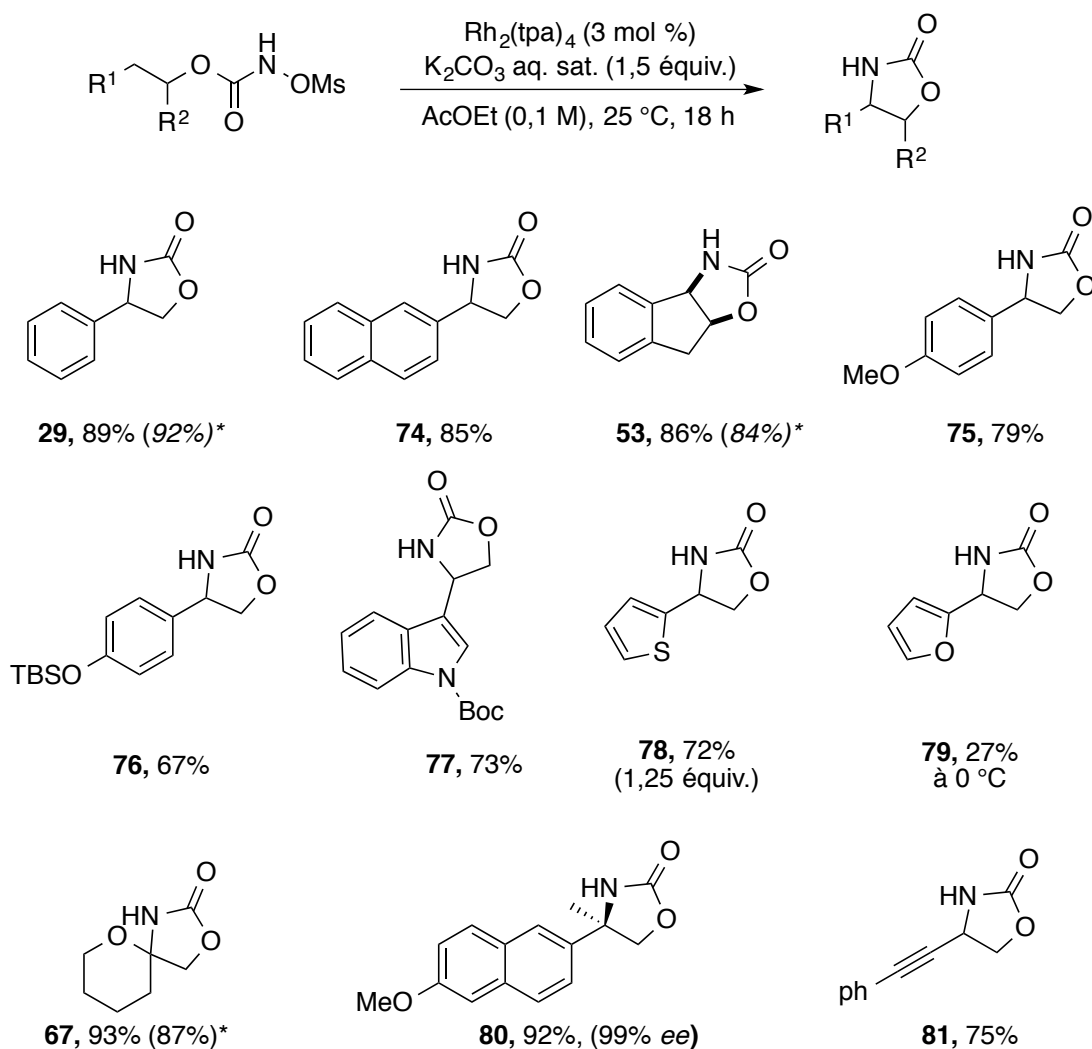
dernier. Par ailleurs, le catalyseur utilisé pour les réactions d'insertion est un dimère de rhodium (II) dont le métal est relativement rare et dispendieux : il était donc avantageux de réduire sa charge catalytique de 6 à 3 mol %. Lors de son étude de l'étendue réactionnelle, elle a remarqué que le temps de réaction était important et notamment avec le substrat dérivé de l'indanol. Bien qu'il y ait disparition du réactif de départ par CCM, seulement 20% de l'oxazolidin-2-one **53** *cis* correspondante est isolée au bout de 7 heures. Or, si elle laissait la réaction tourner plus longtemps, un rendement de 86% était obtenu (**Équation 26**). Ce qui suppose que le *N*-métyloxy-carbamate peut encore être présent dans le milieu réactionnel mais sous la forme déprotonée. En effet, visuellement le milieu réactionnel devient hétérogène dès que la solution aqueuse saturée de K_2CO_3 est ajoutée au mélange de *N*-métyloxy-carbamate et de catalyseur dans l'AcOEt. Plusieurs expériences de contrôle ont été menées afin d'appuyer cette hypothèse et le détail des résultats sera présenté au chapitre 5 qui traite de l'étude mécanistique. Suite à ces observations, toutes les réactions de C-H insertion ont été laissées agitées pendant environ 16-18 h.¹⁷²



Une fois les nouvelles conditions optimisées, l'étendue réactionnelle a été explorée avec plusieurs substrats assez variés en terme de fonctionnalité afin de déterminer la tolérance de la méthodologie vis à vis des groupements fonctionnels (**Schéma 24**). La réaction d'insertion de l'espèce nitrène métallique est efficace dans des positions benzyliques, tertiaires ou voisines à un hétéroatome électrodonneur et les oxazolidin-2-ones correspondantes sont isolées avec des rendements allant de bons à excellents.

¹⁷² La réalisation d'un traitement acide aqueux d'un aliquote prélevé, permet de reprotonner le sel de *N*-métyloxy-carbamate et de bien suivre la réaction.

Schéma 24. Étendue réactionnelle de l'amination intramoléculaire de liens C-H avec les substrats *N*-mésyloxy-carbamates¹⁶⁶



* Les valeurs entre parenth\u00e8ses correspondent aux rendements obtenus avec les *N*-tosyloxy-carbamates.

Il est int\u00e9ressant de noter que l'insertion dans un lien Csp³-H propargylique est chimios\u00e9lective ; la nucl\u00e9ophilie de la triple liaison C-C ne vient pas nuire \u00e0 la transformation vis\u00e9e. De plus, la pr\u00e9sence de groupements protecteurs de type alkylsilyle ou *tert*-butylcarbonyle sont tol\u00e9r\u00e9s, ce qui montre l'applicabilit\u00e9 de la m\u00e9thodologie en synth\u00e8se totale, vu l'utilisation commune de ce type de groupements. Enfin, il a aussi \u00e9t\u00e9 d\u00e9montr\u00e9 que

la formation d'oxazolidin-2-ones chirales est envisageable par cette méthode puisque l'insertion du nitrène métallique dans une position chirale énanti enrichie se produit de façon totalement stéréospécifique.

2.1.3. Objectifs de recherche

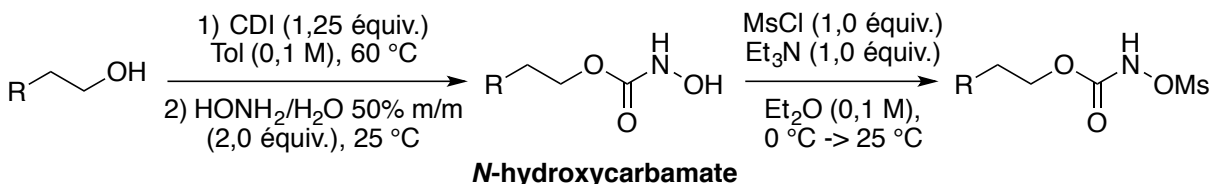
La méthodologie de la réaction d'insertion intramoléculaire dans les liens C-H avec les *N*-métyloxy carbamates dérivés d'alcools primaires est bien établie tant que les liens C-H sont activés (riche en électrons). Une grande variété d'oxazolidin-2-ones est maintenant accessible. Toutefois, l'insertion de l'espèce nitrène dans un lien moins activé n'a pas été étudiée. L'auteur de cette thèse en collaboration avec Laura Mamani Laparra¹⁶⁶ s'est attaquée à ce problème. Ainsi, ce chapitre présente une exploration de nouveaux substrats dérivés d'alcools primaires différemment substitués, afin d'enrichir l'étendue réactionnelle de l'amination intramoléculaire et de synthétiser des oxazolidin-2-ones difficiles d'accès par les méthodologies déjà existantes. Il couvrira aussi la voie de synthèse des différents *N*-métyloxy carbamates ainsi que le détail des résultats obtenus à la suite de l'étape d'insertion. De nouvelles conditions réactionnelles ont dû être développées pour les substrats capricieux et les résultats seront discutés.

2.2. Étendue réactionnelle de la méthodologie

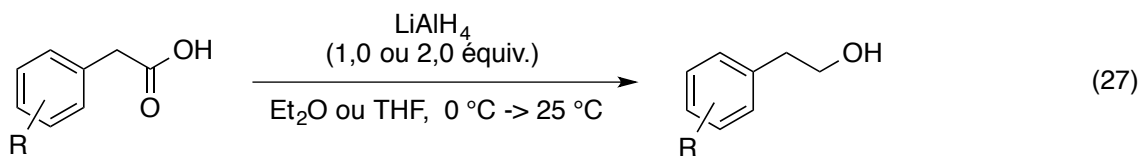
2.2.1. Voie de synthèse des substrats *N*-métyloxy carbamates

Les *N*-métyloxy carbamates sont obtenus en deux étapes de synthèse à partir des alcools correspondants selon une procédure optimisée. L'alcool est tout d'abord mis en réaction avec le carbonyldiimidazole (CDI) puis l'ajout de l'hydroxylamine aqueuse mène à la formation du *N*-hydroxycarbonate, un intermédiaire qu'on isole. Ce dernier est soumis par la suite à une réaction de métylation (**Schéma 25**).

Schéma 25. Synthèse des composés *N*-mésoxyloxycarbamates dérivés d'alcools primaires



Comme certains alcools primaires désirés ne sont pas disponibles commercialement, ils ont été synthétisés avec d'excellents rendements par une simple réduction des acides carboxyliques correspondants avec le tétrahydroaluminat de lithium LiAlH_4 (**Équation 27**).

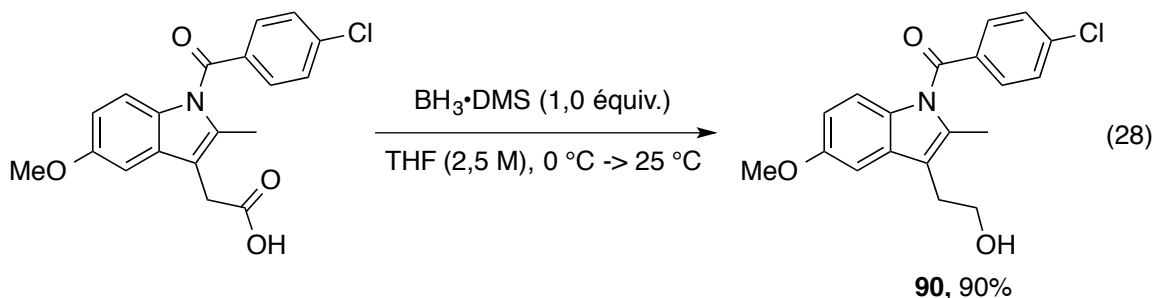


	Rendement		Rendement
R = 4-Me, 82	90%	R = 2-Cl, 86	88%
R = 4-Cl, 83	98%	R = 2-Br, 87	90%
R = 2-OCH ₃ , 84	86%	R = 3-Cl, 88	97%
R = 2-F, 85	90%	R = 3-CF ₃ , 89	94%

Par ailleurs, l'alcool dérivé de l'indométhacine¹⁷³ **90** a été obtenu par une réaction avec le complexe diméthylsulfide borane dans le THF selon une procédure décrite dans la littérature.¹⁷⁴ L'alcool a été isolé avec un rendement de 90% (**Équation 28**).

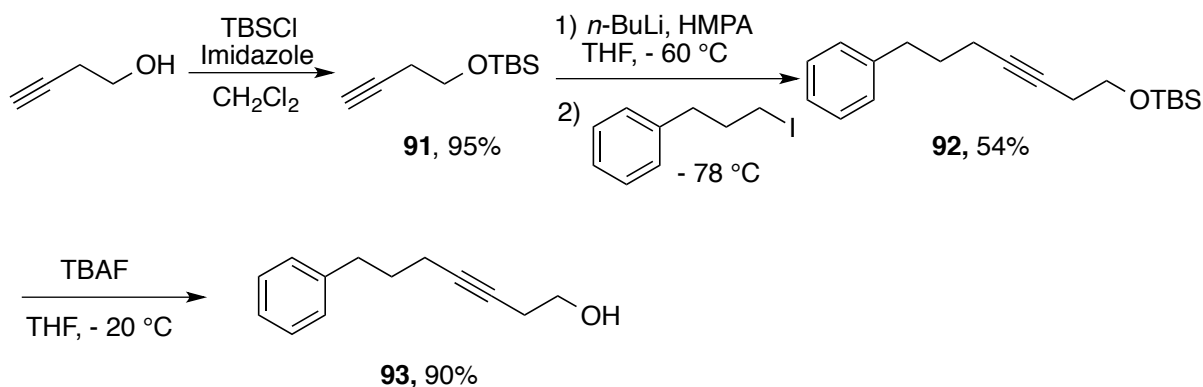
¹⁷³ Il s'agit d'un anti-inflammatoire non stéroïdien fréquemment utilisé pour réduire la fièvre, la douleur, la raideur et l'inflammation.

¹⁷⁴ Wey, S. J., Augustyniak, M. E., Cochran, E. D., Ellis, J. L., Fang, X., Garvey, D. S., Janero, D. R., Letts, L. G., Martino, A. M., Melim, T. L., Murty, M. G., Richardson, S. K., Schroeder, J. D., Selig, W. M., Trocha, A. M., Wexler, R. S., Young, D. V., Zemtseva, I. S.; Zifcak, B. M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6367-6382.



Un autre alcool, portant une fonction alcyne non conjuguée, a été synthétisé avec succès à partir du 3-butyn-1-ol, commercialement disponible, selon une procédure connue.^{175,176} L'alcool **93** ainsi que le *N*-métyloxycarbamate correspondant avait déjà été synthétisés par Laura Mamani Laparra.¹⁶⁶ L'auteur de cette thèse a répété cette synthèse, afin d'obtenir ce substrat et de ré-étudier l'étape d'insertion (**Schéma 26**).

Schéma 26. Synthèse de l'alcool 7-phénylhept-3-yn-1-ol **93**

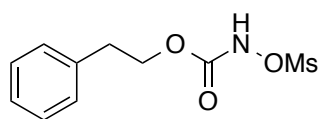
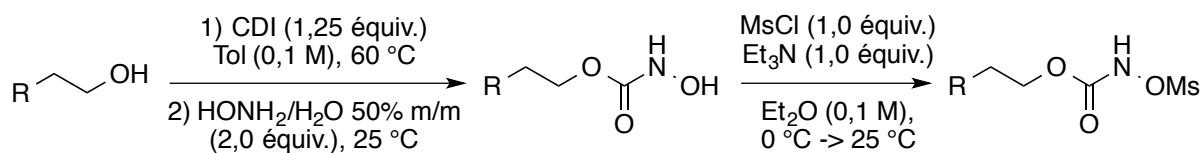


Une fois tous les alcools en main, différents *N*-métyloxycarbamates ont été synthétisés sur deux étapes avec des rendements variant de 45% à 75% (**Schéma 27**). Les liens C-H cibles sont généralement des liens benzyliques mais la synthèse de substrats comportant des liens Csp³-H aliphatiques ou propargyliques a également été réalisée. Les substituants sur les noyaux aromatiques varient de groupements donneurs (Me, OMe, ...) à des groupements électro-attracteurs (CF₃, F, Cl, Br, ...).

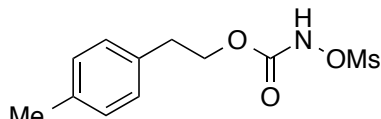
¹⁷⁵ Tang, W.; Prusov, E. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 3401-3404.

¹⁷⁶ Smith, S. M.; Takacs, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1740-1741.

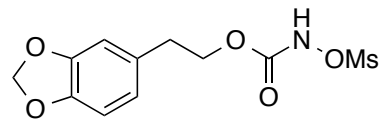
Schéma 27. Synthèse des différents substrats *N*-métyloxy-carbamates



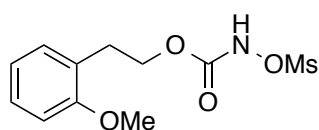
73, 75%^a



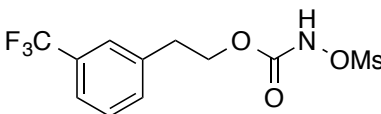
94, 74%



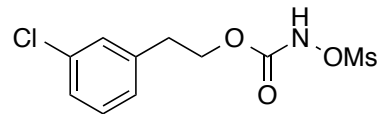
95, 70%



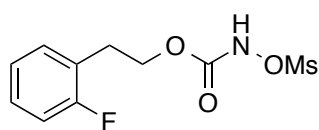
96, 74%



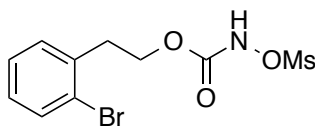
97, 63%



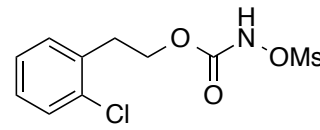
98, 77%



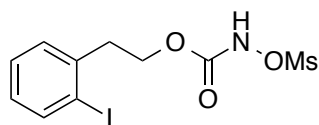
99, 74%



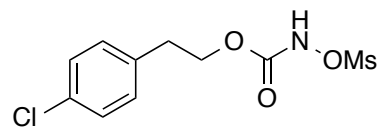
100, 74%



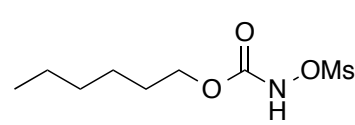
101, 73%



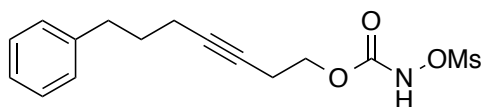
102, 45%



103, 75%



104, 71%^a



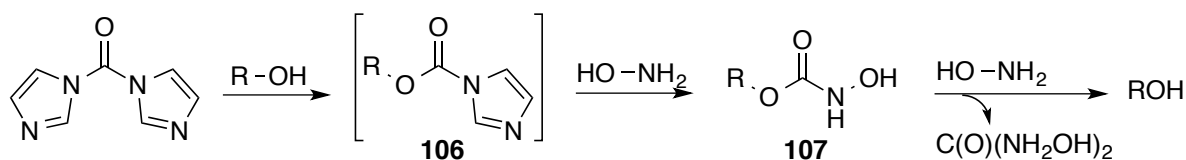
105, 55%^a

^a Ces *N*-métyloxy-carbamates ont déjà été synthétisés par Laura Mamani Laparra

Selon le substrat, on observe des variations dans les rendements pour la synthèse des différents *N*-métyloxy-carbamates sur deux étapes. Différentes raisons peuvent expliquer ces

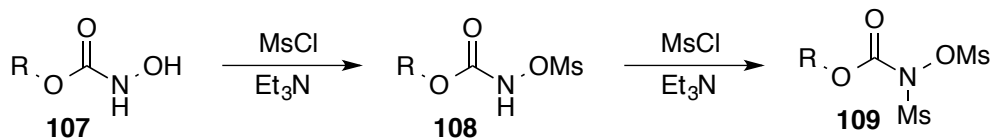
variations. La première étape est l'addition de l'alcool sur le CDI pour former l'intermédiaire **106**: cette étape apparaît quantitative par analyse en chromatographie sur couche mince (CCM) (**Schéma 28**). Puis, il y a addition d'un premier équivalent d'hydroxylamine pour donner le *N*-hydroxycarbamate **107**. Il est important de bien contrôler le temps de réaction pour cette étape, qui souvent ne peut être menée à complétion, puisque si on pousse trop la réaction, on observe l'addition d'un 2^e équivalent d'hydroxylamine et la régénération de l'alcool de départ.¹⁷⁷ La réaction est donc suivie par CCM et dès l'apparition de traces d'alcool, elle est neutralisée et ce, même si l'intermédiaire **106** est encore présent. Une recristallisation ou une trituration dans l'hexane du *N*-hydroxycarbamate permet l'élimination de l'alcool résiduel.

Schéma 28. Réaction parasite dans la synthèse du *N*-hydroxycarbamate **107**



Dans certains cas, l'étape de méthylation est également problématique, puisque avant la conversion complète du *N*-hydroxycarbamate **107**, on observe une deuxième méthylation du *N*-méthoxyoxycarbamate **108**, pour donner le produit secondaire di-méthylé **109** (**Schéma 29**).¹⁷⁸ Il peut-être ardu de séparer ce dernier du produit désiré et parfois, plusieurs purifications sont nécessaires afin d'obtenir le *N*-méthoxyoxycarbamate **108** pur.

Schéma 29. Réaction parasite à la réaction de synthèse du *N*-méthoxyoxycarbamate

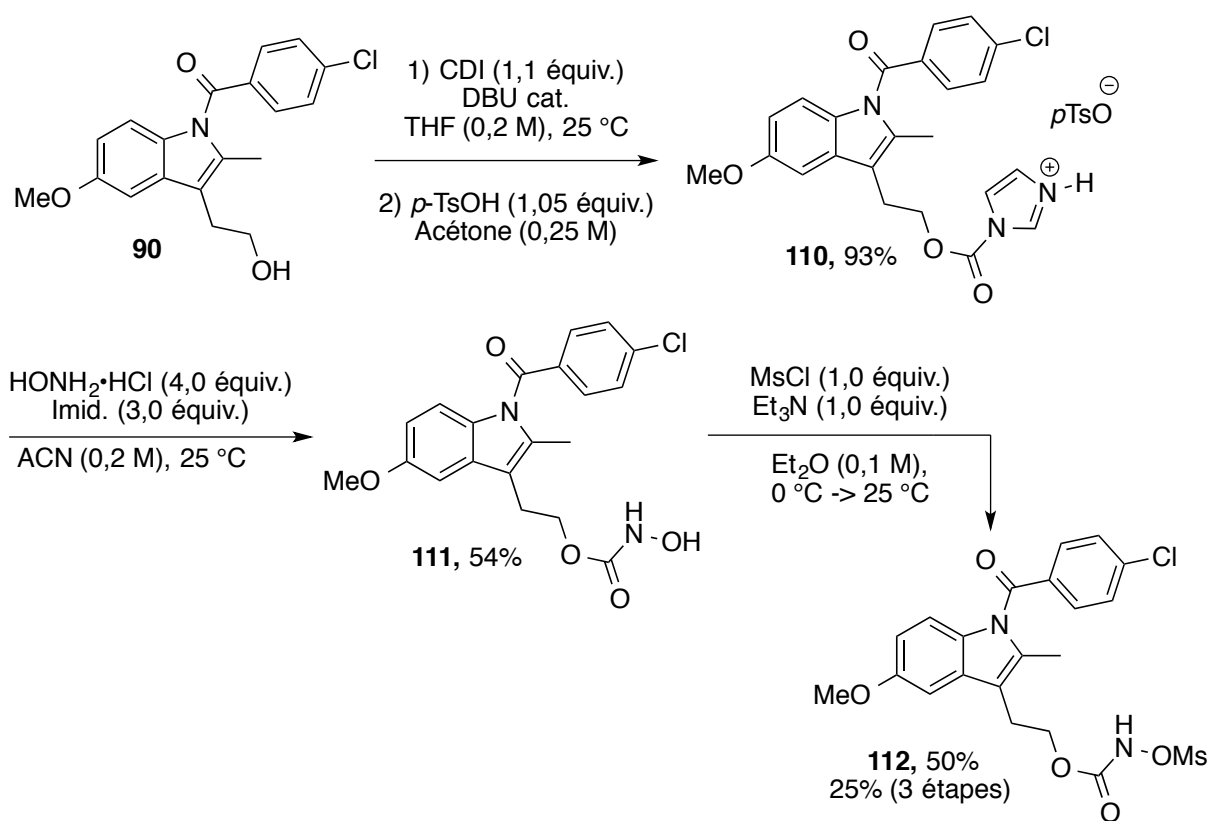


¹⁷⁷ Laura Mamani Laparra avait également fait cette observation durant ses travaux de thèse, voir réf 166.

¹⁷⁸ Ce produit a été isolé à plusieurs reprises lors de la préparation des *N*-méthoxyoxycarbamates utilisés en amination de liaisons C-H intra-et intermoléculaires.

Par ailleurs, il n'a pas été possible de synthétiser le *N*-métyloxycarbamate **112** dérivé de l'indométacine selon la stratégie standard et une autre approche a dû être utilisée, tel qu'il avait été validé par Laura Mamani Laparra sur ce substrat.¹⁶⁶ La stratégie consiste à faire réagir l'alcool **90** avec le CDI, puis à faire réagir l'intermédiaire formé avec l'acide *p*-toluènesulfonique (*p*-TsOH) de façon à donner le sel **110** (Schéma 30). L'imidazolium est plus facile à déplacer et l'addition de l'hydroxylamine permet de générer le *N*-hydroxycarbamate **111** avec un rendement de 54%. La métylation est ensuite réalisée et pas plus de 50% de rendement ont pu être obtenu, en raison de la sensibilité de ce produit en particulier aux conditions réactionnelles basiques. Néanmoins, cette stratégie a permis d'accéder au *N*-métyloxycarbamate **112** avec un rendement de 25% sur trois étapes.

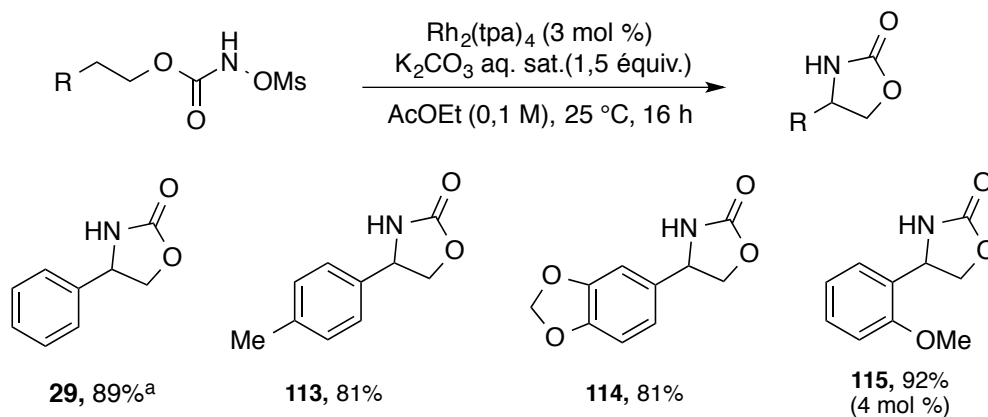
Schéma 30. Synthèse du substrat *N*-métyloxycarbamate dérivé de l'indométacine.



2.2.2. Conditions réactionnelles de première génération

Une fois les différents *N*-métyloxy-carbamates en main, la réaction d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H a été effectuée dans les conditions précédemment développées sur des échelles de 0,5 et 1,0 mmol. La réaction d'insertion avec le 2-phényléthyl *N*-métyloxy-carbamate **73** a été réalisée comme référence standard et l'oxazolidin-2-one **29** a bien été isolée avec le même rendement que celui obtenu précédemment par Laura Mamani Laparra.¹⁶⁶ L'insertion dans les liens benzyliques donne de très bons rendements tant que les substituants sur les noyaux aromatiques sont des groupements électro-donneurs tels qu'un groupement méthoxy ou méthyle. Toutefois, une dégradation du catalyseur est observée avec le substrat 2-méthoxyphényléthyl *N*-métyloxy-carbamate **96** et la charge catalytique a dû être augmentée à 4 mol % (**Schéma 31**).

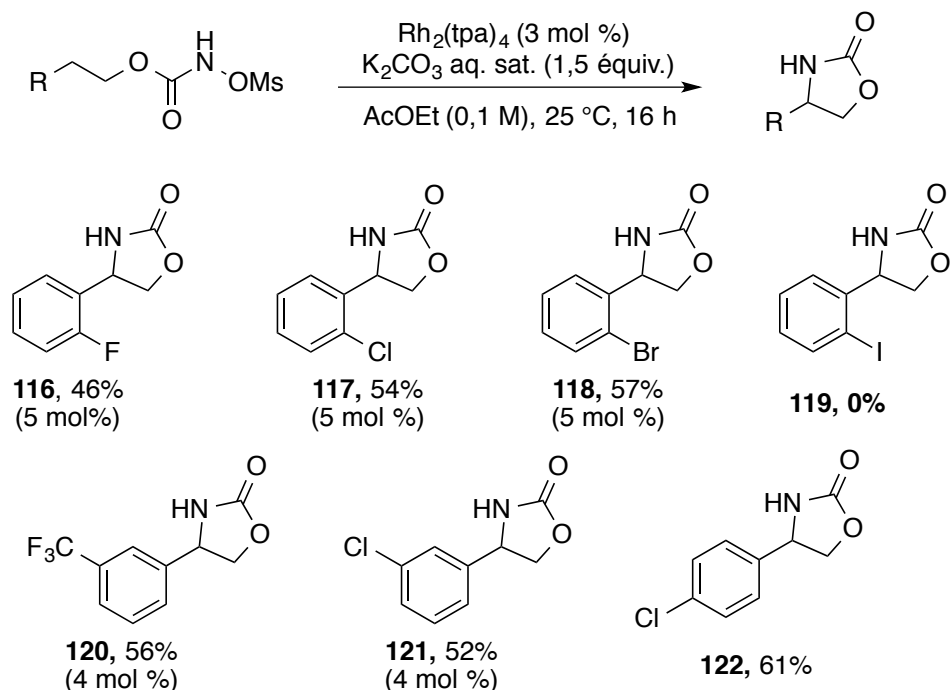
Schéma 31. Réaction d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H avec les substrats *N*-métyloxy-carbamates riches en électrons



^aCette oxazolidin-2-one a déjà été synthétisée par Laura Mamani Laparra

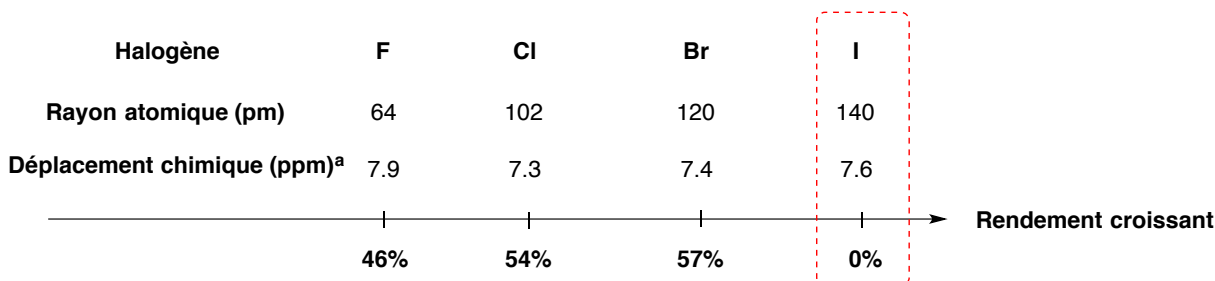
Les substrats ayant des noyaux aromatiques substitués par des halogènes ou des groupements électro-attracteurs ont aussi été étudiés. Les rendements isolés sont nettement moins bons, variant de 0 à 57% et une dégradation rapide du catalyseur est observée : celui-ci vire du vert au jaune, sa forme inactive. Afin de pousser la réaction, 1 à 2 mol % du catalyseur ont été ajoutés dans plusieurs cas (**Schéma 32**).

Schéma 32. Réaction d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H avec les substrats *N*-métyloxy-carbamates contenant des halogènes



En comparant l'insertion des *N*-métyloxy-carbamates contenant des substituants halogénés sur les noyaux aromatiques en position *ortho*, on constate une légère augmentation du rendement lorsqu'on passe du noyau fluor, au chlore et finalement au brome, conséquence probablement de la diminution de l'électronégativité de ces atomes. Par ailleurs, une rationalisation par rapport à la richesse du lien C-H en électrons pourrait être faite. Si on regarde le déplacement chimique d'un proton en position *ortho* sur un benzène monosubstitué (**Figure 12**),¹⁷⁹ on note que le proton le plus déblindé est celui où le substituant est un fluor (7,9 ppm) alors que si le substituant est un chlore ou un brome, les déplacements chimiques sont comparables (~ 7,3 ppm).

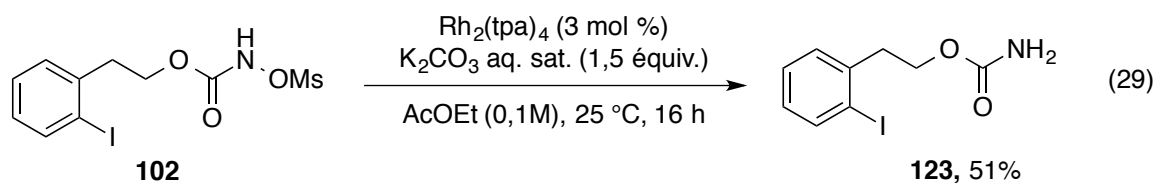
¹⁷⁹ Silverstein, R. M., Webster, F. X., Kiemle, D. J., Spectrometric Identification of Organic Compounds. 7th ed.; 2005.



^a les valeurs sont celles d'un proton en position *ortho* sur un benzène monosubstitué

Figure 12. Rationalisation des effets électroniques et stériques des halogènes sur la C-H amination intramoléculaire

Même si cette tendance s'atténue avec la distance car le lien C-H visé est un peu plus loin, cette hypothèse pourrait expliquer les rendements obtenus. Par contre, l'encombrement stérique joue également un rôle très important puisque l'oxazolidin-2-one **119** n'a pas été isolée dans le cas du 2-iodophényl *N*-méthyloxycarbamate : seul le carbamate primaire **123** a été récupéré (Équation 29). Ce résultat semble indiquer que bien que le nitrène métallique ait été récupéré, l'insertion en position benzylique n'a pas eu lieu, probablement en raison de l'encombrement stérique de l'iode.



Il est à noter que la position de la substitution a aussi une influence sur la réactivité du lien C-H : plus le substituant est loin plus le rendement est bon. Les substrats substitués par un chlore en position *ortho* (40% avec 4 mol %), *mé*ta (52%) et *para* (61%) illustrent bien cet effet. Ceci indique encore une fois que les effets stériques semblent prédominer sur les effets stéréoélectroniques. Autrement, le dérivé *mé*ta aurait donné le meilleur rendement.

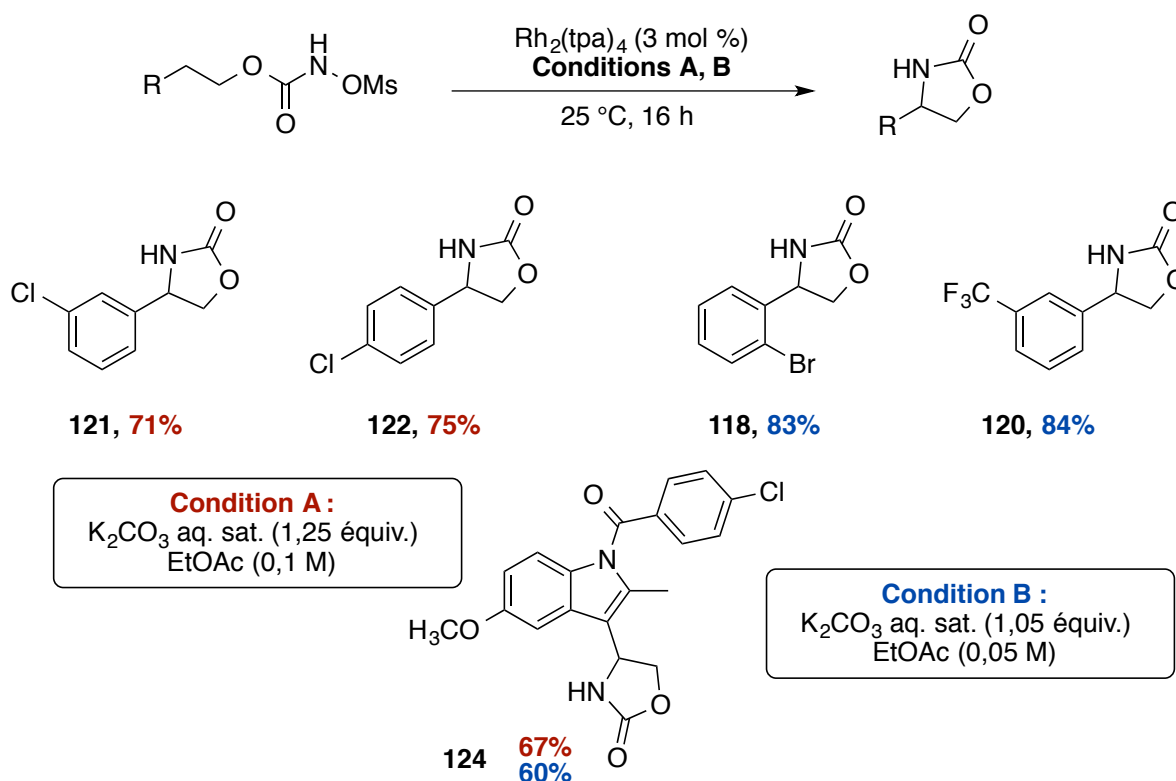
Compte tenu de ces résultats, une optimisation s'imposait afin d'améliorer les rendements et empêcher la dégradation du catalyseur. Avant tout, quelques réactions de contrôle ont été effectuées afin de s'assurer que la base n'a pas d'effet direct entraînant la

dégradation du catalyseur, et l'oxazolidin-2-one ou le *N*-métyloxy-carbamate n'inhibe pas l'activité du catalyseur. Ces réactions de contrôles ont été menées et aucune trace de dégradation n'a été observée, le catalyseur garde sa couleur verte caractéristique même au bout de 24 heures. Il apparaît que la base n'entraîne pas la dégradation du catalyseur en l'absence du *N*-métyloxy-carbamate et que c'est la formation d'une espèce intermédiaire qui conduirait à la désactivation du complexe de rhodium. Cette hypothèse sera discutée plus tard au cours du chapitre 5 de cette thèse.

Voulant garder les mêmes conditions réactionnelles pour toute l'étendue réactionnelle, nous avons décidé tout d'abord de garder la même base, soit la solution saturée de K_2CO_3 , et d'optimiser seulement sa quantité. Nous avons constaté dans un premier temps qu'en diminuant la quantité de base utilisée, les rendements isolés sont meilleurs et la dégradation du catalyseur est retardée. En effet, en passant de 1,5 à 1,25 équivalent de base, les rendements ont augmenté de 10 à 20 % selon les substrats avec seulement 3 mol % de catalyseur. Ainsi l'oxazolidinone **121** et **122** ont été obtenus avec des rendements de 71% et 75% respectivement (**Schéma 33**). Par ailleurs, une diminution de la quantité de base à 1,05 équivalents accompagnée d'une dilution du milieu réactionnel de 0,1 M à 0,05 M donne accès aux oxazolidin-2-ones **118** et **120** avec de bons rendements de 83 et 84% respectivement.

Par la suite, le *N*-métyloxy-carbamate **112** dérivé de l'indométacine a été soumis aux mêmes conditions réactionnelles. La réaction d'amination a donné l'oxazolidin-2-one **124** avec un rendement modeste de 60% dans les conditions B. Plusieurs sous-produits ont été observés (sans pour autant avoir été clairement identifiés), identifiant d'autres réactions parasites, possiblement avec le noyau indole ou le substituant aryl acyle de l'azote du noyau indole.

Schéma 33. Réaction de C-H amination intramoléculaire avec les substrats pauvres en électrons dans les nouvelles conditions développées



Ces nouvelles conditions réactionnelles ont permis d'obtenir de bien meilleurs rendements tout en empêchant la dégradation du catalyseur, ce qui permet de le recycler. Néanmoins, ces conditions se sont révélées infructueuses lorsque les *N*-mésyloxycarbamates **116** et **117** ont été utilisés.

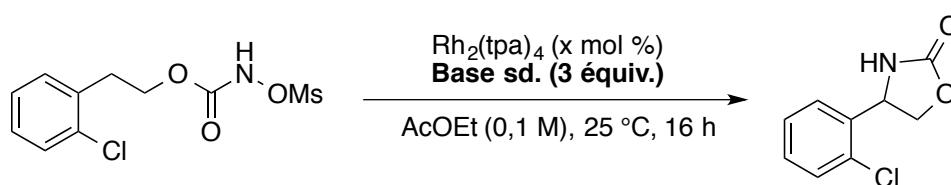
2.2.3. Conditions réactionnelles de deuxième génération

Ayant constaté l'importance des conditions réactionnelles et notamment l'effet de la base sur la réactivité de certains substrats, nous avons pris le temps d'optimiser la réaction de C-H insertion intramoléculaire avec le 2-chlorophényl *N*-mésyloxycarbamate **101**.

2.2.3.1 Étude de la base

Jusqu'à maintenant le carbonate de potassium était la base utilisée qui donnait les meilleurs résultats. Nous avons entrepris d'étudier d'autres bases, afin d'identifier des alternatives. Plusieurs bases inorganiques ont été testées en présence de 3 mol % de $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ dans l'acétate d'éthyle (0,1 M), à température ambiante pendant 16 heures avec le *N*-méthyl-oxycarbamate **101** (Tableau 1).

Tableau 1. Étude de la base dans la réaction d'amination intramoléculaire avec le substrat *N*-méthyl-oxycarbamate **101**



Entrée	Base	Catalyseur	Rendement
1	Li_2CO_3	3 mol %	traces
2	Na_2CO_3	3 mol %	40%
3	K_2CO_3	6 mol %	37%
4	Cs_2CO_3	6 mol %	25%

5	LiOAc	3 mol %	15%
6	NaOAc	3 mol %	28%
7	KOAc	6 mol %	46%
8	CsOAc	6 mol %	15%

9	NaOOC <i>t</i> -Bu	3 mol %	44%
10	CsOOC <i>t</i> -Bu	3 mol %	20%

11	Sel de Rochelle solide	3 mol %	traces

D'une part, lorsque le carbonate de lithium ou le sel de Rochelle sont utilisés, aucune oxazolidin-2-one n'est isolée à cause de la faible solubilité de ces bases dans le milieu (entrées

1 et 11). Avec le carbonate de césium, le produit d'insertion est isolé avec 25% de rendement mais une charge catalytique de 6 mol % est nécessaire (entrée 4). Les meilleurs rendements sont obtenus avec les carbonates de sodium et de potassium (entrées 2 et 3). D'autre part, lorsque des bases plus faibles, de type acétates ou pivaloates, sont utilisées, ce sont les bases de sodium ou de potassium qui donnent les meilleurs rendements pour former l'oxazolidin-2-one **117** (entrées 5 à 10). En effet, l'acétate de potassium a donné le produit désiré avec un rendement de 46%, ce qui représente le meilleur rendement jusqu'à maintenant. Toutefois la dégradation du catalyseur est observée et la charge catalytique a été augmentée à 6 mol %. D'après ces résultats, deux aspects importants peuvent être retenus : d'une part, la solubilité de la base dans le milieu réactionnel joue un rôle important dans la réaction et d'autre part, la taille du cation et la force de la base ont une très grande importance pour assurer une α élimination efficace. En effet, en examinant les constantes d'acidité (pKa) des différentes bases utilisées ci-dessus, on peut constater une certaine relation entre la force de celles-ci et les résultats d'insertion (**Figure 13**). Plus la base est forte et soluble, plus le rendement est bon; par contre, l'utilisation de telles bases entraîne la dégradation du catalyseur.

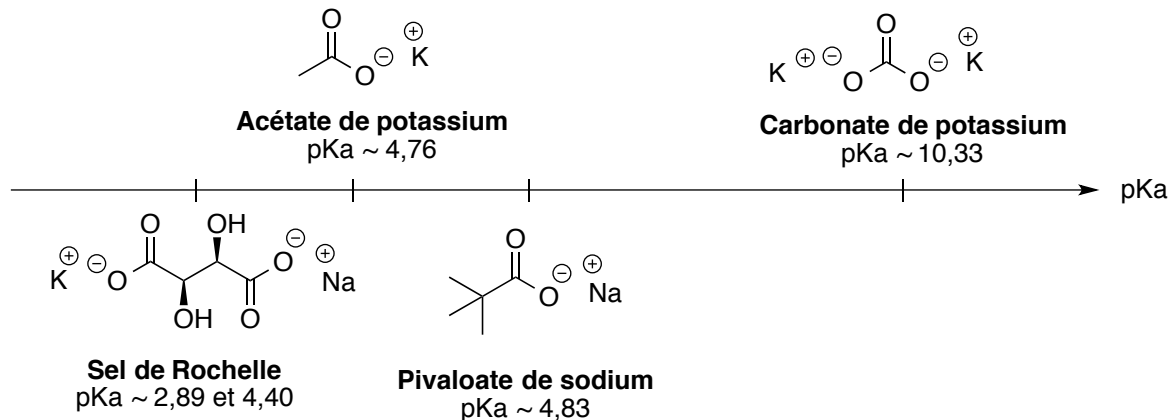
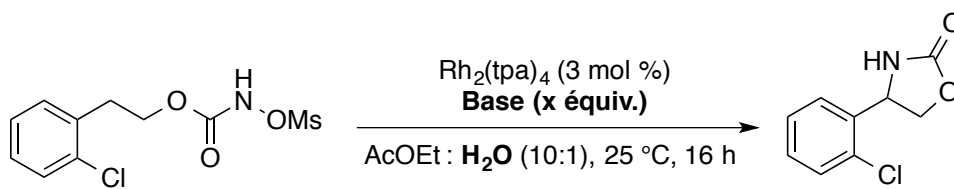


Figure 13. Échelle des pKa des différentes bases utilisées dans l'eau

Dans l'optique d'améliorer la solubilité des bases inorganiques, une étude de l'effet de l'eau sur cette transformation a été menée (**Tableau 2**). Quand 0,5 mL d'eau sont ajoutés dans 5 mL d'AcOEt, les rendements isolés augmentent de 16 à 20% selon la base. Alors que si une solution saturée de Na_2CO_3 est utilisée, l'oxazolidin-2-one **117** est isolée avec 68% et aucune dégradation du catalyseur n'est observée. Ce résultat est nettement meilleur, comparé avec

celui obtenu dans les premières conditions, soit avec la solution saturée de K_2CO_3 , qui donnait seulement 40% et nécessitait une charge catalytique supplémentaire. Une fois de plus, l'effet du cation s'est manifesté. Des bases organiques azotées solubles dans le milieu telles que la triéthylamine, la pyridine ou encore la 2,6-lutidine se sont révélées inefficaces puisqu'elles se coordonnent en position apicale du dimère de rhodium d'une manière irréversible¹⁸⁰ et inhibent son activité.

Tableau 2. Étude de l'effet de l'eau dans la réaction d'amination intramoléculaire avec le substrat *N*-méthyloxycarbamate **101**



Entrée	Base	Équivalents	Rendement
1	NaOAc sd.	3,0 équiv.	28% ^a
2	NaOAc sd.	3,0 équiv.	44%
3	Na ₂ CO ₃ sd.	3,0 équiv.	40% ^a
4	Na ₂ CO ₃ sd.	3,0 équiv	60%
5	Na₂CO₃ aq. sat.	1,5 équiv	68%

^a sans ajout d'eau

Basée sur une suggestion du Professeur Hanessian lors d'une réunion de comité de thèse, l'éthyle hexanoate de sodium (EH-Na) a été testé (**Tableau 3**). Il s'agit d'une base organique soluble dans les solvants organiques usuels, peu coûteuse et disponible commercialement. Elle est très utilisée dans le développement de nouvelles méthodologies, synthèse de produits naturels et notamment en chimie médicinale (**Figure 14**).^{181,182}

¹⁸⁰ La coordination irréversible des bases azotées au site apical du dimère de rhodium se manifeste par une coloration rose ou violette que prend le catalyseur initialement vert.

¹⁸¹ John Fitt, K. P., Oljan Repi, and Thomas J. Blacklock. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6991-6992.

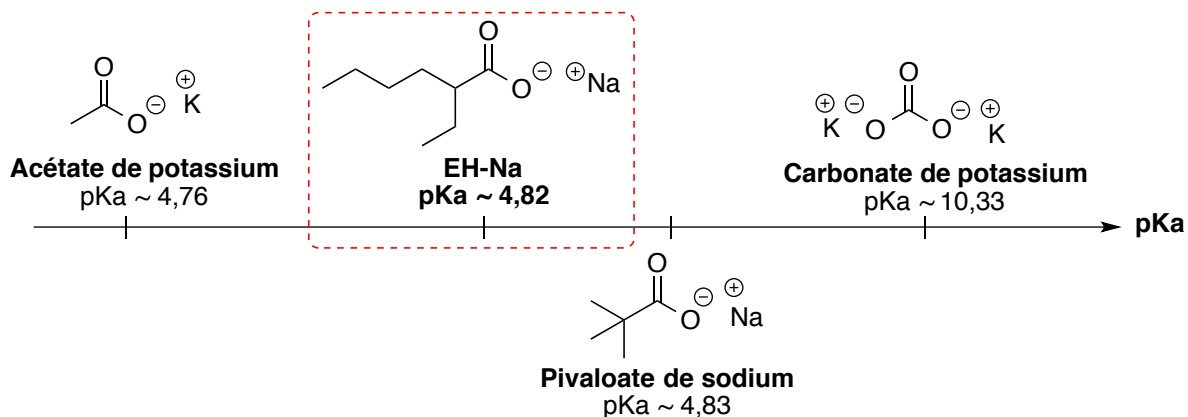
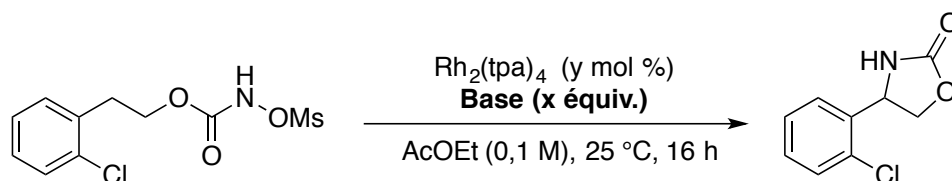


Figure 14. pKa du 2-éthylhexanoate de sodium (EH-Na) par rapport aux autres bases utilisées

Dans ces conditions, l'oxazolidin-2-one **117** a été isolée avec un bon rendement de 69% mais une charge catalytique de 2 mol % a été ajoutée (Entrée 1). Jusqu'à ce point, un excès de base a toujours été utilisé pour s'assurer que la déprotonation du *N*-méthyloxycarbamate **101** soit complète. Ce paramètre doit donc être optimisé à son tour. Une diminution de la quantité de base de moitié donne sensiblement le même rendement mais seulement 1 mol % de catalyseur est ajouté (Entrée 2). Lorsqu'un seul équivalent de EH-Na est utilisé, aucune dégradation n'est observée et un rendement de 53% est obtenu. En outre, une augmentation de la charge catalytique du dimère de rhodium donne 68%. Ces résultats montrent qu'un excès de base induit la dégradation du catalyseur et qu'une base encombrée et soluble est nécessaire pour l'obtention de résultats satisfaisants.

¹⁸² Raju, R.; Prasad, K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1341-1349.

Tableau 3. Étude de EH-Na dans la réaction d'amination intramoléculaire avec le substrat *N*-métyloxy-carbamate **101**



Entrée	Catalyseur	Base	Rendement
1	$\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (3+2 mol %)	EH-Na (3,0 équiv.)	69%
2	$\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (3+1 mol %)	EH-Na (1,5 équiv.)	65%
3	$\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (3 mol %)	EH-Na (1,0 équiv.)	53%
4	$\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (5 mol %)	EH-Na (1,0 équiv.)	68% ^a

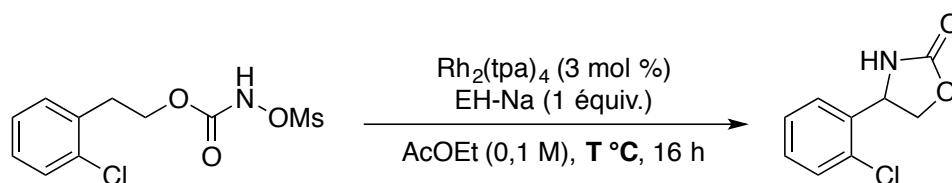
^a la réaction a été réalisée dans l' *i*-PrOAc

Étant donné que le rhodium est un métal cher et que l'on veut garder sa charge catalytique basse tout en conservant un bon rendement, on a retenu l'EH-Na comme base pour la suite de l'optimisation.

2.3.2.2 Étude de la température

Dans le but d'améliorer les résultats obtenus, une étude de l'effet de la température a été réalisée ; malheureusement, aucune amélioration n'a été obtenue (**Tableau 4**). Ainsi, une augmentation de la température à 30 °C rend le milieu plus pâle et un rendement de 55% a été isolé (Entrée 2). Un chauffage à 40 °C entraîne une dégradation rapide du catalyseur et l'inhibition de la réaction (Entrée 3).

Tableau 4. Étude de l'effet de la température sur la réaction d'amination intramoléculaire avec le substrat *N*-métyloxylocarbamate **101**



Entrée	Température	Rendement	Commentaire
1	25 °C	53%	
2	30 °C	55%	milieu plus pâle
3	40 °C	traces	Dégradation rapide

2.3.2.3 Étude du solvant

Le choix du solvant dans la réaction de C-H insertion est très important et jusqu'à présent, les réactions ont toujours été menées dans l'acétate d'éthyle avec les *N*-métyloxylocarbamates comme précurseurs de nitrènes. Une brève optimisation de ce paramètre a été entreprise. Toutefois, il est important de noter que le choix est limité car le solvant ne doit pas posséder de liens C-H susceptibles de réagir. Plusieurs solvants acétates avec différentes chaînes alkyles ont été alors testés et le meilleur rendement a été obtenu avec l'acétate d'isopropyle. De la dégradation est observée avec l'acétate de méthyle et le toluène mais lorsque le dichlorométhane est utilisé, un rendement de 73% a été obtenu. Afin de mieux interpréter ces résultats, plusieurs aspects doivent être considérés. Le premier est la constante diélectrique des solvants (**Figure 15**).¹⁸³ Une permittivité modérée est requise pour avoir une bonne réactivité.

¹⁸³ Lide, D. L., *CRC Handbook of Chemistry and Physics* 87th ed. ed.; CRC Press: 2006.

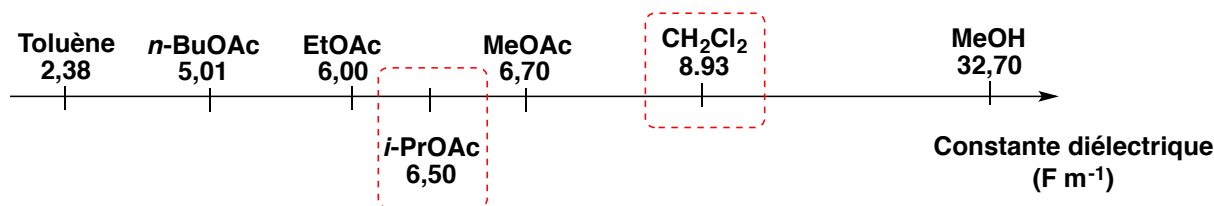
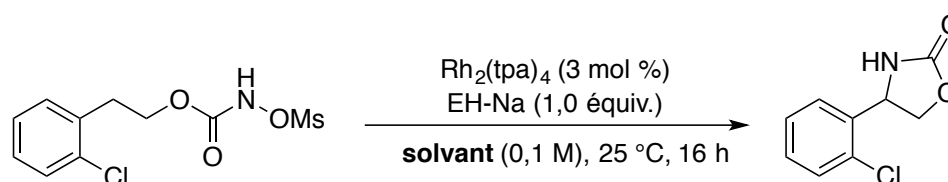


Figure 15. Constantes diélectriques des solvants utilisés

Le deuxième aspect à estimer est la viscosité des solvants. En effet, plus la chaîne alkyle est grande, plus le milieu devient visqueux et plus le rendement est bon (Tableau 5, entrées 2-4).

Tableau 5. Étude du solvant dans la réaction d'amination intramoléculaire avec le substrat *N*-métyloxy-carbamate **101**



Entrée	Solvant	Rendement	Commentaire
1	Toluène	37%	Dégradation
2	MeOAc	47%	Dégradation
3	EtOAc	53%	
4	<i>i</i> -PrOAc	72%	
5	<i>n</i> -BuOAc	62%	
6	CH ₂ Cl ₂	73%	

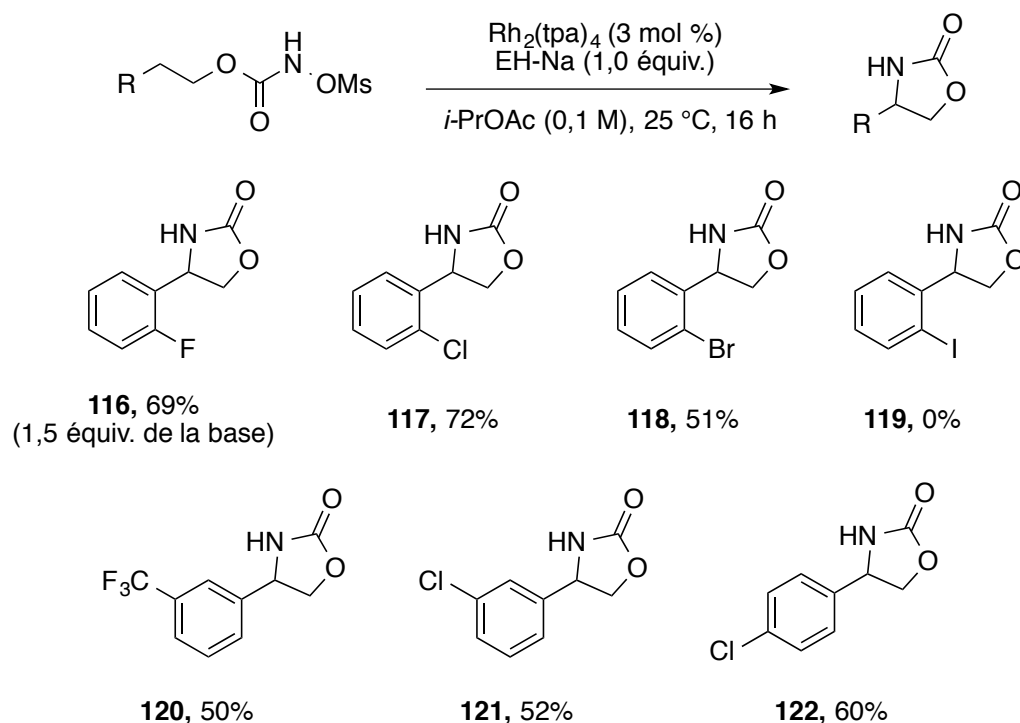
Toutefois, il semblerait qu'une viscosité trop importante (entrées 4 et 5) altère le rendement car il y aurait une mauvaise solvation des espèces dans le milieu réactionnel. Le dernier point à tenir en compte est le pouvoir des solvants à se coordonner sur les positions apicales du dimère de rhodium qui représentent les sites actifs de ce dernier. Sachant que les

solvants acétates sont plus coordinants que le toluène, ceci expliquerait peut-être la plus grande stabilité du catalyseur dans ce type de solvant. Pour la suite de l'optimisation, l'acétate d'isopropyle a été choisi comme solvant de réaction puisqu'il est plus écologique que son concurrent le dichlorométhane.

2.3.2.4 Étendue réactionnelle

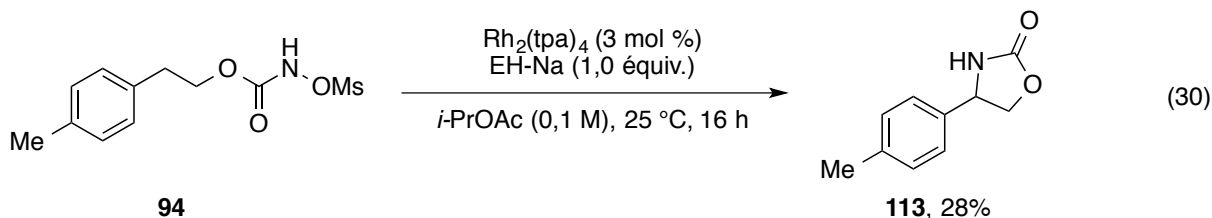
Une fois les nouvelles conditions optimisées, elles ont été appliquées aux *N*-mésyloxy-carbamates précédemment synthétisés (**Schéma 34**). Aucune dégradation du catalyseur n'a été observée, ce qui implique une réactivité prolongée et un rendement isolé amélioré.

Schéma 34. Étendue réactionnelle la réaction intramoléculaire d'insertion dans des liens C-H selon les conditions de 2^e génération



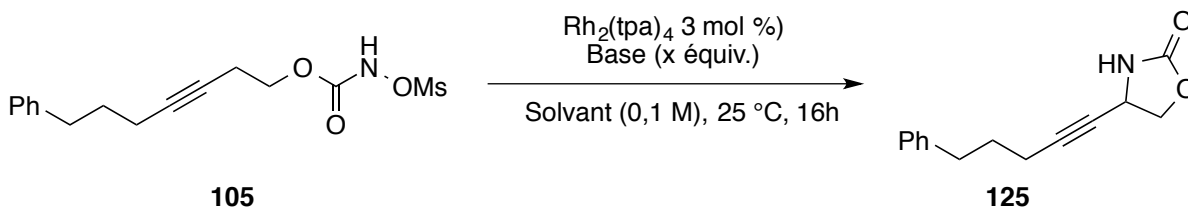
Comparés aux rendements initialement obtenus (1,5 équivalents d'une solution aqueuse saturée de K_2CO_3 dans l'acétate d'éthyle), les rendements isolés sont meilleurs et ce avec seulement 3 mol % du catalyseur de rhodium. Ainsi, avec le 2-fluorophényle

N-métyloxy-carbamate **99**, le rendement passe de 46% avec 5 mol % de $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ à 69% avec seulement 3 mol % de charge catalytique. Toutefois lorsque les *N*-métyloxy-carbamates riches en électrons sont soumis à ces conditions, une chute drastique du rendement isolé est observée et une majeure partie du produit de départ est récupérée (**Équation 30**). De plus, quand le 2-iodophényle *N*-métyloxy-carbamate **102** est utilisé comme substrat, uniquement le carbamate primaire est isolé.



Le substrat **105** a également été testé dans les nouvelles conditions réactionnelles développées (**Tableau 6**).

Tableau 6. Courte optimisation des conditions réactionnelles par l'amination du substrat **105**



Entrée	Base	Solvant	Rendement
1	K_2CO_3 aq. sat. (1,5 équiv.)	EtOAc	18% ^a
2	K_2CO_3 aq. sat. (1,25 équiv.)	EtOAc	31% ^a
3	K_2CO_3 aq. sat. (1,1 équiv.)	EtOAc	40% ^a
4	EH-Na (1,0 équiv.)	<i>i</i> -PrOAc	42%

^a Ces entrées ont été réalisées par Laura Mamani Laparra et ont été présentées à titre comparatif

Ce substrat ne donne que 18% de rendement dans les conditions initialement développées selon ce qu'a obtenu Laura Mamani Laparra lors de ses travaux de doctorat (entrée 1).¹⁶⁶ Ce n'est que lorsqu'elle a fait diminuer la quantité de solution aqueuse saturée de carbonate de potassium que le rendement a augmenté (entrées 2 et 3) et l'oxazolidin-2-one **125** a pu être isolée avec un rendement de 40% en introduisant 1,1 équivalents de base. Finalement, lorsque la réaction d'insertion a été menée par l'auteure de cette thèse en présence de EH-Na dans l'acétate d'isopropyle, un rendement similaire de 42% a été isolé.

2.2.4. Conclusion

Il paraît évident que la réaction de C-H insertion intramoléculaire avec les *N*-métyloxy-carbamates est dépendante de la nature du substrat ainsi que des conditions réactionnelles. L'optimisation réalisée par l'auteur de cette thèse a permis d'identifier que EH-Na est une base soluble et efficace permettant d'accéder à diverses oxazolidin-2-ones avec de bons rendements sans qu'aucune dégradation du catalyseur ne soit observée.

2.3. Influence des additifs sur la réaction intramoléculaire d'amination de liens C-H

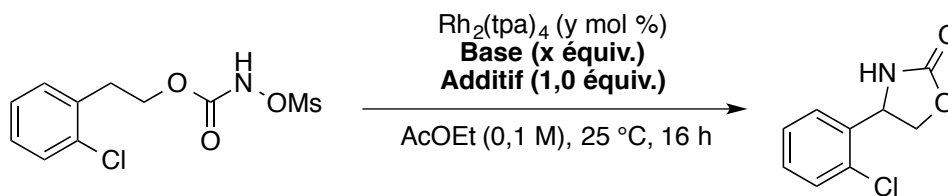
2.3.1. Effet des acides

Toujours dans une optique d'optimisation, nous avons voulu cette fois-ci tester différents additifs dans la réaction d'amination intramoléculaire avec les *N*-métyloxy-carbamates comme précurseurs de nitrènes afin d'améliorer les résultats obtenus précédemment. Durant ses études de doctorat au sein de notre groupe de recherche, Johan Bartholoméoüs,¹⁸⁴ a montré que l'ajout d'acide acétique dans le milieu réactionnel prévenait la

¹⁸⁴ Bartholoméoüs, J. *Réactions d'amination de liens C-H : Synthèse d'amines propargyliques à partir de N-métyloxy-carbamates et études mécanistiques*. Université de Montréal, 2016.

dégradation du catalyseur et améliorerait les sélectivités lors de la C-H insertion intermoléculaire en position propargylique. Basé sur ses observations, nous avons voulu ajouter un équivalent de cet additif dans le milieu réactionnel afin d'empêcher la dégradation du catalyseur et par conséquent, augmenter les rendements (**Tableau 7**). Lorsqu'on ajoute l'acide acétique, la couleur verte caractéristique du dimère de rhodium devient bleue turquoise et aucune dégradation n'est observée. Toutefois, les rendements isolés sont plus faibles dans le cas où on utilise EH-Na ou encore une solution aqueuse saturée de K_2CO_3 comme base. Ceci pourrait être expliqué par une coordination de l'acide acétique sur les sites apicaux actifs du catalyseur ce qui stabiliserait l'espèce catalytiquement active ou atténuerait son électrophilie et ainsi ralentir la cinétique de la réaction. Ce type de coordination a déjà été démontré par le groupe de Johnson dans les années 60.¹⁸⁵ De plus, l'acide acétique peut re-protoner le *N*-mésoxyloxycarbamate, empêchant toute réactivité.

Tableau 7. Étude de l'effet de l'acide acétique sur la réaction intramoléculaire d'insertion dans des liens C-H



Entrée	Base	Additif	Rendement
1	EH-Na (1,0 équiv.)	-	72% ^a
2	EH-Na (2,0 équiv.)	AcOH	52% ^a
3	K_2CO_3 aq. sat. (1,5 équiv.)	-	40% ^b
4	K_2CO_3 aq. sat. (1,5 équiv.)	AcOH	32%

^a la réaction a été réalisée dans l'*i*-PrOAc; ^b 4 mol % de $Rh_2(tpa)_4$

¹⁸⁵ Johnson, S. A., Hunt, H. R.; Neumann, H. M. *Inorg. Chem.* **1963**, 2, 960-962.

2.3.2. Effet des sels de pyridinium

Le *N*-méthyloxycarbamate en présence d'une base peut former un sel insoluble dans le milieu réactionnel et le contre ion assiste la coordination de l'anion du *N*-méthyloxycarbamate sur le dimère de rhodium ainsi que le départ du groupement partant pour former une espèce nitrene métallique. Afin d'améliorer la solubilité de ce sel et par conséquent, les rendements de la réaction d'insertion intramoléculaire dans un lien C-H, on a pensé à utiliser des sels de pyridinium dérivé du 4-diméthylaminopyridine (DMAP). Ce type d'additif a prouvé son efficacité dans la synthèse diastéréosélective de sulfilimines, développée par Henri Piras, un ancien membre de notre groupe.¹⁸⁶ En effet, l'amination du thioanisole donne accès à la sulfilimine correspondante avec un excellent rendement et un excellent ratio diastéréoisomérique de 95:5 (Équation 31) en présence d'une quantité catalytique de Bis(DMAP)CH₂Cl₂ et DMAP comme additifs (Figure 16).

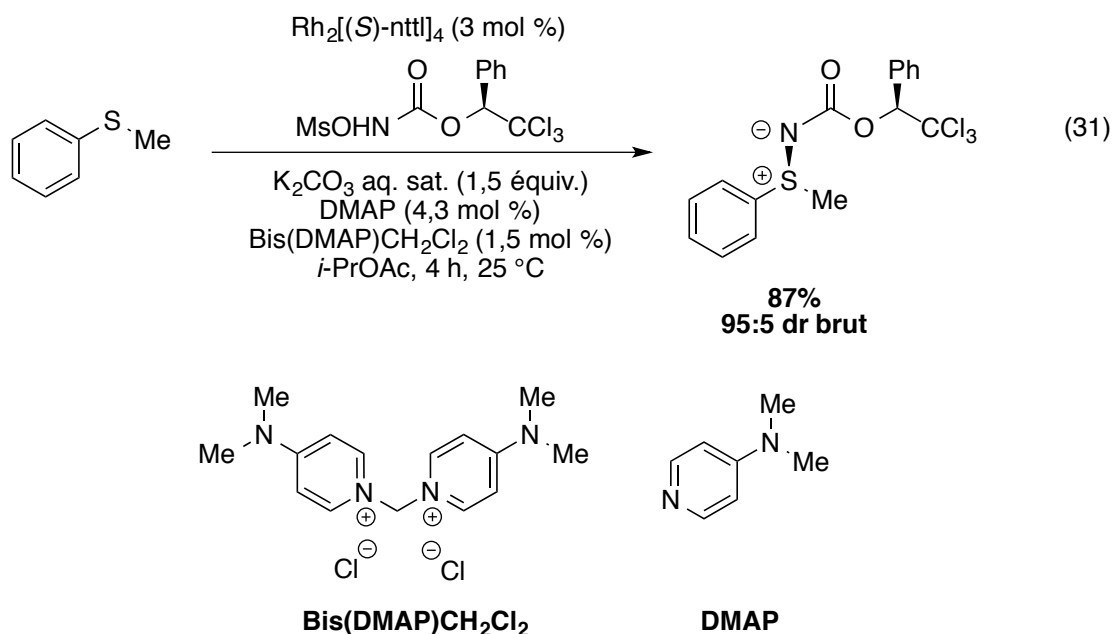
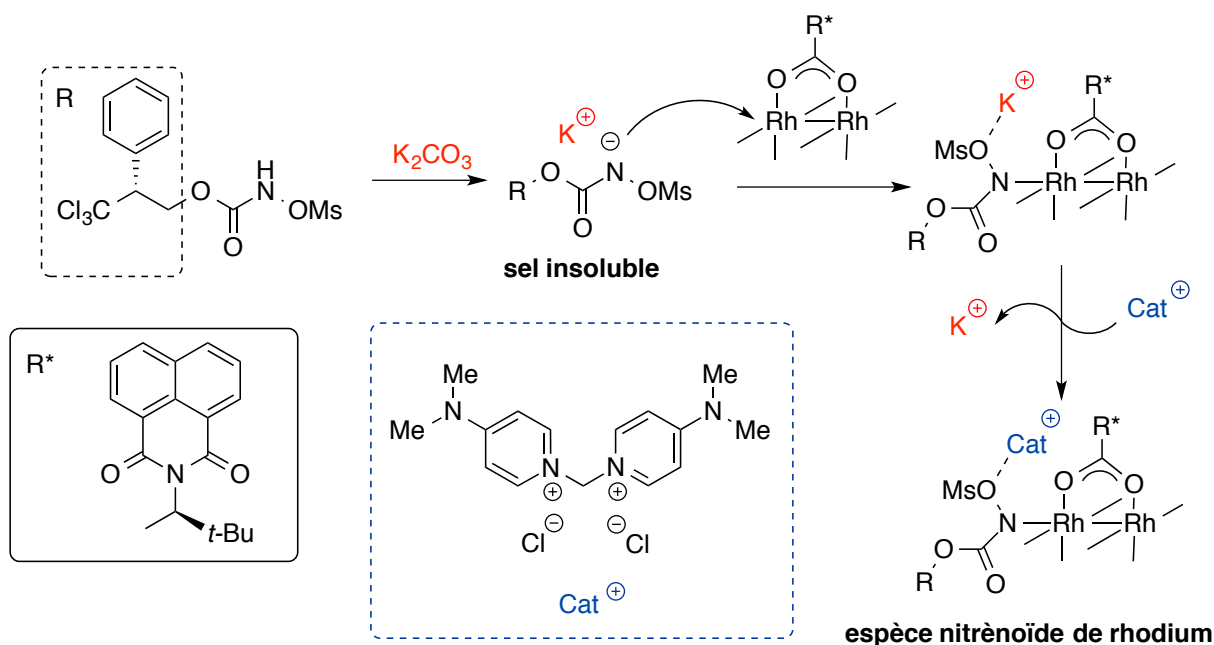


Figure 16. Structure des additifs utilisés dans l'amination diastéréosélective de thioéthers

¹⁸⁶ Piras, H. *Synthèse de sulfilimines et de sulfoximines catalysée par les métaux de transition*. (Thèse de doctorat), Université de Montréal, 2016.

Durant les études mécanistiques sur ce système catalytique, Henri a postulé que le sel de pyridinium, BisDMAPCH₂Cl₂, en plus d'augmenter la stéréosélectivité de la réaction, pourrait aussi servir de catalyseur de transfert de phase en intervertissant le cation inorganique par un cation organique de l'espèce nitrénoïde, qui est la forme active de ce système catalytique (**Schéma 35**). Il a aussi montré que la coordination du DMAP sur le dimère de rhodium permettait de réduire le potentiel d'oxydation de ce dernier.¹⁶⁹

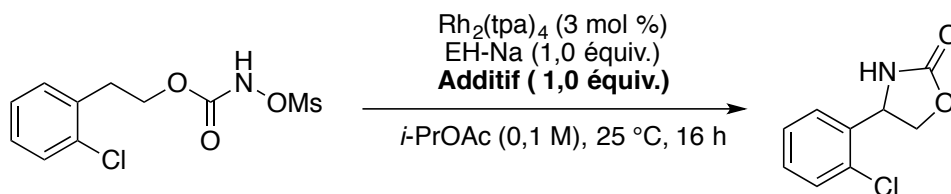
Schéma 35. Formation de l'espèce nitrénoïde et assistance du contre ion



Différents sels de pyridinium dérivés du DMAP ont été testés dans la réaction d'amination intramoléculaire du *N*-mésyloxycarbamate **101** (**Tableau 8**). Tout d'abord, le Bis(DMAP)CH₂Cl₂ en combinaison avec le DMAP ont été ajoutés dans la réaction mais le rendement isolé est faible (entrée 2). Les réactions de contrôle montrent que lorsque le DMAP est utilisé seul (entrée 3), il inhibe l'activité du catalyseur et seulement des traces d'oxazolidin-2-one ont été isolées. Ceci viendrait du fait que le DMAP, une base de Lewis forte, se coordonne sur les sites apicaux du dimère de rhodium et pourrait diminuer son caractère acide de Lewis ou tout simplement bloquer les sites actifs. Par la suite, le Bis(DMAP)CH₂(OAc)₂ a été testé seul. Ce réactif a l'avantage de jouer le rôle de base et

d'additif à la fois. Il a été obtenu à partir du Bis(DMAP)CH₂Cl₂ par un échange anionique avec de l'acétate d'argent. Malheureusement, encore une fois aucune amélioration n'est notée. Donc, ce type d'additif est seulement avantageux pour la réaction d'amination de thioéthers et non pour l'amination de liens C-H.^{187,184}

Tableau 8. Étude de l'effet des sels de pyridinium sur la réaction d'amination intramoléculaire avec le substrat *N*-métyloxycarbamate **101**



Entrée	Additif	Rendement
1	-	72%
2	Bis(DMAP)CH ₂ Cl ₂ (2,5 mol %) DMAP (7,0 mol %)	48%
3	DMAP (7,0 mol %)	traces
4	BisDMAPCH ₂ Cl ₂ (3 mol %)	47%
5	Bis(DMAP)CH ₂ (OAc) ₂ (3 mol %)	38% ^a

^a Réaction menée sans ajout de base

¹⁸⁷ Ces additifs ont été aussi testés dans les réactions de C-H amination intermoléculaire et un effet nuisible sur la réactivité était observé.

2.4. Effet de l'état d'oxydation du dimère de rhodium

2.4.1. Antécédents dans la littérature

Les espèces nitrènes métalliques les plus répandues sont celles qui font intervenir des complexes de coordination de type $\text{Rh}^{\text{II}}/\text{Rh}^{\text{II}}$ tels que les dimères de rhodium tétracarboxylates ou encore le catalyseur dicarboxylate, $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ **41** ($\text{esp} = \alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tétraméthyl-1,3-benzène-dipropanoate), qui a été développé en 2004 par Du Bois et qui se distingue par sa grande robustesse et sa réactivité accrue.¹⁸⁸ Sous les conditions oxydantes des réactions utilisant les iminoiodinanes comme précurseurs de nitrènes, le groupe de Du Bois a constaté la présence d'une espèce de valence mixte $\text{Rh}^{\text{II}}/\text{Rh}^{\text{III}}$ qui est susceptible de catalyser la réaction d'amination de liens C-H.¹⁸⁹ Des expériences DESI-MS¹⁰⁶, UV-vis et de voltampérométrie cyclique ont démontré l'existence de cette espèce dans le milieu réactionnel^{190,191} et qu'elle était en équilibre avec l'espèce $\text{Rh}^{\text{II}}/\text{Rh}^{\text{II}}$.

Par la suite, le groupe de Berry a conçu un nouveau catalyseur **126** ($\text{Rh}_2(\text{espn})_2\text{Cl}$) à valence mixte où il a remplacé les ligands *O*-donneurs par des ligands *N*-donneurs afin d'améliorer sa stabilité et empêcher sa dégradation rapide (**Figure 17**).¹⁹² Ce catalyseur a démontré une activité trois fois supérieure à celle du $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ **41** dans les réactions d'amination intramoléculaire de liaisons C-H avec les sulfamates.¹¹²

¹⁸⁸ Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378-15379.

¹⁸⁹ Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7558-7559.

¹⁹⁰ Kornecki, K. P.; Berry, J. F. *Chemistry* **2011**, *17*, 5827-5832.

¹⁹¹ Kornecki, K. P.; Berry, J. F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 562-568.

¹⁹² Timmer, G. H.; Berry, J. F. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3038-3052.

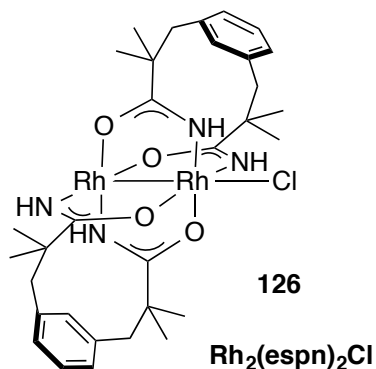


Figure 17. Structure du catalyseur de Berry

Par ailleurs, notre groupe de recherche a rapporté que l'espèce catalytiquement active dans l'amination des thioéthers est probablement une espèce à valence mixte.¹⁶⁹ Grâce aux conditions réactionnelles oxydantes développées, il a été proposé que l'espèce Rh^{II}/Rh^{II} puisse s'oxyder pour donner une espèce Rh^{II}/Rh^{III} en présence de l'anion du *N*-métyloxy-carbamate et du DMAP comme additif.^{169,193} Outre les réactions d'amination, les espèces Rh^{II}/Rh^{III} ont aussi été utilisées dans les réactions de cyclo-additions 1,3 dipolaires¹⁹⁴ ainsi que les réactions d'hétéro-Diels-Alder.¹⁹⁵ En effet, le groupe de Doyle a démontré qu'il était possible d'oxyder l'espèce Rh^{II}/Rh^{II} carboxamidate en présence d'un oxydant fort, le tétrafluoroborate de nitrosonium (NOBF₄) et de l'isoler. Cette espèce cationique permet d'avoir de meilleures réactivités et selectivité. Comparativement aux oxydants communément utilisés (NBS, benzoquinone, TEMPO, ...), cet oxydant a l'avantage de donner un complexe de rhodium de valence mixte Rh^{II}/Rh^{III} exempt de ligand apical et dont le seul sous-produit d'oxydation est le monoxyde d'azote qui s'évapore du milieu réactionnel à température ambiante. Par ailleurs, cet oxydant a été utilisé en tant qu'oxydant externe dans la réaction d'amination de thioéthers afin de générer l'espèce Rh^{II}/Rh^{III} puis de l'incorporer dans le milieu réactionnel afin de confirmer qu'une espèce cationique à valence mixte était effectivement l'espèce catalytiquement active dans ce processus.^{169,193}

¹⁹³ Lebel, H., Piras, H.; Bartholomeus, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 7300-7304.

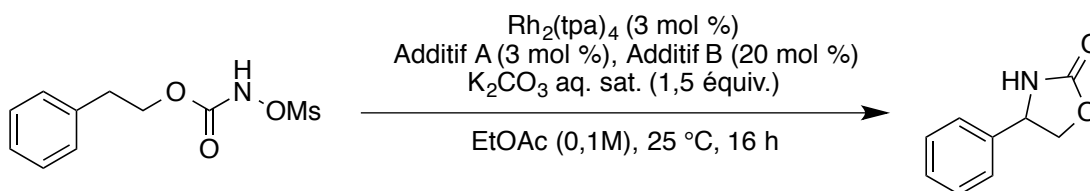
¹⁹⁴ Wang, Y., Wolf, J., Zavalij, P.; Doyle, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 1439-1442.

¹⁹⁵ Wang, X., Weigl, C.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9572-9579.

2.4.2. Effet du tétrafluoroborate de nitrosonium (NOBF₄)

La génération du dimère de rhodium à valence mixte a été conduite selon la méthode rapportée par le groupe de Doyle où on préforme le catalyseur puis on l'incorpore au milieu réactionnel.^{194,195} Par la suite, toutes les réactions ont été conduites avec le phénéthyl *N*-métyloxy-carbamate **73** comme substrat, sur une échelle de 0,5 à 1,0 mmol en duplicata. L'utilisation de NOBF₄ ou NOSbF₆ en présence d'acétonitrile s'est révélée bénéfique pour l'amination de lien C-H donnant accès aux oxazolidin-2-ones avec des rendements isolés pouvant atteindre les 98% (**Tableau 9**). Toutefois, l'ajout d'additif comme le DMAP (entrée 5) ou le sel de pyridinium (entrée 4) s'est montré néfaste pour la réaction contrairement à ce qui a été déjà observé pour l'amination de thioéthers. Par ailleurs, des expériences de contrôle ont montré que l'utilisation d'acétonitrile seul, AgBF₄ ou AgSbF₆ (entrées 6, 7 et 8) n'était pas responsable de l'amélioration de la réactivité. Ce qui suggère que le NO joue un rôle important qui peut se manifester soit par la formation d'une espèce Rh^{II}/Rh^{III} plus électrophile et plus acide de Lewis, soit par une simple coordination sur la position apicale du dimère de rhodium pour lui conférer une certaine stabilité.

Tableau 9. Étude de l'effet NOBF_4 sur la réaction d'insertion intramoléculaire de liens C-H



Entrée	Additif A	Additif B	Rendement
1	-	-	89%
2	NOBF_4 (3 mol%)	CH_3CN (20 mol%)	93%
3	NOsbf_6 (3 mol%)	CH_3CN (20 mol%)	98%
4	NOBF_4 (3 mol%)	DMAP (4,2 mol%) BisDMAP CH_2Cl_2 (1,5 mol%)	20%
5	NOBF_4 (3 mol%)	DMAP (4,2 mol%)	traces
6	-	CH_3CN (20 mol%)	78%
7	AgBF_4 (3 mol%)	CH_3CN (20 mol%)	74%
8	AgSbF_6 (3 mol %)	CH_3CN (20 mol%)	71%
9	-	-	49% ^a
10	NOBF_4 (3 mol%)	CH_3CN (20 mol%)	61% ^a

^a EH-Na a été utilisée comme base dans *i*-PrOAc

Lorsqu'une solution de tétrafluoroborate de nitrosonium (NOBF_4) dans l'acétonitrile¹⁹⁶ est additionnée à une solution du dimère de rhodium $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ dans le dichlorométhane-*d*², un complexe marron foncé se forme. La caractérisation de ce complexe par RMN ¹H n'a pas été

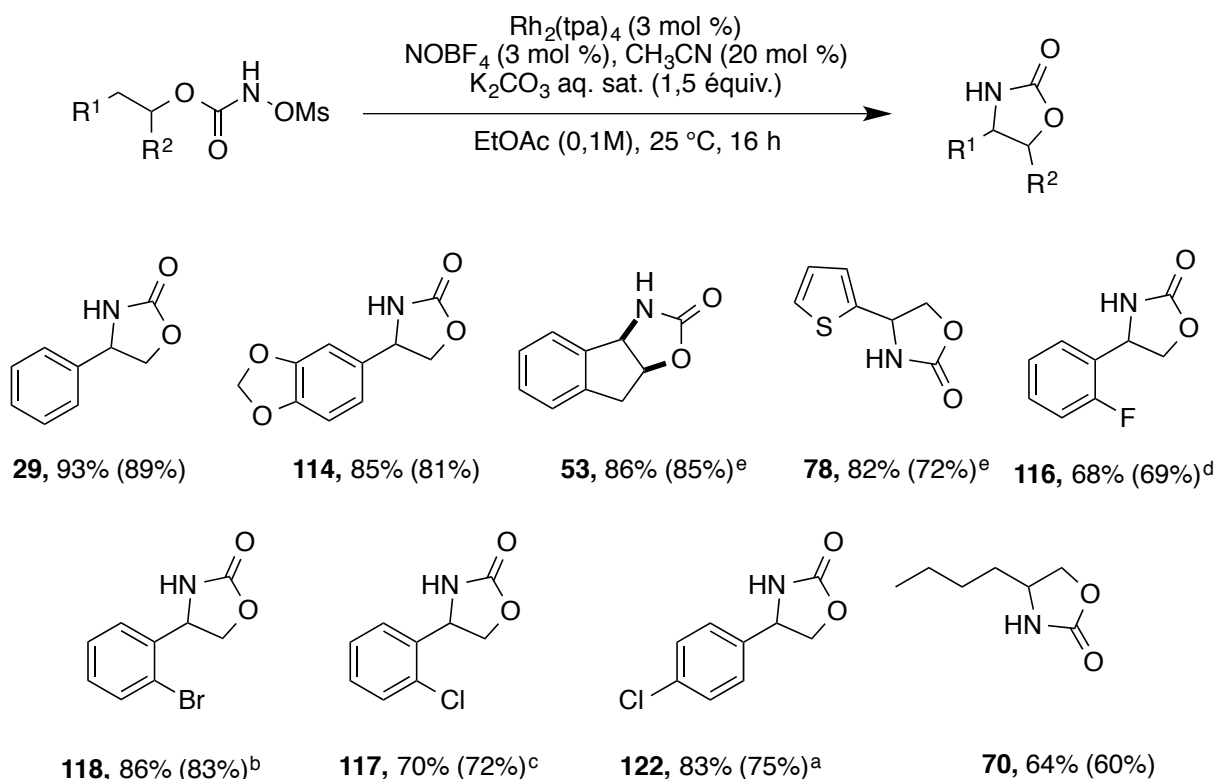
¹⁹⁶ L'acétonitrile est ajouté afin de solubiliser le tétrafluoroborate de nitrosonium (NOBF_4).

possible. Une simple déformation des signaux a été notée alors qu'on s'attendait à une espèce silencieuse vu le caractère paramagnétique du complexe Rh^{II}/Rh^{III} . Des études de voltampérométrie cyclique ont été aussi menées mais aucun résultat concluant n'a pu être tiré.

Ayant constaté l'effet bénéfique de cet additif sur la réaction d'insertion intramoléculaire, on a voulu le tester avec d'autres *N*-métyloxy-carbamates afin d'améliorer les rendements obtenus précédemment dans les conditions optimisées (**Schéma 36**). Dans l'ensemble, les rendements sont meilleurs variant de 64% à 93%. L'amélioration la plus nette a été obtenue avec le *N*-métyloxy-carbamate dérivé du thiophène,¹⁹⁷ le rendement passe de 72% à 82%. Il est aussi important de noter qu'en présence de cet oxydant, la dégradation du catalyseur est retardée ce qui pourrait expliquer cette différence de réactivité pour certains substrats.

¹⁹⁷ Ce *N*-métyloxy-carbamate a été synthétisé par Laura Mamani Laparra.

Schéma 36. Réaction d'amination intramoléculaire en présence de NOBF₄ et d'acétonitrile avec différents substrats *N*-métyloxy-carbamates.



^a K₂CO₃ aq. sat. (1,25 équiv.); ^b K₂CO₃ aq. sat. (1,05 équiv.), EtOAc (0,05 M);
^c EH-Na (1,0 équiv.), *i*-PrOAc; ^d EH-Na (1,5 équiv.), *i*-PrOAc; ^e les *N*-métyloxy-carbamates correspondants ont été synthétisés par Laura mamani Laparra (voir *réf* 167)

Les rendements entre parenthèses sont ceux obtenus sans additifs dans les mêmes conditions réactionnelles.

2.5. Conclusion

Au cours de ce chapitre, l'auteure de cette thèse a pu élargir l'étendue réactionnelle de la méthodologie de C-H amination intramoléculaire, développée par Laura Mamani Laparra, à partir des *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools primaires a été présentée.¹⁶⁶ Elle nécessite la présence d'un dimère de rhodium tétracarboxylate et une base inorganique peu coûteuse pour donner accès à une grande variété d'oxazolidin-2-ones avec des rendements allant de bons à excellents. De nouvelles conditions réactionnelles ont mis en lumière une base organique soluble et efficace, l'éthylhexanoate de sodium (EH-Na), permettant la réaction

d'insertion avec les *N*-métyloxy carbamates pauvres en électrons avec de bons rendements. Nous avons aussi pu identifier que l'utilisation de tétrafluoroborate de nitrosonium comme additif en présence d'acétonitrile était bénéfique pour la réaction d'amination intramoléculaire. Bien que le rôle exact de NOBF₄ n'a pas pu être déterminé avec certitude, il s'agit d'un oxydant qui est probablement responsable de la formation d'une espèce de valence mixte Rh^{II}/Rh^{III}.

Chapitre 3 :

Amination intramoléculaire de liaisons C-H avec les N-mésyloxycarbamates dérivés d'alcools secondaires et tertiaires

3.1. Introduction et mise en contexte

Depuis quelques années, la chimie des nitrènes métalliques pour la réalisation d'insertions dans des liens C-H s'est beaucoup développée. Cependant, les méthodes catalytiques stéréosélectives pour la préparation d'oxazolidin-2-ones restent encore peu développées et notamment pour la synthèse de produits 4,5-disubstitués, tel que discuté dans le premier chapitre. En effet, il n'existe à ce jour aucune méthode complète pour la préparation des oxazolidin-2-ones 4,5-disubstituées chirales et les seuls exemples publiés font généralement intervenir les iminoiodinanes comme source d'azote malgré un certain nombre d'inconvénients (stabilité, solubilité, génération d'une quantité stœchiométrique d'iodobenzène, ...).

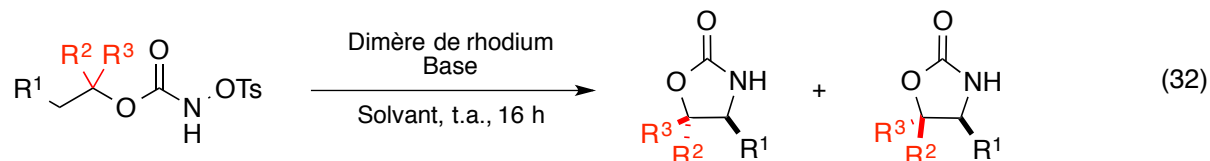
3.1.1. Fondement du projet

Alors qu'il était étudiant au doctorat dans le groupe de recherche du professeur Lebel, Carl Trudel¹⁹⁸ a montré que les N-sulfonyloxycarbamates dérivés d'alcools secondaires et tertiaires étaient une excellente alternative aux iminoiodinanes pour la réaction d'amination intramoléculaire stéréosélective.¹⁹⁹ Les avantages de ces nouveaux précurseurs par rapport aux précurseurs de nitrènes communs ont déjà été énoncés dans le chapitre précédent. Les

¹⁹⁸ Carl Trudel a quitté le laboratoire pour aller en rédaction en décembre 2012 et n'a pour l'instant, toujours pas déposé sa thèse de doctorat. Le détail de ses travaux ne sera pas présenté mais une simple mise en contexte sera exposée.

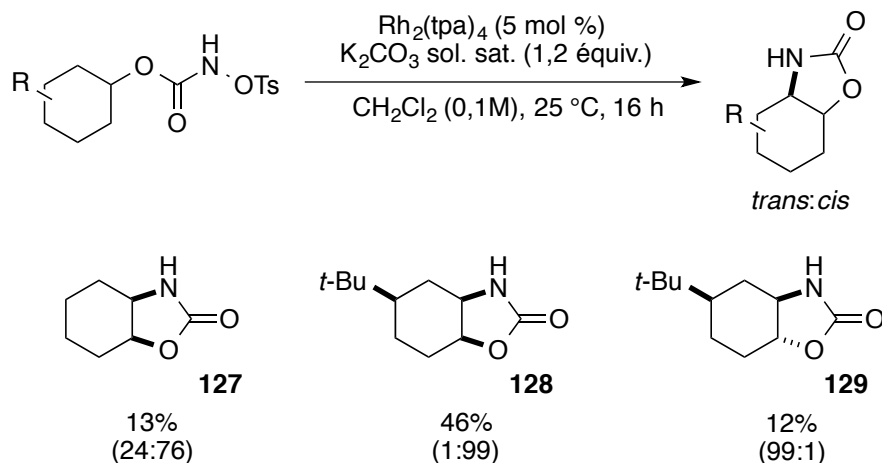
¹⁹⁹ Lebel, H., Trudel, C. Résultats non publiés

études préliminaires réalisées par Carl Trudel sur les *N*-tosyloxycarbamates dérivés d'alcools secondaires et tertiaires ont révélé qu'ils étaient efficaces pour la réaction d'amination intramoléculaire diastéréosélective de liens C-H. En présence d'une base adéquate et du dimère de rhodium approprié, l'insertion dans des liens secondaires de type Csp³-H donne accès aux oxazolidin-2-ones 4,5-disubstituées avec des rendements et des diastéréosélectivités variables, dépendamment de la nature du *N*-tosyloxycarbamate (**Équation 32**).¹⁹⁹



En effet, lorsque les *N*-tosyloxycarbamates dérivés d'alcools secondaires acycliques sont utilisés, les oxazolidin-2-ones sont obtenues avec des rendements modestes et une piètre diastéréosélectivité. Toutefois si les *N*-tosyloxycarbamates dérivés d'alcools secondaires cycliques sont utilisés, l'insertion intramoléculaire donne des rendements et des diastéréosélectivités variables, dépendantes du substrat (**Schéma 37**).¹⁹⁹

Schéma 37. Réaction d'amination intramoléculaire diastéréosélective dans des liens Csp³-H avec les substrats *N*-tosyloxycarbamates cycliques secondaires¹⁹⁹

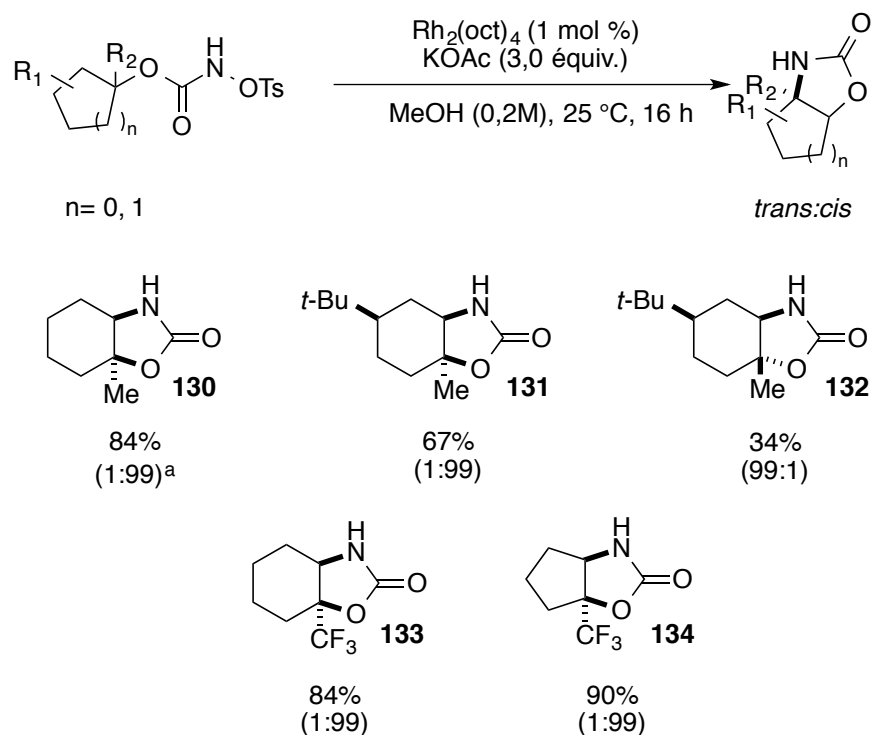


Les ratios diastéromériques ont été déterminés à parti de la RMN ¹H du produit isolé

Le *N*-tosyloxycarbamate dérivé du cyclohexan-1-ol, par exemple, donne un rendement dérisoire de 12% et une diastéréosélectivité modeste (24:76 *trans* : *cis*). Lorsqu'un groupement *tert*-butyle est ajouté, la structure devient plus rigide et un seul diastéréoisomère est isolé. Les rendements isolés sont encore une fois assez modestes et notamment avec le *N*-tosyloxycarbamate équatorial **129**, pour lequel l'oxazolidin-2-one *trans* correspondante est obtenue avec un faible rendement de 12%. Ces faibles rendements peuvent être expliqués par la formation d'un produit secondaire, la cétone correspondante. Cette dernière pourrait être issue de l'insertion de l'espèce nitrène métallique dans le lien C-H en α de la fonction carbamate pour former un hétérocycle à 4 chaînons très instable. Une extrusion de CO₂ suivie d'une hydrolyse de l'intermédiaire imine formé, comme on l'avait énoncé auparavant, donnerait la cétone correspondante. Afin de contourner ce problème, Carl Trudel s'est attardé à synthétiser les *N*-tosyloxycarbamates dérivés d'alcools tertiaires et encore une fois, la réaction d'insertion avec les substrats acycliques s'est avérée inefficace donnant de faibles diastéréosélectivités même si une amélioration de la réactivité a été observée.

Quant aux réactions d'amination intramoléculaire réalisées avec les substrats tertiaires cycliques, seul un des diastéréoisomères de l'oxazolidin-2-one a été isolé avec un bon rendement (**Schéma 38**).¹⁹⁹ En effet, le *N*-tosyloxycarbamate dérivé du 1-méthylcyclohexan-1-ol, par exemple, permet d'obtenir exclusivement l'oxazolidin-2-one *cis* correspondante avec 84% de rendement en utilisant le Rh₂(tpa)₄ comme catalyseur. Toutefois, la réaction d'amination avec les autres dérivés d'alcools tertiaires a nécessité l'utilisation d'un catalyseur de rhodium plus petit et une base plus soluble, ce qui a conduit à remplacer le Rh₂(tpa)₄ par le Rh₂(oct)₄ et à utiliser l'acétate de potassium comme base dans le méthanol.¹⁹⁹

Schéma 38. Réaction d'amination intramoléculaire diastéréosélective dans des liens Csp³-H avec les substrats *N*-tosyloxycarbamates cycliques secondaires¹⁹⁹



^a $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (5 mol %), K_2CO_3 sol.sat (1,0 équiv.), CH_2Cl_2 (0,1M)

À travers les exemples présentés ci-dessus, Carl Trudel a montré le potentiel des *N*-tosyloxycarbamates en tant que précurseurs de nitrène pour la réaction d'amination intramoléculaire diastéréosélective.¹⁹⁹ Néanmoins, les dérivés d'alcools secondaires donnent de mauvais rendements et des sélectivités variables. De plus, cette méthodologie utilise une quantité superstœchiométrique de base dans un solvant chloré et le groupement partant est un tosylate qui a un poids moléculaire assez important.

3.1.2. Objectif de recherche

Au fil des années, les *N*-tosyloxycarbamates ont été remplacé par leurs analogues, les *N*-métyloxycarbamates, qui sont plus légers et qui ont fait leur preuve dans les réactions d'amination inter- et intramoléculaire de lien C-H mais aussi dans les réactions d'amination

de thioéthers.^{200,167,169} Le premier objectif de ce chapitre est de remplacer les *N*-tosyloxycarbamates dérivés des alcools secondaires et tertiaires, par les *N*-métyloxycarbamates correspondants sans nuire ni à la réactivité ni à la sélectivité. Dans un second temps, elle a ré-optimisé les conditions réactionnelles développées par Carl Trudel et exploré l'étendue réactionnelle de la nouvelle méthodologie développée pour les dérivés d'alcools secondaires, connus pour donner des rendements d'amination faibles dans les méthodologies déjà existantes. Puis, l'auteure de cette thèse s'est attardée à réévaluer les conditions optimales trouvées pour les dérivés d'alcools tertiaires et élargir l'étendue réactionnelle. Enfin, le dernier objectif est de pouvoir appliquer cette méthodologie à la synthèse formelle d'une molécule cible biologiquement active, la cytoxazone **5**.

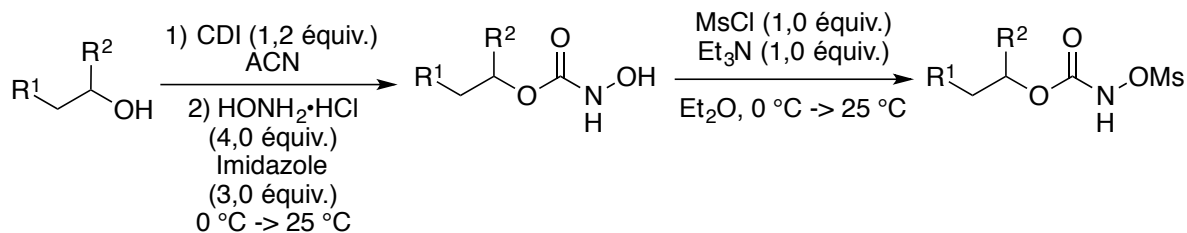
3.2. Amination intramoléculaire de liaisons C-H avec les *N*-métyloxycarbamates dérivés d'alcools secondaires

3.2.1. Voie de synthèse des *N*-métyloxycarbamates

Tout comme les dérivés d'alcools primaires, les *N*-métyloxycarbamates dérivés d'alcools secondaires ont été synthétisés en deux étapes à partir de l'alcool correspondant. La procédure adoptée est toutefois légèrement différente. L'alcool est tout d'abord mis en réaction avec le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) dans l'acétonitrile puis l'ajout du sel d'hydrochlorure d'hydroxylamine mène à la formation du *N*-hydroxycarbamate, un intermédiaire qu'on isole. Par la suite, il est soumis à une réaction de métylation (**Schéma 39**).

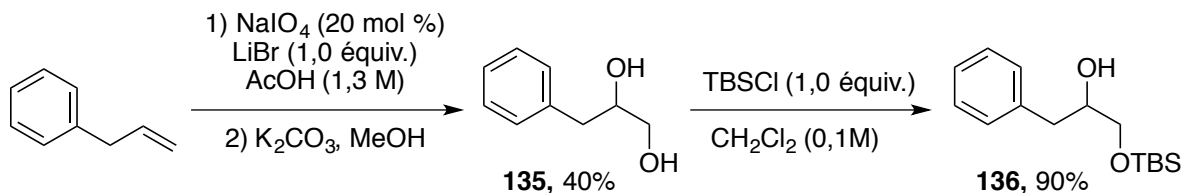
²⁰⁰ Lebel, H., Trudel, C.; Spitz, C. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7799-7801.

Schéma 39. Synthèse des composés *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools primaires



Certains alcools de départ, n'étant pas disponibles commercialement, ont dû être synthétisés selon des procédures déjà rapportées dans la littérature. Le phénylpropan-2-ol protégé **136** a été obtenu à partir de l'allylbenzène en deux étapes de synthèse. Une dihydroxylation de type Woodward-Prévost²⁰¹ de l'allyle de départ donne accès au 3-phénylpropane-1,2-diol **135** racémique avec 40% de rendement.²⁰² Une protection de l'alcool primaire avec un groupement *tert*-butyldimethylsilyl (TBS) donne l'alcool désiré avec 90% de rendement (**Schéma 40**).²⁰³

Schéma 40. Synthèse du phénylpropan-2-ol protégé



Le *trans*-4-*tert*-butylcyclohexan-1-ol **137** a été obtenu par une réduction avec le borohydrure de lithium dans l'éther à 0 °C.²⁰⁴ La présence du groupement *tert*-butyle en position 4 de la cyclohexanone fige la conformation de ce dernier avec le substituant en position équatoriale. Par ailleurs, le nucléophile, étant de petite taille, va préférer une approche axiale (encombrée)

²⁰¹ Emmanuel, L., Shaikh, T. M.; Sudalai, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5071-5074.

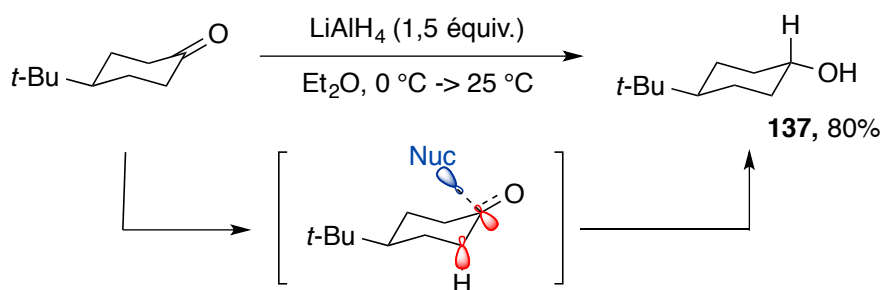
²⁰² Worthy, A. D., Sun, X.; Tan, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7321-7324.

²⁰³ Carter, P. H., LaPorte, J. R., Scherle, P. A.; Decicco, C. P. *Bioorg Med Chem Lett* **2003**, 13, 1237-1239.

²⁰⁴ Spiniello, M.; White, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3094.

sur le dérivé de la cyclohexanone. Des effets stéréoélectroniques permettent d'expliquer la sélectivité obtenue : selon le modèle de Cieplak une hyperconjugaison entre l'orbitale anti-liante du lien C-H axial et celle du lien C-Nu en formation, favorise l'état de transition conduisant à la formation de l'alcool équatorial (**Schéma 41**).²⁰⁵ Pour l'attaque en équatorial, l'hyperconjugaison se ferait entre l'orbitale anti-liante du lien C-C du cycle et celle du C-Nuc en formation. La stabilisation par hyperconjugaison est plus efficace avec l'orbitale anti-liante d'un lien C-H qu'avec celle d'un lien C-C.

Schéma 41. Synthèse du *trans*-4-*tert*-butylcyclohexan-1-ol **137**

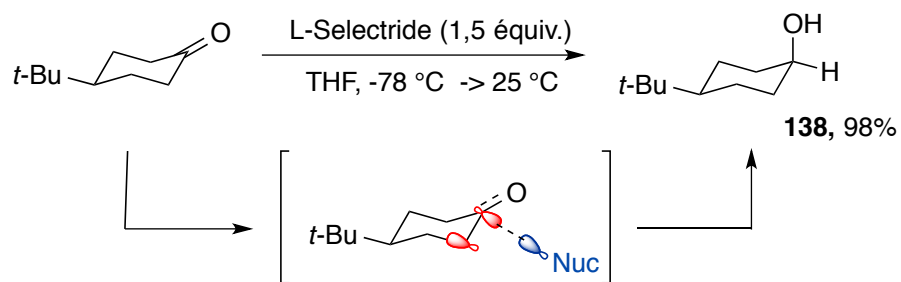


Quant au *cis*-4-*tert*-butylcyclohexan-1-ol **138**, il a été obtenu par une réduction avec le L-Selectride²⁰⁶ dans le tétrahydrofurane (THF) à -78 °C.²⁰⁴ Le nucléophile est encombré et va privilégier une approche équatoriale pour donner l'alcool axial correspondant avec un excellent rendement de 98% (**Schéma 42**). L'encombrement stérique prédomine dans ce cas sur les effets stéréoélectroniques.

²⁰⁵ Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540-4552.

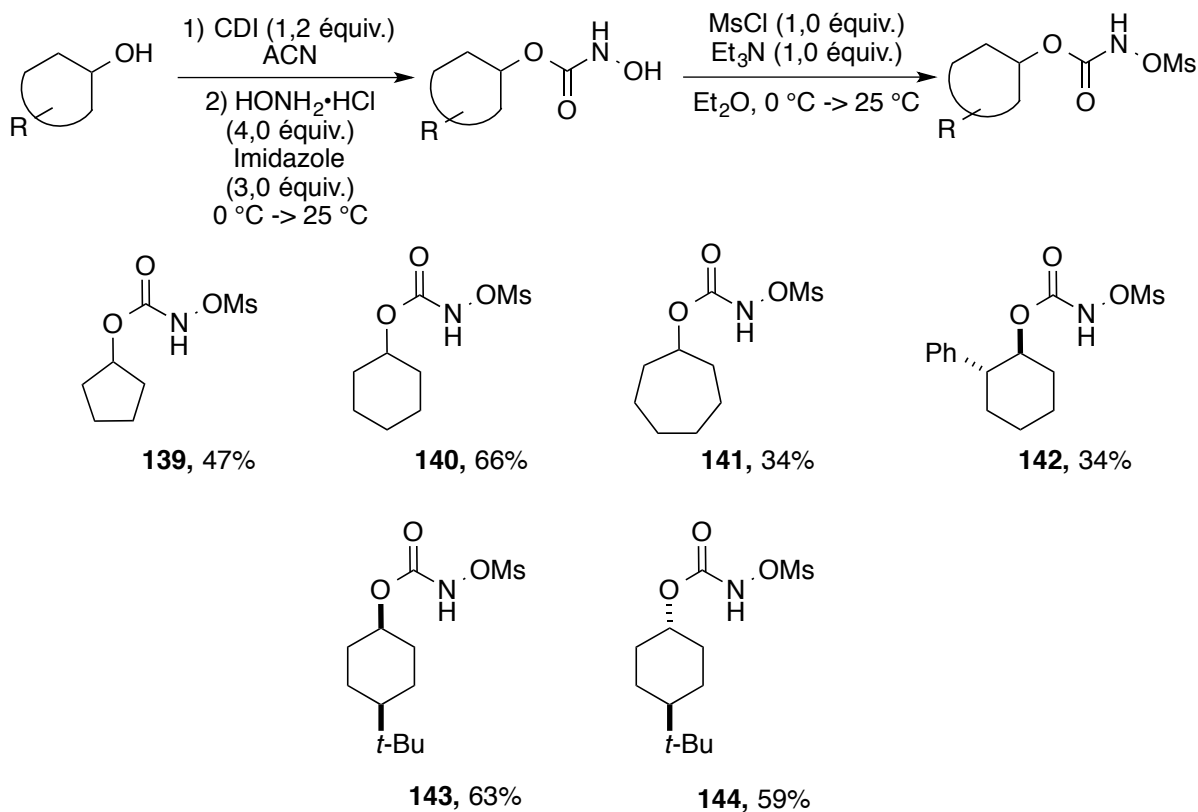
²⁰⁶ Son nom selon l'UPAC est le tri-*sec*-butyl(hydrido)borate de lithium

Schéma 42. Synthèse du *Cis-4-tert-butylcyclohexan-1-ol* **138**



Les différents *N*-m\u00e9syoxy-carbamates d\u00e9riv\u00e9s d'alcools cycliques ont \u00e9t\u00e9 obtenus avec des rendements variables sur deux \u00e9tapes selon la nature de l'alcool de d\u00e9part. Les liens C-H ciblés sont g\u00e9n\u00e9ralement des liens Csp³-H aliphatiques secondaires (**Sch\u00e9ma 43**).

Sch\u00e9ma 43. Synth\u00e8se de diff\u00e9rents substrats *N*-m\u00e9syoxy-carbamates d\u00e9riv\u00e9s d'alcools secondaires cycliques

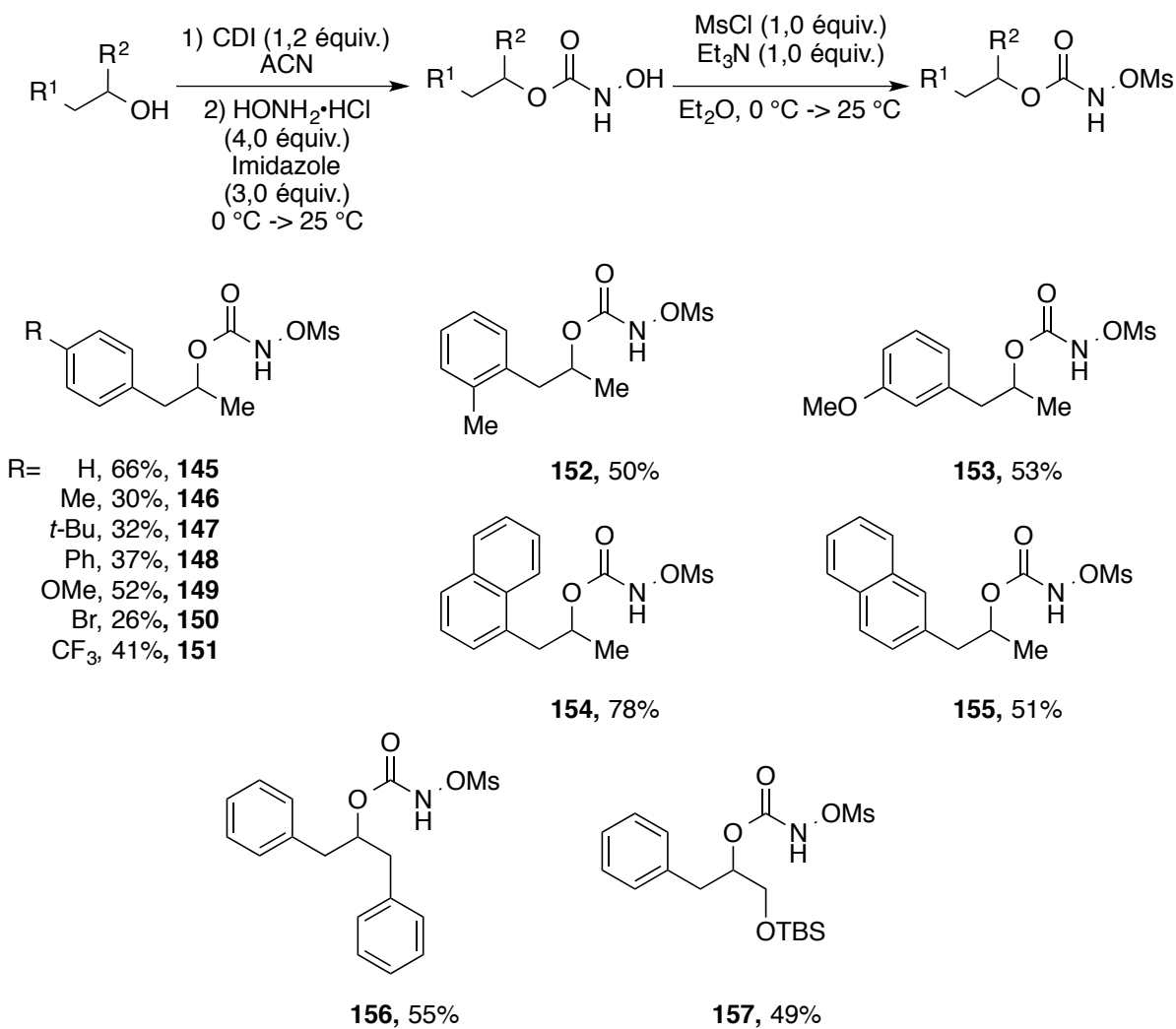


Les rendements rapport\u00e9s sont sur deux \u00e9tapes

En ce qui concerne les *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools acycliques,²⁰⁷ ils ont été synthétisés selon la même procédure et les rendements obtenus sont, encore une fois, modestes mais utiles pour pouvoir explorer la réactivité des liens C-H cibles qui sont de type Csp³-H benzyliques secondaires (**Schéma 44**). La variation des rendements pour la synthèse des différents *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools secondaires peut être expliquée, tout d'abord, par les mêmes raisons qu'on avait exposées pour les dérivés d'alcools primaires ou encore par des raisons conformationnelles. En effet, on note que plus le cycloalcane gagne en flexibilité (en passant du substrat **139** au substrat **141**), plus les rendements isolés sur les 2 étapes de synthèse sont faibles.

²⁰⁷ Les *N*-métyloxy-carbamates **146** à **155** ont été synthétisés et caractérisés par Carl Trudel alors qu'il était encore doctorant au sein de notre groupe de recherche.

Schéma 44. Synthèse de différents substrats *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools secondaires acycliques

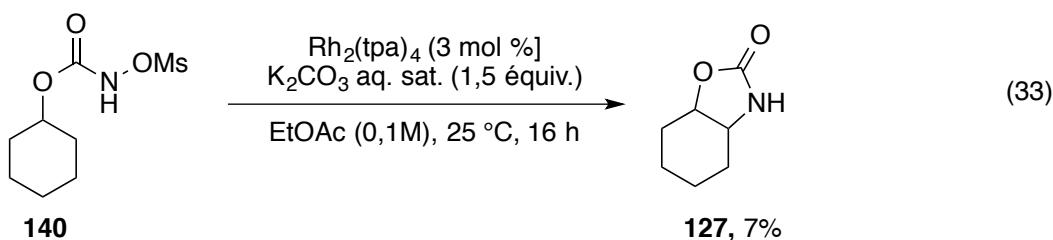


Les rendements rapportés sont sur deux étapes

3.2.2. Amination intramoléculaire de liaisons C-H avec les *N*-métyloxy-carbamates secondaires cycliques

Afin de déterminer si la méthodologie développée initialement avec les dérivés d'alcools primaires peut être appliquée à la synthèse stéréosélective d'oxazolidinones 4,5-

disubstituées, la première réaction a été menée dans les conditions précédemment décrites avec le *N*-mésoxyloxycarbamate **140** dérivé du cyclohexan-1-ol, comme substrat (**Équation 33**). Toutefois, une dégradation rapide du milieu réactionnel est observée et seulement des traces de l'oxazolidin-2-one ont pu être isolées et aucun ratio diastéréoisomérique n'a pu être déterminé.



3.2.2.1 Optimisation des conditions réactionnelles

Même si le *N*-mésoxyloxycarbamate **140** dérivé du cyclohexan-1-ol n'a qu'une faible réactivité, il a été choisi comme substrat d'optimisation afin d'améliorer la réactivité et déterminer la sélectivité. L'effet du catalyseur, de la base, du solvant et de la température sur les rendements et la diastéréosélectivité de la réaction a ainsi été étudié.²⁰⁸

3.2.2.1.1 Étude du catalyseur

Une brève optimisation du catalyseur (**Figure 18**) a été réalisée en utilisant une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium comme base (**Tableau 10**). Pour des raisons de solubilité, les solvants utilisés lors de cette optimisation diffèrent d'un dimère de rhodium à un autre. En analysant les résultats obtenus, on note que le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ donne la meilleure réactivité lorsqu'il est utilisé comme catalyseur même si sa dégradation est observée (Entrée 2).

²⁰⁸ Ce travail d'optimisation a été effectuée en collaboration avec Cédric Dicaire Leduc, un stagiaire d'été au sein du groupe de recherche du professeur Lebel.

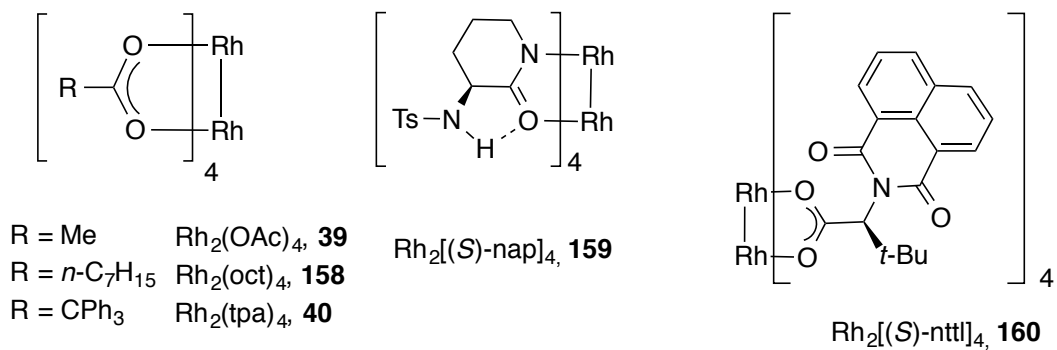
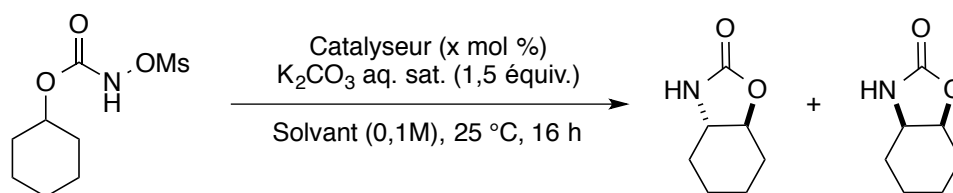


Figure 18. Structures des différents dimères de rhodium testés

Tableau 10. Étude du catalyseur sur la réaction d'amination intramoléculaire avec le dérivé du cyclohexan-1-ol **140**



Entrée	Catalyseur	Solvant	dr brut	Rendement isolé
1	Rh ₂ (tpa) ₄ (3 mol%)	EtOAc	-	7%
2	Rh₂(tpa)₄ (5 mol%)	CH₂Cl₂	26:74	17%
3 ^a	Rh ₂ (OAc) ₄ (1 mol%)	MeOH	-	5%
4 ^a	Rh ₂ (oct) ₄ (1 mol%)	MeOH	-	6%
5	Rh ₂ [(S)-nttl] ₄ (5 mol%)	EtOAc	-	traces
6	Rh ₂ [(S)-nap] ₄ (5 mol%)	EtOAc	-	traces

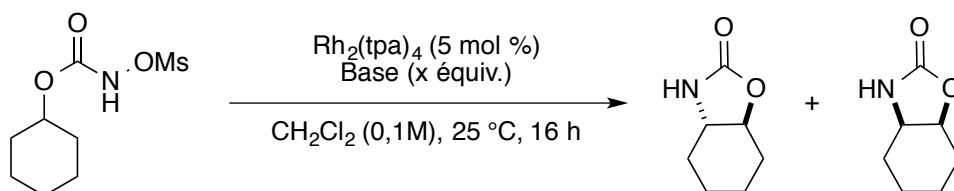
^a KOAc (3,0 équiv.)

En effet, l'oxazolidin-2-one **127** a été isolée avec 17% de rendement et un ratio diastéréoisomérique de 26:74 en faveur du diastéréoisomère *cis* a été déterminé. Lorsque le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (entrée 3) ou le $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$ (entrée 4) qui sont plus petits et moins électrophiles, sont utilisés, la cétone (un produit secondaire) est isolée comme produit majoritaire. Et lorsque les dimères de rhodium chiraux (entrées 5 et 6) sont utilisés, seulement des traces d'oxazolidin-2-ones sont observées. Ceci peut être rationalisé par le fait qu'un dimère de rhodium chiral génère une espèce nitrène très encombrée, qui aurait du mal à s'insérer dans le lien C-H cible, d'où la dégradation assez rapide observée et la réactivité moindre notée. Pour la suite de l'optimisation, le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ a été retenu comme catalyseur dans le dichlorométhane comme solvant.

3.2.2.1.2 Étude de la base

Une courte étude de la base a été menée et elle a montré que la nature de celle-ci n'a pas d'effet sur la sélectivité et une très faible influence sur la réactivité (**Tableau 11**).

Tableau 11. Étude de la base sur la réaction d'amination intramoléculaire avec le dérivé du cyclohexan-1-ol **140**



Entrée	Base	dr brut	Rendement isolé	Remarques
1	K_2CO_3 solide (3,0 équiv.)	-	traces	Dégradation
2	K_2CO_3 aq. sat. (1,5 équiv.)	26:74	17%	-
3	K_2CO_3 aq. sat. (1,2 équiv.)	26:74	23%	-
4	K_2CO_3 aq. sat. (1,0 équiv.)	26:74	19%	-
5 ^a	EH-Na (1,5 équiv.)	26:74	21%	53% carbamate primaire

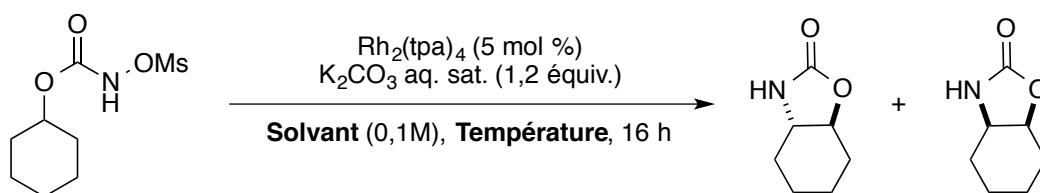
^a *i*-PrOAc

Le carbonate de potassium en solution aqueuse saturée permet d'améliorer légèrement le rendement s'il est utilisé à hauteur de 1,2 équivalents (entrée 3). Même s'il y a conversion complète par chromatographie sur couche mince, plusieurs produits sont formés et l'oxazolidin-2-one **127** est isolée avec seulement 23% de rendement. L'utilisation d'une base plus soluble telle que l'éthyle hexanoate de sodium (EH-Na) n'améliore pas la réactivité vis à vis du produit d'insertion et 53% de carbamate primaire a été isolé (entrée 5).

3.2.2.1.3. Étude du solvant et de la température

La température joue généralement un rôle important dans les processus stéréosélectifs. Alors, on s'est intéressé à étudier son effet sur la réaction d'amination visée (**Tableau 12**).

Tableau 12. Étude du solvant et de la température sur la réactivité et la sélectivité de la réaction d'amination intramoléculaire diastéréosélective avec le dérivé du cyclohexan-1-ol **140**

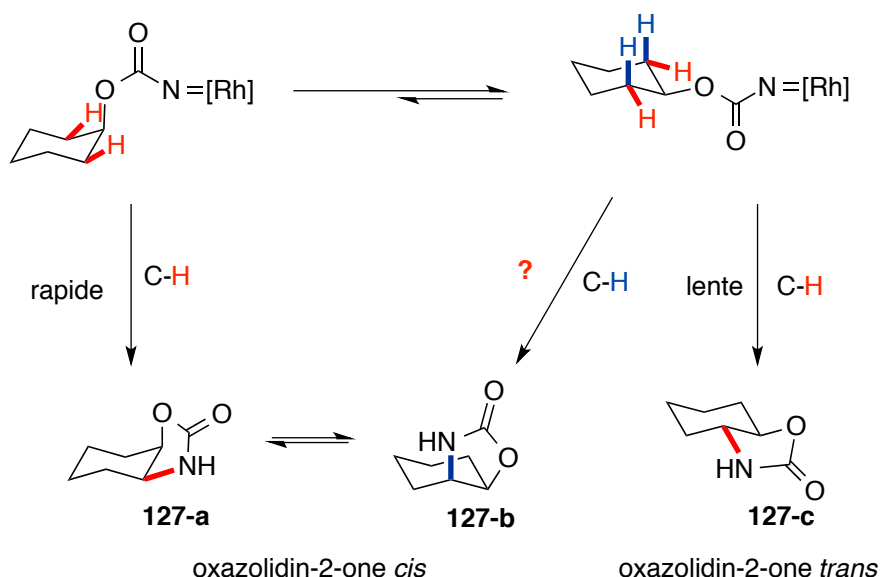


Entrée	Solvant	Température	dr brut	Rendement isolé
1	CH ₂ Cl ₂	25 °C	26:74	23%
2	CH ₂ Cl ₂	40 °C	34:66	37%
3	EtOAc	0 °C	-	traces
4	EtOAc	25 °C	30:70	21%
5	EtOAc	40 °C	37:63	33%

En augmentant la température, on observe une légère amélioration de la réactivité. Ceci pourrait être expliqué par une accélération de la cinétique de la réaction d'amination par rapport aux autres réactions parasites (loi d'Arrhenius). Quant à la sélectivité, elle se voit

diminuer puisque le ratio diastéréomérique passe de 26:74 (entrée 1) à 33:66 (entrée 2). Afin de rationaliser ce résultat, le principe de Curtin Hammett peut être évoqué. Deux conformères réactifs dérivé de ce *N*-métyloxycarbamate peuvent exister dans le milieu réactionnel pour donner deux produits d'insertion différents, les stéréoisomères *cis* et *trans* (Schéma 45).

Schéma 45. Rationalisation de la sélectivité pour la réaction d'amination avec *N*-métyloxycarbamate dérivé du cyclohexan-1-ol



Il existe un équilibre entre la forme équatoriale et axiale et la sélectivité ne dépend pas uniquement de la différence d'énergie entre les deux isomères conformationnels du produit de départ, mais dépend aussi de l'énergie des états de transition donnant les produits finaux. Même si l'équilibre est déplacé vers le conformère équatorial le plus stable, la réaction d'amination avec le conformère axial est plus rapide. Elle se fait dans un lien C-H équatorial et donne l'oxazolidin-2-one *cis* comme produit majoritaire. Deux chemins sont possibles avec le conformère équatorial, soit l'insertion en position axiale pour donner l'oxazolidin-2-one *cis* **127-b**, qui est en équilibre avec l'oxazolidin-2-one **127-a** (diastéréoisomère majoritaire) et l'insertion en position équatoriale, pour donner l'oxazolidin-2-one *trans* **127-c** (diastéréoisomère minoritaire). Une augmentation de la température à 40 °C diminue la différence d'énergie entre les deux états de transition et augmente la proportion du

diastéréoisomère *trans* (entrée 2). Cependant, une diminution de la température ne fait que ralentir la cinétique de la réaction et seulement des traces des oxazolidin-2-ones sont observées (Tableau 12, entrée 3).

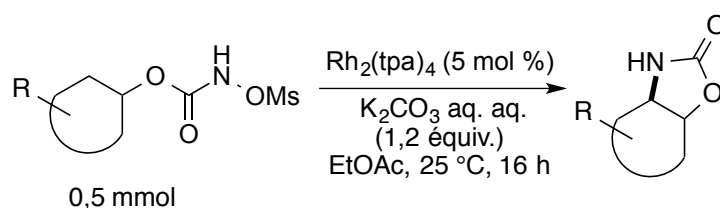
Quant au choix du solvant (**Tableau 12**), on note que la réaction d'amination conduite dans le dichlorométhane (entrées 1 et 2) donne de meilleurs rendements et sélectivités comparativement à l'acétate d'éthyle. Ceci pourrait être expliqué par le fait que le dichlorométhane possède une constante diélectrique ($8,98 \text{ F.m}^{-1}$) plus importante donc un pouvoir dissociant plus important que l'acétate d'éthyle ($6,00 \text{ F.m}^{-1}$).¹⁸³ Les interactions entre le solvant et les intermédiaires peuvent affecter différemment les chemins de la réaction qui mènent aux deux stéréoisomères en modifiant les paramètres d'activation et par conséquent, la stéréosélectivité.²⁰⁹ Pour la suite, l'acétate d'éthyle a été choisi comme solvant de réaction puisqu'il est plus écologique que son concurrent le dichlorométhane.

3.2.2.2 Étendue réactionnelle et limitations

Par la suite, la réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H a été menée sur une échelle de 0,5 mmol avec les différents *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools secondaires cycliques synthétisés. Les oxazolidin-2-ones ont été isolées avec des rendements modestes et des diastéréosélectivité variables (**Tableau 13**). En effet, le dérivé de cyclopentan-1-ol même s'il ne donne qu'un humble rendement de 40%, permet l'obtention d'un seul diastéréoisomère, le diastéréoisomère *cis* (entrée 1). Quant aux dérivés du cyclohexan-1-ol (entrée 2) et de l'heptan-1-ol (entrée 3), un chauffage à 40 °C est nécessaire pour atteindre des réactivités acceptables alors que les diastéréosélectivités sont de 63:37 et 66:34 respectivement en faveur du diastéréoisomère *cis*. La formation du diastéréoisomère *trans* devient possible pour les composés à 6 et 7 membres et compétitionne avec la formation du diastéréoisomère *cis*. Néanmoins, un seul diastéréoisomère peut être obtenu après purification par une colonne chromatographique sur gel de silice.

²⁰⁹ Cainelli, G., Galletti, P.; Giacomini, D. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 990-1001.

Tableau 13. Réaction d'amination intramoléculaire avec les substrats *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools secondaires cycliques



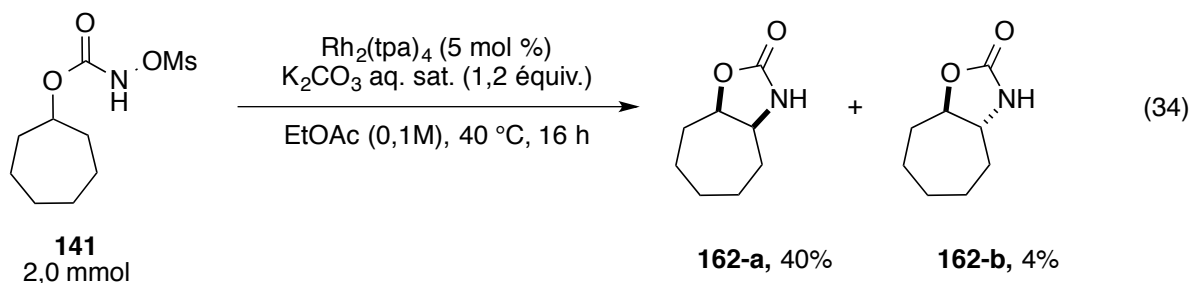
Entrée	Oxazolidin-2-one	dr brut ^a	Rendement (%) ^b
1	 161	>99 : 1	40% (>99 : 1)
2 ^c	 127	63 : 37	33% (>99 : 1)
3 ^c	 162	66 : 34	42% (>99 : 1)
4 ^c	 128	>99 : 1	79% (>99 : 1)
5	 129	30 : 70	20% (1 : 99)

^a Le dr brut a été déterminé par RMN¹H. ^b Rendement et dr isolé. ^c 40 °C

Si un groupement *tert*-butyle est ajouté en position 4 sur le dérivé du cyclohexan-1-ol, la structure devient plus rigide. Grâce à ce biais conformationnel, l'oxazolidin-2-one **128** dérivée du *cis*-4-*tert*-butylcyclohexan-1-ol est isolée sous la forme d'un seul diastéréoisomère *cis* avec un bon rendement de 79% (entrée 4). L'insertion avec ce *N*-métyloxy-carbamate axial a lieu exclusivement en position équatoriale. Quant à l'insertion avec le *N*-métyloxy-carbamate équatorial **144**, elle donne un mélange de deux produits : l'insertion a lieu en position équatoriale et axiale (entrée 5). En effet, l'analyse du brut réactionnel par RMN ¹H

quantitative montre un ratio diastéréoisomérique de 30:70. Après purification, le produit d'insertion correspondant a été isolé sous la forme du diastéréoisomère *trans* avec un piètre rendement de 20%.²¹⁰ Le chauffage du milieu réactionnel induit une dégradation rapide et une augmentation de la charge catalytique n'améliore guère la réactivité. Par ailleurs, il est important de mentionner que la réaction d'amination des liens Csp³-H secondaires est complète au bout de 16 heures et que la formation de produits secondaires (carbamate primaire et cétone, autres produits non identifiés, ...) est observée. Le mécanisme potentiel de la formation des sous-produits de dégradation sera discuté au cours du chapitre 4 de cette thèse.

La configuration relative des oxazolidin-2-ones **127** et **161** isolées a été confirmée par comparaison des spectres RMN ¹H et RMN ¹³C avec ceux déjà rapportés dans la littérature.²¹¹ Quant à la détermination de la structure du produit majoritaire issu de l'insertion du *N*-mésyloxy-carbamate dérivé du cycloheptan-1-ol **141**, elle a été réalisée en collaboration avec Cédric Dicaire Leduc, un stagiaire d'été au sein du groupe. Il a tout d'abord effectué la réaction d'amination sur une échelle de 2,0 mmol puis il a isolé les deux diastéréoisomères *cis* **162-a** et *trans* **162-b** avec des rendements comparables à ceux obtenus auparavant (Équation 34).



L'analyse des spectres RMN ¹H et le calcul des différentes constantes de couplage n'ont pas permis d'établir de manière précise et claire la configuration relative des produits isolés. Une expérience nOe 1D a permis de montrer que le diastéréoisomère majoritaire était de

²¹⁰ Les sous-produits de la réaction sont majoritairement le carbamate primaire (issu de l'abstraction radicalaire d'hydrogène) ainsi que la cétone correspondante.

²¹¹ Dehli, J. R.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6816-6819.

configuration *cis* et le minoritaire état de configuration *trans* (Équation 34). De la même manière, la configuration de l'oxazolidin-2-one **129** a été établie. La configuration de l'oxazolidin-2-one *cis* **128** a aussi été confirmée par une analyse par diffraction de rayons-X de cristaux obtenus à partir d'une solution dans le chloroforme deutéré (Figure 19).

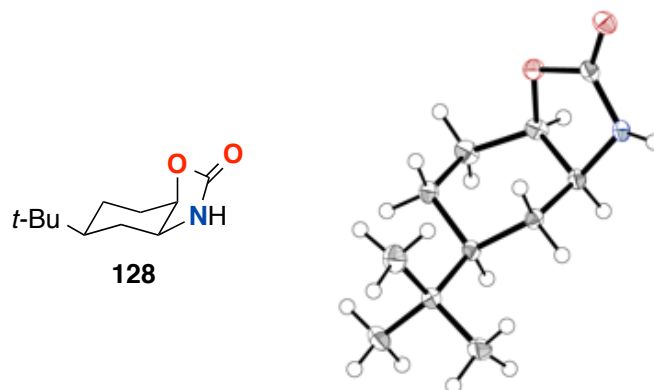
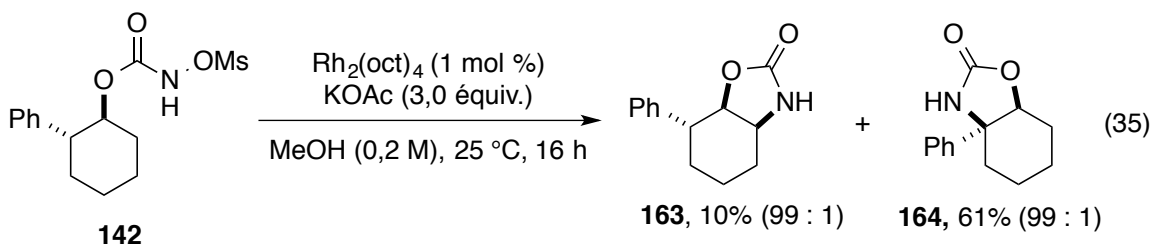


Figure 19. Structure rayons-X de l'oxazolidin-2-one **128**

La réaction d'amination intramoléculaire avec le 2-phénylcyclohexyl-*N*-mésoxylocarbamate **142** a permis d'étudier la chimiosélectivité de la réaction (Équation 35). En effet, le produit d'insertion en position benzylique **164** est isolé majoritairement alors que le produit d'insertion en position aliphatique **163** secondaire est obtenu sous forme de traces.



Ceci pourrait s'expliquer par la nature et la richesse en électrons du lien C-H visé: un lien benzylique tertiaire est plus riche en électrons et son énergie de dissociation est plus faible qu'un lien secondaire sur un cyclohexane (Figure 20).

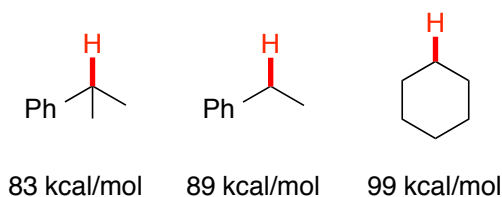


Figure 20. Énergies de liaisons de liens C-H secondaires et tertiaires²¹²

La réaction avait d'abord été réalisé avec le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$, mais seulement des traces de l'oxazolidin-2-one **164** ont été isolées. Un catalyseur moins encombré, tel que le $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$ et l'acétate de potassium, une base plus faible, ont été utilisée dans le méthanol.²¹³ La réaction d'amination intramoléculaire dans ces conditions a donné le produit d'insertion **164** avec 61% de rendement et aucune dégradation n'est observée. La détermination structurale des produits **163** et **164** a été établie par des analyses RMN 1D et 2D diverses (RMN ^1H , RMN ^{13}C , DEPT et HMBC) et la configuration des oxazolidin-2-ones a été confirmée par des expériences nOe 1D.

Jusqu'à maintenant, la réaction d'amination intramoléculaire a été conduite avec des *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools secondaires cycliques. L'auteure de cette thèse a voulu, par la suite, explorer la réactivité des dérivés acycliques et plus particulièrement l'amination de liens C-H benzylique.

3.2.3. Amination intramoléculaire de liaisons C-H avec les *N*-métyloxy-carbamates secondaires acycliques

La première réaction d'insertion a été conduite avec le 1-phénylpropan-2-yl *N*-métyloxy-carbamate **145** dans les conditions réactionnelles développées pour les dérivés

²¹² Luo, Y. R., *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*. 6 ed.; CRC Press, Boca Raton, FL: 2007; p 65-98.

²¹³ Ces conditions réactionnelles ont été développées pour la réaction d'amination intramoléculaire avec les *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools seondaires cycliques après optimisation *vide infra*.

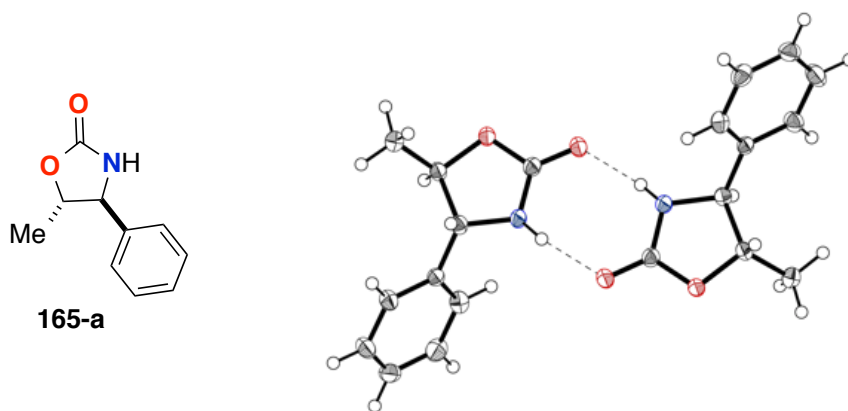


Figure 22. Structure rayons-X de l'oxazolidin-2-one **165-a**

Non seulement, le rendement était modeste, mais l'absence de diastéréosélectivité indiquait qu'une optimisation des conditions réactionnelles et, notamment du catalyseur, était nécessaire.

3.2.3.1 Optimisation des conditions réactionnelles

3.2.3.1.1 Étude du catalyseur et du solvant

Une courte étude du catalyseur et du solvant de la réaction a été réalisée en utilisant une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium comme base (**Tableau 14**). Pour des raisons de solubilité, les solvants utilisés lors de cette optimisation diffèrent d'un dimère de rhodium à un autre. Le dimère de rhodium triphénylacétate, par exemple, précipite dans le méthanol alors que le dimère de rhodium acétate est complètement soluble dans ce solvant. Quelques catalyseurs de rhodium carboxylates achiraux disponibles dans le laboratoire ont pu être testés (**Figure 23**).

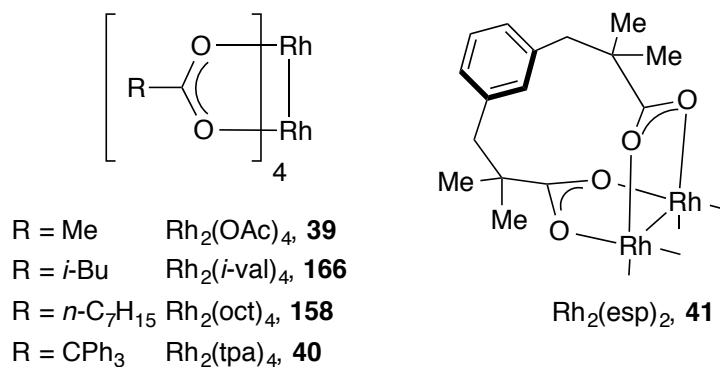
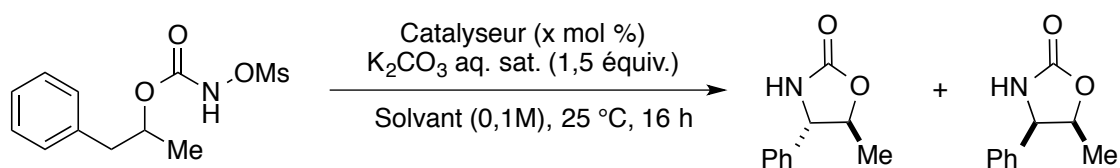


Figure 23. Structures des différents dimères de rhodium utilisés lors de cette étude

Pour $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$, lorsqu'on passe de l'acétate d'éthyle au dichlorométhane, une légère augmentation de la réactivité est observée (6%) sans amélioration de la stéréosélectivité. Cependant, en utilisant d'autres dimères de rhodium moins encombrés, l'oxazolidin-2-one *trans* devient le produit majoritaire (entrées 2-6). Ainsi, en diminuant la taille du ligand du dimère de rhodium et en passant du $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (Entrée 2), au $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (entrée 3), au $\text{Rh}_2(i\text{-val})_4$ (entrée 4), au $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$ (entrée 5) et au $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (entrée 6), on observe une augmentation graduelle du ratio diastéréomérique en faveur du produit *trans*. Par conséquent, l'encombrement stérique autour du catalyseur métallique joue un rôle important lors de l'étape de stéréodiscrimination de la réaction.

Tableau 14. Étude du catalyseur et du solvant de la réaction d'amination intramoléculaire avec le 1-phénylpropan-2-yl *N*-métyloxy-carbamate **145**



Entrée	Catalyseur	Solvant	dr brut	Rendement isolé
1	Rh ₂ (tpa) ₄ (3 mol%)	AcOEt	53:47	50%
2	Rh ₂ (tpa) ₄ (3 mol%)	CH ₂ Cl ₂	53:47	56%
3	Rh ₂ (esp) ₄ (1 mol%)	CH ₂ Cl ₂	74:26	33%
4	Rh ₂ (<i>i</i> -val) ₄ (3 mol%)	CH ₂ Cl ₂	81:19	6%
5	Rh₂(oct)₄ (1 mol%)	CH₂Cl₂	90:10	62%
6	Rh₂(OAc)₄ (1 mol%)	MeOH	89:11	69%

Le Rh₂(oct)₄ ainsi que le Rh₂(OAc)₄, avec une charge catalytique de seulement 1 mol %, montrent une bonne réactivité et diastéréosélectivité même si l'espèce nitrène métallique générée est la moins électrophile (**Figure 24**).

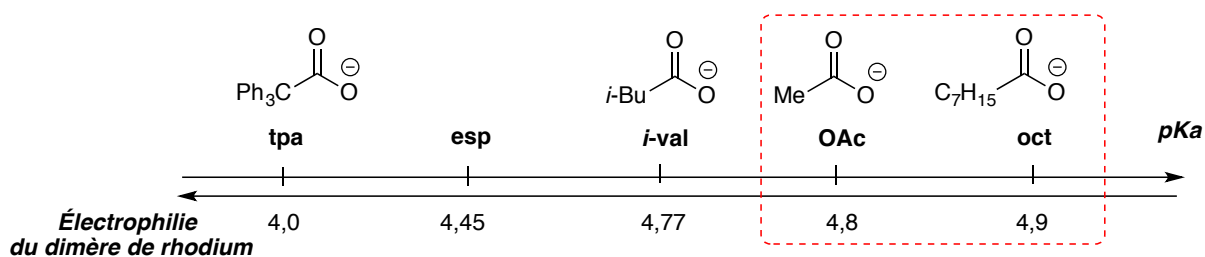


Figure 24. Échelle de l'électrophilie des dimères de rhodium carboxylates utilisés

Par ailleurs, la faible réactivité de certains catalyseurs peut être associée à une dégradation rapide dans le milieu réactionnel, due à une électrophilie accrue par rapport aux

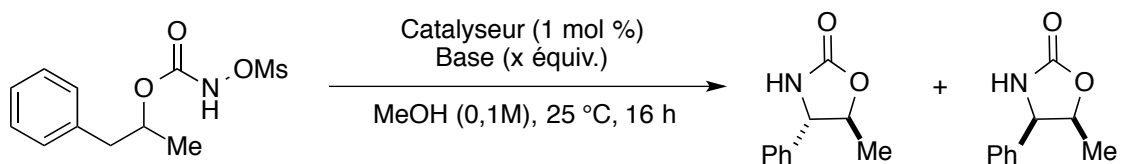
autres dimères (entrées 3 et 4). Il est important de mentionner que des traces du produit d'insertion de l'espèce nitrène métallique dans le lien O-H du méthanol ont déjà été observée en analysant les bruts réactionnels par RMN ^1H . Malgré cette constatation, le méthanol reste un solvant de choix comparé au dichlorométhane d'un point de vue écologique : il a été classé selon le groupe de Fisher comme un solvant vert.²¹⁶ Pour la suite de l'optimisation, le $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$ ainsi que $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ont été retenus comme catalyseur et le méthanol comme solvant.

3.2.3.1.2 Étude de la base

Afin d'identifier les meilleures conditions réactionnelles et de pouvoir choisir entre les deux catalyseurs retenus, une optimisation croisée a été menée (**Tableau 15**). Les mêmes bases inorganiques ont été testés avec le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ainsi que $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$ dans le méthanol (0,1 M). Tout d'abord, on note que lorsqu'on passe d'une solution aqueuse saturée à une forme solide de carbonate de potassium, le rendement chute drastiquement sans altérer la sélectivité (Entrées 1 et 2). Ceci montre que la solubilité de la base joue un rôle important dans la réaction. Par la suite, une base plus faible et plus soluble telle que l'acétate de potassium a été testée (Entrée 3). La cinétique de la réaction est alors ralentie mais le milieu réactionnel est plus propre et aucune dégradation du catalyseur n'est observée. Puis, lorsqu'un excès de base est utilisé, l'oxazolidin-2-one est isolée avec un bon rendement de 75% avec le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et 70% avec le $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$. Par ailleurs, une augmentation de la concentration du milieu réactionnel de 0,1 M à 0,2 M améliore les rendements avec le $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$ de 6%. Quelle que soit la force et la solubilité de la base utilisée, la sélectivité de la réaction n'est pas altérée et le ratio diastéréoisomérique reste constant. Ceci n'est pas vraiment surprenant, considérant que l'étape stéréodiscrimante ne peut pas être la déprotonation du *N*-métyloxy-carbamate par la base. Il semble aussi que l'acide conjugué formé ne demeure pas associé à l'espèce nitrène métallique réactive.

²¹⁶ Capello, C., Fischer, U.; Hungerbühler, K. *Green Chem.* **2007**, *9*, 927-934.

Tableau 15. Étude de la base sur la réaction d'amination intramoléculaire avec 1-phénylpropan-2-yl *N*-métyloxy-carbamate **145**



Entrée	Catalyseur	Base	dr brut	Rendement isolé
1	Rh ₂ (OAc) ₄	K ₂ CO ₃ aq. sat. (1,5 équiv.)	(89:11)	69%
2	Rh ₂ (OAc) ₄	K ₂ CO ₃ solide (1,5 équiv.)	(87:13)	31%
3	Rh ₂ (OAc) ₄	KOAc solide (1,5 équiv.)	(90:10)	46%
4	Rh₂(OAc)₄	KOAc solide (3,0 équiv.)	(88:12)	75%
5	Rh ₂ (OAc) ₄ (2 mol %)	KOAc solide (3,0 équiv.)	(90:10)	73%
6	Rh ₂ (OAc) ₄	KOAc solide (3,0 équiv.)	(88:12)	66% ^a
7	Rh ₂ (oct) ₄	K ₂ CO ₃ solide (1,5 équiv.)	(82:18)	37%
8	Rh ₂ (oct) ₄	KOAc solide (3,0 équiv.)	(88:12)	73%
9	Rh ₂ (oct) ₄ (2 mol %)	KOAc solide (3,0 équiv.)	(88:12)	70%
10	Rh₂(oct)₄	KOAc solide (3,0 équiv.)	(89:11)	76%^a
11	Rh ₂ (oct) ₄	EH-Na solide (3,0 équiv.)	(88:12)	53%

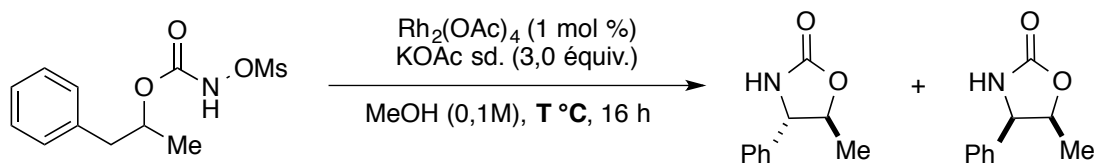
^a 0,2M

3.2.3.1.3 Étude de la température

Notre intérêt s'est porté, par la suite, sur l'influence de la température sur la réaction d'amination développée (**Tableau 16**). Généralement, ce paramètre joue un rôle important dans les réactions stéréosélectives. À 0 °C, la cinétique de la réaction est ralentie et aucune

amélioration de la stéréosélectivité n'est observée (entrée 1). Lorsque la réaction a été menée à 40 °C, une dégradation rapide du milieu réactionnel a été constatée (entrée 3).

Tableau 16. Étude de la température sur la réaction d'amination intramoléculaire avec le 1-phénylpropan-2-yl *N*-métyloxy-carbamate **145**



Entrée	Température (°C)	dr brut	Rendement isolé
1	0	(89:11)	40%
2	25	(88:12)	75%
3	40	(88:12)	66%

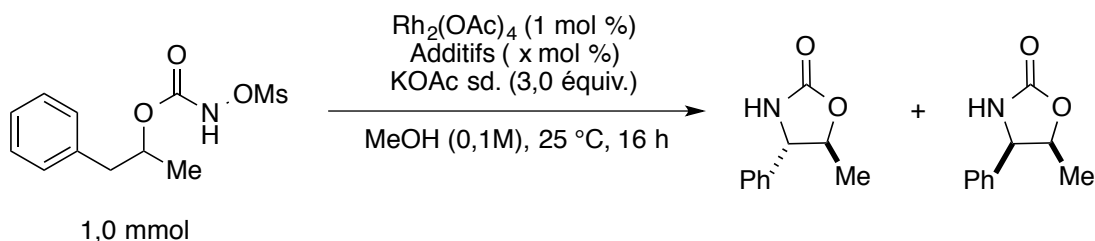
3.2.3.1.4. Effet du tétrafluoroborate de nitrosonium (NOBF₄)

Avant de commencer l'exploration de l'étendue réactionnelle de cette méthodologie, on a pris le temps d'étudier l'effet du tétrafluoroborate de nitrosonium sur la réactivité et la sélectivité du 1-phénylpropan-2-yl *N*-métyloxy-carbamate **145** comme on l'avait fait pour les dérivés alcools primaires. Afin de s'affranchir des erreurs expérimentales, la réaction a été réalisée sur une échelle de 1,0 mmol en présence du Rh₂(OAc)₄ et de l'acétate de potassium dans le méthanol (**Tableau 17**). Bien qu'un changement visuel de la couleur de la réaction soit visible en présence de l'oxydant, le rendement isolé est de 75% en présence ou en absence des additifs (Entrées 1 et 2). Le ratio diastéréoisomérique est constant aussi. Ceci suggère que soit l'espèce Rh^{II}/Rh^{III} n'est pas formée dans le milieu réactionnel ou que les espèces Rh^{II}/Rh^{II} et Rh^{II}/Rh^{III} ont la même réactivité. Par ailleurs, lorsque le DMAP et le sel de pyridinium (BisDMAPCH₂Cl₂) sont ajoutés, le milieu devient d'abord rose,²¹⁷ puis on

²¹⁷ Cette couleur est caractéristique de la complexation du DMAP sur les sites apicaux du dimère de rhodium.

observe une dégradation rapide du catalyseur (couleur jaune) : seules des traces de produits sont formées.

Tableau 17. Étude de l'effet de NOBF₄ sur la réaction d'amination intramoléculaire avec le 1-phénylpropan-2-yl *N*-métyloxy-carbamate **145**



Entrée	Additifs	dr brut	Rendement isolé
1	-	(88:12)	75%
2	NOBF ₄ (1 mol %), CH ₃ CN (7 mol %)	(88:12)	75%
3	NOBF ₄ (1 mol %), DMAP (1,4 mol %) BisDMAPCH ₂ Cl ₂ (0,5 mol %)	(88:12)	traces
4	DMAP (1,4 mol %) BisDMAPCH ₂ Cl ₂ (0,5 mol %)	(90:10)	traces

Pour la suite, le Rh₂(oct)₄ et l'acétate de potassium dans le méthanol avec une concentration de 0,2 M ont été retenus comme conditions optimales pour explorer l'étendue réactionnelle.

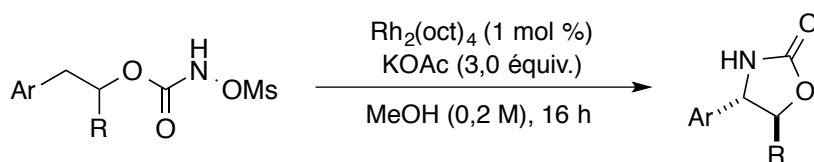
3.2.3.2 Étendue réactionnelle et limitations

Les conditions réactionnelles, désormais optimisées, ont été appliquées aux différents *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools secondaires acycliques, sur une échelle de 0,5 mmol, afin d'évaluer l'étendue et les limitations de la réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H benzyliques (**Tableau 18**). Les rendements rapportés, dans le tableau ci-dessous, sont des rendements isolés dont la composition en oxazolidin-2-one *trans* a été généralement

enrichie après purification sur colonne chromatographique.²¹⁸ Suite à la réaction d'insertion, les 5-méthyl-4-aryloxazolidin-2-ones ont été isolées avec des rendements variant de 59% à 75%. Les diastéréosélectivités sont généralement bonnes à excellentes et le diastéréoisomère majoritaire est le produit *trans*. La présence de groupements de nature électronique différente sur l'aryle en position *para* a ensuite été étudiée et il a été constaté que les groupements électroattracteurs (entrée 7) ou électrodonneurs (entrées 1 à 6) n'influencent pas la sélectivité contrairement à la réactivité qui est altérée (entrées 6 et 7). Ensuite, la position du substituant a été évaluée. L'effet d'un substituant en position *ortho* (entrée 8) comparé à celui en position *méta* (entrée 9) n'est toutefois pas prononcé. Toutefois, la réaction est plus diastéréosélective lorsqu'un groupement méthyle est en position *ortho*, dû probablement à l'encombrement stérique. Cet effet positif sur la diastéréosélectivité est néanmoins négatif sur le rendement. Afin d'étudier l'effet de la substitution en position 5 sur la stéréodiscrimination, les réactions d'insertion avec les *N*-métyloxycarbamates **177** et **178** ont été réalisées (entrées 11-12). On note que plus la différence de taille entre les substituants en positions 4 et 5 est petite, plus le ratio diastéréomérique et la réactivité diminuent. En effet, l'oxazolidin-2-one **177** a été obtenue avec 64% de rendement et un ratio de 84:16 alors que l'oxazolidin-2-one **178** protégée a été isolée avec seulement 48% de rendement et un ratio de 73:27.

²¹⁸ Pour la majorité de ces produits, les deux diastéréoisomères formés sont séparables.

Tableau 18. Réaction d'amination intramoléculaire avec les substrats *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools secondaires acycliques



Entrée	Oxazolidin-2-one	dr brut ^a	Rendement (%) ^b	
1		R = H, 165	88:12	66(98:2)
2		R = Me, 167	89:11	76(96:4)
3		R = <i>t</i> -Bu, 168	88:12	75(95:5)
4		R = Ph, 169	89:11	75(98:2)
5		R = OMe, 170	89:11	65(95:5)
6		R = Br, 171	88:12	59(98:2)
7		R = CF ₃ , 172	86:14	59(97:3)
8		173	92:8	55 (97:3)
9		174	89:11	62 (92:8)
10		1-naphtyl, 175	93:7	75(96:4)
		2-naphtyl, 176	90:10	73(97:3)
11		177	84:16	64 (99:1)
12		178	73:27	48 (99:1)

^a Le dr brut a été déterminé par RMN¹H. ^b Rendement et dr isolé.

3.2.4. Application : Synthèse de l'épi-cytoxazone

3.2.4.1. Propriétés et intérêt synthétique

La (-)-cytoxazone **5**, appelée encore (4*R*,5*R*)-(-)-5-hydroxyméthyl-4-(4-méthoxyphényl)-2-oxazolidinone est un métabolite microbien. En 1998, elle a été isolée pour la première fois par le groupe d'Osada d'une culture de la *Streptomyces Sp* (**Figure 25**).²¹⁹ Sa structure a été déterminée par des analyses RMN et par diffraction des rayons X. La configuration absolue a été définie en comparant son spectre de dichroïsme circulaire à celui de la (*R*) et (*S*)-phényloxazolidin-2-one.

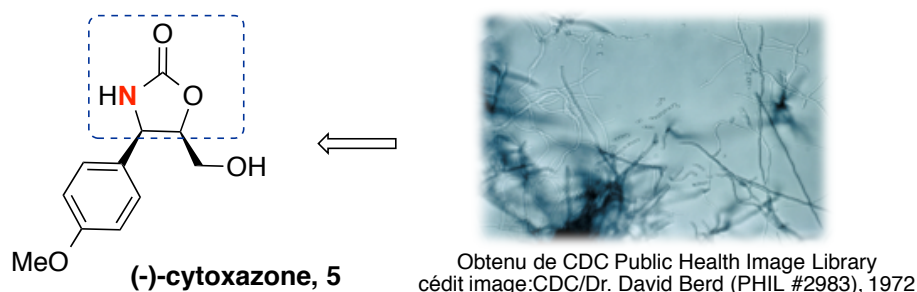


Figure 25. Structure de la (-)-cytoxazone **5** et vue au microscope de la *Streptomyces Sp*

La (-)-cytoxazone **5** possède une activité biologique intéressante en tant que nouveau modulateur des cytokines.²²⁰ Elle agit sélectivement en inhibant la voie de signalisation des cellules Th2 sans altérer l'activité des cellules Th1. De plus, ce nouvel immunosuppresseur pourrait être un composé d'intérêt pour le développement d'agents thérapeutiques pour la dermatite et l'asthme puisque les cellules Th2 jouent un rôle important dans la médiation de la réponse immunitaire aux allergènes.²²¹

²¹⁹ Kakeya, H., Morishita, M., Kobinata, K., Osono, M., Ishizuka, M.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 1126-1128.

²²⁰ Ce sont des substances de signalisation cellulaire synthétisées par les cellules du système immunitaire. Elles régulent ainsi le type et l'ampleur de la réponse immunitaire générée.

²²¹ Renauld, J. C. *J. Clin. Pathol.* **2001**, *54*, 577-589.

3.2.4.2. Voies de synthèses antérieures

En raison de son activité biologique intéressante et sa structure relativement simple, plusieurs voies de synthèse asymétrique de la (-)-cytoxazone **5** et ses stéréoisomères ont déjà été rapportées.^{222,223,224,225,226,227,228} Cependant, la plupart de ces synthèses reposent sur des méthodes de fonctionnalisation indirecte pour installer le motif amino-alcool (amino-hydroxylation asymétrique, réaction d'aldolisation, ...). En 2007, le groupe de Sudalai a rapporté la seule synthèse énantiosélective directe, à ce jour, de la (-)-cytoxazone **5** et son épimère la (+)-*épi*-cytoxazone **181** en appliquant la méthode d'amination intramoléculaire développée par le groupe de Du Bois comme étape clé de la synthèse (**Schéma 46**).¹⁵⁰ Une α amino-oxylation organocatalysée par la L ou D-proline sur un aldéhyde α , tout d'abord, été réalisée afin de synthétiser les diols de départ énantioenrichis. Puis, en tirant profit de la différence de sélectivité entre l'insertion des dérivés des carbamates et celle des sulfamates, une réaction d'amination diastéréosélective de liaison C-H catalysée par le rhodium et en présence du diacétoxyiodobenzène, comme oxydant, a été entreprise. Les produits d'insertion **180** et **47** ont été préparés dans de bons rendements et sélectivité. En effet, l'oxathiazinane **180** a été isolée avec 82% de rendement et un ratio diastéréoisomérique de 10:1 *anti:syn* alors que l'oxazolidin-2-one **47** a été obtenue avec un ratio de 1:5,5 et un rendement de 87%.

²²² Seki, M.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 2965-2967.

²²³ Davies, S. G., Hughes, D. G., Nicholson, R. L., Smith, A. D.; Wright, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1549-1553.

²²⁴ Sohtome, Y., Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 2894-2897.

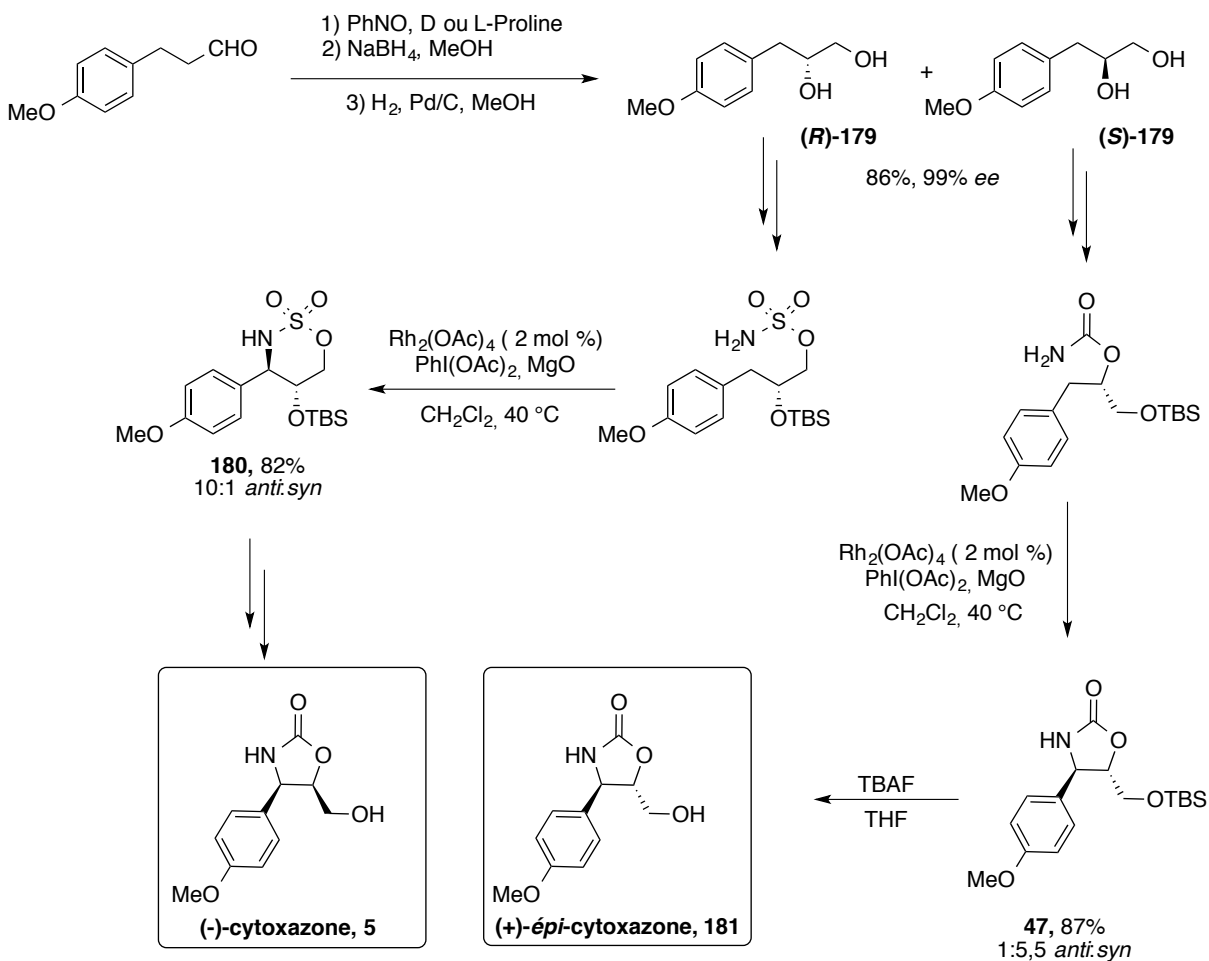
²²⁵ Kim, S.-G.; Park, T.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1626-1629.

²²⁶ Babu, K. C., Reddy, R. N., Rao, S. Y., Venkateswarlu, P.; Madhusudhan, G. *Synth. Commun.* **2012**, 42, 2624-2631.

²²⁷ Naresh, A., Venkateswara Rao, M., Kotapalli, S. S., Ummanni, R.; Venkateswara Rao, B. *Eur J Med Chem* **2014**, 80, 295-307.

²²⁸ Sudalai, A., Venkataramasubramanian, V.; Kiran, I. *Synlett* **2015**, 26, 355-358.

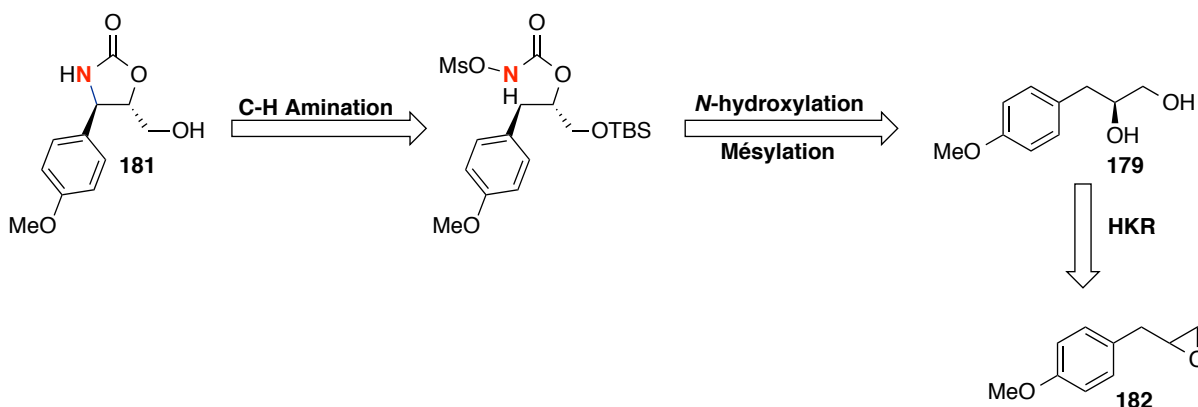
Schéma 46. Voies de Synthèse de la (-)-cytoxazone et de la (+)-*épi*-cytoxazone par le groupe de Sudalai



3.2.4.3. Stratégie de synthèse

En s'inspirant de la stratégie de Sudalai (**Schéma 47**), nous avons voulu étudier la synthèse de la (+)-*épi*-cytoxazone **181**, en utilisant nos conditions réactionnelles avec le *N*-métyloxy-carbamate **145**, dérivé du diol **179** énantiomériquement enrichi, qui peut être obtenu par une résolution cinétique hydrolytique (HKR) sur le 2-(4-méthoxybenzyl)oxirane racémique.

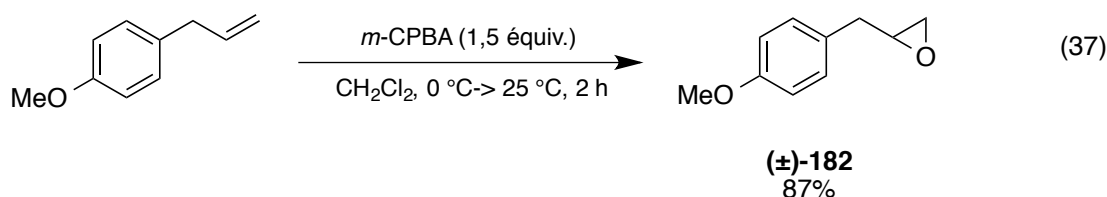
Schéma 47. Stratégie de synthèse de la (+)-épi-cytoxazone **181**: Rétrosynthèse



3.2.4.4. Synthèse

3.2.4.4.1 Synthèse du précurseur de nitrène

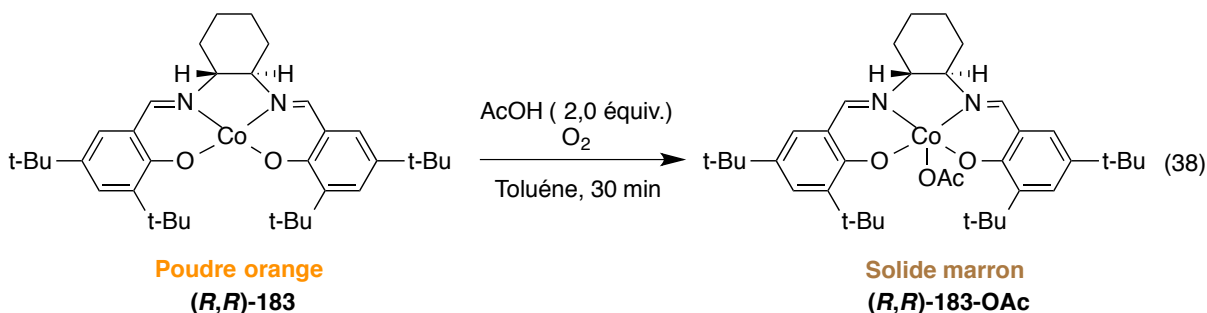
Une réaction de Prilezhaev a été menée afin d'obtenir l'époxyde racémique **182** en faisant réagir le 4-allylanisole, commercialement disponible, avec l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) (Équation 37).²²⁹ L'époxyde désiré a été isolé avec un rendement de 87%.



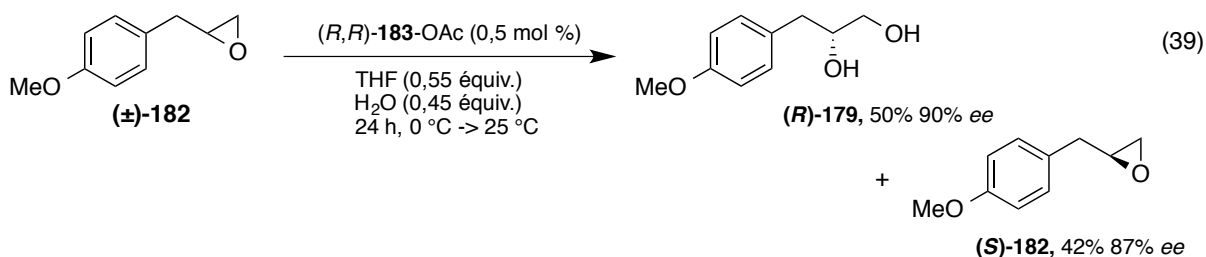
Par la suite, on a choisi de faire une résolution cinétique hydrolytique de l'époxyde **(±)-182** via une ouverture nucléophile du cycle pour accéder au diol énantiomériquement enrichi, un intermédiaire clé dans la synthèse. La méthodologie utilisée a été développée par le groupe de Jacobsen et repose sur l'utilisation d'un salen de cobalt chiral (***R,R***-**183**), commercialement

²²⁹ Jensen, K. L., Standley, E. A.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11145-11152.

disponible, qui va réagir préférentiellement avec l'énantiomère (*R*) du mélange racémique pour donner le diol (*R*) énanti enrichi. L'époxyde (*S*), non réagi, peut être récupéré sous forme énanti enrichie aussi.²³⁰ Même si un maximum de 50% de rendement peut être obtenu, cette stratégie a l'avantage d'utiliser une charge catalytique basse et l'eau en tant que nucléophile. Le catalyseur utilisé a été tout d'abord pré-oxydé en présence de deux équivalents d'acide acétique dans le toluène pendant 30 min à l'air ambiant (Équation 38).



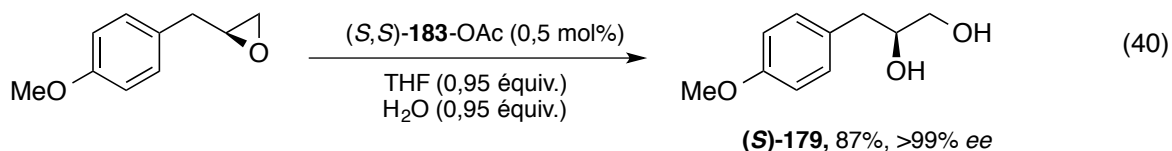
Une fois le catalyseur en main, la résolution cinétique a été réalisée dans le tétrahydrofurane (THF) en présence d'eau (Équation 39). Après 24 heures, le diol (*R*) a été obtenu avec un rendement de 50% et un excès énantiomérique de 90% alors que l'époxyde (*S*) a été isolé avec 42% de rendement et un excès énantiomérique de 87%.



Afin d'augmenter la pureté optique du 1,2-diols, une double résolution a été réalisée en soumettant l'époxyde (*S*) à une deuxième HKR avec cette fois-ci l'autre énantiomère du catalyseur (*S,S*)-Co(III)-salen-OAc. Cette approche est illustrée dans l'Équation 40 ci-

²³⁰ Schaus, S. E., Brandes, B. D., Larrow, J. F., Tokunaga, M., Hansen, K. B., Gould, A. E., Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315.

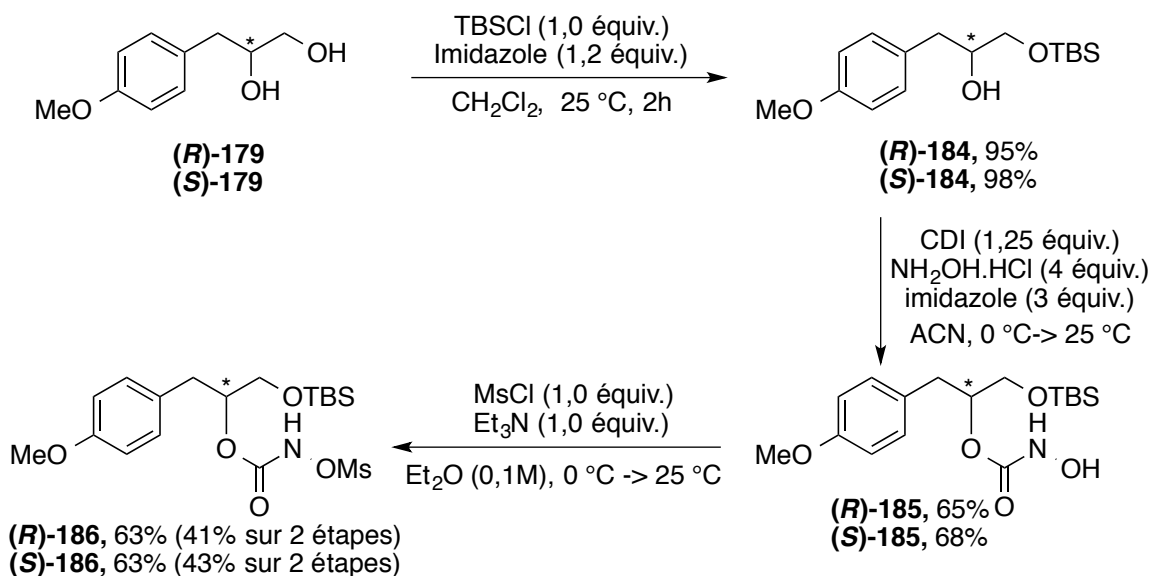
dessous et a permis d'isoler le diol désiré avec un excellent excès énantiomérique et un bon rendement de 87%. La même séquence réactionnelle a été menée afin d'accéder au (*R*)-diol énatioenrichi avec un excès énantiomérique de 98% mais en utilisant l'autre énantiomère du catalyseur de cobalt.



Une protection de l'alcool primaire avec le *tert*-butyldiméthylsilyle comme groupement protecteur donne le diol mono-protégé. Ce dernier est soumis aux conditions développées pour la synthèse des *N*-méxyloxycarbamates dérivés d'alcools secondaires (**Schéma 48**). Le précurseur de nitrene énatioenrichi (*S*) a été isolé avec un rendement de 43% sur deux étapes alors que le (*R*) est obtenu avec 41%.²³¹

²³¹ Ce *N*-méxyloxycarbamate est relativement instable à température ambiante et il fallait le conserver dans le frigo.

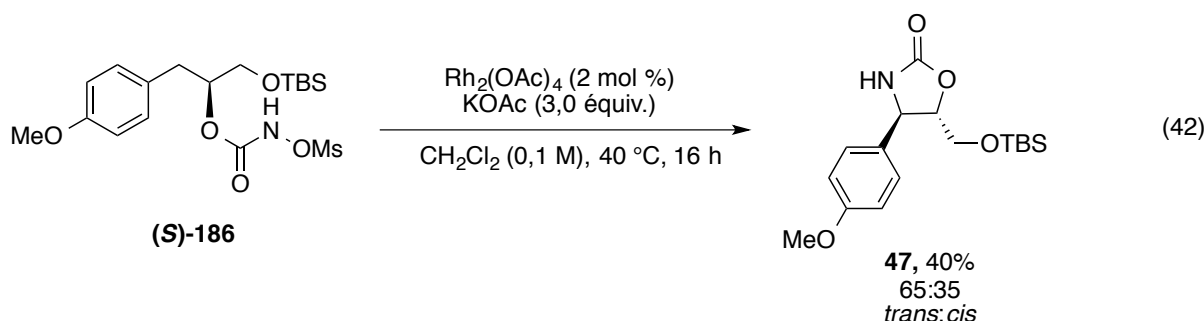
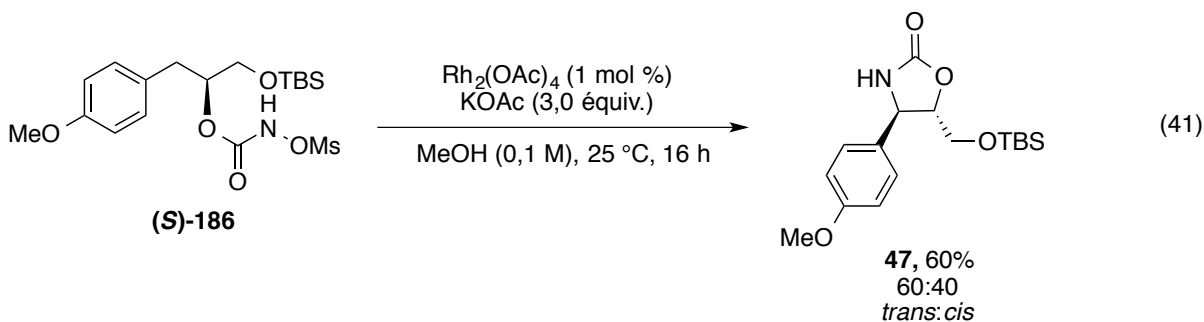
Schéma 48. Synthèse du substrat *N*-métyloxy-carbamate énantiomériquement enrichi **186**



3.2.4.4.2. Réaction d'amination diastéréosélective

La réaction d'insertion avec le *N*-métyloxy-carbamate (**S**)-**186** a d'abord été réalisée en présence de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ comme catalyseur et l'acétate de potassium comme base dans le méthanol (**Équation 41**). L'analyse RMN ^1H du brut réactionnel montre un ratio diastéréoisomérique de 60:40 en faveur du diastéréoisomère *trans*. Après purification, l'oxazolidin-2-one a été isolée avec un rendement de 60%. Par la suite, voulant comparer la réactivité du *N*-métyloxy-carbamate en tant que précurseur de nitrène et celle de l'iminoiodinane utilisé dans la synthèse de Sudalai, la réaction a été menée dans le dichlorométhane à 40 °C toujours en présence du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**Équation 42**). Une légère augmentation de la diastéréosélectivité a été observée mais une dégradation du catalyseur a aussi été notée. L'oxazolidin-2-one a été isolée avec un rendement de seulement 40%. Il est surprenant de constater que nous n'obtenons pas les mêmes résultats de Sudalai, compte tenu qu'en principe, les deux réactions devraient conduire au même nitrène métallique. Des essais

en ajoutant de l'acide acétique²³² n'ont pas amélioré la réactivité ou la sélectivité; une cinétique plus lente a pu être notée.



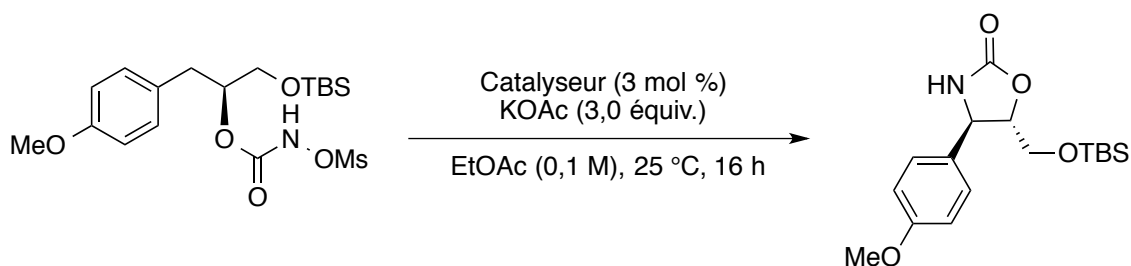
À ce stade, une optimisation du catalyseur était nécessaire afin d'induire une meilleure stéréodiscrimination entre le groupement anisole et le CH₂OTBS.

3.2.4.4.1.1. Étude du catalyseur

Les premiers catalyseurs testés sont les dimères de rhodium (II) achiraux de type carboxylates. Les résultats sont présentés au **Tableau 19** ci-dessous. Il est intéressant de constater qu'en augmentant la taille du ligand autour du centre métallique (Entrées 2,3 et 4), on favorise la formation du diastéréoisomère *cis* contrairement au Rh₂(OAc)₂, de petite taille, qui donne majoritairement le diastéréoisomère *trans* (entrée 1).

²³² Lors de la génération de l'iminoiodinane *in-situ*, deux équivalents d'acide acétique sont produits.

Tableau 19. Étude du catalyseur sur la réaction d'amination diastéréosélective avec le substrat *N*-métyloxy-carbamate **186**



Entrée	Catalyseur	dr brut ^a	Rendement isolé
1	Rh ₂ (OAc) ₄	(60:40)	60% ^b
2	Rh ₂ (oct) ₄	(40:60)	62% ^b
3	Rh ₂ (tpa) ₄	(26:74)	40% ^c
4	Rh ₂ (1-adam) ₄	(22:78)	38% ^c

5	Rh ₂ [(S)-nttl] ₄	(21:79)	50%
6	Rh ₂ [(S)-4-Br-nttl] ₄	(20:80)	46%
7	Rh ₂ [(S)-4-NO ₂ -nttl] ₄	(20:80)	41%
8	Rh ₂ [(S)-ntv] ₄	(15:85)	65%
9	Rh ₂ [(S)-nta] ₄	(33:66)	28%
10	Rh ₂ [(S)-pta] ₄	(26:74)	53%

^a Le dr brut a été déterminé par RMN ¹H (*trans:cis*); ^b catalyseur (1 mol %), MeOH (0,1M);

^c K₂CO₃ sol.sat. (1,5 équiv.)

Pour le Rh₂(tpa)₂ et le Rh₂(1-adam)₂ (**Figure 26**), les oxazolidin-2-ones sont isolées avec de faibles rendements, dû à la dégradation assez rapide du catalyseur, mais une sélectivité de 26:74 (entrée 3) et 22:78 (entrée 4) respectivement a pu être déterminée en faveur du diastéréoisomère *cis*. Par ailleurs, des dimères de rhodium chiraux de type *N*-1,8-naphtaloyl- ou phtaloylaminocarboxylates ont aussi été testés (entrées 5-10). Ce type de

catalyseur se distingue par une partie alkyle issue d'un acide aminé protégé. On note que l'encombrement stérique associé à ce dernier joue un rôle important dans l'étape de stéréodiscrimination de la réaction. En effet, en passant de l'alanine (entrée 9) à la valine (entrée 8), une augmentation de la sélectivité est observée en faveur du diastéréoisomère *cis*. Le groupement isopropyle semble être optimal en terme de réactivité et de sélectivité, puisque les dérivés de la *tert*-leucine donnent de moins bons résultats. Lorsqu'un groupement électroattracteur (NO₂) (entrée 7) ou un halogène (Br) (entrée 6) est introduit sur la partie naphthaloyle du ligand, le ratio diastéréoisomérique n'est pas été altéré mais les rendements isolés sont moins bons. Ceci pourrait être dû à la génération d'une espèce plus électrophile qui aurait tendance à se dégrader plus rapidement.

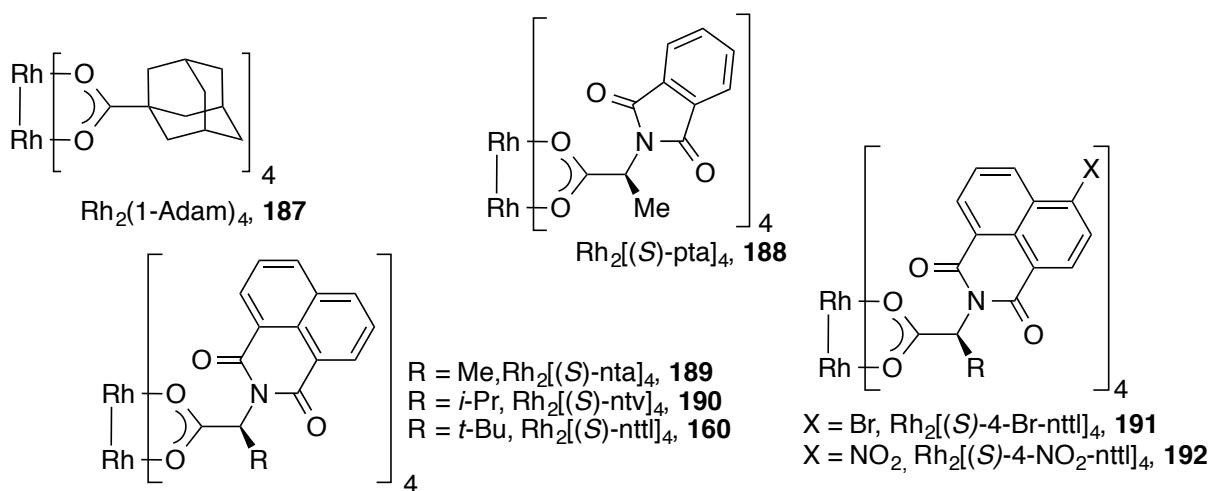


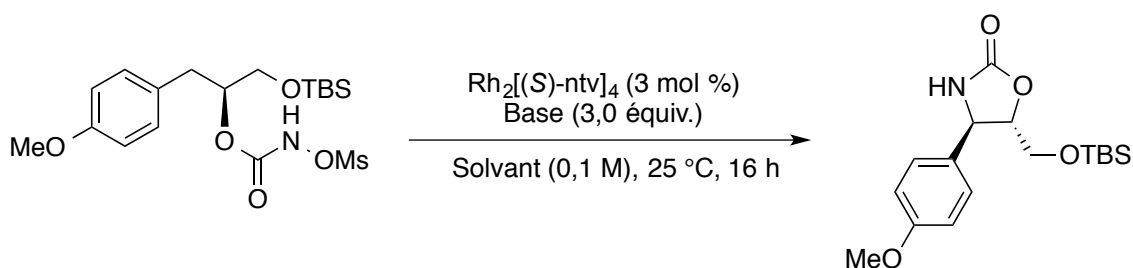
Figure 26. Structures des dimères de rhodium (II) carboxylates testés lors de cette étude

Grâce à cette étude, on a pu mettre en lumière l'effet de l'encombrement stérique autour du ligand et sa grande influence sur la sélectivité de la réaction. En faisant un choix judicieux du catalyseur, on peut accéder soit à la (+)-cytoxazone protégé, soit à la (+)-*épi*-cytoxazone protégée **47**, énantiomère du produit naturel. Pour la suite de l'optimisation, le $Rh_2[(S)\text{-ntv}]_4$ a été retenu comme catalyseur puisqu'il donne la meilleure sélectivité de 15:85 (*trans*:*cis*) et un rendement de 65% avec le *N*-métyloxycarbamate (*S*).

3.2.4.4.1.2. Étude de la base et du solvant

Dans le but d'améliorer la réactivité, une brève étude sur l'effet de la base et du solvant a été menée avec le (*S*)-*N*-métyloxy-carbamate (**Tableau 20**). L'acétate de potassium s'est révélé être la meilleure base dans l'acétate d'éthyle comme solvant (Entrée 1). En effet, lorsque le carbonate de potassium solide (entrée 2) ou l'éthyle hexanoate de sodium solide (entrée 4) sont utilisés, l'oxazolidin-2-one est isolée avec de moins bons rendements.

Tableau 20. Étude de la base et du solvant sur la réaction d'amination diastéréosélective avec le substrat *N*-métyloxy-carbamate **186**



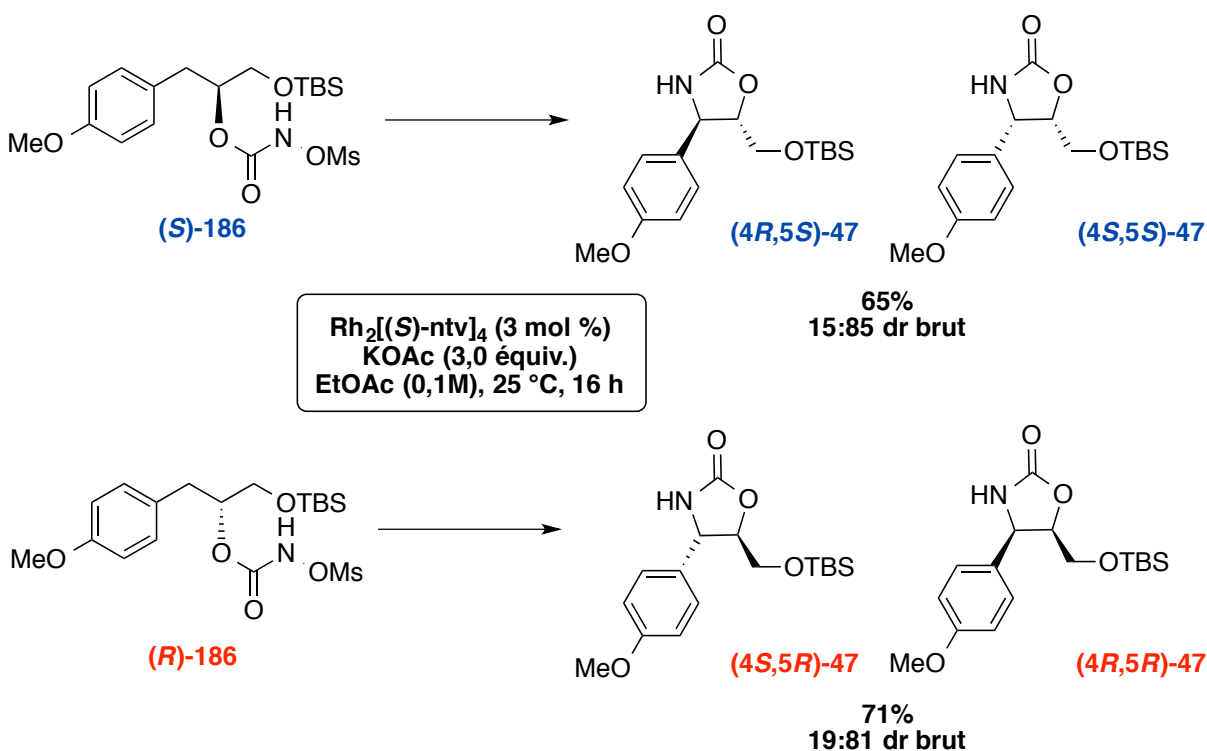
Entrée	Base	Solvant	dr brut ^a	Rendement isolé
1	KOAc solide	EtOAc	(15:85)	65%
2	KOAc solide	CH ₂ Cl ₂	(17:83)	57%
3	K ₂ CO ₃ solide	EtOAc	(17:83)	20%
4	K ₂ CO ₃ sol. sat.	EtOAc	(16:84)	49%
5	EH-Na solide	i-PrOAc	(17:83)	18%

^a Le dr brut a été déterminé par RMN ¹H (*trans: cis*)

Une fois les conditions optimisées en main, une expérience de double stéréodifférenciation a été menée afin de déterminer s'il existait un cas de correspondance 'match' ou un cas de dissemblance 'mismatch' dans la réaction d'amination diastéréosélective étudiée (**Schéma 49**). Que l'on utilise l'énantiomère (*S*) ou (*R*) du *N*-métyloxy-carbamate **186**, les rendements et les sélectivités sont sensiblement les mêmes. Il est intéressant de noter qu'avec l'énantiomère (*R*)

on peut accéder au produit naturel la (-)-cytoxazone **5** après déprotection de l'alcool primaire et que l'oxazolidin-2-one peut être enrichie après purification sur colonne chromatographique sur gel de silice.

Schéma 49. Expérience de double stéréodifférenciation dans la réaction d'amination diastéréosélective

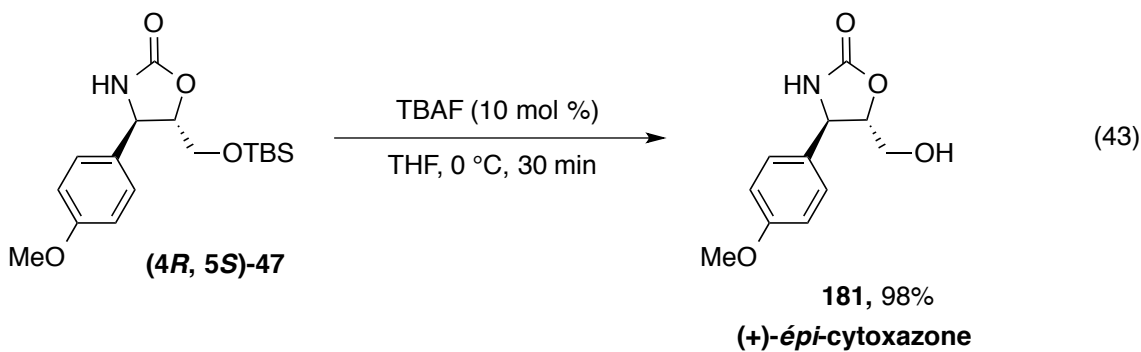


Une réévaluation des conditions réactionnelles avec cet énantiomère a été menée en faisant varier la charge catalytique, la concentration du milieu ou encore en ajoutant des additifs tel que les sels de pyridinium ou le tétrafluoroborate de nitrosonium. Toutefois, cette étude n'a pas permis d'améliorer nos résultats.

3.2.4.4.3. Déprotection

La dernière étape de cette synthèse est la déprotection de l'alcool primaire. La réaction a été, tout d'abord, conduite avec (4R, 5S)-oxazolidin-2-one **47** dans le tétrahydrofurane

(THF), en présence d'une quantité catalytique du fluorure de *tétra-n*-butylammonium (TBAF) à 0 °C pendant 30 min (**Équation 43**) pour donner accès à la (+)-*épi*-cytoxazone **181** avec 98% de rendement. Sa structure a été confirmée par comparaison de son spectre RMN ¹H et ¹³C ainsi que son pouvoir rotatoire à ceux déjà rapportés dans la littérature.¹⁵⁰



Par la suite, ces mêmes conditions (**Tableau 21**) (entrée 1) ont été utilisées pour la déprotection de la (4*R*, 5*R*)-oxazolidin-2-one **47** afin d'accéder cette fois-ci à la (-)-cytoxazone mais sans succès : un mélange de plusieurs produits a été isolé dont aucun ne correspondait au produit désiré. Par ailleurs, l'analyse des différents spectres RMN 1D (¹H et ¹³C) et 2D (COSY, NOESY, HMQC, HMBC, ...) du produit majoritaire²³³ isolé laisse penser à un produit de réarrangement où l'alcoolate formé, après déprotection, viendrait attaquer le carbamate cyclique pour former un cycle à 6 chaînons **193** (**Figure 27**). D'autres analyses sont toutefois nécessaires pour pouvoir confirmer ou infirmer la structure proposée.

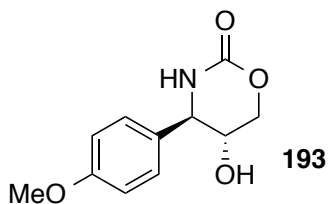


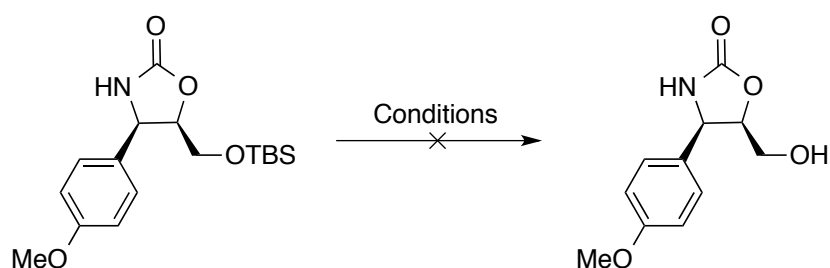
Figure 27. Structure proposée pour le produit majoritaire isolé **193**

²³³ Le produit majoritaire isolé a la même masse que le produit désiré mais les déplacements chimiques diffèrent.

La différence de réactivité observée entre le diastéréoisomère *cis* et *trans* est probablement dû à l'encombrement stérique autour de l'alcool primaire et sa facilité à se replier pour former le produit isolé.

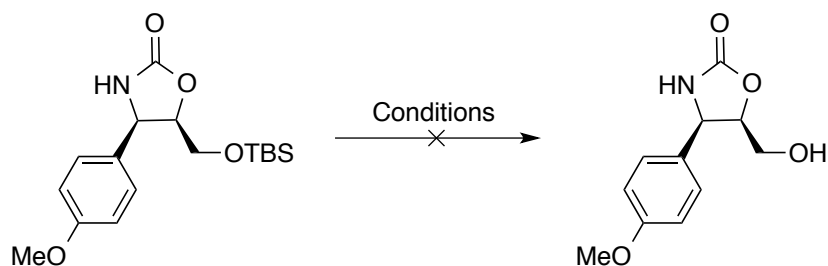
D'autres essais en milieu basique ont été effectués en diminuant la concentration (entrée 2), la température (entrée 3) ou en ayant recours au carbonate de potassium dans le méthanol (entrée 4) ne font que ralentir la cinétique de la réaction et le même produit appréhendé est isolé.

Tableau 21. Essais de déprotection de la (4*R*, 5*R*)-oxazolidin-2-one **47** en milieu basique



Entrée	Conditions	Concentration	Temps	Rendement isolé
1	TBAF (1,0 équiv.), THF, 0 °C	0,1M	10 min	0%
2	TBAF (1,0 équiv.), THF, 0 °C	0,01M	1 heure	0%
3	TBAF (1,0 équiv.), THF, -10 °C	0,1M	20 heures	pas de réaction
4	K ₂ CO ₃ , MeOH, 25 °C	0,1M	10 heures	0%

Face à ces résultats, l'auteur de cette thèse a envisagé d'utiliser des conditions acides afin de déprotéger l'alcool et minimiser la réaction de réarrangement indésirable (**Tableau 22**). Toutefois, la déprotection en condition acide (entrées 1-5) est très lente ce qui induit la dégradation du produit de départ et le recours à des conditions moins communes (Entrées 6 et 7) n'a pas apporté ses fruits.

Tableau 22. Essais de déprotection de la (4*R*, 5*R*)-oxazolidin-2-one **47** en milieu acide

Entrée	Conditions	Concentration	Temps	Rendement isolé
1	TBAF (1,0 équiv.) AcOH (2,0 équiv.), THF, 0 °C	0,1M	1 heure	0%
2	HCl (1,0 équiv, 1 M), THF, 25 °C	0,1 M	24 heures	0%
3	AcOH, H ₂ O, THF, 60 °C	0,15M	20 heures	mélange complexe
4	KF, MeOH, 0 °C	0,1 M	2 heures	0%
5	CSA, MeOH, 25 °C	0,04 M	1 heure	0%
6	BCl ₃ , THF, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 25 °C	0,1 M	20 heures	0%
7	NBS, DMSO, H ₂ O, 25 °C	0,1 M	16 heures	pas de réaction

N'ayant pas eu de succès dans la déprotection du diastéréoisomère *cis* afin d'accéder à la (-)-cytoxazone **5**, un changement du groupement protecteur pourrait être envisagé en remplaçant le TBS par une fonction plus facile à cliver tel qu'un groupement benzyle.

3.2.4.4. Conclusion

La méthodologie d'amination diastéréosélective développée avec les *N*-métyloxycarbamate en tant que précurseurs de nitrene a pu être appliquée avec succès à la synthèse de l'épimère du produit naturel, la (+)-*épi*-cytoxazone **181** ainsi qu'à la synthèse formelle de la (-)-cytoxazone **5**. À travers l'optimisation réalisée, on a pu mettre en évidence l'importance de la nature électronique et stérique du catalyseur lors de l'étape de stéréodiscrimination.

3.2.5. Conclusion

La réaction d'amination intramoléculaire de liens C_{sp}³-H secondaires aliphatiques se fait rare dans la littérature et les seuls exemples qui existent n'utilisent que très peu la fonctionnalisation de liens C-H. À travers cette partie du chapitre, on a pu montrer le potentiel des *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools secondaires donnant accès à différentes oxazolidin-2-ones connues ou pas de la littérature avec des rendements et des diastéréosélectivités variables. Même si la méthodologie développée pour les dérivés cycliques donne des réactivités modestes, elle a l'avantage d'avoir une bonne sélectivité notamment en présence d'un biais conformationnel. L'étude de la réaction d'amination intramoléculaire avec les *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools secondaires a montré que la diastéréosélectivité dépend fortement du substrat de départ. En effet, l'amination de liens C-H benzyliques a révélé que le diastéréoisomère majoritaire était *trans* alors qu'avec les dérivés cycliques, une sélectivité *cis* était obtenue. Cette méthodologie a pu être appliquée avec succès à la synthèse totale énantiosélective de la (+)-*épi*-cytoxazone **181**, épimère de la (-)-cytoxazone **5**.

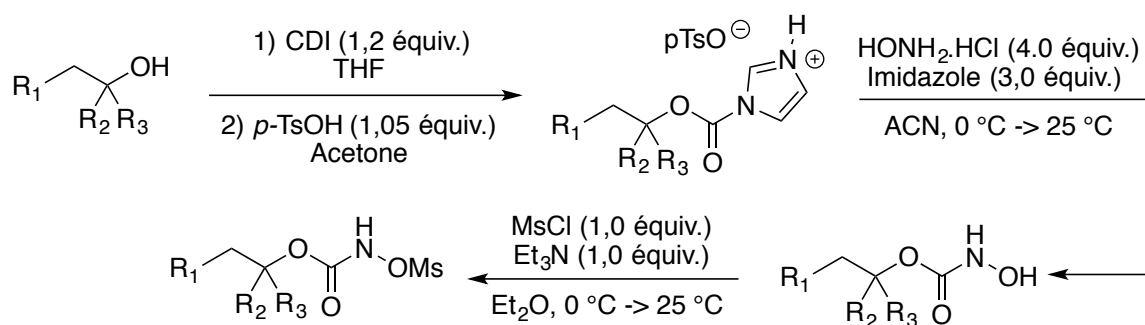
3.3. Amination intramoléculaire de liaisons C-H avec les *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools tertiaires

3.3.1. Voie de synthèse des *N*-métyloxy-carbamates

Les *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools tertiaires ont été synthétisés en 4 étapes successives à partir de l'alcool correspondant. La procédure adoptée est celle développée par Michael Parmentier.²³⁴ Elle consiste à mettre, tout d'abord, l'alcool en présence du CDI pour former l'intermédiaire, que l'on isole et qui est ensuite traité avec l'acide paratoluènesulfonique (*p*-TsOH) pour donner l'imidazolium correspondant (**Schéma 50**).

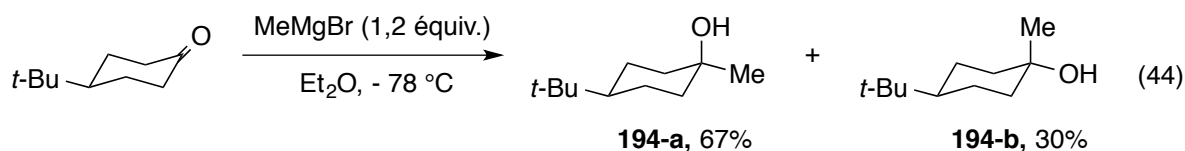
²³⁴ Parmentier, M. I. *Synthèse totale de la (+)-Désoxygaliéllalactone et Les N-tosyloxy-carbamates comme source de nitrènes pour l'aziridination énantiosélective des styrènes*. (Thèse de doctorat), Université de Montréal, 2009.

Schéma 50. Synthèse de différents *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools tertiaires



Cette imidazolium est plus facile à déplacer avec l'hydroxylamine que l'imidazole. Une fois le *N*-hydroxycarbamate en main, l'étape de métylation donne accès au *N*-métyloxy-carbamate correspondant. Certains alcools de départ, n'étant pas disponibles commercialement, ils ont dû être synthétisés selon des procédures déjà rapportées dans la littérature.

Le *cis*- et le *trans*-4-*tert*-butyl-1-méthyl-cyclohexan-1-ol **194-a** et **194-b** ont été obtenus par une addition du réactif de Grignard méthyl sur la 4-*tert*-butylcyclohexanone dans l'éther à -78 °C (**Équation 44**).²³⁵ Une colonne de chromatographie sur gel de silice a été réalisée pour séparer l'alcool axial (67%) de l'alcool équatorial (30%).



La modeste sélectivité obtenue pourrait être expliquée par un état de transition dans lequel le réactif de Grignard s'additionne préférentiellement sur la face la moins encombrée de la cétone de départ afin d'éviter la formation d'interactions 1,3 di-axiales défavorables. Par conséquent, l'alcool axial est obtenu comme produit majoritaire (**Schéma 51**).²³⁶

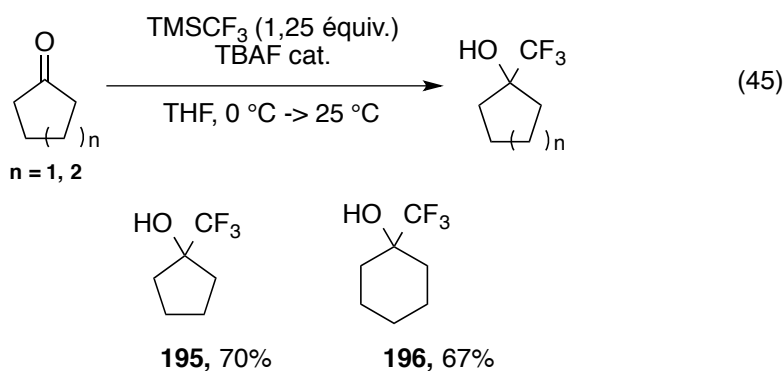
²³⁵ DePuy, C. H.; King, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2743-2746.

²³⁶ Houlihan, W. J. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3860-3864.

Schéma 51. Modèle expliquant l'addition du méthyl grignard pour la formation de l'alcool majoritaire



Quant aux trifluorométhyl-alcools, ils ont été obtenus par une addition du réactif de Ruppert-Prakash,²³⁷ le (trifluorométhyl)triméthylsilane (TMSCF₃), sur la cyclopentanone ou la cyclohexanone en présence d'une quantité catalytique de fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF) à 0 °C dans le THF. Un traitement acide permet d'accéder au 1-trifluorométhyl-cyclopentanol **195** et au 1-trifluorométhyl-cyclohexanol **196** avec des rendements de 70% et 67% respectivement (**Équation 45**).²³⁸

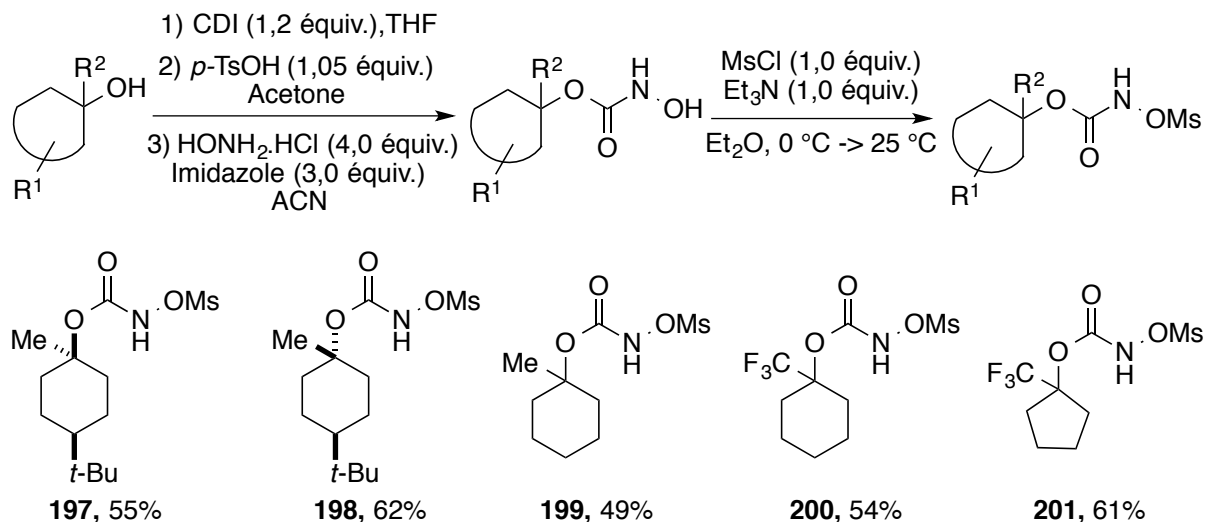


Une fois les alcools en main, on s'est attardé à la synthèse des différents *N*-métyloxycarbamates dérivés d'alcools tertiaires cycliques selon la méthode décrite un peu plus tôt. Les rendements obtenus varient entre 49% et 63% selon les substrats (**Schéma 52**).

²³⁷ Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757-786.

²³⁸ Carcenac, Y., Tordeux, M., Wakselman, C.; Diter, P. *J. Fluor. Chem.* **2005**, *126*, 1347-1355.

Schéma 52. Synthèse de *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools tertiaires cycliques



Les rendements rapportés sont sur deux étapes

3.3.2. C-H amination intramoléculaire avec les substrats *N*-métyloxy-carbamates tertiaires

Les différents *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools tertiaires ont été engagés dans des réactions d'amination intramoléculaire sous les mêmes conditions réactionnelles que les dérivés d'alcools secondaires cycliques, étant donné leurs structures rigides en commun et afin de mieux les comparer (**Tableau 23**).

Tableau 23. Réaction d'amination intramoléculaire avec les substrats *N*-métyloxycarbamates dérivés d'alcools tertiaires cycliques

0,5 mmol $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (5 mol %) K_2CO_3 aq. sat. (1,2 équiv.) EtOAc, 25 °C, 16 h

Entrée	Oxazolidin-2-one	dr brut ^a	Rendement (%) ^b
1 ^c	 130	>99 : 1	81% (>99 : 1)
2 ^d	 131	>99 : 1	85% (>99 : 1)
3 ^d	 202	>99 : 1	57% (>99 : 1)
4 ^e	 133	>99 : 1	84% (>99 : 1)
5 ^e	 134	>99 : 1	89% (>99 : 1)

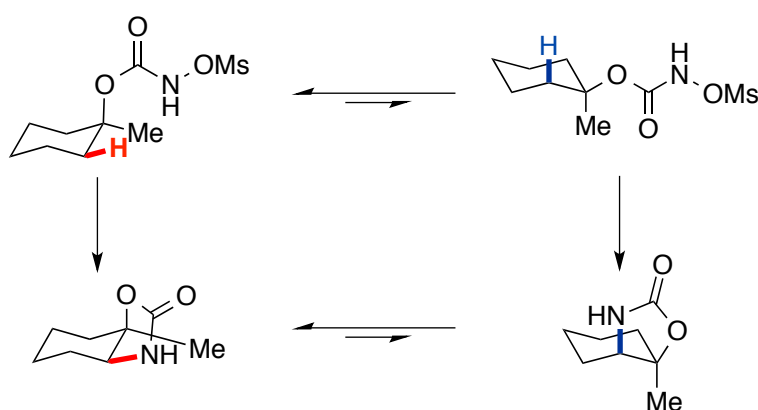
^a Le dr brut a été déterminé par RMN¹H. ^b Rendement et dr isolé. ^c K_2CO_3 sol.sat. (1,0 équiv.).

^d 40 °C. ^e $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$ (1 mol %), KOAc (3 équiv.), MeOH (0,2M).

Toutes les réactions ont été réalisées sur une échelle de 0,5 mmol. Les ratios diastéréomériques ont été déterminés par une analyse du brut réactionnel et du produit isolé par RMN ¹H quantitative. Pour toutes les réactions d'insertion réalisées dans ces conditions, seul le diastéréoisomère *cis* a été observé. En effet, le dérivé du 1-méthylcyclohexanol (entrée 1), par exemple, permet d'obtenir l'oxazolidin-2-one *cis* **130** exclusivement avec 81% de rendement avec un seul équivalent d'une solution saturée de carbonate de potassium. La

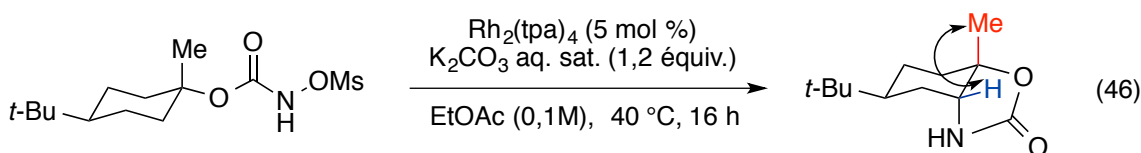
grande différence de réactivité entre le *N*-méthyloxycarbamate dérivé du cyclohexan-1-ol et celui du 1-méthylcyclohexan-1-ol pourrait s'expliquer par un double effet du substituant. L'absence d'hydrogène en α du carbamate empêche la formation de la cétone qui est un sous produit de la réaction observé avec les dérivés d'alcools secondaires. De plus, l'ajout d'un substituant favorise le conformère dans lequel le *N*-méthyloxycarbamate est axial, ce qui conduit au nitrene métallique le plus réactif (**Schéma 53**).

Schéma 53. Rationalisation de la sélectivité pour la réaction d'amination avec *N*-méthyloxycarbamate dérivé du 1-méthylcyclohexan-1-ol



Un chauffage à 40 °C du milieu réactionnel a permis d'isoler les oxazolidin-2-ones **131** et **202** dans des rendements de 85% et 57% respectivement (**Tableau 23**, entrées 2 et 3) sans altérer la sélectivité. Grâce à la rigidité acquise par la présence du groupement *tert*-butyl en position quatre, un seul diastéréoisomère est isolé. L'insertion avec le *N*-méthyloxycarbamate axial a lieu préférentiellement en position équatoriale alors que la celle avec le *N*-méthyloxycarbamate équatorial, a lieu en position axiale afin de contourner les interactions gauches défavorables et les tensions de cycles du diastéréoisomère *trans*. Par ailleurs, le $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$, en présence de l'acétate de potassium comme base, a permis d'obtenir les hétérocycles **133** et **134**, dotés de groupement trifluorométhyle en α du carbamate, avec de bons rendements pour le cycle à cinq ou six chaînons (entrées 4 et 5). Donc, la méthode d'amination intramoléculaire développée tolère la présence de groupements électroattracteurs ce qui suggère que l'effet inductif appauvrissant de ce groupement n'est pas suffisant pour nuire à la réaction.

Les conformations spatiales des oxazolidin-2-ones **130**, **133** et **134** isolées ont été confirmées par comparaison de leurs spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C à ceux déjà rapportés dans la littérature.²³⁹ Pour les produits d'insertion **131** et **202**, une analyse RMN ^1H nOe 1D a permis de confirmer la formation du diastéréoisomère *cis* : l'irradiation du proton en α de l'atome d'azote a un effet sur le substituant méthyle (Équation 46).²⁴⁰



3.3.3. Conclusion

La réaction d'amination intramoléculaire avec les *N*-métyloxycarbamates dérivés d'alcools tertiaires donne accès à diverses oxazolidin-2-ones avec des rendements allant de bons à excellents. Grâce au biais conformationnel des substrats de départ ainsi que la présence du deuxième substituant au pied du *N*-métyloxycarbamate, un seul diastéréoisomère est formé et isolé.

3.4. Conclusion

Tout le long des travaux de ce chapitre, nous avons pu mettre au point une réaction d'amination intramoléculaire diastéréosélective en utilisant les *N*-métyloxycarbamates comme précurseurs de nitrènes. Cette nouvelle méthodologie permet l'amination de liens C-H benzyliques et aliphatiques. Compte tenu des antécédents dans la littérature, ce dernier aspect représente l'une des principales forces de notre méthodologie. Par ailleurs, les conditions réactionnelles développées sont relativement douces et facile à mettre en œuvre et donne accès à diverses oxazolidin-2-ones 4,5-disubstituées avec des diastéréosélectivités allant de

²³⁹ Knapp, S., Kukkola, P. J., Sharma, S.; Pietranico, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5399-5402.

²⁴⁰ Les résultats obtenus pour l'oxazolidin-2-one **202** ont réfuté la conformation *trans* que Carl Trudel avait initialement proposée.

bonnes à excellentes. De plus, le ratio diastéréomérique peut être enrichi en diastéréoisomère majeur par simple recristallisation ou chromatographie sur gel de silice. Enfin, cette méthodologie a pu être appliquée avec succès à la synthèse formelle énantiosélective de la (-)-cytoxazone **5** et son épimère, la (+)-*épi*-cytoxazone **181**.

Chapitre 4

Vers le développement d'une méthode d'amination intramoléculaire énantiosélective de liaisons C-H

Les réactions d'amination intramoléculaires de liens C-H sont généralement stéréospécifiques si l'insertion de l'espèce nitrène métallique se fait dans un lien C-H dont l'atome de carbone est chiral et enrichi.^{117,122,162} Cette voie permet d'accéder à des produits d'insertion énantiomériquement purs, que ce soient des carbamates ou encore des sulfamates.

En dépit des progrès que la chimie organométallique a connus durant la dernière décennie, réaliser une réaction d'amination intramoléculaire énantiosélective de liaisons C-H à partir de substrats prochiraux où la source de chiralité serait présente en quantité catalytique dans le milieu, demeure encore un défi. Ainsi, l'auteure de cette thèse s'est attardée à étudier la réactivité des *N*-métyloxy-carbamates en tant que précurseurs de nitrènes en présence de divers complexes métalliques chiraux, dans le but de développer une méthodologie énantiosélective efficace pour la synthèse d'oxazolidin-2-ones.

4.1. Antécédents dans la littérature

Pour les réactions d'amination intramoléculaire, les méthodes de synthèse énantiosélectives efficaces sont peu nombreuses et la plupart ont recours aux iminoiodinanes en tant que précurseurs de nitrènes.

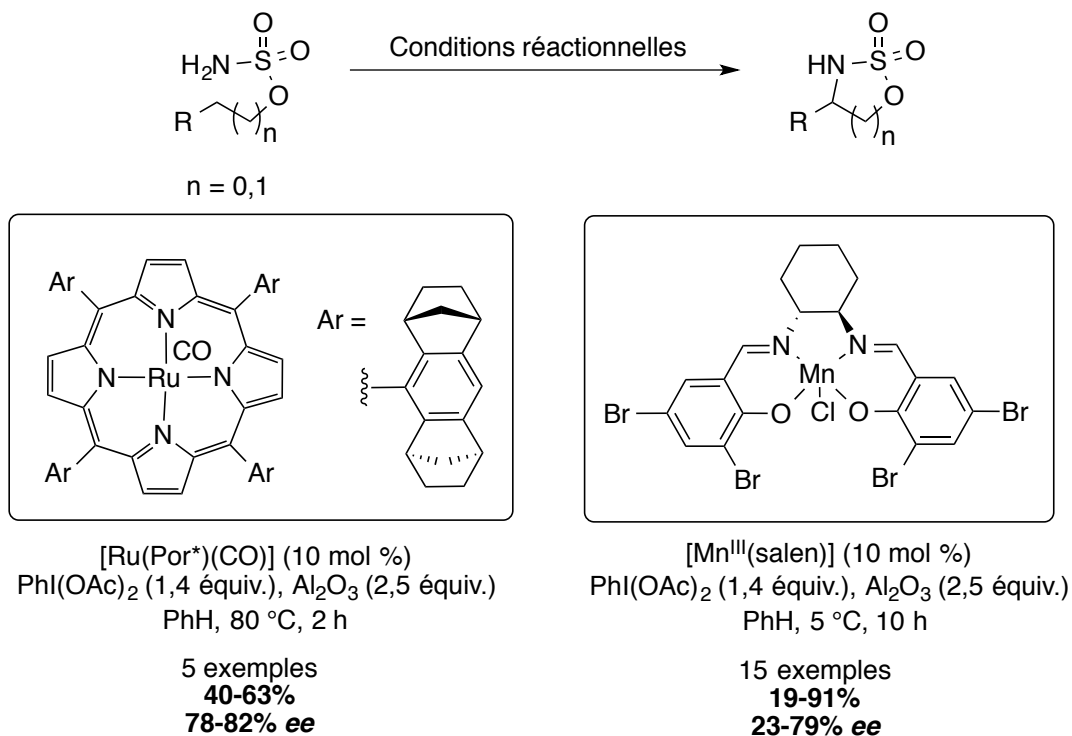
4.4.1. Amination intramoléculaire énantiosélective avec les sulfamates

Contrairement à leurs analogues carbonés (les carbamates), les sulfamates s'insèrent préférentiellement en position δ pour donner les oxathiazinanes, des cycles à 6 chaînons. La

raison à cela est géométrique : les liaisons S-O et S-N sont assez longues (1.58 Å) et l'angle O-S(O₂)-N mesure 103 ° pour un sulfamate primaire.¹²⁵

En 2002, le groupe de Che a rapporté la première méthode d'amination intramoléculaire énantiosélective à partir de sulfamates prochiraux et en utilisant son protocole de génération *in situ* d'iminoiodinanes (**Schéma 54**).^{241,143} Cette méthode repose sur l'utilisation d'une porphyrine chirale de ruthénium pauvre en électrons et elle permet de former des hétérocycles à cinq ou six membres avec des rendements acceptables (40-60%) et des excès énantiomériques avoisinant les 80% *ee*. Le même groupe a également développé un catalyseur de manganèse avec un ligand de type salen, mais celui-ci donne des résultats moins bons en général que les porphyrines de ruthénium.²⁴²

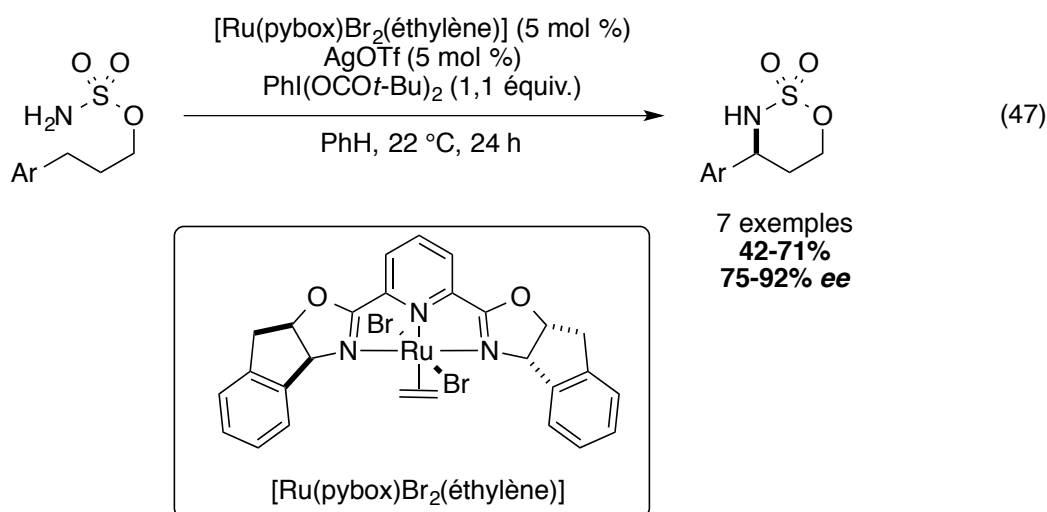
Schéma 54. Méthodologies d'amination intramoléculaire énantiosélectives de liens C-H développées par le groupe de Che



²⁴¹ Liang, J.-L., Yuan, S.-X., Huang, J.-S., Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3465-3468.

²⁴² Zhang, J., Hong Chan, P. W.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5403-5408.

Par la suite, le groupe de Blakey a mis au point un complexe métallique cationique de ruthénium portant un ligand pyridine bis(oxazoline) plus accessible et moins dispendieux que les porphyrines.²⁴³ Ce nouveau catalyseur permet l'amination intramoléculaire énantiosélective de sulfamates primaires avec de bons rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 92% *ee* (**Équation 47**). La clé du succès de cette réaction est l'utilisation d'une quantité catalytique de sel d'argent avec un anion non-coordinant afin de générer une espèce cationique active.



Plusieurs méthodes utilisant des dimères de rhodium chiraux ont été rapportées pour la catalyse de réactions stéréosélectives et les exemples dans la littérature sont nombreux : cyclopropanation,^{244,245} insertion de lien C-H avec les carbènes,^{246,247} aziridination,²⁴⁸... Le groupe de Müller a été l'un des premiers à utiliser les dimères de rhodium chiraux afin de catalyser les réactions d'amination intramoléculaire et énantiosélective avec les sulfamates

²⁴³ Milczek, E., Boudet, N.; Blakey, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 6825-6828.

²⁴⁴ Adly, F. G., Gardiner, M. G.; Ghanem, A. *Chemistry* **2016**, *22*, 3447-3461.

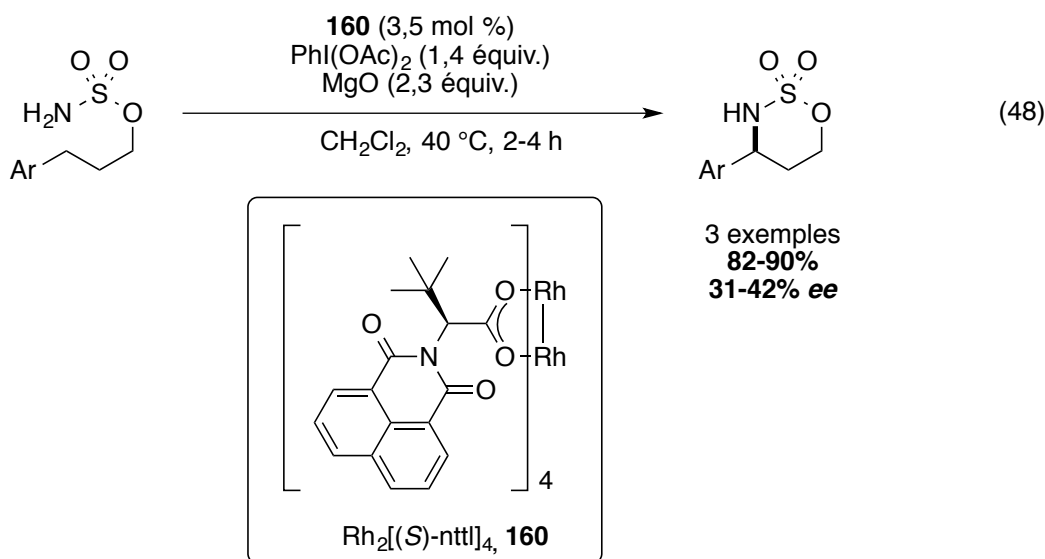
²⁴⁵ Wang, H., Guptill, D. M., Alvarez, A. V., Musaev, D. G.; Davies, H. M. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2844-2850.

²⁴⁶ Liao, K., Negretti, S., Musaev, D. G., Bacsa, J.; Davies, H. M. *Nature* **2016**, *533*, 230-234.

²⁴⁷ Zhu, D., Ma, J., Luo, K., Fu, H., Zhang, L.; Zhu, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 8452-8456.

²⁴⁸ Hashimoto, S., Yamawaki, M., Tanaka, M., Abe, T.; Anada, M. *Heterocycles* **2007**, *72*, 709-721.

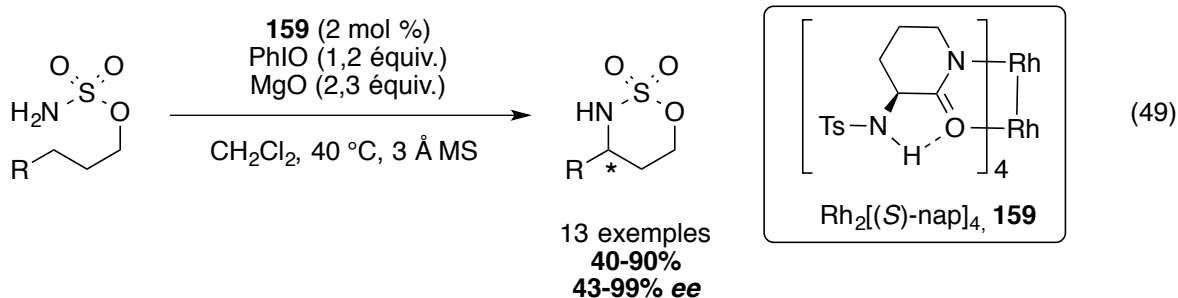
aromatiques (**Équation 48**).^{249,250} En effet, il a utilisé un dimère de rhodium avec un ligand naphthaloyle dérivé de la *tert*-leucine, développé par son groupe. Les oxathiazinanes sont isolés dans d'excellents rendements ; toutefois les excès énantiomériques sont beaucoup moins bons et ne dépassent pas les 42%.



Le groupe de Du Bois a développé un nouveau dimère de rhodium chiral dérivé de la valérolactame, le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nap}]_4$ **159** (**Équation 49**).¹²⁰ La conception de ce catalyseur s'appuie sur une liaison hydrogène intramoléculaire qui confère au dimère de rhodium plus de stabilité et un potentiel d'oxydation plus élevé (~330 mV) par rapport aux autres dimères de rhodium carboxamidates déjà existants. Ainsi, l'espèce nitrène réactive serait plus stable et donnerait de meilleures sélectivités. En effet, les oxathiazinanes sont isolés dans de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités, excepté pour les dérivés aliphatiques pour lesquels on obtient des excès énantiomériques de l'ordre de 45% ee. Il est important de mentionner que la réaction est chimiosélective : elle favorise l'insertion en position allylique par rapport à l'aziridination.

²⁴⁹ Fruit, C.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 1607-1615.

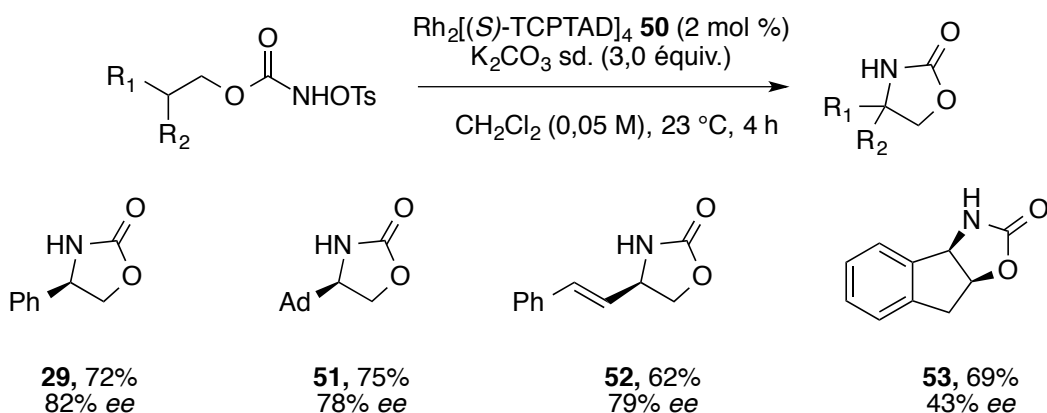
²⁵⁰ Fruit, C.; Müller, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1019-1026.



4.4.2. Amination intramoléculaire énantiosélective avec les carbamates

À notre connaissance, le groupe de Davies a rapporté la première et la seule méthode d'amination intramoléculaire énantiosélective de liens C-H à partir de dérivés carbamates. Elle utilise les *N*-tosyloxycarbamates comme précurseurs de nitrènes et un dimère de rhodium tétracarboxylate dérivé de l'adamantyle glycine, le Rh₂[(*S*)-TCPAD]₄ **50** comme catalyseur (**Schéma 55**).¹⁵² Les conditions réactionnelles adoptées sont celles qui ont été développée par le groupe de Lebel.^{141,142} L'étendue réactionnelle de la méthodologie est assez limitée. Les oxazolidin-2-ones sont isolées avec de bons rendements (entre 62% et 75%) alors que les énantiosélectivités sont assez variables. En effet, pour les substrats acycliques, de bons excès énantiomériques sont obtenus (~ 80% *ee*) alors qu'avec le dérivé de l'indanol cyclique, un faible excès de 43% a été obtenu.

Schéma 55. Amination intramoléculaire et énantiosélective de lien C-H à partir des *N*-tosyloxycarbamates catalysée par $\text{Rh}_2[(S)\text{-TCPAD}]_4$



4.2. Développement d'une méthode d'amination énantiosélective de lien C-H à partir des substrats *N*-métyloxycarbamates

Tout le long de cette étude, le phényléthyl *N*-métyloxycarbamate **73** a été choisi comme substrat d'optimisation puisqu'il possède une position benzylique activé et il a déjà été utilisé pour le développement de la méthodologie de Davies. Les conditions réactionnelles retenues sont celles qui ont été développées pour la réaction d'amination intramoléculaire avec les *N*-métyloxycarbamates dérivés d'alcools primaires. La stéréochimie absolue du produit d'insertion a été établie par comparaison du pouvoir rotatoire avec celui de la (*R*) ou (*S*)-4-phényloxazolidin-2-one déjà rapporté dans la littérature.

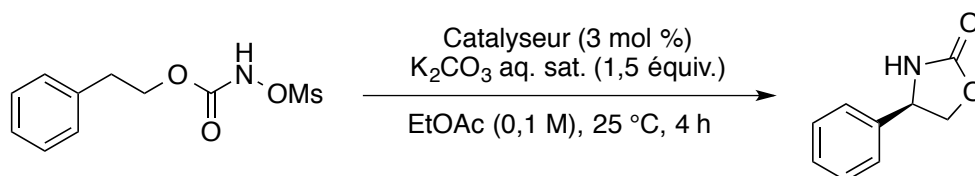
4.2.1. Optimisation du catalyseur

4.2.2.1.1 Dimères de rhodium carboxylates

La première catégorie de catalyseurs qui a été étudiée, est celle des dimères de rhodium (II) aminocarboxylates. Ces derniers peuvent être divisés en deux grandes catégories selon la nature du groupement protecteur de l'acide aminé utilisé : les catalyseurs dérivés de phtaloyle développés par le groupe de Hashimoto et ceux qui sont dérivés de naphtyle développés par le

groupe de Müller. Plusieurs dimères de rhodium de type *N*-1,8-naphtaloyl-aminocarboxylates²⁵¹ ont été étudiés et les résultats sont présentés au **Tableau 24**.

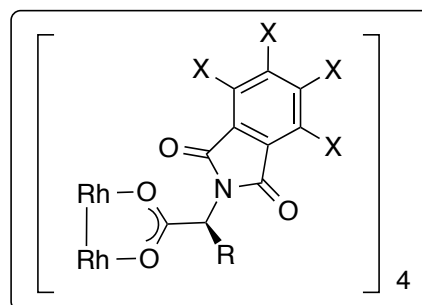
Tableau 24. Réaction d'amination intramoléculaire énantiosélective dans le lien C-H avec les dimères de rhodium dérivés de phtaloyles



Entrée	Catalyseur	ee	Rendement ^a
1	Rh ₂ [(<i>S</i>)-pta] ₄	-	traces
2	Rh₂[(<i>S</i>)-ptpa]₄	48%	27%
3	Rh ₂ [(<i>S</i>)-pttl] ₄	0%	36%
4	Rh ₂ [(<i>S</i>)-ptad] ₄	-2%	73%

5	Rh₂[(<i>S</i>)-tcpa]₄	58%	33%

^a Rendement RMN ¹H



X = H, R = Me, Rh₂[(*S*)-pta]₄, **203**
 X = H, R = Bn, Rh₂[(*S*)-ptpa]₄, **204**
 X = H, R = *t*-Bu, Rh₂[(*S*)-pttl]₄, **205**
 X = H, R = adam, Rh₂[(*S*)-ptad]₄, **206**
 X = Cl, R = Bn, Rh₂[(*S*)-tcpa]₄, **207**

L'acide aminé de départ (alanine, valine, phénylalanine, *tert*-leucine, ...) a une grande influence sur la sélectivité. Ceci signifie que la réaction est sensible au gêne stérique de la portion alkyle et il semblerait qu'une taille trop petite ou trop grande de cette dernière nuise à la sélectivité de la réaction. En effet, les meilleurs excès énantiomériques ont été obtenus lorsque la phénylalanine est utilisée. Cette différence de sélectivité pourrait aussi être attribuée à la géométrie du dimère de rhodium qui est dictée par la nature de l'acide aminé et

²⁵¹ Ces dimères de rhodium ont été synthésés par d'anciens membres du groupe Lebel ou ils étaient disponibles commercialement.

l'orientation des ligands dans l'espace (**Figure 28**). Le $\text{Rh}_2[(S)\text{-ptpa}]_4$ **204** a une symétrie C_2 « *up-up-down-down* »²⁵² alors que le $\text{Rh}_2[(S)\text{-pttl}]_4$ **205** a une symétrie C_4 « *all-up* ». ^{253,254}

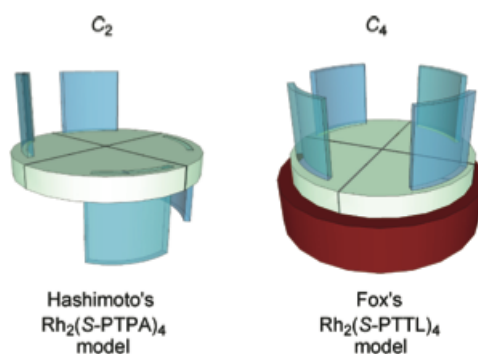


Figure 28. Orientation des ligands et symétrie des ligands $\text{Rh}_2[(S)\text{-ptpa}]_4$ et $\text{Rh}_2[(S)\text{-pttl}]_4$ ²⁵⁵

La substitution du noyau phthaloyle par des halogènes (entrée 6) augmente le caractère électrophile de l'espèce nitrène métallique réactive ce qui induit une hausse de réactivité et de sélectivité. Cette même observation a été notée par le groupe de Davies lors du développement de sa méthodologie évoquée un peu plus haut.¹⁵² Les structures de type *N*-1,8-naphtaloylaminocarboxylates²⁵¹ ont démontré une meilleure réactivité que leurs analogues *N*-phthaloyles mais de moins bonnes sélectivités (**Tableau 25**). La partie *tert*-leucine ne semble pas conférer d'énantiosélectivité (entrée 2) contrairement à l'alanine qui peut induire un modeste excès énantiomérique de 32% (entrée 1). L'étude des effets électroniques du ligand a montré, tout d'abord, que la présence d'un groupement électroattracteur tel qu'un nitro (entrée 4) a un effet néfaste sur la réactivité ainsi que la sélectivité. Ceci pourrait être attribué à la grande électrophilie de l'espèce nitrène générée, ce qui induit une dégradation rapide du

²⁵² Hashimoto, S.-i., Watanabe, N., Sato, T., Shiro, M.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5109-5112.

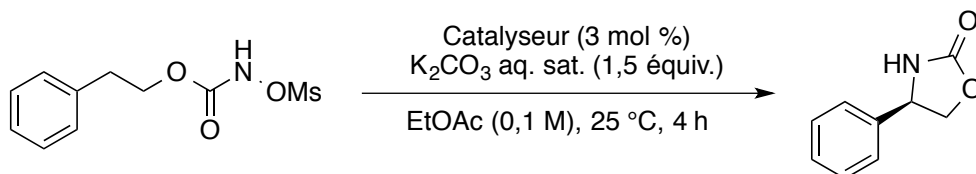
²⁵³ DeAngelis, A., Boruta, D. T., Lubin, J. B., Plampin, J. N., 3rd, Yap, G. P.; Fox, J. M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4541-4543.

²⁵⁴ Lindsay, V. N., Nicolas, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8972-8981.

²⁵⁵ Qin, C., Boyarskikh, V., Hansen, J. H., Hardcastle, K. I., Musaev, D. G.; Davies, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19198-19204.

catalyseur. Puis, la présence d'un halogène tel qu'un brome (entrée 3) sur le ligand donne un bon rendement au détriment de la sélectivité qui devient nulle.

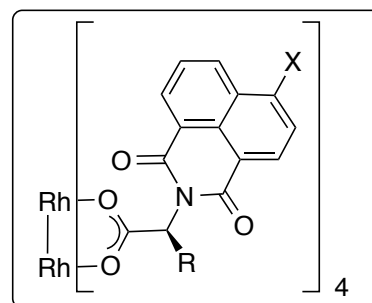
Tableau 25. Réaction d'amination intramoléculaire énantiosélective dans le lien C-H avec les dimères de rhodium dérivés de naphthaloyle



Entrée	Catalyseur	ee	Rendement ^a
1	Rh ₂ [(S)-nta] ₄	32%	66%
2	Rh ₂ [(S)-nttl] ₄	10%	75%

3	Rh ₂ [(S)-4-Br-nttl] ₄	0%	70%
4	Rh ₂ [(S)-4-NO ₂ -nttl] ₄	4%	40%

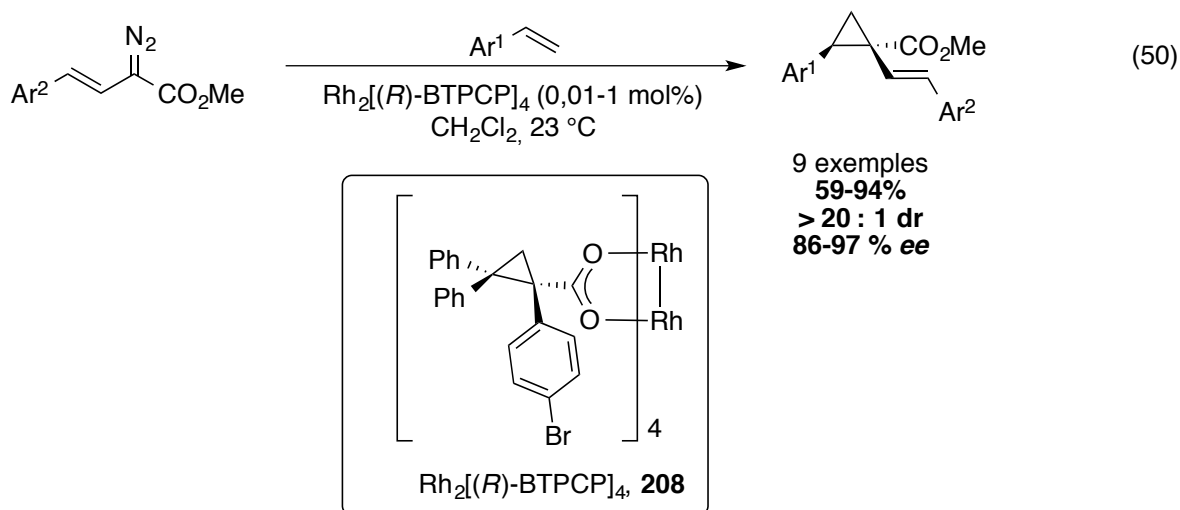
^a Rendement RMN ¹H



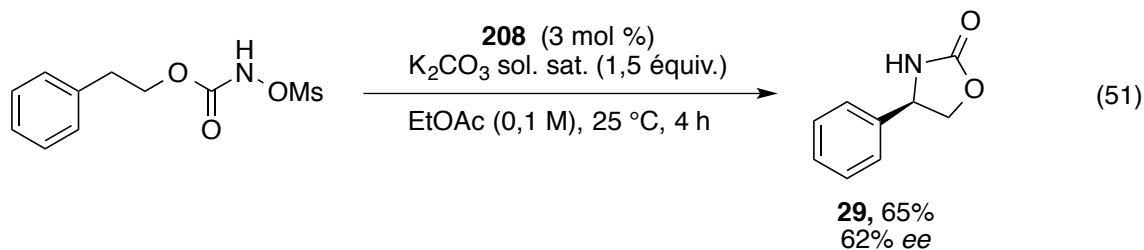
X = H, R = Me, Rh₂[(S)-nta]₄, **189**
 X = H, R = *t*-Bu, Rh₂[(S)-nttl]₄, **160**
 X = Br, R = *t*-Bu, Rh₂[(S)-4-Br-nttl]₄, **191**
 X = NO₂, R = *t*-Bu, Rh₂[(S)-4-NO₂-nttl]₄, **192**

Par la suite, notre intérêt s'est porté sur un autre dimère de rhodium (II) dérivé de 1,2,2-triarylcyclopropane, le Rh₂[(*R*)-BTPCP]₄ **208**. Ce dernier a fait ses preuves dans les réactions de cyclopropanation (**Équation 50**)^{255,256} ainsi que dans les réaction d'insertion de carbènes hautement énantiosélectives.²⁵⁶

²⁵⁶ Guptill, D. M.; Davies, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17718-17721.



La réaction d'amination intramoléculaire avec ce dimère de rhodium²⁵⁷ a été menée dans les conditions standard (**Équation 51**) et l'oxazolidin-2-one **29** a été isolée avec un bon rendement de 65% et un excès énantiomérique de 62%. Ce qui représente notre meilleur résultat à ce stade de notre étude.



4.2.2.1.2. Dimères de rhodium carboxamidates

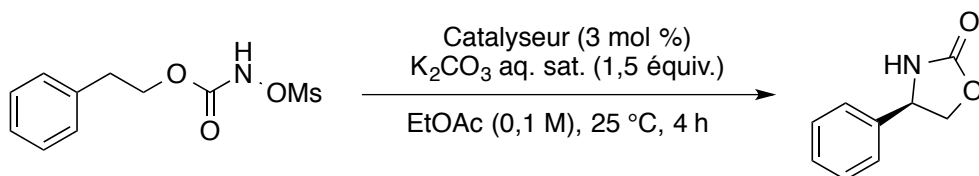
Une autre famille importante de dimère de rhodium dérivée de carboxamidates cycliques a été étudiée. Ces dimères de rhodium développés par le groupe de Doyle se distinguent par une structure rigide, ce qui les restreint à une certaine conformation contrairement aux carboxylates. Le $\text{Rh}_2[(S)\text{-MEPY}]_4$ **209** et $\text{Rh}_2[(S)\text{-MEOX}]_4$ **15** ont pu être

²⁵⁷ Ce dimère de rhodium a été préparé par Henri Piras, un ancien membre du groupe de recherche de Pr lebel.

testés (**Tableau 26**). Les rendements obtenus sont médiocres et le meilleur excès énantiomérique ne dépasse pas 22%. Il est important de noter que la présence d'un atome d'oxygène additionnel sur le complexe **15**, influence la sélectivité ainsi que la réactivité.

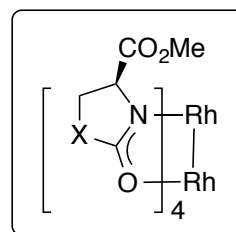
Le $\text{Rh}_2[(R)\text{-BTPCP}]_4$ semble être le catalyseur optimal pour la réaction d'amination intramoléculaire pour la suite de l'optimisation et a été retenu pour la suite de l'optimisation.

Tableau 26. Réaction d'amination intramoléculaire dans le lien C-H avec les dimères de rhodium carboxamidates



Entrée	Catalyseur	ee	Rendement ^a
1	$\text{Rh}_2[(S)\text{-MEPY}]_4$	0%	10%
2	$\text{Rh}_2[(S)\text{-MEOX}]_4$	22%	25%

^a Rendements RMN ¹H



X = CH₂, $\text{Rh}_2[(S)\text{-MEPY}]_4$, **209**
 X = O, $\text{Rh}_2[(S)\text{-MEOX}]_4$, **15**

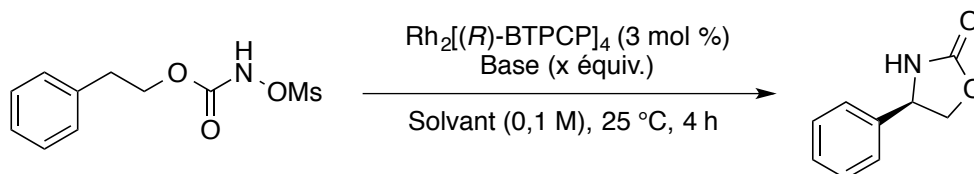
4.2.2. Optimisation du solvant et de la base

Une brève optimisation de la base a été menée et elle a montré que celle-ci n'avait pas d'influence sur la sélectivité mais seulement sur la réactivité (**Tableau 27**). Le carbonate de potassium s'est révélé optimal pour la réaction d'amination et vu sa commodité et son faible coût, on a opté pour cette base pour la suite.

Par la suite, deux solvants ont été testés. En présence de dichlorométhane et du carbonate de potassium comme base, l'oxazolidin-2-one est isolée avec un bon rendement. Toutefois l'excès énantiomérique chute drastiquement. Ceci pourrait être dû à une coordination du solvant sur les positions apicales du dimère de rhodium ce qui induirait un changement conformationnel de ce dernier. Donc, l'acétate d'éthyle a été retenu comme

solvant de réaction puisqu'il donnait les meilleurs rendements ainsi que les meilleurs excès énantiomériques.

Tableau 27. Influence du solvant et de la base sur la réactivité et la sélectivité de la réaction d'amination intramoléculaire dans le lien C-H avec le 2-phényléthyl *N*-métyloxy-carbamate **73**



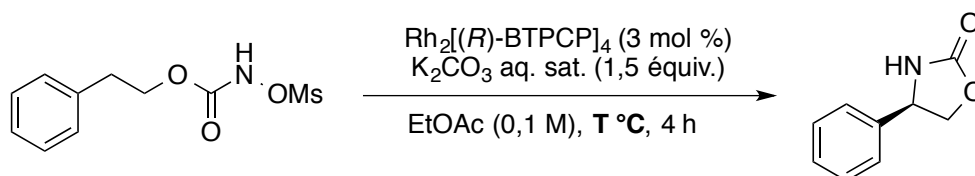
Entrée	Base	Solvant	ee	Rendement ^a
1	K ₂ CO ₃ aq. sat. (1,5 équiv.)	EtOAc	62%	65%
2	K ₂ CO ₃ aq. sat. (1,5 équiv.)	CH ₂ Cl ₂	26%	89%
3	K ₂ CO ₃ sd. (3,0 équiv.)	EtOAc	61%	48%
4 ^b	K ₂ CO ₃ sd. (3,0 équiv.)	CH ₂ Cl ₂	21%	36% ^c
5	KOAc sd. (3,0 équiv.)	EtOAc	54%	82%

^a Rendements isolés; ^b Rh₂[(*R*)-BTPCP]₄ (0,1 mol %), (0,05 M); ^c Dégradation très rapide du catalyseur

4.2.3. Étude de l'effet de la température

La température représente un élément important dans les réactions stéréosélectives. En effet, les basses températures sont généralement bénéfiques pour l'étape stéréodiscriminante afin d'obtenir de bonnes sélectivités. La réaction a donc été effectuée à des températures plus basses que celle de la pièce (**Tableau 28**). Toutefois, aucun effet bénéfique n'a été observé. Lorsque la réaction est réalisée à 0 °C, une chute de réactivité est observée. À -15 °C, la cinétique de la réaction est très ralentie et seulement des traces d'oxazolidin-2-one ont pu être observées.

Tableau 28. Influence de la température sur la réactivité et la sélectivité de la réaction d'amination intramoléculaire dans le lien C-H avec le 2-phényléthyl *N*-métyloxy-carbamate **73**



Entrée	Température	ee	Rendement ^a
1	23 °C	62%	65%
2	0 °C	60%	30%
3	-15 °C	-	8%

^a Rendements RMN ¹H

4.3. Conclusion

Au cours de ce chapitre, l'auteur de cette thèse a essayé de mettre en place une méthodologie d'amination énantiosélective intramoléculaire en utilisant les *N*-métyloxy-carbamates comme précurseurs de nitrènes. Plusieurs dimères de rhodium aminocarboxylates ont pu être testés, mais ils n'ont montré aucune sélectivité intéressante. Seul le dimère de rhodium dérivé du 1,2,2-triarylcyclopropane, $\text{Rh}_2[(R)\text{-BTPCP}]_4$ dans l'acétate d'éthyle et en présence d'une solution saturée de carbonate de potassium à température ambiante s'est révélé efficace en terme de sélectivité et de réactivité. En effet, l'oxazolidin-2-one **29** a pu être isolée avec un rendement de 65% et un excès énantiomérique de 62%. Ce résultat, comparé à celui obtenu par le groupe de Davies (82% ee), est moins bon. Cependant, il laisse place à l'amélioration en ouvrant la voie vers l'exploration de l'effet des substituants sur les groupements aryles afin de moduler les effets stériques et électroniques du dimère de rhodium.

Chapitre 5

Étude mécanistique de la réaction d'amination intramoléculaire de liaisons C-H

À travers les travaux des chapitres 2 et 3, on a pu montrer le potentiel des *N*-mésyl-oxycarbamates en tant que précurseurs de nitrènes pour la réaction d'amination intramoléculaire de liaisons C-H catalysée par les dimères de rhodium. Lors de l'optimisation des différentes réactions, plusieurs indices mécanistiques ont pu être notés. Ceci nous a aidé à mieux orienter nos travaux dans le but d'améliorer la réactivité et la sélectivité de la réaction étudiée. À la lumière de ces observations, on s'est attardé à étudier les différents aspects de la réaction d'amination intramoléculaire développée, à savoir les intermédiaires réactionnels, l'étape cinétiquement déterminante, les réactions parasites, la voie de dégradation du catalyseur ... Et ceci a été appuyé par une étude théorique, menée dans le cadre d'une étroite collaboration avec Emna Azek, une doctorante en cotutelle avec le groupe du Prof. Ernzerhof (Lebel/Ernzerhof).²⁵⁸ Les données expérimentales de cette étude mécanistique seront présentées dans ce chapitre.

5.1. Antécédents dans la littérature

Les réactions d'amination de liens C-H ont fait l'objet de plusieurs études expérimentales et théoriques. Ces études ont mené à suggérer qu'une espèce nitrène métallique était l'espèce catalytiquement active. À partir de cette espèce, deux chemins réactionnels sont possibles : l'insertion de l'espèce singulet dans un lien C-H d'une manière

²⁵⁸ Lebel, H., Azek, E. Résultats non publiés.

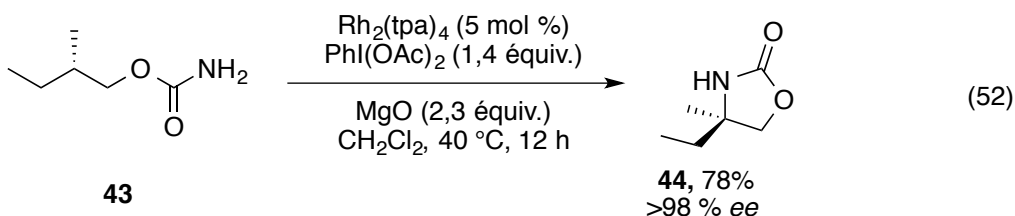
concertée, et l'abstraction radicalaire d'un hydrogène par l'espèce triplet suivie de la recombinaison des radicaux formés.

Pour les espèces nitrènes de rhodium qui nous intéressent, il a été proposé qu'une insertion concertée de la forme singulet soit la plus plausible dans ce système catalytique bien qu'elle n'ait jamais été isolée car trop réactives.

5.1.1. Étude mécanistique de la réaction d'amination avec les iminoiodinanes

La réaction d'amination la plus répandue est celle qui utilise les iminoiodinanes comme précurseurs de nitrènes et la compréhension de son mécanisme réactionnel représente une étape clé dans l'amélioration de cette méthodologie. Plusieurs chercheurs chimistes et théoriciens se sont attardés à étudier les différents aspects de cette réaction.

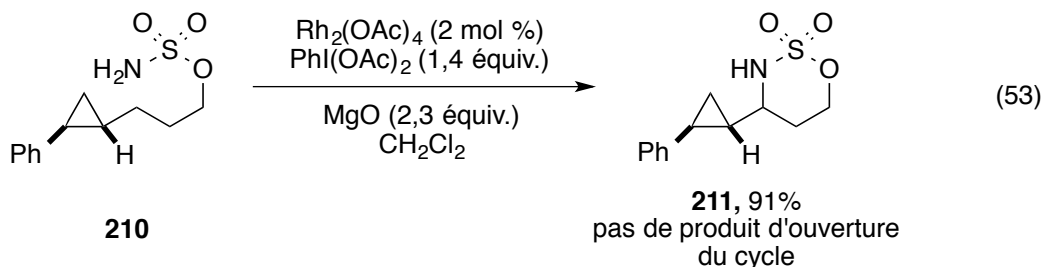
Le groupe de Du Bois a montré que la réaction avec un substrat énantiométrique, le (*S*)-méthylbutylcarbamate, avec le diacétoxyiodobenzène et le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ comme catalyseur était stéréospécifique : l'oxazolidin-2-one **44** correspondante a été isolée avec 78% de rendement sans érosion de l'excès énantiomérique (**Équation 52**).¹¹⁷ Ce résultat suggère que l'insertion de l'espèce singulet dans un lien C-H se fait de manière concertée.



Afin d'appuyer cette hypothèse, le groupe de Che a modélisé cette réaction en utilisant le tétraformate de rhodium (II), $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CH})_4$, comme catalyseur et la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) comme méthode de chimie computationnelle. Cette dernière étude lui a permis de montrer que les deux états singulet et triplet pouvaient exister dans le milieu

réactionnel mais que l'état singulet était plus stable de 1,5 kcal mol⁻¹.²⁵⁹ Lorsqu'il a calculé les énergies des différents intermédiaires et états de transition, il est arrivé à la conclusion que le mécanisme de la réaction passait par une voie concertée dans laquelle l'espèce nitrène de rhodium singulet était l'espèce catalytiquement active. En effet, l'insertion avec cette espèce est plus basse en énergie et a une différence de 5.6 kcal mol⁻¹ par rapport à la voie radicalaire.

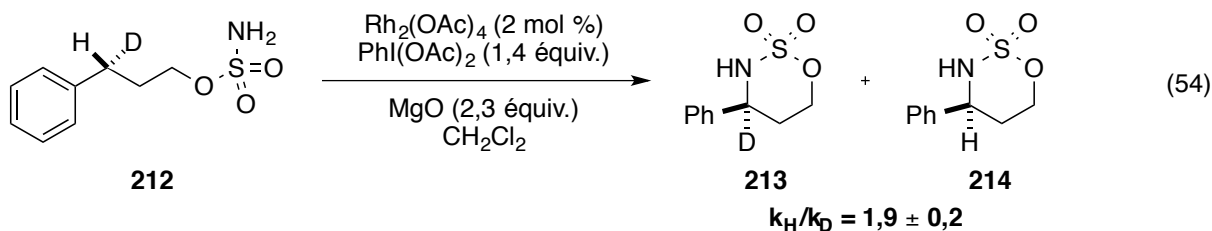
La réaction d'amination avec un substrat dérivé d'un sulfamate **210** possédant un lien C-H cyclopropanique, c'est-à-dire un substrat de type horloge radicalaire a aussi été réalisée (**Équation 53**).¹¹⁹ Si un mécanisme radicalaire a lieu, le temps de demi-vie d'une espèce radicalaire hypothétique au site d'insertion serait extrêmement court et l'ouverture du cyclopropane aurait lieu plus rapidement ($k \sim 7 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$) que la recombinaison. L'oxathiazinane **211** a été isolée avec un excellent rendement et aucune trace de sous-produits d'ouverture du cycle n'a été observée, ce qui appuie l'hypothèse d'une réaction concertée.



Une mesure de l'effet cinétique isotopique avec un sulfamate mono-deutééré **212** donne une valeur de $1,9 \pm 0,2$ (**Équation 54**). Cette donnée, comparé aux valeurs obtenues pour la réaction d'amination radicalaire catalysée par le ruthénium (généralement entre 6 et 12),²⁶⁰ appuie encore une fois l'idée d'un mécanisme concerté.

²⁵⁹ Lin, X., Zhao, C., Che, C. M., Ke, Z.; Phillips, D. L. *Chem. Asian. J.* **2007**, 2, 1101-1108.

²⁶⁰ Au, S.-M., Huang, J.-S., Yu, W.-Y., Fung, W.-H.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9120-9132.



Récemment, les groupes de Du Bois et Zare ont réussi à détecter la présence d'espèces réactives présentes dans la réaction d'amination catalysée par le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ avec différents états d'oxydation ($\text{Rh}^{\text{II}}/\text{Rh}^{\text{II}}$, $\text{Rh}^{\text{II}}/\text{Rh}^{\text{III}}$, ...).¹⁰⁶ Grâce à une expérience de masse DESI-MS (Desorption Electrospray Ionization – Mass Spectroscopy), les espèces nitrène et nitrénoïde ont pu être identifiées (**Figure 29**).

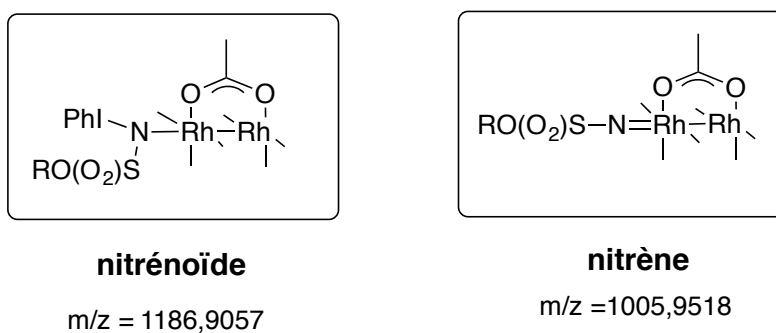
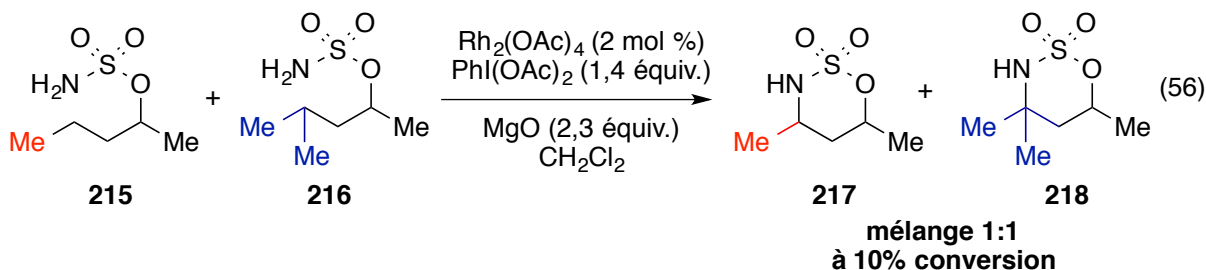


Figure 29. Espèces réactives détectées par DESI-MS

La nature électronique de l'état de transition a aussi été étudiée en menant des expériences de compétition intramoléculaire (**Équation 55**) et en traçant la courbe de Hammett. Une pente négative de faible magnitude ($\rho = -0,55$) est obtenue ce qui conforte l'hypothèse d'un état de transition concerté où il y a développement d'une charge partielle cationique (δ^+) sur le carbone visé.¹¹⁹



Une expérience de compétition entre un lien secondaire et un lien tertiaire a donné un mélange 1 : 1 des produits d'insertion **217** et **218** à 10% de conversion (**Équation 56**). Sachant que les études théoriques de Che²⁵⁹ ont montré qu'un nitrène métallique aurait tendance à s'insérer préférentiellement dans un lien tertiaire que secondaire, cette expérience montre que l'étape d'insertion dans un lien C-H n'est pas l'étape cinétiquement déterminante dans ce système catalytique puisqu'elle donne un mélange de produits.



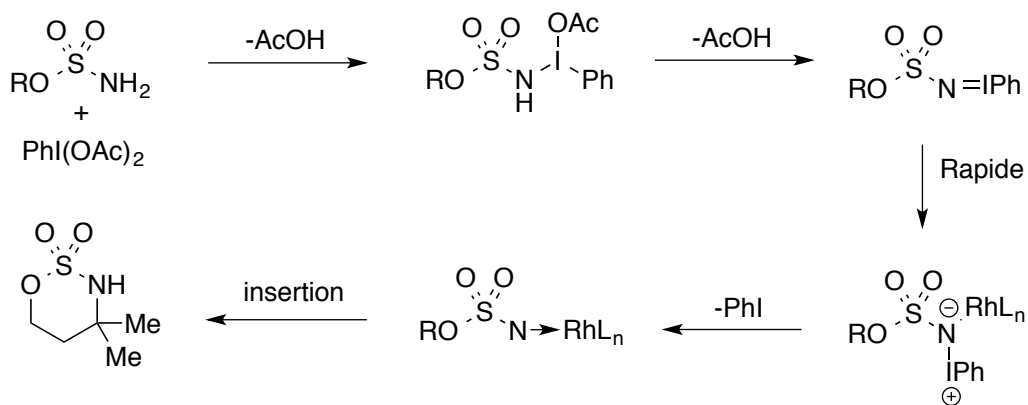
De plus, une analyse cinétique de l'ordre de la réaction par rapport au substrat, au catalyseur et à l'oxydant appuie l'hypothèse avancée. En effet, la vitesse de la réaction est indépendante du catalyseur donc l'étape cinétiquement déterminante serait la formation de l'iminoiodinane.¹¹⁹

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

Basé sur les études théoriques et expérimentales faites sur son système catalytique, le groupe de Du Bois a proposé un mécanisme réactionnel (**Schéma 56**). Tout d'abord, une

oxydation réversible du sulfamate/carbamate en présence du diacétoxyiodobenzène permet la génération de l'espèce iminoiodinane. Ensuite, celle-ci se complexe au dimère de rhodium et suite au départ d'un équivalent d'iodobenzène, le nitrène métallique est formé. Cette espèce réactive va s'insérer dans le lien C-H et générer le produit d'insertion. Quant à l'étape cinétiquement déterminante, elle ne fait pas intervenir le dimère de rhodium et elle serait reliée à la formation de l'iminoiodinane.

Schéma 56. Mécanisme proposé pour la réaction d'amination avec les iminoiodinanes comme précurseurs de nitrène.¹¹⁷

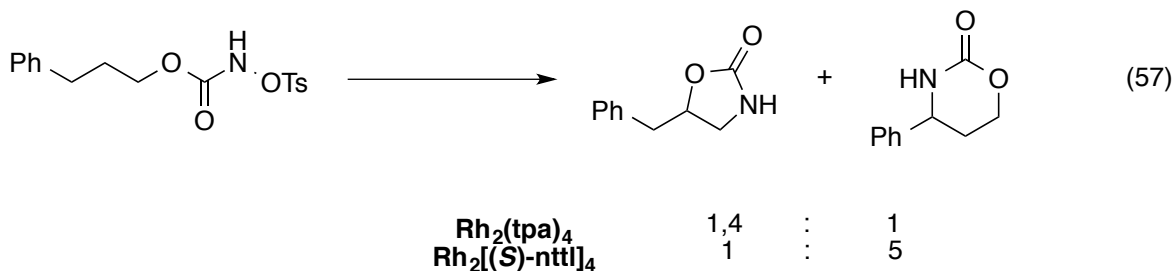


5.1.2. Étude mécanistique de la réaction d'amination avec les *N*-tosyloxycarbamates

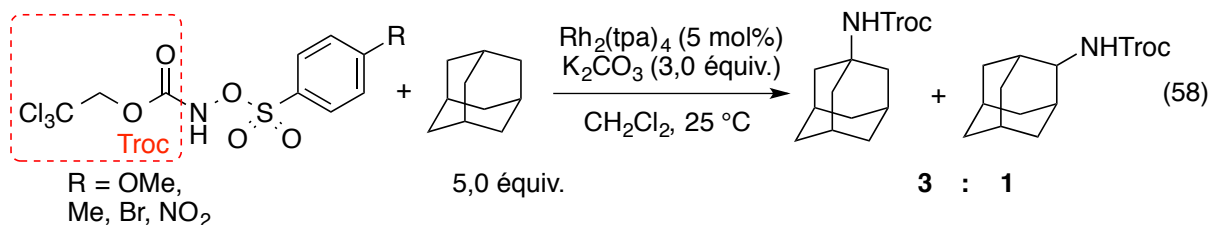
Comme on l'avait mentionné auparavant, le groupe Lebel a développé une méthodologie d'amination de liaison C-H efficace en utilisant les *N*-tosyloxycarbamates comme précurseurs de nitrènes. Afin de mieux comprendre le système développé, Kim Huard a entrepris une série d'expériences.

Les premières expériences contrôlées ont montré que le catalyseur ainsi que la base sont nécessaires pour la réaction d'amination de liens C-H et qu'une espèce métallique pourrait être postulée comme espèce active dans ce système. Étant donné que cette dernière n'a pas pu être observée ou isolée, une expérience de régiosélectivité a été menée et elle a montré que le ratio

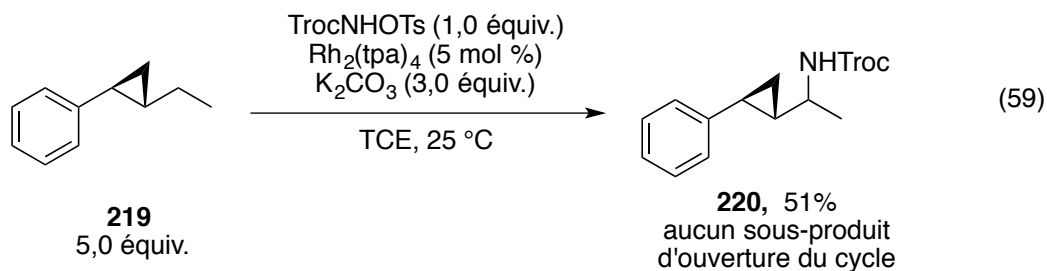
des produits (cycle à cinq vs cycle à six) dépend de l'encombrement stérique autour des ligands. Ceci suggère que le dimère de rhodium est présent lors de l'étape d'insertion et par conséquent, l'espèce nitrene ou nitrenoïde métallique pourraient être les espèces actives (**Équation 57**).



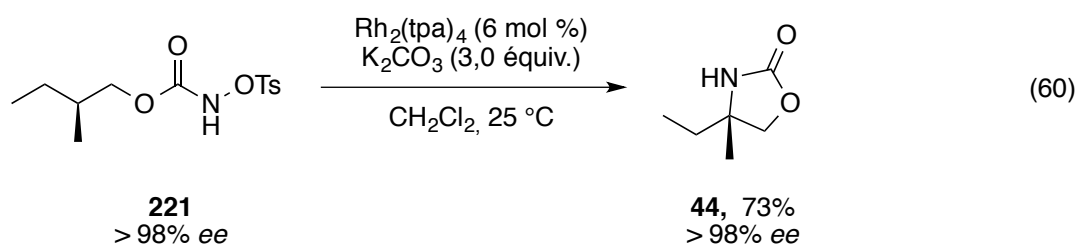
Afin de trancher entre ces deux espèces proposées, une série de réactions d'amination intermoléculaire avec l'adamantane comme substrat et différents *N*-sulfonyloxycarbamates a été réalisée par Kim Huard.¹⁶⁵ Quelle que soit la nature du groupement partant, la chimiosélectivité de la réaction reste inchangée (C-H tertiaire vs C-H secondaire) (**Équation 58**). Ainsi, le groupement partant n'a aucune influence lors de l'étape d'insertion dans le lien C-H ce qui exclue le fait qu'une espèce de type nitrenoïde soit impliquée.



Par la suite, dans le but de distinguer entre les deux chemins réactionnels possibles pour une espèce nitrene métallique (voie radicalaire ou concertée), une réaction d'amination intermoléculaire a été réalisée avec un substrat agissant comme une horloge radicalaire **219** (**Équation 59**). Le produit d'insertion **220** a été isolé avec un rendement de 51% et aucun sous-produit d'ouverture de cycle n'a été observé.¹⁶⁵



Une réaction d'insertion dans un centre tertiaire énantipur donne l'oxazolidin-2-one **44** correspondante sans aucune racémisation du centre énantioenrichi (**Équation 60**).¹⁴²



Ces résultats supportent l'idée qu'une espèce nitrene métallique singulet soit l'espèce active dans la réaction d'amination avec les *N*-tosyloxycarbamates.

Une analyse de Hammett similaire à celle de Du Bois a été réalisée afin d'étudier la nature électronique de l'état de transition lors de l'étape d'insertion (**Figure 30**). Une réaction de compétition intermoléculaire avec l'éthylbenzène et ses dérivés substitués en position *para* par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs a donc été menée en présence du *N*-tosyloxycarbamate (**Équation 61**). Une excellente linéarité par la corrélation des valeurs avec δ^+ est observée. Une pente négative de faible magnitude ($\rho = -0,47$) est obtenue indiquant la présence d'une charge cationique partielle développée au site d'insertion à l'état de transition qui serait concerté et asynchrone.¹⁶⁵

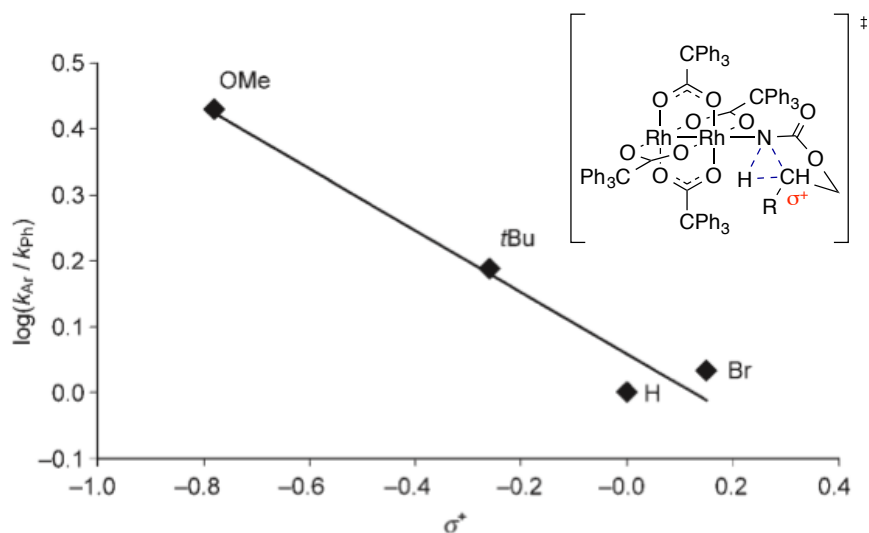
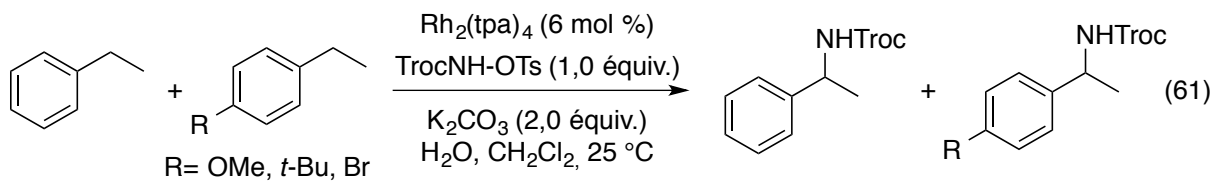
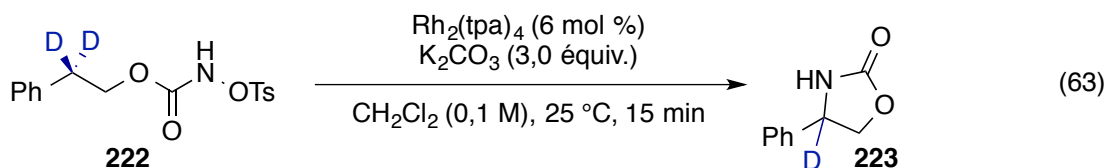
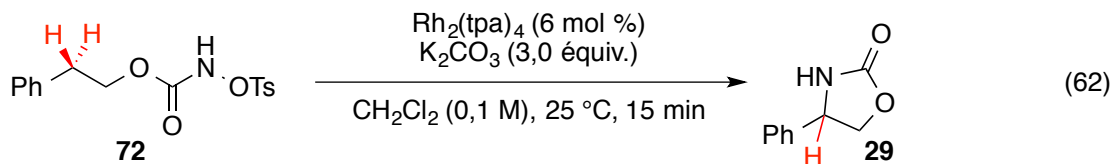


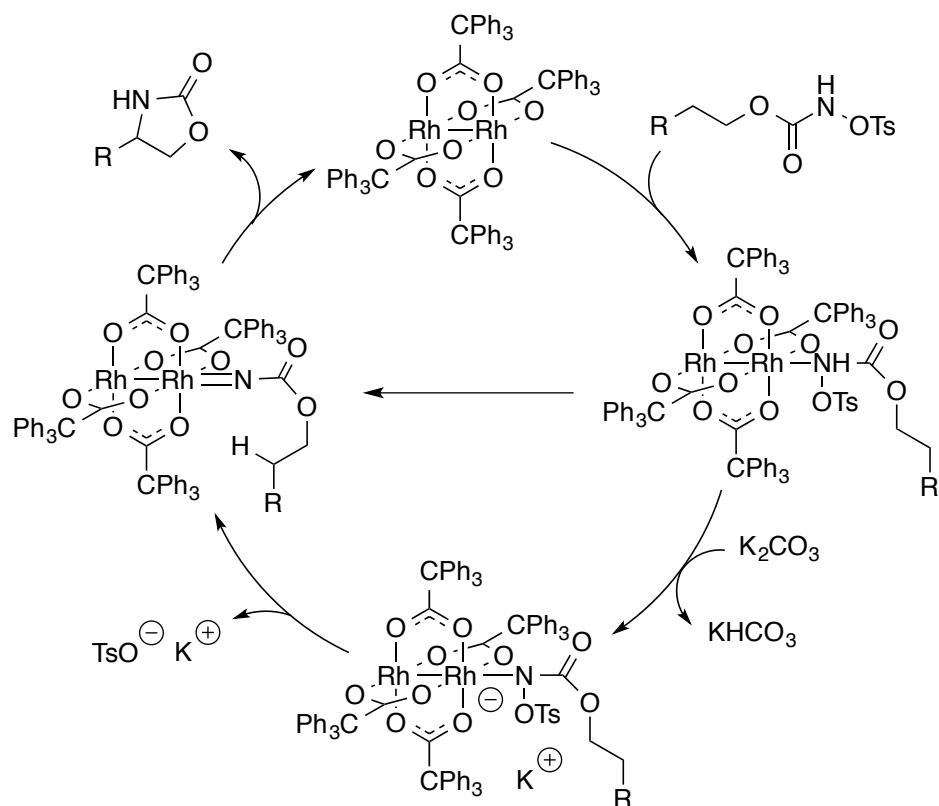
Figure 30. Courbe de Hammett pour la réaction d'amination intermoléculaire avec les *N*-tosyloxycarbamates et état de transition¹⁶⁵

Deux réactions d'amination intramoléculaire ont été menées en parallèles avec le substrat **72** et son équivalent deutéré en position benzylique **222** (Équations **62** et **63**). Après 15 minutes, les deux réactions sont arrêtées et les oxazolidin-2-ones sont isolées avec sensiblement les mêmes rendements (~ 45%). Un effet isotopique nul est alors observé (aucune différence de réactivité entre un lien C-H et C-D) ce qui a conduit Kim Huard à conclure que l'insertion dans le lien C-H n'était pas l'étape cinétiquement déterminante de la réaction intramoléculaire.¹⁶⁵



Grâce à toutes ces expériences, Kim Huard a proposé un premier cycle catalytique pour la réaction d'amination avec les *N*-tosyloxycarbamates comme précurseurs de nitrènes (**Schéma 57**). Il commence par l'activation du produit de départ par le dimère de rhodium. Cet intermédiaire se fait ensuite déprotoner par la base et forme un nitrénoïde métallique qui libère le tosylate et forme une espèce nitrène métallique active. Une insertion concertée et asynchrone de l'espèce nitrène singulet a lieu pour donner le produit d'insertion correspondant. Finalement, il y a dissociation de ce dernier et régénération du catalyseur. Bien que l'étude cinétique ne soit pas complète, il a été conclu que l'étape la plus lente dans ce processus catalytique serait la formation de l'espèce nitrène métallique.^{165,141} D'autres expériences détaillées sont nécessaires afin d'identifier avec certitude les intermédiaires réactionnels ainsi que l'étape cinétiquement déterminante.

Schéma 57. Premier mécanisme proposé par Kim Huard pour la réaction d'amination intramoléculaire à partir de *N*-tosyloxycarbamates catalysée par des dimères de rhodium



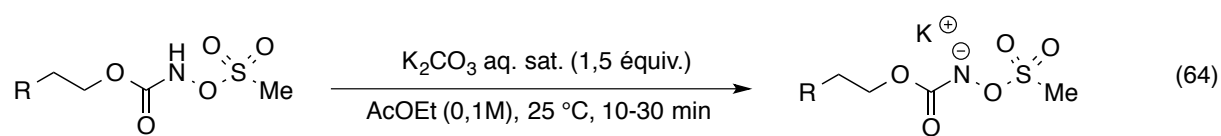
5.2. Étude mécanistique de la réaction d'amination avec les substrats *N*-métyloxycarbamates

5.2.1. Étude des intermédiaires réactionnels

5.2.1.1. Formation de l'espèce nitrénoïde

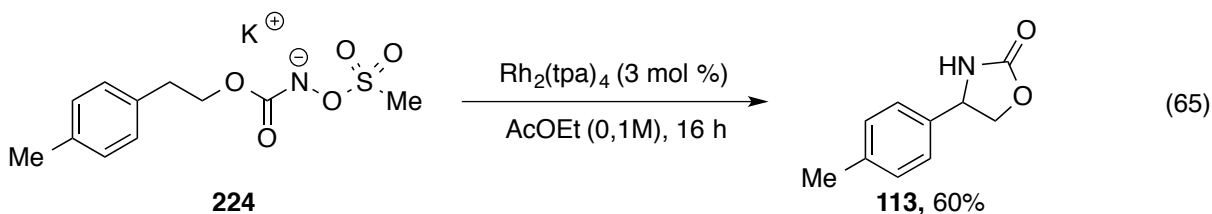
Basé sur ses réactions de contrôles et le mécanisme proposé, Kim Huard a postulé que la coordination du *N*-tosyloxycarbamate sur le dimère de rhodium est une étape nécessaire à la déprotonation de celui-ci. Grâce à cette activation, le carbonate de potassium serait capable de déprotoner le produit de départ et générer l'espèce nitrénoïde. Toutefois, l'auteur de cette thèse a noté que le milieu réactionnel devient hétérogène dès que la solution aqueuse saturée

de K_2CO_3 est ajoutée au mélange de *N*-méthyloxycarbamate dans l'AcOEt et qu'on observe la formation d'un solide blanc (**Équation 64**). Or le mélange d'une solution aqueuse saturée de K_2CO_3 dans l'AcOEt ne conduit pas à la formation d'un tel solide, c'est plutôt une solution homogène. Le solide blanc a été isolé par filtration et séché sous pression réduite. Malheureusement, nous n'avons pu obtenir une analyse élémentaire qui était parfaitement en accord avec la structure du sel de *N*-méthyloxycarbamate (contamination possible avec des sels inorganiques et l'acide conjugué), mais il était évident que ce sel ne pourrait être uniquement composé de carbonate de potassium.



sel insoluble dans AcOEt

De plus lorsque le sel isolé a été mis en suspension dans l'AcOEt en présence d'une quantité catalytique de $Rh_2(tpa)_4$, l'oxazolidin-2-one **113** a été isolée avec un rendement de 60% (**Équation 65**).

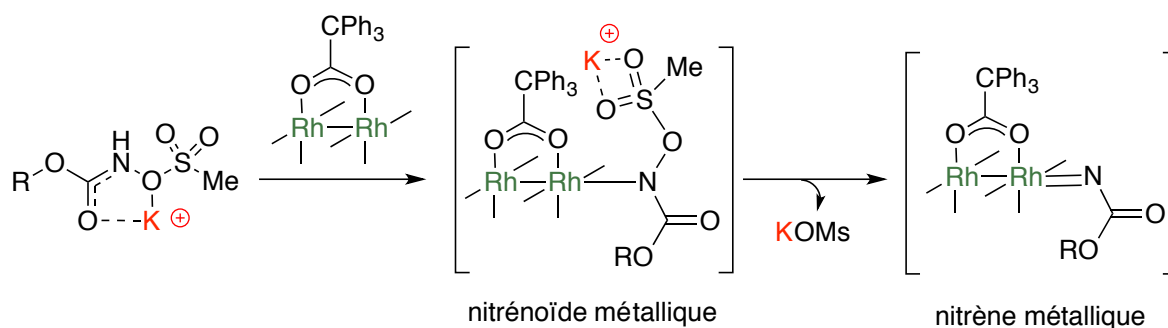


Ce résultat suggère que le sel isolé est bien le sel de potassium du *N*-métyloxy-carbamate **224**, et que le catalyseur de rhodium n'est pas nécessaire pour que la déprotonation puisse avoir lieu. On ne peut exclure expérimentalement que le sel est un mélange de K_2CO_3 et du *N*-métyloxy-carbamate **94**, toutefois la formation du sel de potassium du *N*-métyloxy-carbamate **224** sans catalyseur a été confirmée par l'étude théorique menée par Emna Azek²⁵⁸ sur l'étape de déprotonation.

5.2.1.2. Effet du contre anion

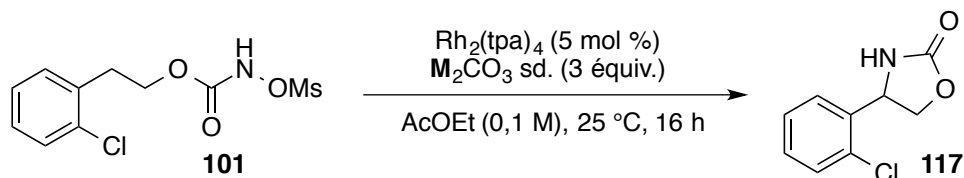
En considérant le fait que l'anion du *N*-métyloxy-carbamate soit formé dans le milieu, il faudrait tenir compte de la nature du cation associé. Celui-ci jouerait, tout d'abord, un rôle important dans la solubilité des espèces anioniques et nitrénoïdes métalliques dans le milieu réactionnel en formant un chélate avec les hétéroatomes de la fonction carbamate. Et plus important encore, selon les calculs DFT effectués par Emna Azek,²⁵⁸ il assisterait le départ du groupement sulfonyle lors de la formation de l'espèce nitrène métallique correspondante (**Schéma 58**).

Schéma 58. Assistance du contre anion dans la formation des différentes espèces dans la réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H



Son influence a déjà été mise en évidence lors de l'optimisation des conditions réactionnelles avec les *N*-métyloxy-carbamates dérivés d'alcools primaires (**Tableau 29**).

Tableau 29. Influence du cation dans la réaction d'amination intramoléculaire dans le lien C-H



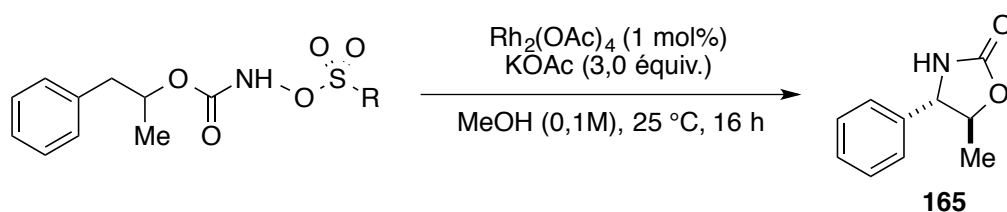
Entrée	Métal	Rayon atomique (Å)	Rendement
1	Li	1,52	traces
2	Na	1,86	40%
3	K	2,27	37%
4	Cs	2,65	25%

Bien que la force des bases soit la même, on note que les bases de sodium et de potassium sont les plus efficaces. Les bases de lithium donnent seulement des traces d'oxazolidin-2-ones alors que les bases de césium induisent la dégradation du catalyseur. Il semble que si le cation soit trop petit ou trop gros, la coordination n'est pas efficace pour mener à la formation du nitrène métallique.

5.2.1.3. Détermination de l'espèce catalytiquement active

Une fois le sel de *N*-mésyloxycarbamate formé, il doit réagir avec le catalyseur, pour former une espèce nitrénoïde métallique, qui après départ du groupement mésylate donne le nitrène métallique. Afin de déterminer laquelle de ses espèces réagit avec la liaison C-H, une étude sur l'influence du groupement sulfonyle du *N*-sulfonyloxycarbamates sur la sélectivité de la réaction d'amination intramoléculaire a été réalisée (**Tableau 30**).

Tableau 30. Influence de la nature du groupement sulfonyle dans la réaction d'amination intramoléculaire dans le lien C-H

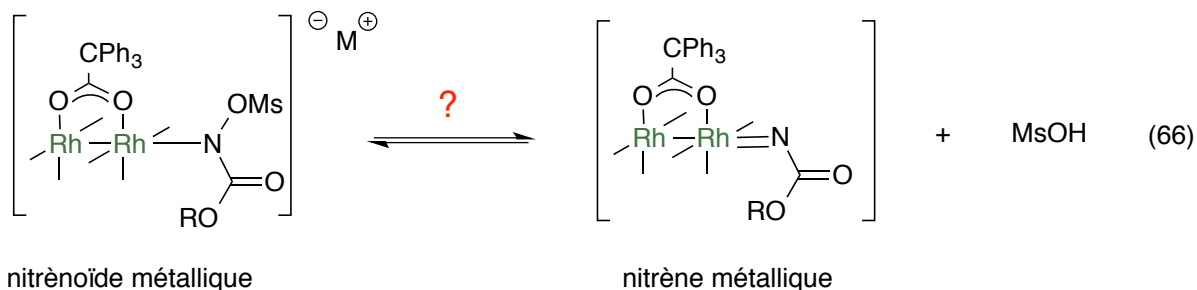


Entrée	R	dr brut
1	Me, 150	88:12
2	4-Me-Ph, 225	89:11
3	4-NO ₂ -Ph, 226	89:11
4	4-OMe-Ph, 227	87:13
5	<i>i</i> -Pr, 228	89:11

Cette étude montre que la nature du groupement partant n'a aucun effet sur la diastéréosélectivité, ce qui suggère qu'il n'est pas présent lors de l'étape stéréodéterminante. Par conséquent, l'espèce nitrène serait l'espèce catalytiquement active dans la réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H. Ce résultat vient appuyer l'hypothèse postulée par Kim huard et s'aligne avec les résultats obtenus par Johan Bartholoméüs¹⁸⁴ pour la réaction d'amination intermoléculaire de liens C-H benzyliques et propargyliques.

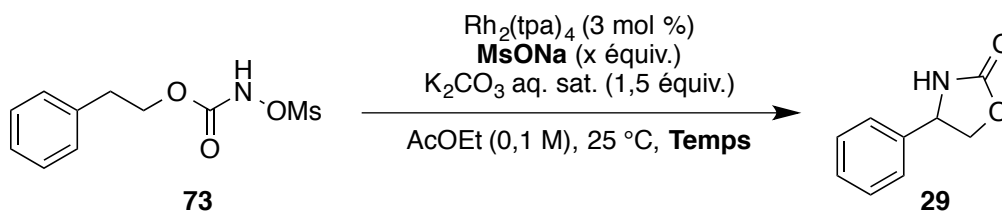
5.2.1.4. Réversibilité nitrénoïde métallique/ nitrène métallique

Par la suite, on s'est demandé si la formation de l'espèce nitrène métallique à partir du nitrénoïde était un processus irréversible. Il y aurait peut-être un équilibre entre les deux espèces en solution (**Équation 66**), ce qui pourrait expliquer les faibles réactivités avec certains substrats.



Une expérience avec le 2-phényléthyl *N*-mésyloxy-carbamate **73** a été menée dans les conditions réactionnelles optimisées en présence de 5 et 10 équivalents du mésylate de sodium comme additif. Les réactions ont été arrêtées à des temps différents et les rendements isolés sont rapportés dans le **Tableau 31**. En analysant les résultats obtenus, on note aucune variation significative dans la réactivité, ce qui suggère que l'étape de formation du nitréne métallique serait une étape irréversible et qu'une fois le nitréne de rhodium formé, il peut soit faire l'insertion dans un lien C-H ou se dégrader pour donner les sous produits de la réaction.

Tableau 31. Influence du mésylate de sodium sur la réaction d'amination intramoléculaire dans le lien C-H

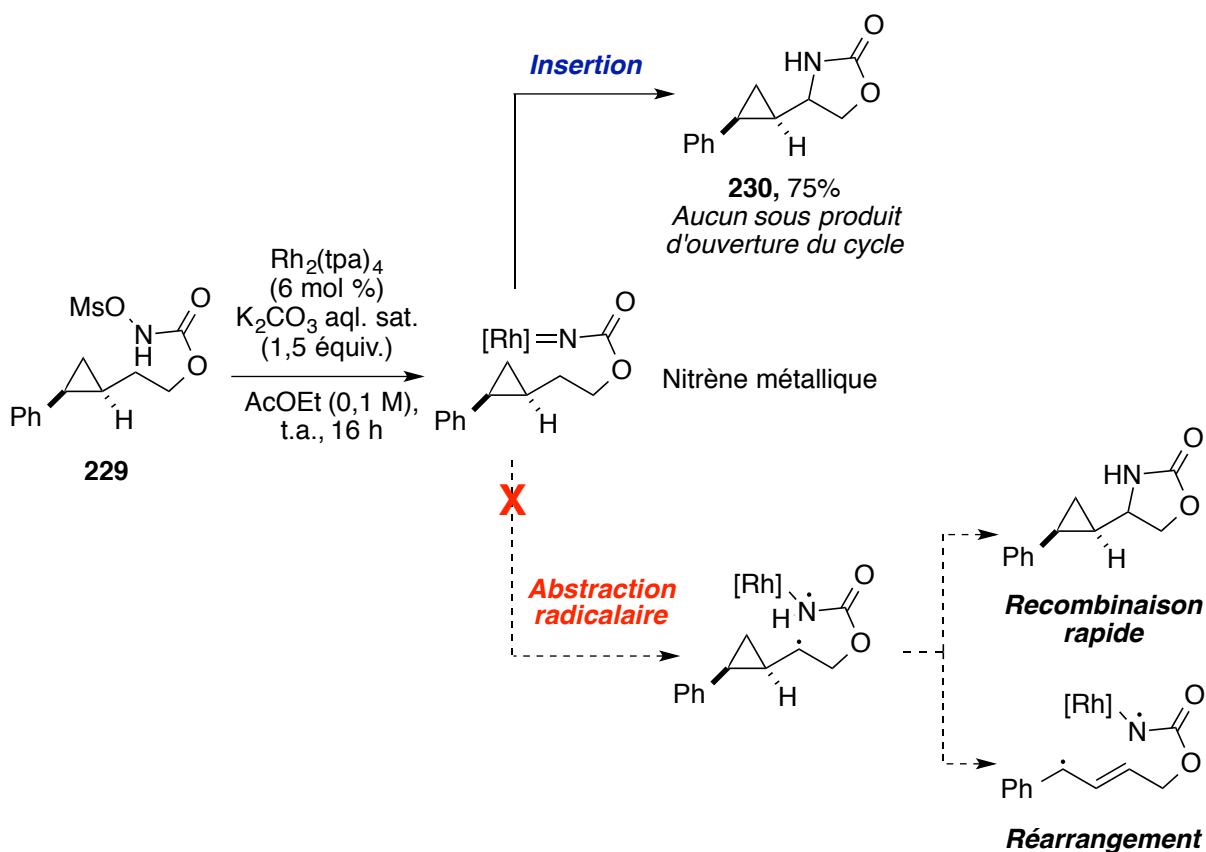


Entrée	MsONa	Temps	Rendement
1	-	5 min	16%
2	5 equiv.	5 min	16%
3	10 equiv.	5 min	18%
4	-	15 min	38%
5	5 equiv.	15 min	40%
6	10 equiv.	15 min	39%

5.2.1.5. Horloge radicalaire

Ayant déterminé que l'espèce nitrène de rhodium est l'espèce active dans la réaction d'amination intramoléculaire développée, on s'est attardé à synthétiser un *N*-métyloxy-carbamate qui peut jouer le rôle d'une horloge radicalaire. Ce substrat nous aiderait à distinguer entre les deux chemins réactionnels possibles, soit l'insertion dans un lien C-H concertée ou l'abstraction radicalaire suivie d'une recombinaison (**Schéma 59**).

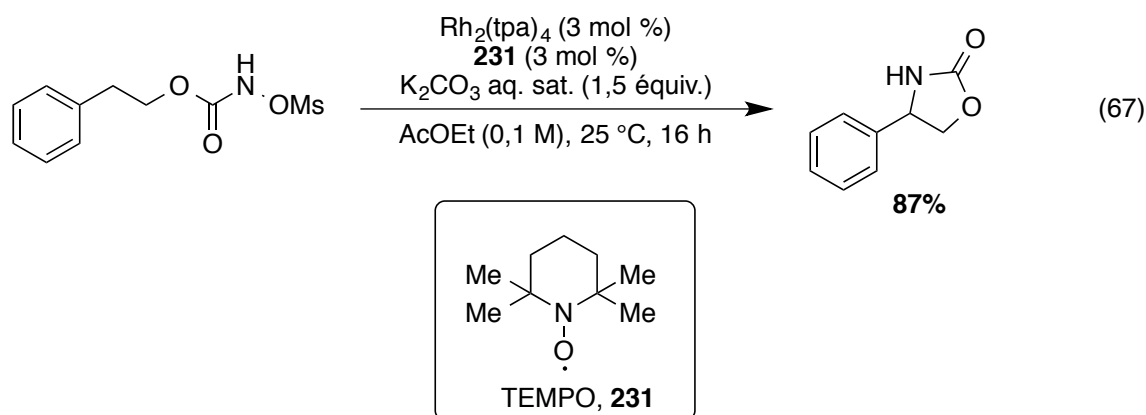
Schéma 59. Les chemins réactionnels possibles pour l'amination d'un substrat "horloge radicalaire"



Un bon rendement de 75% a été isolé et aucune trace de sous-produit issue de l'ouverture de cycle n'a été observée. Ce résultat suggère qu'un nitrène métallique singulet est l'intermédiaire réactif. Cette hypothèse est d'ailleurs supportée par la stéréospécificité observée

dans la réaction avec un substrat chiral énantiopur, pour laquelle, on n'observe aucune érosion de l'excès énantiomérique.¹⁶⁶

De plus, lorsque des réactions d'insertion ont été menées en présence d'inhibiteurs de radicaux tels que le hydroxytoluène butylé (BHT) ou le (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl (TEMPO), aucune perturbation n'a pu être notée et l'oxazolidin-2-one est isolée avec un bon rendement (**Équation 67**). Ce type de réactif a été utilisé par le groupe de Zhang pour piéger un intermédiaire radicalaire dans une réaction d'amination intramoléculaire catalysée une porphyrine de cobalt (II) à partir de d'azotures de sulfamoyle.²⁶¹ Ainsi, une espèce nitrène de rhodium serait l'espèce active et elle agirait d'une manière concertée via l'état singulet.



5.2.2. Étude cinétique

Une étude cinétique de la réaction d'amination intramoléculaire avec les *N*-mésyloxycarbamates a été réalisée dans le but de vérifier si l'étape cinétiquement déterminante est l'étape d'insertion dans le lien C-H ou bien la formation de l'espèce nitrène métallique dans les nouvelles conditions réactionnelles. Une première étude de l'effet cinétique isotopique a été conduite avec le *N*-mésyloxycarbamate **73** et son équivalent deutéré en position benzylique **232** (**Équations 68 et 69**). Les réactions ont été menées parallèlement dans les mêmes

²⁶¹ Lu, H., Hu, Y., Jiang, H., Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5158-5161.

conditions réactionnelles et elles ont été arrêtées en même temps.²⁶² Dans le but de s'affranchir des erreurs expérimentales, toutes les réactions ont été conduites trois fois et les points expérimentaux représentés sur la **Figure 31** sont une moyenne des rendements obtenus pour chaque réaction.

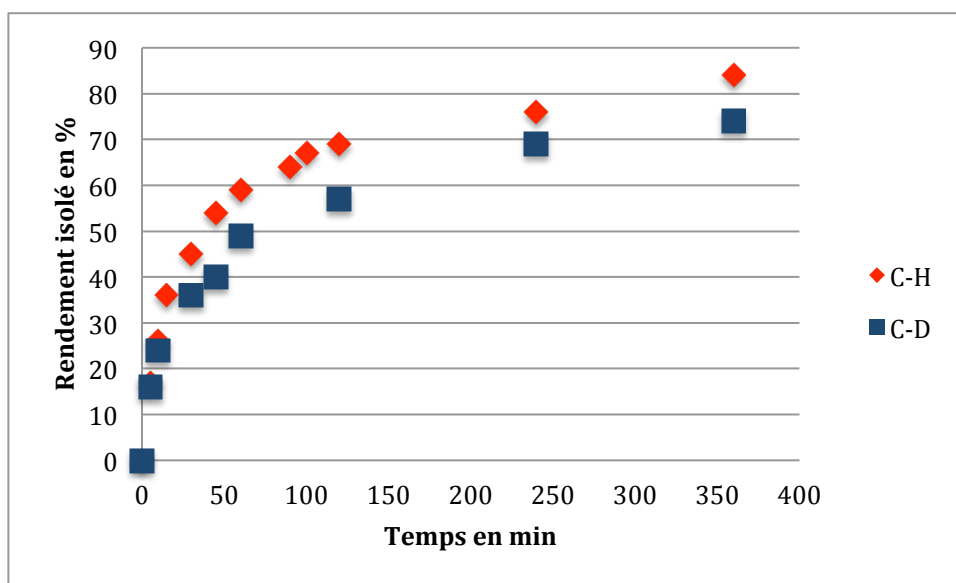
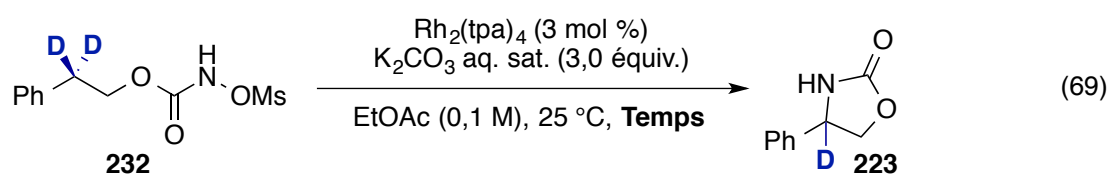
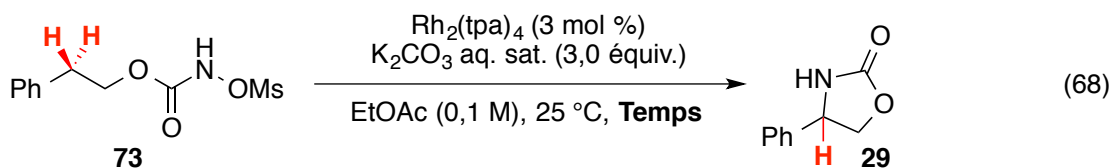


Figure 31. Courbes cinétiques du substrat *N*-mésyloxy-carbamate **73** et son équivalent deutéré- d^2

²⁶² Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 3066-3072.

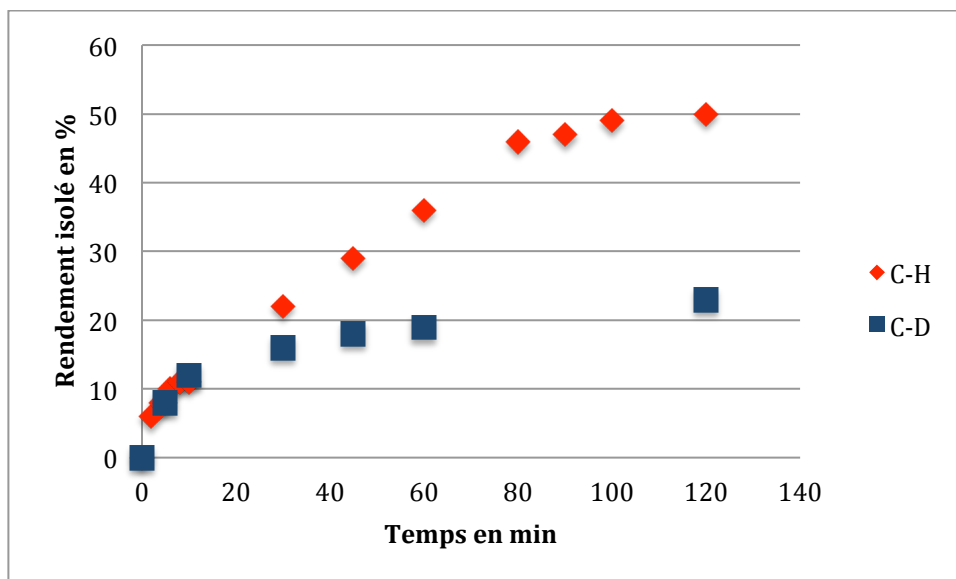


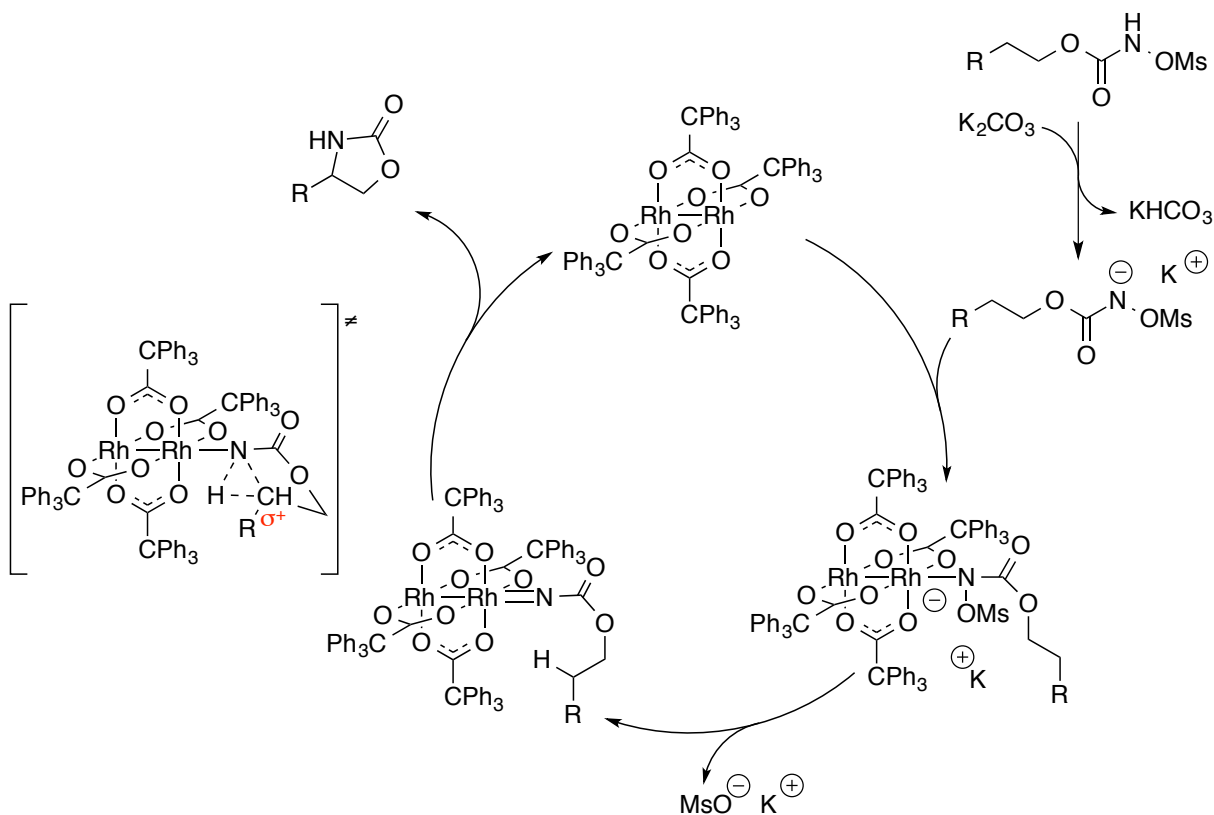
Figure 32. Courbes cinétiques du substrat *N*-mésyloxycarbamate **104** et son équivalent deutéré- d^1

Une valeur de KIE de $2,31 \pm 0,1$ a été mesurée (**Figure 32**). Cette valeur est un peu plus importante que celle obtenue pour la réaction d'insertion en position benzylique. Cette différence pourrait être associée à la nature du lien C-H visé. En effet, un lien aliphatique secondaire est plus difficile à oxyder et par conséquent, l'étape d'insertion serait plus haute en énergie que celle d'un lien benzylique activé. La mesure de l'effet cinétique isotopique pour la réaction d'amination intramoléculaire avec les *N*-mésyloxycarbamates mène à la conclusion que l'étape cinétiquement déterminante est l'étape d'insertion dans le lien C-H quelle que soit sa nature. De plus, cette étude nous donne une preuve supplémentaire pour l'état de transition concerté. Afin d'appuyer ses résultats expérimentaux, Emna azek²⁵⁸ a modélisé les deux réactions d'amination intramoléculaire dans les liens benzyliques et aliphatiques et elle a montré qu'effectivement l'étape la plus lente est l'étape d'insertion et que la force motrice de ce système catalytique est la formation du lien C-N.

5.3. Mécanisme réactionnel

L'analyse complète de ces résultats nous a permis de postuler un nouveau mécanisme réactionnel pour la réaction d'amination intramoléculaire (**Schéma 60**). Il a d'abord été observé que la déprotonation du *N*-métyloxy-carbamate par la base peut avoir lieu sans l'intervention du dimère de rhodium. Une coordination de l'anion formé suivi du départ du groupement sulfonyle donne l'espèce nitrène métallique. Une insertion concertée du nitrène singulet dans le lien C-H γ au carbamate permet la formation de l'oxazolidin-2-one. Cette étape représente l'étape cinétiquement déterminante du cycle catalytique et elle s'effectue selon un état de transition asynchrone à trois centres. Pour finir, le produit d'insertion libère le site de coordination sur le dimère de rhodium et un nouveau cycle catalytique redémarre. Comme il a été mentionné tout le long de ce chapitre, le profil énergétique complet de la réaction avec le 2-phényléthyl *N*-métyloxy-carbamate a été calculé par Emna Azek²⁵⁸ et montre que la force motrice de ce profil est la formation du lien C-N.

Schéma 60. Mécanisme réactionnel proposé pour la réaction d'amination intramoléculaire avec les *N*-métyloxy-carbamates comme précurseurs de nitrènes.



5.4. Étude des réactions secondaires

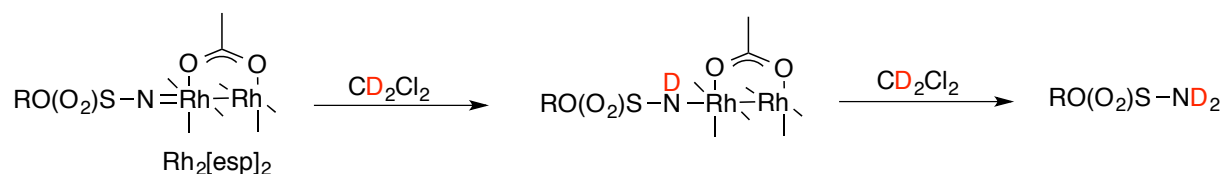
Une fois le mécanisme réactionnel élucidé, on s'est intéressé aux produits secondaires formés lors de la réaction d'amination intramoléculaire.

5.4.1. Formation de sous-produits

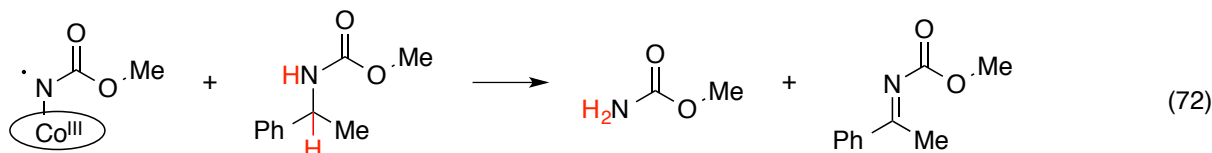
L'une des réactions secondaires connue de la littérature est la formation du carbamate primaire. Plusieurs chercheurs estiment que ce sous-produit provient de l'abstraction radicalaire d'hydrogène d'un nitrene métallique triplet. Toutefois, la source d'hydrogène peut différer d'un système catalytique à un autre. En effet, le groupe de Du Bois a postulé que la

source d'hydrogène était le solvant de la réaction : une réaction d'amination catalysée par le rhodium menée dans le dichlorométhane deutéré (CD_2Cl_2) a montré l'incorporation du deutérium sur le sulfamate primaire (**Schéma 61**).¹⁰⁶

Schéma 61. Postulat de Du Bois pour la formation du carbamate primaire



Par ailleurs, le groupe de Zhang a conduit une étude théorique computationnelle sur la réaction d'amination intermoléculaire catalysée par le cobalt et il a démontré que l'abstraction radicalaire d'hydrogène se faisait sur le produit d'insertion final (**Équation 72**).²⁶⁴

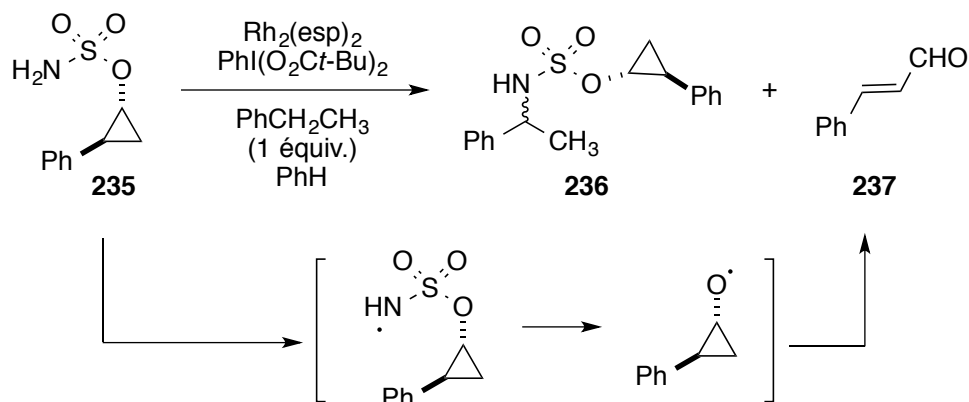


Un des autres sous-produits de la réaction d'amination est la cétone. Cette réaction d'amination non productive de liens C-H a été souvent rencontrée lors du développement de méthodologies d'amination et à quelques occasions lors de synthèse de produits complexes (Chapitre 1 section 1.4).^{161,164} Il a été noté que ce sous-produit est de plus en plus important si l'espèce nitrene métallique n'est pas rapidement interceptée par le substrat. Pour les intermédiaires d'iminoiodinanes, la suroxydation du produit d'insertion par les dérivés d'iodobenzène a été exclue mais une expérience de contrôle avec un dérivé de cyclopropyl-sulfamate **235** leur a donné des indices sur la voie de dégradation de ce précurseur de nitrene. Il passerait par la formation d'un radical sulfamoyle pour donner le cinnamaldehyde (**Schéma**

²⁶⁴ Lyaskovskyy, V., Suarez, A. I., Lu, H., Jiang, H., Zhang, X. P.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12264-12273.

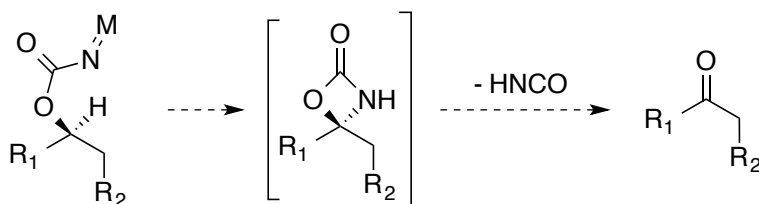
62) ce qui expliquerait pourquoi il ne pouvait pas recycler le sulfamates de départ à la fin de la réaction.²⁶⁵

Schéma 62. Mécanisme proposé pour la formation de carbonyle dans les réactions d'amination avec les sulfamates²⁶⁵



Cependant, il a été généralement accepté que cette réaction secondaire dans les réaction d'amination de liens C-H intramoléculaire pouvait être issue d'une insertion intramoléculaire de l'espèce nitrène métallique dans le lien C-H en α de la fonction carbamate ou sulfamate pour donner un cycle à 4 chaînons assez tendu, qui après extrusion d'acide isocyanique, donnerait la cétone correspondante (**Schéma 63**).

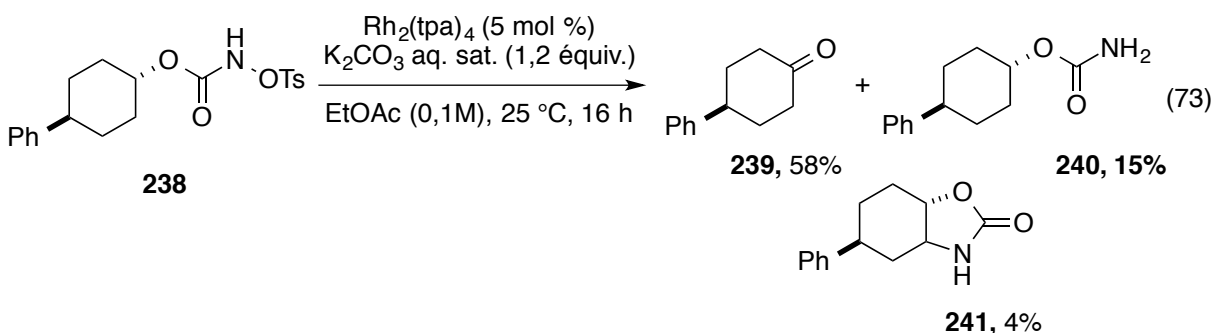
Schéma 63. Mécanisme proposé pour la formation de la cétone à partir d'un carbamate dérivé d'alcool secondaire



Dans le cas des *N*-sulfonyloxycarbamates, et en particulier le 4-phénylcyclohexyl *N*-tosyloxycarbamate **238**,²⁶⁶ les produits majoritaires issus de la réaction d'amination

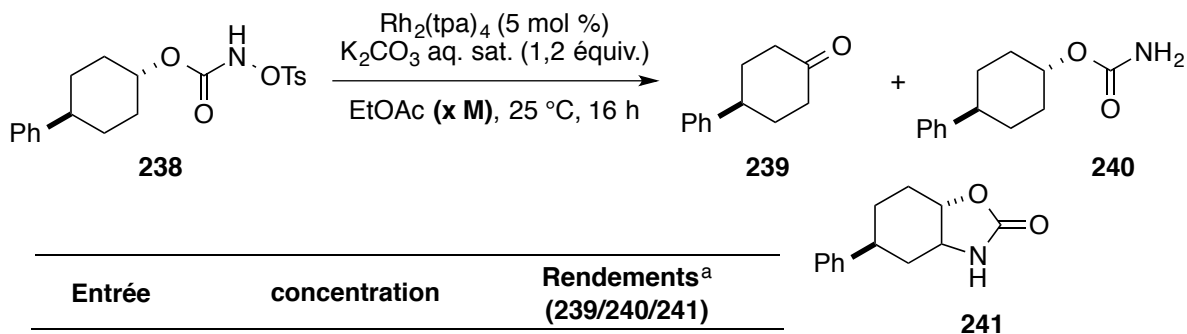
²⁶⁵ Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 562-568.

intramoléculaire sont la 4-phénylcyclohexanone (58%) ainsi que le carbamate primaire (15%). L'oxazolidin-2-one n'a pu être isolée que sous forme de traces (4%) (**Équation 73**). Face à ce résultat, plusieurs questions peuvent être posées : est ce que la formation du carbamate primaire est toujours accompagnée de celle de la cétone ? S'agit-il d'un mécanisme commun ?



Afin de répondre à ses interrogations, des expériences sur l'effet de dilution ont été conduites. Les résultats sont montrés dans le **Tableau 32**.

Tableau 32. Effet de la dilution sur la réaction d'amination intramoléculaire avec le 4-phénylcyclohexyl *N*-tosyloxycarbamate **238**



Entrée	concentration	Rendements ^a (239/240/241)
1	5,0 M	83% /13% /4%
2	0,1M	58% /15% /4%
3	0,01 M	65% /21% /6%
4	0,001M	72% /21% /6%

^a Rendements obtenus par GC-MS

²⁶⁶ Ce *N*-tosyloxycarbamate a été synthétisé par Carl Trudel et la première réaction d'insertion avec ce substrat a été réalisée par lui.

Tout d'abord, on remarque que quelque soit la concentration utilisée, la formation du produit d'insertion est défavorisée (4-6%) et que la cétone est toujours prédominante (58-83%). Ceci suggère que le mécanisme de formation de sous-produits est plus rapide que l'interception de l'espèce nitrène de rhodium par le lien C-H pour former l'oxazolidin-2-one **241**. Puis, en analysant les rendements obtenus de plus près, on note que l'augmentation de la concentration du milieu de 0,1 M (entrée 2) à 5,0 M (entrée 1), favorise la formation de la cétone (83%). Ceci laisse penser que la voie de formation de ce sous-produit pourrait être intermoléculaire. Toutefois, lorsqu'on diminue la concentration du milieu réactionnel de 0,1 M (entrée 2) à 0,001 M (entrée 4), la formation de la cétone est toujours privilégiée et la formation du carbamate primaire est un peu plus importante (21%).

D'autres expériences sont toutefois nécessaires afin d'élucider d'une manière précise la voie de formation de ces sous-produits, notamment via des études par DFT.

5.4.2. Étude sur l'origine de la dégradation du catalyseur

Un des derniers aspects auquel on s'est intéressé est la dégradation du catalyseur. Un dimère de rhodium (II) généralement de couleur verte, pâlit puis finit par devenir jaune ce qui signifie un arrêt de l'activité catalytique (**Figure 33**). Ce changement de couleur peut être synonyme d'un changement de l'état d'oxydation du dimère de rhodium.

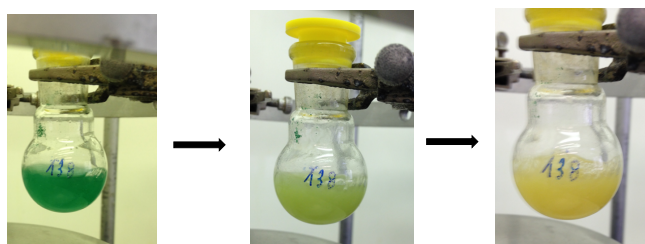
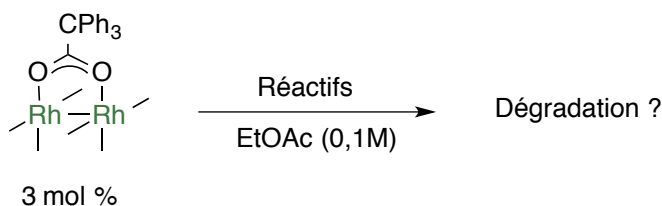


Figure 33. Changement de la couleur du dimère de rhodium lors de la réaction d'amination en fonction du temps.

Afin de vérifier si les conditions réactionnelles n'étaient pas à l'origine de cette dégradation, plusieurs expériences de contrôles ont été menées avec le 2-chloro-phényléthyl

N-métyloxy-carbamate **101** qui a tendance à mener à la dégradation du catalyseur assez rapidement (**Tableau 33**).

Tableau 33. Étude des conditions de dégradation du dimère de rhodium Rh₂(tpa)₄



Entrée	Réactifs	Commentaires
1	K ₂ CO ₃ aq. sat. (1,5 équiv.)	pas de dégradation
2	Carbamate primaire (1,0 équiv.)	pas de dégradation
3	<i>N</i> -métyloxy-carbamate 101 (1,0 équiv.)	pas de dégradation
4	Oxazolidin-2-one 117 (1,0 équiv.)	pas de dégradation
5	<i>N</i>-métyloxy-carbamate 101 (1,0 équiv.) K ₂ CO ₃ aq. sat. (1,5 équiv.)	Dégradation rapide

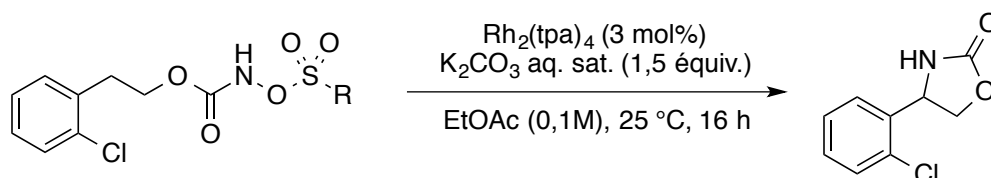
Aucun changement de couleur n'est noté même après 16 heures de réaction, lorsque le Rh₂(tpa)₄ est mis en présence de l'un des réactifs suivants : le carbonate de potassium (entrée 1), le carbamate primaire (entrée 2), le *N*-métyloxy-carbamate **101** (entrée 3) ou encore l'oxazolidin-2-one **117** (entrée 4) dans l'AcOEt. Toutefois, lorsque le *N*-métyloxy-carbamate **101** est mis en présence de la base et du dimère de rhodium, une dégradation rapide est observée.

Étant donnée que la réaction étudiée est une réaction d'amination intramoléculaire, il nous est impossible de séparer l'agent d'amination du substrat afin de bien identifier la source de dégradation. Toutefois, Johan Bartholoméoüs,¹⁸⁴ travaillant sur la réaction d'amination intermoléculaire, a pu constater que si aucun substrat à aminer n'est présent dans le milieu, une dégradation rapide du dimère de rhodium a lieu en présence d'un *N*-métyloxy-carbamate et d'une base. Ceci indique qu'il y aurait une compétition entre la réaction d'amination et la dégradation du catalyseur. Par conséquent, plus le substrat est réactif, plus la réaction secondaire de dégradation pourrait être minimisée. La dégradation du dimère de rhodium

semble donc impliquer le *N*-méthyloxycarbamate ainsi que la base. Lors de l'optimisation des conditions réactionnelles, il a été noté que la quantité de base avait une grande influence sur la dégradation notamment lorsqu'elle est utilisée en excès elle favoriserait le mécanisme parallèle de dégradation.

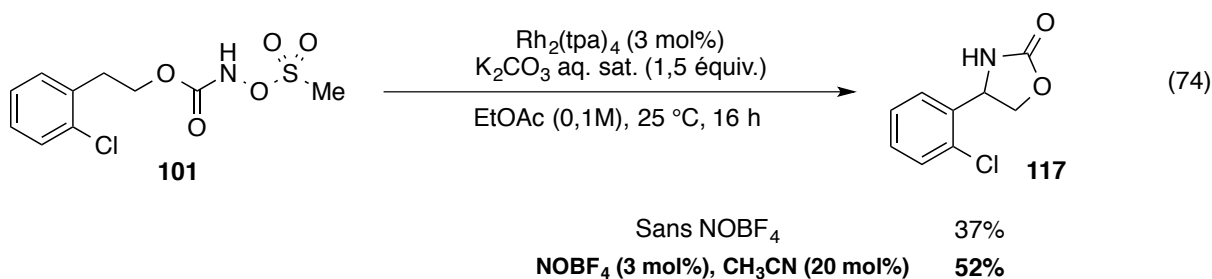
D'autres expériences de contrôle impliquant différents groupements partants ont été conduites et il s'est avéré que la nature du groupement partant jouait un rôle important (○). En effet, lorsqu'un groupement aryle est présent (entrées 1, 2 et 3), le catalyseur reste vert alors qu'avec un groupement alkyle (entrées 3 et 4), la dégradation est assez rapide.

Tableau 34. Effet du groupement partant sur de dégradation du dimère de rhodium $Rh_2(tpa)_4$



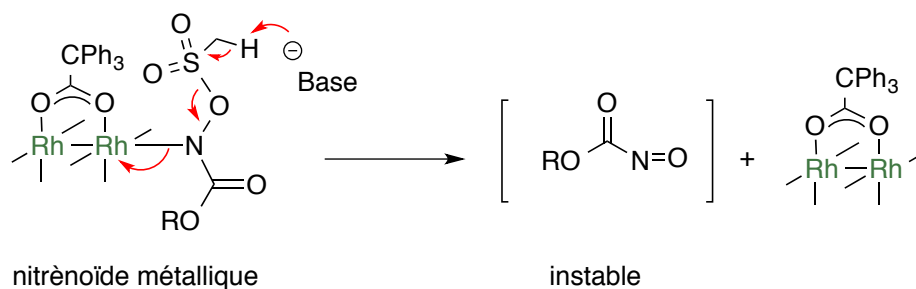
Entrée	R	Rendement	Commentaires
1	4-Me-Ph, 242	77%	pas de dégradation
2	2-Cl-Ph, 243	68%	pas de dégradation
3	2-Br-Ph, 244	66%	pas de dégradation
4	<i>i</i> -Pr, 245	40%	dégradation
5	Me, 101	37%	dégradation

Par ailleurs, lorsque le $NOBF_4$ est utilisé en tant qu'additif dans la réaction d'amination intramoléculaire avec le 2-chloro-phényléthyl *N*-méthyloxycarbamate **101** comme substrat, la dégradation du dimère de rhodium est retardée et le rendement isolé est amélioré (Équation 74). Toutefois, si on ajoute cet additif après la dégradation du catalyseur, le milieu reste jaune et l'activité catalytique n'est pas rétablie. Ce qui suggère que le processus de dégradation est irréversible.



Toutes ces expériences et observations nous ont aidé à postuler un mécanisme de dégradation à partir de l'espèce nitrénoïde de rhodium où le groupement partant est encore présent (**Schéma 64**). Une déprotonation du méthyle du groupement sulfonyle entraînerait, tout d'abord, la formation d'une espèce nitrosonium et la réduction du dimère de rhodium. Par la suite, la formation d'une espèce nitrosonium métallique intermédiaire pourrait être à l'origine de la dégradation du catalyseur.

Schéma 64. Mécanisme de dégradation de l'espèce nitrénoïde en nitrosonium



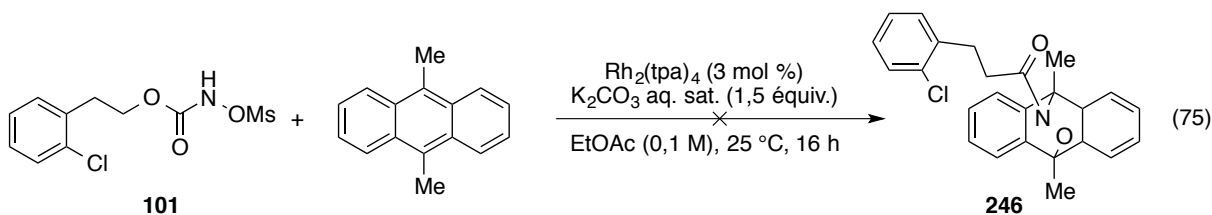
En raison de leur instabilité, ces composés nitrosonium n'ont jamais été isolés ou caractérisés. Néanmoins, ils peuvent être piégés par des réactions d'Hétéro Diels Alder.^{267,268} Afin de vérifier l'hypothèse avancée, l'auteur de cette thèse a, tout d'abord, tenté de piéger cette espèce en présence d'un diène riche en électrons (**Équation 75**).²⁶⁹ Malheureusement,

²⁶⁷ Chaiyavejj, D., Batsanov, A. S., Fox, M. A., Marder, T. B.; Whiting, A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9518-9534.

²⁶⁸ Frazier, C. P., Bugarin, A., Engelking, J. R.; Read de Alaniz, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3620-3623.

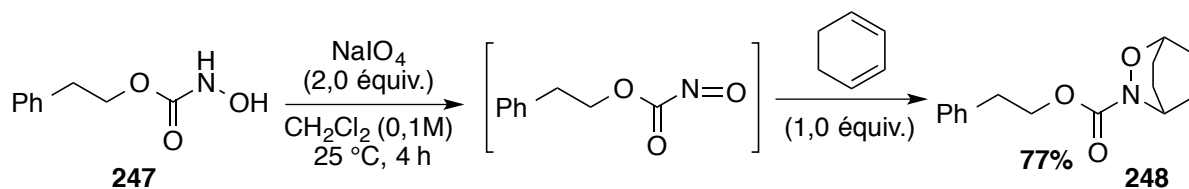
²⁶⁹ J. E. Baldwin, D. J. A., C. Chan, L. M. Harwood, I. A. O'Neil, J. M. Peach. *Synlett* **1989**, 9-14.

l'analyse RMN ^1H du brut réactionnel ne montre aucune formation de cycloadduit **246** mais seulement des traces d'oxazolidin-2-ones et d'autres sous-produits non identifiés.



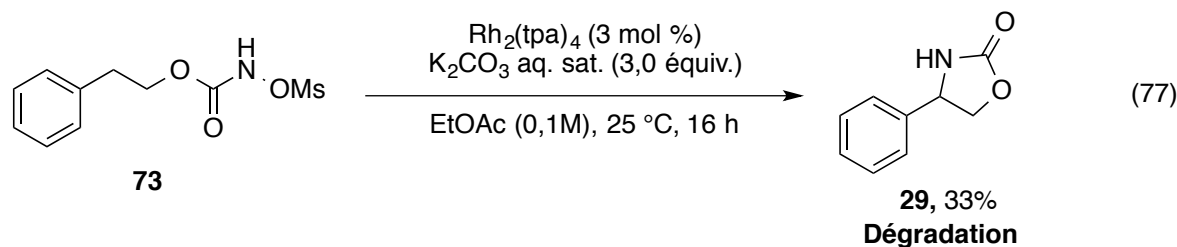
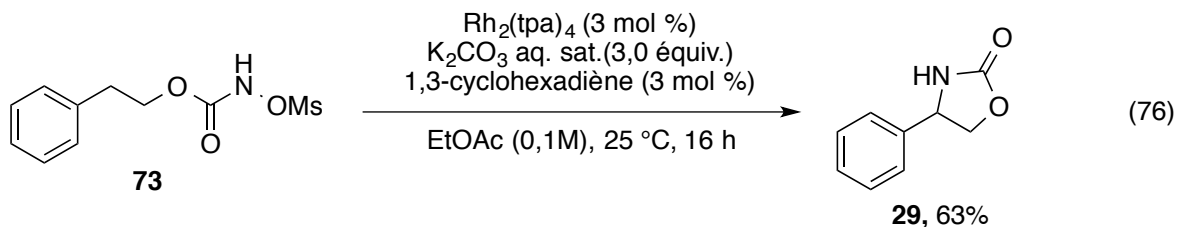
N'ayant pas eu de succès avec cette approche, l'espèce nitrosonium a été synthétisée à partir du *N*-hydroxycarbamate **247**,²⁶⁹ puis piéger *in-situ* avec le 1,3-cyclohexadiène pour former le cycloadduit **248** avec un rendement de 77% (Schéma 65).²⁶⁷

Schéma 65. Synthèse du cycloadduit **248**



Par la suite, une réaction d'amination intramoléculaire avec le 2-phényléthyl *N*-mésyloxycarbamate **73** a été réalisée en présence d'une quantité catalytique du 1,3-cyclohexadiène en présence d'un excès de base (Équation 76).²⁷⁰ La Chromatographie sur Couche Mince (CCM) a bien montré la présence du cycloadduit **248** lorsqu'il a été cospotté avec le brut réactionnel. De plus, la dégradation du dimère de rhodium n'avait plus lieu et le milieu réactionnel reste vert. Alors que la réaction témoin (Équation 77) a montré une dégradation rapide du catalyseur. Ceci laisse penser que l'espèce nitrosonium générée a été piégée avant d'avoir eu le temps de dégrader le dimère de rhodium.

²⁷⁰ Un excès de base a été utilisée afin de favoriser la dégradation du catalyseur.



Bien qu'il s'agisse de résultats préliminaires, ces observations et expériences de contrôles donnent des indices sur la voie de dégradation du catalyseur et appuie l'hypothèse de la formation d'une espèce nitrosonium dans le milieu réactionnel. Par ailleurs, Emna Azek²⁵⁸ a modélisé ce chemin de réaction parallèle (dégradation) et a pu montrer que la formation de ce type d'espèces à partir de l'espèce nitrénoïde de rhodium était plausible. Néanmoins, d'autres expériences sont nécessaires pour confirmer ou réfuter le mécanisme proposé.

5.5. Conclusion

Les études mécanistiques qui ont été menées au cours de ce chapitre, en complément avec les études préliminaires réalisées par Kim Huard, ont permis d'établir un mécanisme relativement complet pour la réaction d'amination intramoléculaire catalysée par les dimères de rhodium avec les *N*-sulfonyloxycarbamates comme précurseurs de nitrènes. Il a été postulé qu'une espèce nitrène métallique singulet était l'intermédiaire réactif dans ce processus catalytique. Des études cinétiques ont montré que l'étape cinétiquement déterminante était l'étape d'insertion du nitrène de rhodium dans le lien C-H. Par ailleurs, une courte étude des réactions secondaires parallèle à l'amination de lien C-H a été aussi réalisée ce qui a permis de postuler des mécanismes pour la formation de sous-produits ainsi que la dégradation de

catalyseur. Toutes ces expériences et hypothèses avancées ont été appuyées par une étude de DFT.

Conclusion Générale et Perspectives

Depuis quelques années, les oxazolidin-2-ones connaissent un gain d'attention assez important, et ce, après qu'elles aient été identifiées comme une nouvelle classe d'agents antimicrobiens omnipotents contre les bactéries à Gram positif. Leur intérêt synthétique est en plein essor et leur synthèse par la réaction d'amination de liens C-H catalytique constitue un axe de recherche dès plus intéressants. Toutefois, les méthodes catalytiques pour les préparer sont encore peu nombreuses et généralement, elles font intervenir les iminoiodinanes comme précurseurs malgré un certain nombre d'inconvénients, soit d'ordre pratique (stabilité, solubilité, nécessité de chauffage, ...) soit d'ordre écologique (génération d'une quantité stœchiométrique d'iodobenzène).

Récemment, notre laboratoire de recherche a développé une nouvelle source de nitrène à partir des *N*-sulfonyloxycarbamates. Ces derniers sont faciles à préparer, stables et sécuritaires. Une fois l'anion formé, la coordination avec un métal entraîne une α -élimination pour générer l'espèce nitrène métallique qui va s'insérer dans des liens C-H riches en électrons. Il est important de noter que le seul sous-produit de la réaction est un sel qu'on peut aisément séparer par une simple filtration ou un lavage aqueux. Kim Huard, une ancienne membre de notre groupe, a rapporté l'utilisation des *N*-tosyloxycarbamates comme précurseurs efficaces de nitrènes pour l'amination intramoléculaire de liens C-H catalysée par des dimères de rhodium (II).^{142,165} Plus récemment, dans une optique de chimie verte et de développement durable, les *N*-tosyloxycarbamates ont été remplacé par leurs homologues plus légers, les *N*-métyloxycarbamates qui ont démontré la même réactivité. La méthodologie a été développée par Laura Mamani Laparra, un ancien membre de notre groupe de recherche. La réaction d'amination nécessite la présence d'un dimère de rhodium tétracarboxylate et une base inorganique peu coûteuse, le carbonate de potassium, pour donner accès à une grande variété d'oxazolidin-2-ones avec des rendements allant de bons à excellents.¹⁶⁶

Les travaux que l'auteur a réalisés au cours de cette thèse se sont attachés tout d'abord, à élargir l'étendue réactionnelle de la méthodologie de C-H amination intramoléculaire, développée par Laura Mamani Laparra, à partir des *N*-métyloxycarbamates dérivés d'alcools

primaires. De nouvelles conditions réactionnelles ont mis en lumière une base organique soluble et efficace, l'éthylhexanoate de sodium (EH-Na), permettant la réaction d'insertion avec les *N*-métyloxy carbamates pauvres en électrons avec de bons rendements en présence du dimère de rhodium (II) triphénylacétate dans l'acétate d'isopropyle comme solvant. L'auteure de cette thèse a pu aussi identifier que l'utilisation de tétrafluoroborate de nitrosonium comme additif en présence d'acétonitrile était bénéfique pour la réaction d'amination intramoléculaire. Son rôle n'a pas pu être élucidé. D'autres investigations seraient nécessaires pour établir le rôle exact de NOBF₄.

Par la suite, l'auteure de cette thèse s'est intéressée au développement d'une approche diastéréosélective à partir des *N*-métyloxy carbamates dérivés d'alcools secondaires et tertiaires. La nouvelle méthodologie permet l'amination efficace de liens benzyliques. Les conditions réactionnelles développées sont relativement douces et faciles à mettre en œuvre et donne accès à diverses oxazolidin-2-ones 4,5-disubstituées avec des diastéréosélectivités allant de bonnes à excellentes. Par ailleurs, cette méthodologie d'amination intramoléculaire a pu être appliquée avec succès à la synthèse formelle de la (+)-*épi*-cytoxazone et de la molécule naturelle la (-)-cytoxazone. Par ailleurs, la méthode permet l'amination de liens C-H aliphatiques, réputés moins réactifs. Compte tenu des antécédents dans la littérature, ce dernier aspect représente l'une des principales forces de cette transformation. Toutefois, les rendements ainsi que les sélectivités sont médiocres pour les dérivés de cycloalcanes. Une amélioration de la réactivité de ce type de liens, peu réactifs, nécessiterait un changement de système catalytique ou l'espèce nitrène générée serait plus réactive. Laura Mamani Laparra a d'ailleurs montré que les phtalocyanines de fer et les pinceurs de nickel étaient capables de catalyser la réaction d'amination intramoléculaire à partir des *N*-métyloxy carbamates dérivés d'alcools primaires. Il serait donc intéressant de les tester.

Puis, des efforts ont été fournis pour mettre en place une méthode d'amination intramoléculaire énantiosélective à partir des *N*-métyloxy carbamates. Une optimisation orientée sur l'énantiosélectivité de la réaction d'amination avec le 2-phényléthyl *N*-métyloxy carbamate a donc été réalisée. Plusieurs dimères de rhodium aminocarboxylates ou carboxamidates ont pu être testés, mais ils n'ont montré aucune sélectivité intéressante. Seul le dimère de rhodium dérivé du 1,2,2-triarylcyclopropane, Rh₂[(*R*)-BTPCP]₄ dans l'acétate

d'éthyle et en présence d'une solution saturée de carbonate de potassium à température ambiante s'est révélé efficace pour atteindre une bonne réactivité et sélectivité (65%, 62% *ee*). Le niveau d'énantiosélectivité atteint lors de cette brève étude est inférieur au meilleur résultat de la littérature¹⁵² et laisse place à l'amélioration. Une exploration de l'effet des substituants sur les groupements aryles afin de moduler les effets stériques et électroniques de ce dimère de rhodium pourrait être envisagée. La conception d'un nouveau complexe métallique avec un ligand chiral plus rigide peut être aussi considéré car ceci pourrait faciliter la modélisation des intermédiaires responsables de l'induction asymétrique lors de l'amination du lien C-H. Par conséquent, une conception rationnelle et orientée de nouveaux ligands pourrait mener à la découverte de nouveaux catalyseurs permettant d'améliorer l'énantiosélectivité de notre méthode.

Enfin, une nouvelle étude mécanistique menée sur le système catalytique développé a été réalisée et elle a montré que, contrairement à ce qui a été précédemment postulé, la déprotonation du *N*-métyloxy-carbamate ne nécessite pas la coordination du catalyseur et que l'étape cinétiquement déterminante est l'étape d'insertion dans le lien C-H. Une étude portant sur la dégradation du catalyseur a permis de postuler qu'une espèce nitrosonium, susceptible de se former dans le milieu, pourrait être à l'origine de cette dégradation. Bien que cette espèce n'a pas été clairement identifiée, les expériences de contrôle appuient cette hypothèse. Afin de contourner ce problème de dégradation, il serait intéressant de concevoir des catalyseurs plus résistants à l'oxydation mais assez réactif pour donner une bonne réactivité et sélectivité. Le défi est de pouvoir trouver le bon équilibre entre la stabilité et la réactivité du complexe métallique en modifiant l'électronique de ce dernier.

Dans le but d'améliorer la méthodologie développée, on pourrait envisager de remplacer le *N*-métyloxy-carbamate par un azoture de carbamoyle. L'avantage de ce type de précurseurs de nitrène est qu'il ne nécessite pas l'ajout de base pour induire le départ du groupement partant et former l'espèce nitrène. De plus, le seul sous-produit généré est une molécule de diazote qui est bénigne pour l'environnement. Par ailleurs, Henri Piras, un ancien

membre de notre groupe, a développé une méthode de sulfimination efficace catalysée par un complexe de fer (III) en flux continu en décomposant un azoture sous la lumière UV-vis.²⁷¹ Cette approche pourrait être considéré afin d'explorer la réactivité de ce type de précurseurs en présence de différents types de complexes métallique chiraux ou non.

Pour conclure, l'amination directe de lien C-H est une méthode utile et efficace pour la construction de divers hétérocycles intéressants. À travers les années, cette stratégie de synthèse a gagné en maturité mais plusieurs questions restent encore sans réponses.

²⁷¹ Lebel, H., Piras, H.; Borduy, M. *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 1109-1112.

Notes et Bibliographie

1. Pandit, N., Singla, R. K.; Shrivastava, B. *Int. J. Med. Chem.* **2012**, *59*, 1-24.
2. Dyen, M. E.; Swern, D. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 197-246.
3. Turley, J. W. *Acta Cryst.* **1972**, *28*, 140-143.
4. Drautz, H., Zähler, H., Kupfer, E.; Keller-Schierlein, W. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1752-1765.
5. Kakeya, H., Morishita, M., Koshino, H., Morita, T.-i., Kobayashi, K.; Osada, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1052-1053.
6. Naresh, A., Venkateswara Rao, M., Kotapalli, S. S., Ummanni, R.; Venkateswara Rao, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 295-307.
7. *Une infection nosocomiale désigne une infection contractée au cours d'une hospitalisation, infection qui n'existait pas auparavant ni, d'ailleurs, durant les 48 premières heures à l'hôpital.*
8. Bozdogan, B.; Appelbaum, P. C. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2004**, *23*, 113-119.
9. Slee, A. M., Wuonola, M. A., McRipley, R. J., Zajac, I., Zawada, M. J., Bartholomew, P. T., Gregory, W. A.; Forbes, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 1791-1797.
10. Burghardt, H., Schimz, K.-L.; Müller, M. *FEBS Letters* **1998**, *425*, 40-44.
11. Michalska, K., Karpiuk, I., Król, M.; Tyski, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 577-591.
12. Kurasaki, H., Tsuda, K., Shinoyama, M., Takaya, N., Yamaguchi, Y., Kishii, R., Iwase, K., Ando, N., Nomura, M.; Kohno, Y. *Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 623-628.
13. Caldwell, N., Campbell, P. S., Jamieson, C., Potjewyd, F., Simpson, I.; Watson, A. J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9347-9354.
14. Wilson, D. N., Schluenzen, F., Harms, J. M., Starosta, A. L., Connell, S. R.; Fucini, P. *PNAS* **2008**, *105*, 13339-13344.
15. Shaw, K. J.; Barbachyn, M. R. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2011**, *1241*, 48-70.
16. Takrouri, K., Cooper, H. D., Spaulding, A., Zucchi, P., Koleva, B., Cleary, D. C., Tear, W., Beuning, P. J., Hirsch, E. B.; Aggen, J. B. *Infect. Dis.* **2016**, *2*, 405-426.
17. Seaber, E., On, N., Phillips, S., Churchus, R., Posner, J.; Rolan, P. B. *J. Clin. Pharmacol.* **1996**, *41*, 141-147.
18. Girotra, P., Singh, S. K.; Kumar, G. *Int. J. Biol. Macromol.* **2016**, *85*, 92-101.
19. Hoye, T. R., Danielson, M. E., May, A. E.; Zhao, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7052-7060.
20. Hussain, H., Green, I. R., Krohn, K.; Ahmed, I. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 640-693.
21. Heywang, B. W. *Poult. Sci.* **1965**, *44*, 1523-1527.
22. G. Zappia, B. S. P., G. Cancelliere, B. S. P., E. Gacs-Baitz, B. S. P., G. Delle Monache, B. S. P., D. Misiti, B. S. P., L. Nevola, B. S. P.; B. Botta, B. S. P. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 238-307.
23. Evans, D. A., Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129.
24. Davies, S. G., Key, M.-S., Rodriguez-Solla, H., Sanganee, H. J., Savory, E. D.; Smith, A. D. *Synlett* **2003**, 1659-1662.
25. Hintermann, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093-2126.
26. Alexander, K., Cook, S., Gibson, C. L.; Kennedy, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1538-1549.

27. Rück-Braun, K., Stamm, A., Engel, S.; Kunz, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 967-975.
28. Banks, M. R., Blake, A. J., Cadogan, J. I. G., Dawson, I. M., Gosney, I., Grant, K. J., Gaur, S., Hodgson, P. K. G., Knight, K. S., Smith, G. W.; Stevenson, D. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7979-8006.
29. Sudo, A.; Saigo, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2153-2156.
30. Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1149-1188.
31. Ager, D. J., Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835-876.
32. Evans, D. A., Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739.
33. Evans, D. A., Britton, T. C., Ellman, J. A.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011-4030.
34. Evans, D. A., Morrissey, M. M.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4346-4348.
35. Evans, D. A., Ripin, D. H. B., Johnson, J. S.; Shaughnessy, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2119-2121.
36. Shinisha, C. B.; Sunoj, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12319-12330.
37. Evans, D. A.; Starr, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1787-1790.
38. Evans, D. A., Burch, J. D., Hu, E.; Jaeschke, G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4674-4699.
39. Sarkar, A., Bhattacharyya, S., Dey, S. K., Karmakar, S.; Mukherjee, A. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 817-826.
40. Doyle, M. P., Winchester, W. R., Protopopova, M. N., Müller, P., Bernardinelli, G., Ene, D.; Motallebi, S. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2227-2235.
41. Doyle, M. P., Winchester, W. R., Hoorn, J. A. A., Lynch, V., Simonsen, S. H.; Ghosh, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9968-9978.
42. Doyle, M. P., Forbes, D. C., Vasbinder, M. M.; Peterson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7653-7654.
43. Doyle, M. P., Valenzuela, M., Hedberg, C., Hu, W.; Holmstrom, A. *Synlett* **2004**, 2425-2428.
44. Doyle, M. P., Kundu, K.; Russell, A. E. *Dirhodium(II) Tetrakis[methyl 2-oxooxazolidine-4(S)-carboxylate]e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2005**, 1-3.
45. Chung, K.-H., Chung, H.-k.; Kim, H.-w. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2983.
46. Haigh, D., Birrell, H. C., Cantello, B. C. C., Hindley, R. M., Ramaswamy, A., Rami, H. K.; Stevens, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1335-1351.
47. Garigipati, R. S., Sorenson, M. E., Erhard, K. F.; Adams, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5537-5540.
48. Evans, D. A., Faul, M. M., Colombo, L., Bisaha, J. J., Clardy, J.; Cherry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977-5985.
49. Celentano, G.; Colonna, S. *Chem. Comm.* **1998**, 701-702.
50. Ayad, T., Faugeroux, V., Genisson, Y., Andre, C., Baltas, M.; Gorrichon, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8775-8779.
51. Guo, J.; Ye, X. S. *Molecules* **2010**, *15*, 7235-7265.
52. Olsson, J. D., Eriksson, L., Lahmann, M.; Oscarson, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7181-7188.
53. Wei, P.; Kerns, R. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4195-4198.
54. *Le sulfate d'héparane est un polysaccharide présent dans le milieu extracellulaire des tissus animaux.*

55. Benakli, K., Zha, C.; Kerns, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9461-9462.
56. BeMiller, J. N.; Kumari, G. V. *Carbohydr. Res.* **1972**, *25*, 419-428.
57. Zappia, G., Gacs-Baitz, E., Delle Monache, G., Misiti, D., Nevola, L.; Botta, B. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 81-135.
58. Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561-2576.
59. Li, G., Lenington, R., Willis, S.; Kim, S. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1753-1754.
60. Ye, J. H., Song, L., Zhou, W. J., Ju, T., Yin, Z. B., Yan, S. S., Zhang, Z., Li, J.; Yu, D. *G. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 10022-10026.
61. Heller, S. T., Fu, T.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1970-1973.
62. Diaz, G., de Freitas, M. A., Ricci-Silva, M. E.; Diaz, M. A. *Molecules* **2014**, *19*, 7429-7439.
63. Mahy, W., Plucinski, P. K.; Frost, C. G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5020-5023.
64. Yu, C., Jiang, Y., Liu, B.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1449-1452.
65. Knapp, S., Kukkola, P. J., Sharma, S., Dhar, T. G. M.; Naughton, A. B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5700-5710.
66. Pena-Lopez, M., Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 1-6.
67. Williams, A. L., Grillo, T. A.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1972-1973.
68. Pauls, H. W.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3956-3957.
69. Takemoto, Y., Takeuchi, J., Matsui, E.; Iwata, C. *Synlett* **1995**, *1995*, 737-738.
70. Kobayashi, S., Isobe, T.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5079-5082.
71. Delle Monache, G., Misiti, D.; Zappia, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2961-2973.
72. Giovanni, M. C. D., Misiti, D., Villani, C.; Zappia, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2277-2286.
73. Robles-Machin, R., Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5023-5026.
74. Buzas, A.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 515-518.
75. Gagosz, F.; Buzas, A. *Synlett* **2006**, 2727-2730.
76. Minatti, A.; Muniz, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1142-1152.
77. Minami, I., Ohashi, Y., Shimizu, I.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2449-2452.
78. Hayashi, T., Yamamoto, A.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4837-4840.
79. Hayashi, T., Yamamoto, A.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 99-102.
80. Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1261-1263.
81. Trost, B. M.; Patterson, D. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1339-1341.
82. Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67-72.
83. Cernak, T., Dykstra, K. D., Tyagarajan, S., Vachal, P.; Krska, S. W. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 546-576.
84. Lu, H.; Zhang, X. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1899-1909.
85. Zhang, M., Zhang, A.-Q.; Peng, Y. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *723*, 224-232.
86. Che, C. M., Lo, V. K., Zhou, C. Y.; Huang, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1950-1975.
87. Ramirez, T. A., Zhao, B.; Shi, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 931-942.
88. Fraunhofer, K. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7274-7276.
89. Reed, S. A., Mazzotti, A. R.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11701-11706.
90. Lowe, M. A., Ostovar, M., Ferrini, S., Chen, C. C., Lawrence, P. G., Fontana, F., Calabrese, A. A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 6370-6374.
91. Lei, A., Liu, W., Liu, C.; Chen, M. *Dalton Trans* **2010**, *39*, 10352-10361.

92. Zatolochnaya, O. V.; Gevorgyan, V. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 661-663.
93. Collet, F., Lescot, C.; Dauban, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926-1936.
94. Shin, K., Kim, H.; Chang, S. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1040-1052.
95. Collet, F., Dodd, R. H.; Dauban, P. *Chem. Commun.* **2009**, 5061-5074.
96. Davies, H. M.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417-424.
97. Tiemann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 4162-4167.
98. Moody, C. J., Oxidation by Nitrene insertion. 1991; Vol. 7, p 21-39.
99. Che, C. M., Lo, V. K. Y.; Zhou, C. Y., Oxidation by Metals (Nitrene). 2014; Vol. 7, p 26-85.
100. McConaghy, J. S.; Lwowski, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4450-4456.
101. Mishra, A., Rice, S. N.; Lwowski, W. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 481-486.
102. Lwowski, W.; Maricich, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3630-3637.
103. Kwart, H.; Khan, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951-1953.
104. Breslow, D., Sloan, F. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *51*, 5349-5535.
105. Carr, D., Seden, T. P.; Turner, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 477-478.
106. Perry, R. H., Cahill, T. J., Roizen, J. L., Du Bois J.; Zare R. N. *PNAS* **2012**, *109*, 18295-18299.
107. Fantauzzi, S., Gallo, E., Caselli, A., Ragaini, F., Casati, N., Macchi, P.; Cenini, S. *Chem. Commun.* **2009**, 3952-3954.
108. Leung, S. K., Huang, J. S., Liang, J. L., Che, C. M.; Zhou, Z. Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 340-343.
109. Mindiola, D. J.; Hillhouse, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4623-4624.
110. 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.
111. Guo, Z., Guan, X., Huang, J. S., Tsui, W. M., Lin, Z.; Che, C. M. *Chemistry* **2013**, *19*, 11320-11331.
112. Varela-Alvarez, A., Yang, T., Jennings, H., Kornecki, K. P., Macmillan, S. N., Lancaster, K. M., Mack, J. B., Du Bois, J., Berry, J. F.; Musaev, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2327-2341.
113. Liu, Y., Guan, X., Wong, E. L., Liu, P., Huang, J. S.; Che, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7194-7204.
114. Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728-6729.
115. Lebel, H., Leogane, O., Huard, K.; Lectard, S. *Pure App. Chem.* **2006**, *78*.
116. DuBois, J. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 758-762.
117. Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598-600.
118. Kim, M., Mulcahy, J. V., Espino, C. G.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073-1076.
119. Fiori, K. W., Espino, C. G., Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3042-3051.
120. Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220-9221.
121. Lu, H., Li, C., Jiang, H., Lizardi, C. L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 7028-7032.
122. Kurokawa, T., Kim, M.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 2777-2779.
123. Lu, H., Tao, J., Jones, J. E., Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1248-1251.
124. Yu, X.-Q., Huang, J.-S., Zhou, X.-G.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233-2236.
125. Espino, C. G., Wehn, P. M., Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935-6936.

126. Grigg, R. D., Rigoli, J. W., Pearce, S. D.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 280-283.
127. Scamp, R. J., Rigoli, J. W.; Schomaker, J. M. *Pure App. Chem.* **2014**, *86*, 381-391.
128. Cui, Y.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 4210-4212.
129. Li, Z.; He, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4313-4322.
130. Rigoli, J. W., Weatherly, C. D., Alderson, J. M., Vo, B. T.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17238-17241.
131. Alderson, J. M., Phelps, A. M., Scamp, R. J., Dolan, N. S.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16720-16723.
132. Brase, S., Gil, C., Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 5188-5240.
133. Grieb, P. *Philos. Trans. R. Soc.* **1864**, *13*, 377.
134. Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1304-1309.
135. Driver, T. G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3831-3846.
136. Cramer, F., Küntzel, H.; Matthaei, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 589-590.
137. Terashima, S.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 1953-1971.
138. Smolinsky, G.; Feuer, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3085-3088.
139. Berndt, D. F.; Norris, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3961-3962.
140. Singh, R., Kolev, J. N., Sutera, P. A.; Fasan, R. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1685-1691.
141. Lebel, H., Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-14199.
142. Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222-6230.
143. Fleming, J. J., Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2028-2029.
144. Williams Fiori, K., Fleming, J. J.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 4349-4352.
145. Paradine, S. M.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2036-2039.
146. Liang, J. L., Yuan, S. X., Huang, J. S.; Che, C. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3610-3619.
147. Paradine, S. M., Griffin, J. R., Zhao, J., Petronico, A. L., Miller, S. M.; Christina White, M. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 987-994.
148. Huang, H.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1991-1993.
149. Parker, K. A.; Chang, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1785-1788.
150. Narina, S. V., Kumar, T. S., George, S.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 65-68.
151. Reddy, R. P., Lee, G. H.; Davies, H. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3437-3440.
152. Reddy, R. P.; Davies, H. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5013-5016.
153. Wehn, P. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950-12951.
154. Fleming, J. J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3926-3927.
155. Bedell, T. A., Hone, G. A., Bois, J. D.; Sorensen, E. J. *Tetrahedron Lett* **2015**, *56*, 3620-3623.
156. Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511.
157. Liu, Y., Xiao, W., Wong, M. K.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4107-4110.
158. Smith Iii, A. B., Charnley, A. K., Harada, H., Beiger, J. J., Cantin, L.-D., Kenesky, C. S., Hirschmann, R., Munshi, S., Olsen, D. B., Stahlhut, M. W., Schleif, W. A.; Kuo, L. *C. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 859-863.
159. Yakura, T., Yoshimoto, Y., Ishida, C.; Mabuchi, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4429-4438.
160. Yakura, T., Yoshimoto, Y.; Ishida, C. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1385-1389.
161. Yakura, T., Sato, S.; Yoshimoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1284-1286.

162. Espino, C. G.; Du Bois, J., "Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions" Evans P. A. ed.; Wiley-VCH, Weinheim: 2005.
163. Clark, J. S., Dossetter, A. G., Wong, Y. S., Townsend, R. J., Whittingham, W. G.; Russell, C. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3886-3898.
164. Quasdorf, K. W., Hutters, A. D., Lodewyk, M. W., Tantillo, D. J.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1396-1399.
165. Huard, K. *Les N-tosyloxycarbamates : une nouvelle source de nitrènes métalliques pour la réaction d'insertion de liens carbone-hydrogène.* (Thèse de doctorat), Université de Montréal, 2008.
166. Mamani Laparra, L. *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, 2016.
167. Lebel, H.; Huard, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 639-642.
168. Lebel, H., Spitz, C., Leogane, O., Trudel, C.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460-5463.
169. Lebel, H.; Piras, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3572-3585.
170. Baker, S. C., Kelly, D. P.; Murrell, J. C. *Nature* **1991**, *350*, 627-628.
171. Thompson, A. S., Owens N. and Murrell J. C. *Appl. Environ. Microbiol.* **1995**, *61*, 2388-2393.
172. *La réalisation d'un traitement acide aqueux d'un aliquote prélevé, permet de reprottonner le sel de N-mésyloxycarbamate et de bien suivre la réaction.*
173. *un anti-inflammatoire non stéroïdien fréquemment utilisé pour réduire la fièvre, la douleur, la raideur et l'inflammation.*
174. Wey, S. J., Augustyniak, M. E., Cochran, E. D., Ellis, J. L., Fang, X., Garvey, D. S., Janero, D. R., Letts, L. G., Martino, A. M., Melim, T. L., Murty, M. G., Richardson, S. K., Schroeder, J. D., Selig, W. M., Trocha, A. M., Wexler, R. S., Young, D. V., Zemtseva, I. S.; Zifcak, B. M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6367-6382.
175. Tang, W.; Prusov, E. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 3401-3404.
176. Smith, S. M.; Takacs, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1740-1741.
177. *Laura Mamani Laparra avait également fait cette observation durant ses travaux de thèse, voir réf 166.*
178. *Ce produit a été isolé à plusieurs reprises lors de la préparation des N-mésyloxycarbamates utilisés en amination de liaisons C-H intra-et intermoléculaires.*
179. Silverstein, R. M., Webster, F. X., Kiemle, D. J., Spectrometric Identification of Organic Compounds. 7th ed.; 2005.
180. *La coordination irréversible des bases azotées au site apical du dimère de rhodium se manifeste par une coloration rose ou violette que prend le catalyseur initialement vert.*
181. John Fitt, K. P., Oljan Repi, and Thomas J. Blacklock. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6991-6992.
182. Raju, R.; Prasad, K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1341-1349.
183. Lide, D. L., *CRC Handbook of Chemistry and Physics* 87th ed. ed.; CRC Press: 2006.
184. Bartholoméoüs, J. *Réactions d'amination de liens C-H : Synthèse d'amines propargyliques à partir de N-mésyloxycarbamates et études mécanistiques.* Université de Montréal, 2016.
185. Johnson, S. A., Hunt, H. R.; Neumann, H. M. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 960-962.

186. Piras, H. *Synthèse de sulfilimines et de sulfoximines catalysée par les métaux de transition.* (Thèse de doctorat), Université de Montréal, 2016.
187. *Ces additifs ont été aussi testés dans les réactions de C-H amination intermoléculaire et un effet nuisible sur la réactivité était observé.*
188. Espino, C. G., Fiori, K. W., Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378-15379.
189. Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7558-7559.
190. Kornecki, K. P.; Berry, J. F. *Chemistry* **2011**, *17*, 5827-5832.
191. Kornecki, K. P.; Berry, J. F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 562-568.
192. Timmer, G. H.; Berry, J. F. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3038-3052.
193. Lebel, H., Piras, H.; Bartholomeus, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 7300-7304.
194. Wang, Y., Wolf, J., Zavalij, P.; Doyle, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 1439-1442.
195. Wang, X., Weigl, C.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9572-9579.
196. *L'acétonitrile est ajouté afin de solubiliser le tétrafluoroborate de nitrosonium (NOBF₄).*
197. *Ce N-mésyloxycarbamate a été synthétisé par Laura Mamani Laparra.*
198. *Carl Trudel a quitté le laboratoire pour aller en rédaction en décembre 2012 et n'a pour l'instant, toujours pas déposé sa thèse de doctorat.*
199. Lebel, H., Trudel, C. Résultats non publiés
200. Lebel, H., Trudel, C.; Spitz, C. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7799-7801.
201. Emmanuvel, L., Shaikh, T. M.; Sudalai, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5071-5074.
202. Worthy, A. D., Sun, X.; Tan, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7321-7324.
203. Carter, P. H., LaPorte, J. R., Scherle, P. A.; Decicco, C. P. *Bioorg Med Chem Lett* **2003**, *13*, 1237-1239.
204. Spiniello, M.; White, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3094.
205. Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540-4552.
206. *Son nom selon l'UPAC est le tri-sec-butyl(hydrido)borate de lithium*
207. *Les N-mésyloxycarbamates 146 à 155 ont été synthétisés et caractérisés par Carl Trudel alors qu'il était encore doctorant au sein de notre groupe de recherche.*
208. *Ce travail d'optimisation a été effectuée en collaboration avec Cédric Dicaire Leduc, un stagiaire d'été au sein du groupe de recherche du professeur Lebel.*
209. Cainelli, G., Galletti, P.; Giacomini, D. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 990-1001.
210. *Les sous-produits de la réaction sont majoritairement le carbamate primaire (issu de l'abstraction radicalaire d'hydrogène) ainsi que la cétone correspondante.*
211. Dehli, J. R.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6816-6819.
212. Luo, Y. R., *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies.* 6 ed.; CRC Press, Boca Raton, FL: 2007; p 65-98.
213. *Ces conditions réactionnelles ont été développées pour la réaction d'amination intramoléculaire avec les N-mésyloxycarbamates dérivés d'alcools secondaires cycliques après optimisation vide infra.*
214. Hu, N. X., Aso, Y., Otsubo, T.; Ogura, F. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4398-4404.
215. Zietlow, A.; Steckhan, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5658-5661.
216. Capello, C., Fischer, U.; Hungerbühler, K. *Green Chem.* **2007**, *9*, 927-934.

217. *Cette couleur est caractéristique de la complexation du DMAP sur les sites apicaux du dimère de rhodium.*
218. *Pour la majorité de ces produits, les deux diastéréoisomères formés sont séparables.*
219. Kakeya, H., Morishita, M., Kobinata, K., Osono, M., Ishizuka, M.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 1126-1128.
220. *Ce sont des substances de signalisation cellulaire synthétisées par les cellules du système immunitaire. Elles régulent ainsi le type et l'ampleur de la réponse immunitaire générée.*
221. Renauld, J. C. *J. Clin. Pathol.* **2001**, *54*, 577-589.
222. Seki, M.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 2965-2967.
223. Davies, S. G., Hughes, D. G., Nicholson, R. L., Smith, A. D.; Wright, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1549-1553.
224. Sohtome, Y., Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 2894-2897.
225. Kim, S.-G.; Park, T.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1626-1629.
226. Babu, K. C., Reddy, R. N., Rao, S. Y., Venkateswarlu, P.; Madhusudhan, G. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 2624-2631.
227. Naresh, A., Venkateswara Rao, M., Kotapalli, S. S., Ummanni, R.; Venkateswara Rao, B. *Eur J Med Chem* **2014**, *80*, 295-307.
228. Sudalai, A., Venkataramasubramanian, V.; Kiran, I. *Synlett* **2015**, *26*, 355-358.
229. Jensen, K. L., Standley, E. A.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11145-11152.
230. Schaus, S. E., Brandes, B. D., Larrow, J. F., Tokunaga, M., Hansen, K. B., Gould, A. E., Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315.
231. *Ce N-mésyloxy-carbamate est relativement instable à température ambiante et il fallait le conserver dans le frigo.*
232. *Lors de la génération du iminoiodinane in-situ, deux équivalents d'acide acétique sont produits.*
233. *Le produit majoritaire isolé a la même masse que le produit désiré mais les déplacements chimiques diffèrent.*
234. Parmentier, M. I. *Synthèse totale de la (+)-Désoxygaliéllalactone et Les N-tosyloxy-carbamates comme source de nitrènes pour l'aziridination énantiosélective des styrènes.* (Thèse de doctorat), Université de Montréal, 2009.
235. DePuy, C. H.; King, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2743-2746.
236. Houlihan, W. J. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3860-3864.
237. Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757-786.
238. Carcenac, Y., Tordeux, M., Wakselman, C.; Diter, P. *J. Fluor. Chem.* **2005**, *126*, 1347-1355.
239. Knapp, S., Kukkola, P. J., Sharma, S.; Pietranico, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5399-5402.
240. *Les résultats obtenus pour l'oxazolidin-2-one 202 ont réfuté la conformation trans que Carl Trudel avait initialement proposée.*
241. Liang, J.-L., Yuan, S.-X., Huang, J.-S., Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3465-3468.
242. Zhang, J., Hong Chan, P. W.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5403-5408.
243. Milczek, E., Boudet, N.; Blakey, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 6825-6828.

244. Adly, F. G., Gardiner, M. G.; Ghanem, A. *Chemistry* **2016**, *22*, 3447-3461.
245. Wang, H., Guptill, D. M., Alvarez, A. V., Musaev, D. G.; Davies, H. M. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2844-2850.
246. Liao, K., Negretti, S., Musaev, D. G., Bacsa, J.; Davies, H. M. *Nature* **2016**, *533*, 230-234.
247. Zhu, D., Ma, J., Luo, K., Fu, H., Zhang, L.; Zhu, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 8452-8456.
248. Hashimoto, S., Yamawaki, M., Tanaka, M., Abe, T.; Anada, M. *Heterocycles* **2007**, *72*, 709-721.
249. Fruit, C.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1607-1615.
250. Fruit, C.; Müller, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1019-1026.
251. *Ces dimères de rhodium ont été synthésés par d'anciens membres du groupe Lebel ou ils étaient disponibles commercialement.*
252. Hashimoto, S.-i., Watanabe, N., Sato, T., Shiro, M.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5109-5112.
253. DeAngelis, A., Boruta, D. T., Lubin, J. B., Plampin, J. N., 3rd, Yap, G. P.; Fox, J. M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4541-4543.
254. Lindsay, V. N., Nicolas, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8972-8981.
255. Qin, C., Boyarskikh, V., Hansen, J. H., Hardcastle, K. I., Musaev, D. G.; Davies, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19198-19204.
256. Guptill, D. M.; Davies, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17718-17721.
257. *Ce dimère de rhodium a été préparé par Henri Piras, un ancien membre du groupe de recherche de Pr lebel.*
258. Lebel, H., Azek, E. Résultats non publiés.
259. Lin, X., Zhao, C., Che, C. M., Ke, Z.; Phillips, D. L. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 1101-1108.
260. Au, S.-M., Huang, J.-S., Yu, W.-Y., Fung, W.-H.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9120-9132.
261. Lu, H., Hu, Y., Jiang, H., Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5158-5161.
262. Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 3066-3072.
263. Wang, J., Chen, B.; Bao, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1853-1862.
264. Lyaskovskyy, V., Suarez, A. I., Lu, H., Jiang, H., Zhang, X. P.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12264-12273.
265. Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 562-568.
266. *Ce N-tosyloxycarbamate a été synthésisé par Carl Trudel et la première réaction d'insertion avec ce substrat a été réalisée par lui.*
267. Chaiyaveij, D., Batsanov, A. S., Fox, M. A., Marder, T. B.; Whiting, A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9518-9534.
268. Frazier, C. P., Bugarin, A., Engelking, J. R.; Read de Alaniz, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3620-3623.
269. J. E. Baldwin, D. J. A., C. Chan, L. M. Harwood, I. A. O'Neil, J. M. Peach. *Synlett* **1989**, 9-14.
270. *Un excès de base a été utilisée afin de favoriser la dégradation du catalyseur.*
271. Lebel, H., Piras, H.; Borduy, M. *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 1109-1112.
272. D. F. Shriver, M. A. D., *The manipulation of air-sensitive compounds*. Wiley: New York, 1986.

273. Still, W. C., Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
274. Huth, A.; Neubauer, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, *1979*, 56-62.
275. *Ce N-mésyloxycarbamate a été synthétisé par Laura Mamani Laparra voir Réf 166.*
276. Birman, V. B., Jiang, H., Li, X., Guo, L.; Uffman, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6536-6537.
277. Das, J. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 907-915.
278. Hassner, A., Lorber, M. E.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 540-549.
279. Marais, P. C.; Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1553-1560.
280. Sohtome, Y., Takemura, N., Takada, K., Takagi, R., Iguchi, T.; Nagasawa, K. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 1150-1160.
281. Zhan, M., Zhang, T., Huang, H., Xie, Y.; Chen, Y. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* **2014**, *57*, 533-539.
282. Charette, A. B., Juteau, H., Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943-11952.
283. Boyland, E.; Nery, R. *J. Chem. Soc.* **1966**, 354-358.

Partie expérimentale

Notes générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ou une atmosphère inerte ont été effectuées sous atmosphère d'argon, dans de la verrerie séchée à la flamme et refroidie sous flux d'argon ou bien séchée dans une étuve à 110 °C pendant au moins 8 heures préalablement en utilisant les techniques standard pour la manipulation des réactifs sensible à l'air.²⁷² Les rendements rapportés sont des rendements isolés, sauf indication contraire.

Tous les produits chimiques proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Alfa Aesar, Acros Organics, Strem Chemicals ou Fluka et sont de qualité "reagent" ou supérieure. Les solvants usuels proviennent des compagnies Fischer Scientific ou Caledon et sont de qualité "ACS" ou "HPLC". Lorsque nécessaire, ces solvants ont été séchés et désoxygénés à l'aide d'un système de colonnes de type GlassContour.

Les analyses par chromatographie sur couche mince ont été effectuées avec des plaques de gel de silice déposées sur une surface de verre, de type Merck gel de silice 60 F₅₂₄, imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après élution, les plaques ont été révélées par lumière UV, ou par des révélateurs chimiques (solution aqueuse de KMnO₄, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique CAM, solution d'acide phosphomolybdique PMA). Les purifications par colonne de chromatographie de type *flash* ont été effectuées selon la procédure décrite par W. C. Still²⁷³ avec un gel de silice Silicycle Siliaflash® P60 et l'éluant indiqué.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton RMN ¹H ont été réalisés dans le CDCl₃, sauf indication contraire, sur un appareil de type Bruker Avance 500 ou de type Bruker Avance 400 (de fréquences respectives 500 et 400 MHz). Tous les déplacements chimiques sont rapportés en ppm par rapport à l'étalon interne provenant du chloroforme

²⁷² D. F. Shriver, M. A. D., *The manipulation of air-sensitive compounds*. Wiley: New York, 1986.

²⁷³ Still, W. C., Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

résiduel non deutéré (7,26 ppm), ou bien le diméthylsulfoxyde résiduel non deutéré (2,50 ppm). L'analyse des spectres est présentée comme suit : déplacement chimique en ppm, multiplicité (s = singulet, d, doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet, br = large), intégration, constante de couplage en Hz et assignation. Les spectres de résonance magnétique nucléaire du carbone RMN ^{13}C ont été réalisés dans le CDCl_3 , sauf indication contraire, sur un appareil de type Bruker Avance 500 ou Avance 400 (de fréquences respectives 125 et 100) avec un découplage complet du proton. Tous les déplacements chimiques sont rapportés par rapport à l'étalon interne provenant du chloroforme résiduel non deutéré (77.16 ppm) ou bien le le diméthylsulfoxyde résiduel non deutéré (39.52 ppm). L'analyse des spectres est présenté comme suit : déplacement chimique en ppm suivi de son assignation. L'assignation des signaux a été appuyée, au besoin, par des analyses COSY, DEPT 135, HMBC, HSQC et NOESY.

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil de type Mel-Temp® et ne sont pas corrigés.

Tous les spectres infrarouge (IR) ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre de type Bruker ALPHA Platinum ATR FT-IR, et analysés à l'aide du logiciel OPUS. Seulement les bandes d'absorption les plus caractéristiques sont rapportées en cm^{-1} .

Les spectres de masse de haute résolution (HRMS) ont été enregistrés par le Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal sur un spectromètre de masse à temps de vol (TOF) LC-MSD TOF d'Agilent Technologies, avec ionisation par électronébuliseur (ESI).

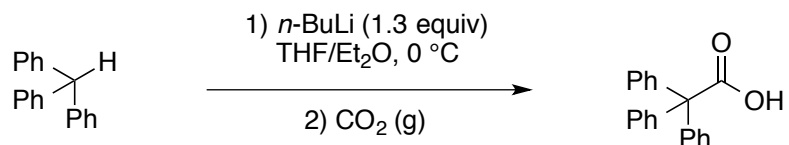
Les analyses par chromatographie liquide haute performance ont été réalisées sur un appareil de type Hewlett Packard 1100, munie d'une pompe à gradient quaternaire et un détecteur UV à barrette de diodes. Les chromatogrammes ont été interprétés en utilisant le logiciel HP Chemstation. Les valeurs d'excès énantiomérique ont été rapportées en utilisant des colonnes à support chiral. Les données sont décrites comme suit : type de colonne, débit d'élution, éluant et temps de rétention (t_r).

Les pouvoirs rotatoires des composés chiraux ont été mesurés à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium), soit à l'aide d'un polarimètre thermostaté de type Anton Paar MCP 200, soit sur un polarimètre de modèle 1343 de Perkin Elmer à température ambiante. Une cellule optique en quartz de volume 1 mL et de parcours optique 1 dm a été utilisée. Les données sont rapportées dans l'ordre suivant : $[\alpha]_D^T$ (où T est la température en °C), concentration (c g/100 mL), solvant.

Les procédures générales décrivant la préparation des composés synthétisés dans la présente thèse sont décrites ci-après, en langue anglaise. La caractérisation complète des nouveaux composés et de ceux déjà décrits dans la littérature y figurent aussi. La première section rassemble les procédures pour la synthèse des composés décrits dans le chapitre 2, la deuxième, celle des composés décrits au chapitre 3 et la troisième, ceux décrits dans le dernier chapitre.

Experimental section of chapter 2

Synthesis of **triphenylacetic acid**:

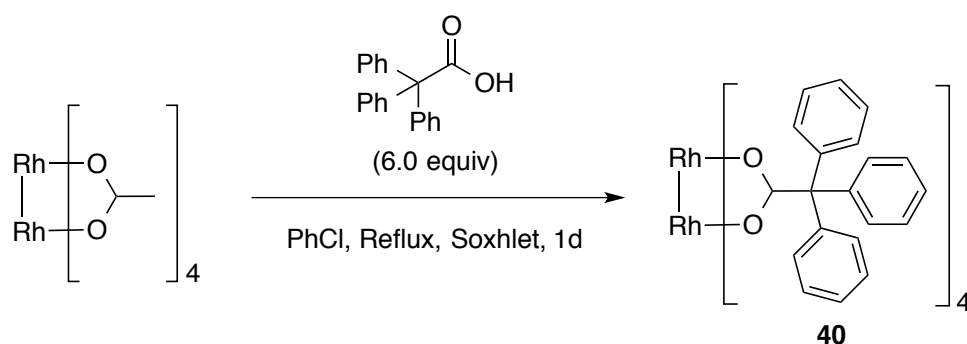


In a 250 mL round-bottomed flask, previously flame-dried under argon, and equipped with a magnetic stirbar, triphenylmethane (4.89 g, 20.0 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous THF (50 mL) and anhydrous Et₂O (25 mL). A commercial solution of 2.20 M *n*-butyl lithium in hexanes (15.0 mL, 26.0 mmol, 1.30 equiv) was added dropwise under argon at 0 °C. The resulting red solution was stirred at rt for 1 hour. In a flame-dried 250 mL round-bottomed flask, a few pieces of dry ice were introduced. The gaseous carbon dioxide was then transferred via cannula to the solution of the lithium anion of triphenylmethane. The resulting yellow solution was allowed to stir for one hour at rt.

The reaction mixture was washed three times with sodium bicarbonate (3 x 100 mL) and cautiously neutralized with concentrated HCl to pH 2-3 at 0 °C. The acid layer was then extracted with Et₂O (3 x 100mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the solvent removed under vacuum to afford a white solid. Trituration in EtOAc/Hexanes mixture. This mixture was left in the fridge o/n. The white crystals were filtered out on a Buchner funnel (4.312 g, 14.95 mmol, **75% yield**).

R_f 0.48 (AcOEt/Hexanes 8 : 2); **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*⁶) δ (ppm) 7.33-7.27 (m, 6H, *H*_{Ar}), 7.27-7.23 (m, 3H, *H*_{Ar}), 7.16-7.11 (m, 6H, *H*_{Ar}); **¹³C NMR** (125 MHz, DMSO-*d*⁶) δ (ppm) 174.3 (C=O), 143.2 (*C*_{quatAr}), 129.9, 127.7, 126.6 (CH_{Ar}), 66.9 (*C*_{quat}).

Synthesis of rhodium (II) tetrakis(triphenylacetate) dimer $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ **40**:

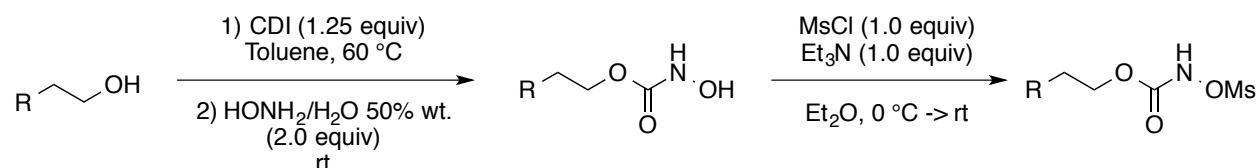


The synthesis was carried out in a 50 mL round-bottom flask, surmounted by a Soxhlet apparatus and a condenser. The Soxhlet apparatus was filled with successively cotton wool, potassium carbonate and cotton wool to ensure trapping of the acetic acid resulting from the displacement with triphenylacetic acid. Rhodium acetate (0.40 g, 0.90 mmol, 1.00 equiv) was suspended in chlorobenzene (25 mL). Triphenylacetic acid (1.56 g, 5.40 mmol, 6.00 equiv) was added at rt and the green suspension was refluxed for ca. 24 hours (ca. 160 °C). After cooling at rt, the Soxhlet apparatus was replaced by a distillation microkit and chlorobenzene was distilled under reduced pressure. The green residue was chromatographed on a short pad of silica gel eluting with MeOH/DCM 0 : 1 then 5 : 95. A green solid was obtained. It was taken up in the minimum amount of hot MeOH and DCM was added to induce recrystallization. The mixture was left o/n in the refrigerator. Green/turquoise crystals (complex with one molecule of MeOH) were recovered by Buchner funnel filtration and dried under vacuum (1.12 g, 0.804 mmol, **89% yield**).

R_f 0.21 (AcOEt/Hexanes 1 : 9); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (tt, $J = 7.0$ Hz, 1.0 Hz, 12H, H_{Ar}), 6.87 (t, $J = 8.0$ Hz, 24H, H_{Ar}), 6.63 (dd, $J = 8.5$ Hz, 1.0 Hz, 24H, H_{Ar}), 3.53 (s, 3H, MeOH); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 193.0 (C=O), 143.1 (C_{quatAr}), 130.5, 127.3, 126.6 (CH_{Ar}), 69.1 (C_{quat}), 51.7 (CH_3OH).

Syntheses of *N*-Methanesulfonyloxycarbamates

General Procedure A



In a 250 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirrer, CDI (2.03 g, 12.5 mmol, 1.25 equiv) was suspended in non-anhydrous toluene (100 mL, 0.10 M). The suspension was heated to 60 °C and the alcohol (10.0 mmol, 1.00 equiv) was added. The homogeneous solution was stirred at 60 °C for 1 to 3 hours until complete consumption of the starting alcohol. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6). The reaction mixture was allowed to cool down to room temperature and a sample of the formed intermediate was taken out as a reference for the following reaction.

Aqueous hydroxylamine solution 50% wt. (1.27 mL, 20.0 mL, 2.00 equiv) was added to the mixture, which was vigorously stirred at room temperature for 10 minutes to a few hours (depending on the substrate) until complete consumption of the intermediate. The reaction was closely monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6) as the desired *N*-hydroxycarbamate can further react with hydroxylamine.

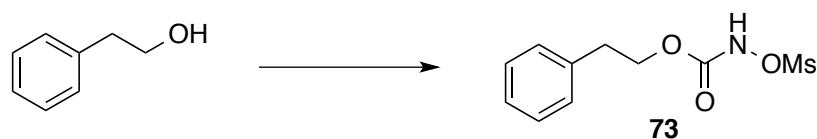
The reaction was quenched using a 1.2 N aqueous solution of HCl (60 mL). The layers were separated and the aqueous was extracted using EtOAc (3 x 60 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure.

For most substrates, the crude was used without further purification in the next step, after checking by ¹H NMR. If needed, the crude was either triturated in hexanes or chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 4 : 6. All *N*-hydroxycarbamates were crystalline white solids.

In a 250 mL, flame-dried round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, under argon atmosphere, the *N*-hydroxycarbamate (1.00 equiv) was dissolved in anhydrous Et₂O (100 mL, 0.10 M). At 0 °C, under argon, methanesulfonyl chloride (1.00 equiv) was added, followed by dropwise addition of triethylamine (1.00 equiv.). A white precipitate rapidly forms and the white suspension was stirred at rt, under argon, for 2 hours. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6).

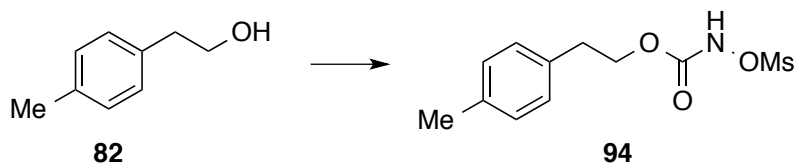
The reaction was quenched by addition of water (ca. 60 mL). The two layers were separated and the aqueous was extracted using Et₂O (3 x 60 mL). The combined organic layers were combined, washed with brine, dried over sodium sulfate and solvent was removed under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 25 : 75 to 3 : 7. Most of the synthesized *N*-mesyloxycarbamates were crystalline white solids.

Syntheses and characterization of *N*-mesyloxycarbamates



Phenethyl *N*-mesyloxycarbamate (73). The title compound was prepared according to **General Procedure A** starting from phenethyl alcohol (12.2 g, 100.0 mmol). The *N*-hydroxycarbamate was isolated as a crystalline white solid (16.2 g, 89.4 mmol, 89% yield) after trituration in hexanes. The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (8.10 g, 44.7 mmol) afforded the title compound as a white crystalline solid (9.75 g, 37.6 mmol, 84% yield, **75% yield over 2 steps**), after a flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt:Hexanes 25:75.

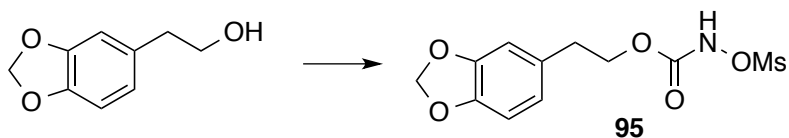
R_f 0.4 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 71.0-72.0 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H, NH), 7.40-7.15 (m, 5H, *H*_{Ar}), 4.48 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H, OCH₂), 3.03 (s, 3H, OSO₂CH₃), 3.00 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H, OCH₂CH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 155.7 (C=O), 136.8 (*C*_{quatAr}), 128.9, 128.7, 126.9 (*CH*_{Ar}), 67.7 (OCH₂), 36.1 (OSO₂CH₃), 35.0 (OCH₂CH₂).



4-methylphenethyl *N*-mesyloxycarbamate (94). The title compound was prepared according to **General Procedure A** starting from 2-(4-methylphenyl) ethanol **82** (2.04 g, 15.0 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as a white solid. The intermediate *N*-hydroxycarbamate was isolated as a crystalline white solid (2.36 g, 12.12 mmol, 81% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (1.17 g, 6.0 mmol) afforded the title compound as a white crystalline solid (1.49 g, 5.46 mmol, 91% yield, **74% yield over 2 steps**) after a flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt:Hexanes 25:75.

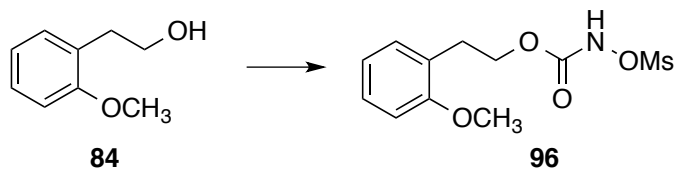
R_f 0.32 (AcOEt/Hexanes 3 : 7); **mp** 69.9-61.7 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.98 (s, 1H, NH), 7.13-7.09 (m, 4H, *H*_{Ar}), 4.45 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, OCH₂), 3.05 (s, 3H, OSO₂CH₃), 2.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, PhCH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃-Ar); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.7 (C=O), 136.9, 133.7 (*C*_{quatAr}), 129.5, 128.9 (*CH*_{Ar}), 68.1 (HOCH₂), 36.2 (OSO₂CH₃),

34.7 (PhCH₂), 21.1 (CH₃-Ar); **IR** (neat) 3180, 1730, 1495, 1371, 1175, 1100, 809, 495 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₁H₁₅NNaO₅S 296.05631; found 296.05709



3,4-(Methylenedioxy)phenethyl N-mesyloxycarbamate (95). The title compound was prepared according to **General Procedure A** starting from the commercially available 2-(3,4-(methylenedioxy)phenyl) ethanol (1.80 g, 10.8 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as a white solid (2.30 g, 10.2 mmol, 94% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (1.42 g, 6.32 mmol) afforded the title compound as a white crystalline solid (1.44 g, 4.74 mmol, 75% yield, **70% yield over 2 steps**) after a flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt:Hexanes 25:75.

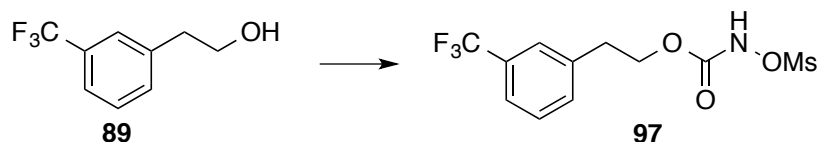
R_f 0.24 (AcOEt/Hexanes 3 : 7); **mp** 111.9-112.4 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H, NH), 6.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 6.70 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 6.66 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.5 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 5.94 (s, 2H, OCH₂O), 4.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, HOCH₂), 3.11 (s, 3H, OSO₂CH₃), 2.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, PhCH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 155.7 (C=O), 147.9, 146.6, 130.5 (*C_{quatAr}*), 122.0, 109.3, 108.5 (*CH_{Ar}*), 101.7 (OCH₂O) 68.1 (HOCH₂), 36.4 (OSO₂CH₃), 34.9 (PhCH₂); **IR** (neat) 3266, 1773, 1502, 1358, 1240, 1173, 1029, 528 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+NH₄]⁺ calcd for C₁₁H₁₇N₂O₇S 321.07510; found 321.07527.



2-Methoxyphenethyl N-mesyloxycarbamate (96). The title compound was prepared according to **General Procedure A** starting from 2-(2-methoxyphenyl) ethanol **84** (1.89 g, 12.4 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as a white solid (2.44 g, 11.55 mmol, 93% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (2.44 g, 11.5 mmol) afforded the title compound as a white crystalline solid (2.75 g, 9.50 mmol, 80% yield, **74% yield over 2 steps**) after a flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt:Hexanes 25:75.

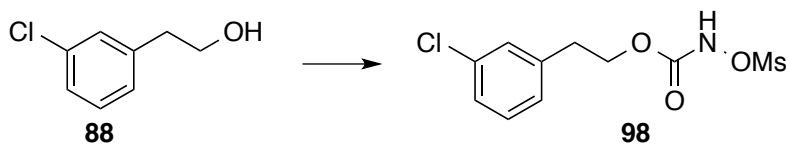
R_f 0.33 (AcOEt/Hexanes 3 : 7); **mp** 95.6-96.7 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H, NH), 7.24 (td, *J* = 8.1 Hz, 1.7 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 7.13 (dd, *J* = 7.4 Hz, 1.6 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 6.90 (td, x

$J = 8.2$ Hz, 1.05 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.46 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, HOCH₂), 3.84 (s, 3H, OSO₂CH₃), 3.05 (s, 3H, OCH₃), 3.01 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, 2H, PhCH₂); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 155.8 (C=O), 155.8 (C_{quatAr}), 130.9, 128.4, 125.1 (C_{quatAr}), 120.6, 110.4 (CH_{Ar}), 66.9 (HOCH₂), 55.3 (OCH₃), 36.3 (OSO₂CH₃), 30.2 (PhCH₂); IR (neat) 3217, 1737, 1492, 1368, 1243, 1175, 1028, 754 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ calcd for C₁₁H₁₅NNaO₆S 312.05123; found 312.05236.



3-(Trifluoromethyl)phenethyl N-mesyloxycarbamate (97). The title compound was prepared according to **General Procedure A** starting from 2-(3-(Trifluoromethyl)phenyl) ethanol **89** (2.50 g, 13.2 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as a white solid (3.03 g, 12.2 mmol, 92% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (1.57 g, 6.33 mmol) afforded the title compound as a white crystalline solid (1.41 g, 4.31 mmol, 68% yield, **63% yield over 2 steps**), after a flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt:Hexanes 2:8.

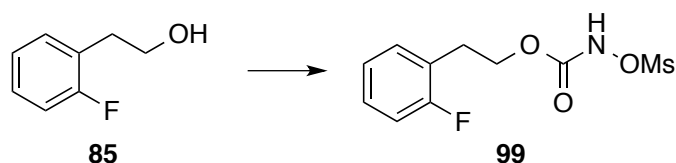
R_f 0.5 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); mp 56.5-57.8 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H, NH), 7.47-7.42 (m, 4H, H_{Ar}), 4.49 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, HOCH₂), 3.08-3.06 (m, 5H, OSO₂CH₃ + PhCH₂); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 155.6 (C=O), 137.8, 132.3, 131.26-130.50 (C_{quatAr}), 129.2, 125.6, 123.9 (CH_{Ar}), 67.2 (HOCH₂), 36.3 (OSO₂CH₃), 34.8 (PhCH₂); ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -62.6; IR (neat) 3202, 1740, 1496, 1324, 1255, 1167, 1095, 793 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ calcd for C₁₁H₁₂F₃NNaO₅S 350.02805; found 350.02894.



3-Chlorophenethyl N-mesyloxycarbamate (98). The title compound was prepared according to **General Procedure A** starting from 2-(3-chlorophenyl) ethanol **88** (2.00 g, 12.8 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as a white solid (2.53 g, 11.7 mmol, 92% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (1.36 g, 6.32 mmol) afforded the title compound

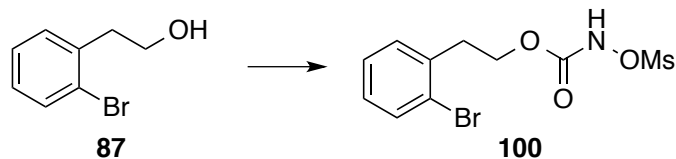
as a white crystalline solid (1.57 g, 5.34 mmol, 84% yield, **77% yield over 2 steps**) after a flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt:Hexanes 25:75.

R_f 0.55 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 83.9-84.4 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H, NH), 7.26-7.21 (m, 3H, *H_{Ar}*) 7.10 (m, 1H, *H_{Ar}*), 4.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, HOCH₂), 3.09 (s, 3H, OSO₂CH₃), 2.98 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, PhCH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 154.7 (C=O), 137.9, 133.6 (*C_{quatAr}*), 129.1, 128.1, 126.3, 126.2 (*CH_{Ar}*), 66.4 (HOCH₂), 35.4 (OSO₂CH₃), 33.8 (PhCH₂); **IR** (neat) 3193, 1738, 1496, 1372, 1255, 1176, 966, 782 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₀H₁₂ClNNaO₅S 316.00169; found 316.00048.



2-Fluorophenethyl N-mesyloxycarbamate (99). The title compound was prepared according to **General Procedure A** starting from 2-(2-fluorophenyl) ethanol **85** (1.88 g, 13.4 mmol). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (1.54 g, 7.53 mmol) afforded the title compound as a white crystalline solid (1.69 g, 6.10 mmol, 81% yield, **75% yield over 2 steps**), after a flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt:Hexanes 25:75.

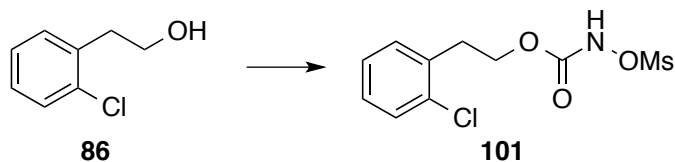
R_f 0.35 (AcOEt/Hexanes 3 : 7); **mp** 78.8-79.2 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H, NH), 7.26-7.19 (m, 2H, *H_{Ar}*) 7.01 (td, *J* = 7.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 7.04 (td, *J* = 7.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 4.47 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, HOCH₂), 3.09 (s, 3H, OSO₂CH₃), 3.05 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, PhCH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 161.3 (d, *J* = 243.5 Hz, C-F), , 155.7 (C=O), 131.3, 128.9, 124.4, 123.9 (*C_{quatAr}*), 115.7 (*CH_{Ar}*), 66.7 (HOCH₂), 36.3 (OSO₂CH₃), 28.8 (PhCH₂); **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -118.2 (m); **IR** (neat) 3200, 1732, 1489, 1370, 1183, 1176, 809, 765 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₀H₁₂FNNaO₅S 300.03124; found 300.03198.



2-Bromophenethyl N-mesyloxycarbamate (100). The title compound was prepared according to **General Procedure A** starting from 2-(2-bromophenyl) ethanol **87** (1.56 g, 7.76

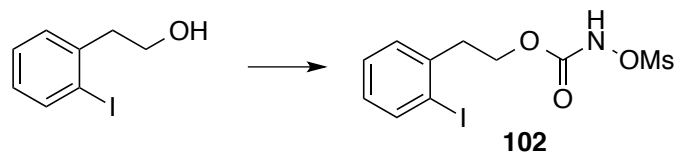
mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as a white solid (1.91 g, 7.37 mmol, 95% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (1.64 g, 6.32 mmol) afforded the title compound as a white crystalline solid (1.67 g, 4.94 mmol, 78% yield, **74% yield over 2 steps**) after a flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt:Hexanes 2:8.

R_f 0.54 (AcOEt/Hexanes 3 : 7); **mp** 86.4-87.2 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H, *NH*), 7.56 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1 Hz, 1H, *H_{Ar}*) 7.28 (td, *J* = 8.0 Hz, 2.2 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 7.27-7.23 (m, 1H, *H_{Ar}*), 4.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, HOCH₂), 3.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, PhCH₂), 3.09 (s, 3H, OSO₂CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 155.7 (C=O), 136.3 (*C_{quatAr}*), 133.2, 131.3, 128.9, 127.8 (*CH_{Ar}*), 124.7 (*C_{quatAr}*), 66.4 (HOCH₂), 36.4 (OSO₂CH₃), 35.4 (PhCH₂); **IR** (neat) 3277, 1748, 1472, 1375, 1239, 1172, 1086, 753 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₀H₁₂BrNNaO₅S 359.95118; found 359.95087.



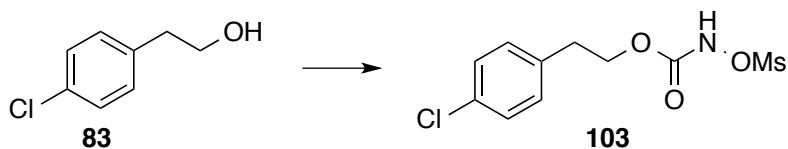
2-Chlorophenethyl *N*-mesyloxycarbamate (101). The title compound was prepared according to **General Procedure A** starting from 2-(2-chlorophenyl) ethanol **86** (2.00 g, 12.8 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as a white solid (2.67 g, 12.4 mmol, 97% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (1.52 g, 6.95 mmol) afforded the title compound as a white crystalline solid (1.53 g, 5.21 mmol, 75% yield, **73% yield over 2 steps**) after a flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt:Hexanes 25:75.

R_f 0.37 (AcOEt/Hexanes 3 : 7); **mp** 85.6-86.9 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H, *NH*), 7.38-7.36 (m, 1H, *H_{Ar}*) 7.24-7.20 (m, 3H, *H_{Ar}*), 3.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, HOCH₂), 3.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, PhCH₂), 3.09 (s, 3H, OSO₂CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 155.7 (C=O), 134.6, 134.3 (*C_{quatAr}*), 131.3, 129.9, 128.7, 127.1 (*CH_{Ar}*), 66.3 (HOCH₂), 36.4 (OSO₂CH₃), 33.0 (PhCH₂); **IR** (neat) 3276, 1747, 1475, 1374, 1239, 1173, 1087, 756 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₀H₁₂ClNNaO₅S 316.00169; found 316.00205.



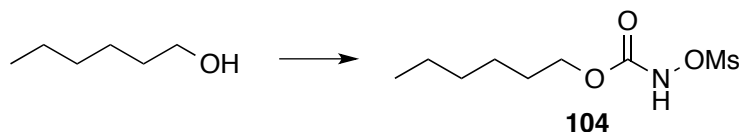
2-Iodophenethyl N-mesyloxycarbamate (102). The title compound was prepared according to **General Procedure A** starting from commercially available 2-(2-iodophenyl)ethanol (1.73 g, 7.00 mmol). The desired *N*-mesyloxycarbamate **102** (0.96 g, 2.5 mmol, 47% yield, **45% yield over 2 steps**) was obtained as a white crystalline solid after flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8.

R_f 0.5 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 74.2-75.7 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H, NH), 7.83 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.1 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 7.31 (td, *J* = 7.5 Hz, 1.1 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 7.23 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.6 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 6.95 (td, *J* = 7.5 Hz, 1.6 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 4.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, HOCH₂), 3.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, PhCH₂), 3.11 (s, 3H, OSO₂CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 155.7 (C=O), 139.6 (*C_{quatAr}*), 139.9, 130.4, 129.0, 128.7 (*CH_{Ar}*), 100.6 (*C_{quatAr}*), 66.5 (HOCH₂), 39.8 (OSO₂CH₃), 36.4 (PhCH₂); **IR** (neat) 3281, 1750, 1466, 1372, 1237, 1171, 1083, 755 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₀H₁₂INNaO₅S 407.93731; found 407.93777.



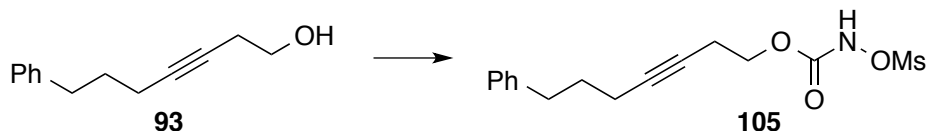
4-Chlorophenethyl N-mesyloxycarbamate (103). The title compound was prepared according to **General Procedure A** starting from 2-(4-chlorophenyl) ethanol **83** (1.56 g, 10.0 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as an impure beige solid (2.02 g, traces of starting alcohol by ¹H NMR). The mesylation of the crude *N*-hydroxycarbamate afforded the title compound as a white crystalline solid (1.51 g, 5.16 mmol, 82%, **75% yield over 2 steps**) after a flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt:Hexanes 25:75.

R_f 0.45 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 73.1-75.1 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H, NH), 7.30-7.28 (m, 2H, *CH_{Ar}*), 7.15-7.14 (m, 2H, *CH_{Ar}*), 4.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂), 3.08 (s, 3H, OSO₂CH₃), 2.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 155.6 (C=O), 135.2, 132.8 (*C_{quatAr}*), 130.2, 128.8 (*CH_{Ar}*), 67.4 (OCH₂), 36.2 (OSO₂CH₃), 34.4 (OCH₂CH₂).



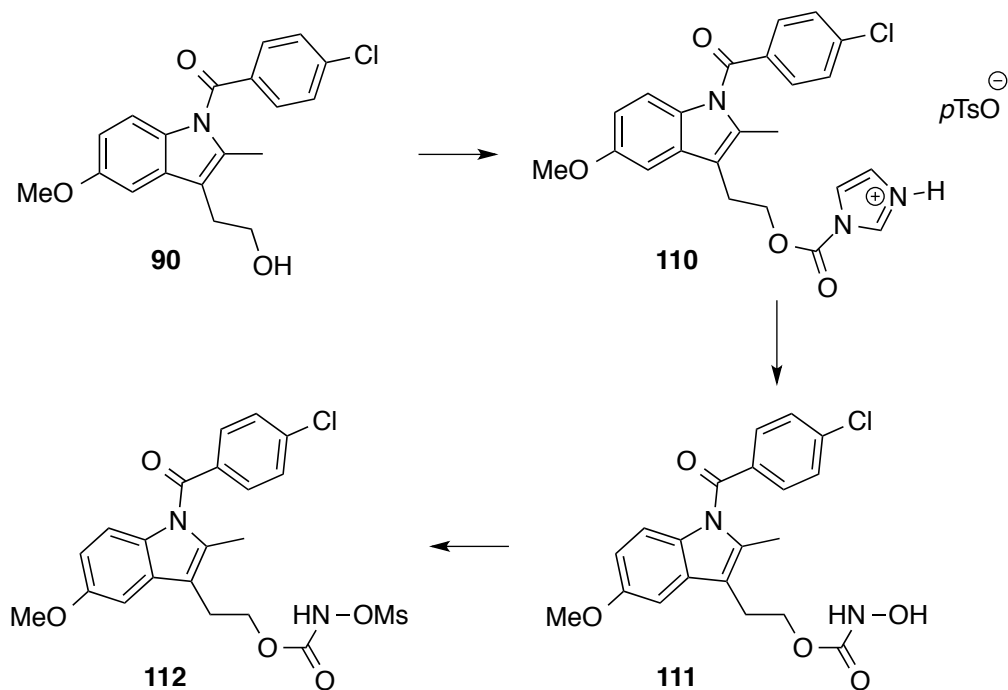
Hexyl *N*-mesyloxycarbamate (104). The title compound was prepared according to **General Procedure A** starting from commercially available hexan-1-ol (3.06 g, 30.0 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as an impure beige solid (2.02 g, traces of starting alcohol by ^1H NMR). The mesylation of the crude *N*-hydroxycarbamate afforded the title compound as a white crystalline solid. The desired *N*-mesyloxycarbamate (4.99 g, 20.8 mmol, 83% yield, **71% yield over 2 steps**) was obtained as a white crystalline solid after flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8.

R_f 0.72 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 33.5-34.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.37 (s, 1H, NH), 4.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.18 (s, 3H, OSO_2CH_3), 1.75-1.60 (m, 2H, OCH_2CH_2), 1.40-1.20 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 + \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.88 (t, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.1 (C=O), 67.8.2 (OCH_2), 36.2 (OSO_2CH_3), 31.2, 28.5, 25.2, 22.4 (CH_2), 13.9 (CH_3).



7-Phenylhept-3-yn-1-yl *N*-mesyloxycarbamate (105). The title compound was prepared following **General Procedure A** starting from 7-Phenylhept-3-yn-1-ol (1.60 g, 8.49 mmol) **93**. The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as an impure beige solid (1.55 g, 6.29 mmol, 74% yield). The mesylation of the crude *N*-hydroxycarbamate afforded the title compound (0.98 g, 3.0 mmol, 75% yield, **55% yield over 2 steps**) as a white crystalline solid after flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8.

R_f 0.71 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 51.0-52.7 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H, NH), 7.35-7.25 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.25-7.15 (m, 3H, CH_{Ar}), 4.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.17 (s, 3H, OSO_2CH_3), 2.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, PhCH_2), 2.60-2.55 (m, 2H, OCH_2CH_2), 2.20-2.10 (m, 2H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.85-1.75 (qn, $J = 7.0$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 155.6 (C=O), 141.5, (C_{quatAr}), 128.4, 128.3, 125.9 (CH_{Ar}), 82.2, 75.2 (C_{quat}), 65.6 (OCH_2), 36.3.



2-(1-(4-Chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl) ethyl *N*-mesyloxycarbamate **112.** The title compound was prepared starting from alcohol (**90**).

In a flame-dried 250 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, CDI (0.410 g, 2.56 mmol, 1.10 equiv) was dissolved in anhydrous THF (12 mL, 0.2 M). Under argon, (4-chlorophenyl)(3-(2-hydroxyethyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-1-yl) methanone **90** (0.80 g, 2.3 mmol, 1.0 equiv) was added followed by one drop of DBU. The yellow mixture was stirred at rt, under argon for 2.5 hours. Reaction was monitored by TLC (EtOAc/Hexanes 4 : 6). Solvent was evaporated under reduced pressure. Et₂O (25 mL) was added as well as water (25 mL). The two layers were separated. The organic layer was extracted twice with water (2 x 25 mL), washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure, yielding a yellow solid. It was taken up in acetone (spectro grade, 12 mL, 0.25 M) and *p*-toluenesulfonic acid (0.420 g, 2.44 mmol, 1.05 equiv) was added. The yellow homogeneous mixture was stirred at rt for 30 minutes. Solvent was evaporated under reduced pressure. Diethyl ether (10 mL) was added and the slightly green solid was filtered out (1.32 g, 2.16 mmol, 93% yield).

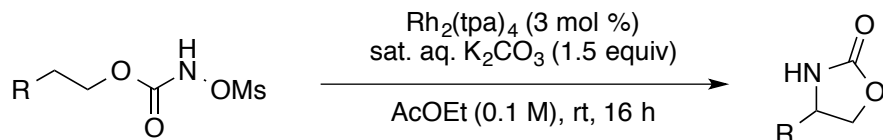
In a flame-dried 50 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, *p*-toluenesulfonate salt **110** (1.32 g, 2.16 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous ACN (13 mL, 0.2 M). At 0 °C and under argon, hydroxylamine hydrochloride (0.600 g, 8.65 mmol,

4.00 equiv) and imidazole (0.440 g, 6.49 mmol, 3.00 equiv) were added and the reaction mixture was stirred at rt for 1 hour (TLC monitoring AcOEt/Hexanes 6 : 4.) Solvent was evaporated under reduced pressure. Water was added (30 mL) followed by EtOAc (30 mL) and the layers were separated. The aqueous was extracted using EtOAc (2 x 30 mL) and the combined layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated off. The crude was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 4 : 6 then 1 : 1. Some of the starting alcohol was recovered (0.20 g, 0.64 mmol, 30% yield). The *N*-hydroxycarbamate was obtained as a bright yellow solid (0.470 g, 1.16 mmol, **54% yield**). *N*-hydroxycarbamate **111** (0.40 g, 0.99 mmol, 1.0 equiv) was reacted with methanesulfonyl chloride (0.076 mL, 0.990 mmol, 1.00 equiv) and triethylamine (0.138 mL, 0.990 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous Et₂O (10 mL, 0.10 M) for 2 hours. Water (7 mL) was added. The two layers were separated. The aqueous was extracted using Et₂O (3 x 7 mL). The combined organic layers were washed brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 3 : 7 then 1 : 1. Three flash chromatographies had to be carried out due to difficulty of separation. A pale yellow solid was obtained (0.24 g, 0.49 mmol, 50% yield, **25% yield over three steps**).

R_f 0.26 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 63.9-64.7 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H, NH), 7.70-7.60 (m, 2H, *H_{Ar}*), 7.52-7.744 (m, 2H, *H_{Ar}*), 6.93 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 6.68 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.5 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 4.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.12-3.03 (m, 5H, OCH₂CH₂ + OSO₂CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 168.3, 156.1, 155.7 (C=O & *C_{quatAr}*), 139.5, 133.8 (*C_{quatAr}*), 131.1 (*CH_{Ar}*), 130.9, 130.6 (*C_{quatAr}*), 129.2 (*CH_{Ar}*), 115.1 (*CH_{Ar}*), 114.2 (*C_{quatAr}*), 111.4, 101.0 (*CH_{Ar}*), 66.3 (OCH₂), 55.8 (OCH₃), 36.2 (OSO₂CH₃), 23.7 (OCH₂CH₂), 13.2 (CH₃)

Syntheses of oxazolidinones

General Procedure C

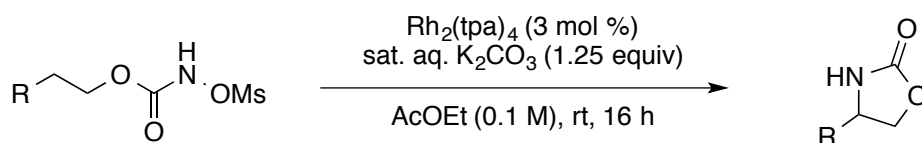


In a 15 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, the *N*-mesyloxycarbamate (0.5 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in non-anhydrous AcOEt (5.0 mL, 0.10 M). $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (20.4 mg, 3.00 mol %) was added. After complete dissolution of the rhodium dimer, an aqueous saturated solution of K_2CO_3 was added (93.4 μL , 0.750 mmol, 1.50 equiv), the green homogenous solution became heterogeneous and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6).

The crude mixture was filtered through Celite and the later was thoroughly washed with AcOEt. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

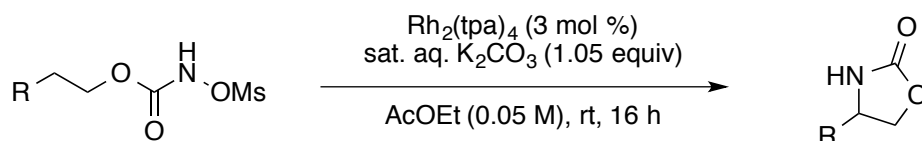
Most of the oxazolidinones were isolated as crystalline white solids.

General Procedure D



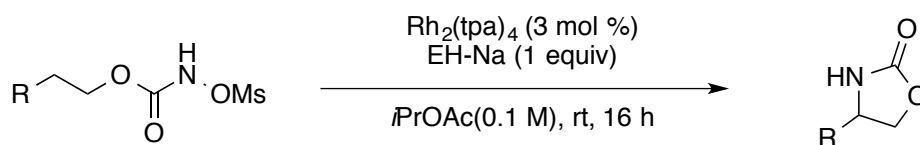
Same procedure as **General Procedure C** except that 1.25 equiv of an aqueous saturated solution of K_2CO_3 was used instead of 1.50 equiv.

General Procedure E



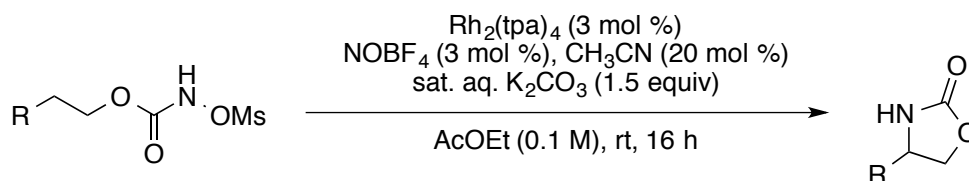
Same procedure as **General Procedure D** except the *N*-mesyloxycarbamate (0.5 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in non-anhydrous AcOEt (10 mL, 0.05 M) and 1.05 equiv of an aqueous saturated solution of K_2CO_3 was used.

General Procedure F



Same procedure as **General Procedure C** except that the *N*-mesyloxycarbamate (0.5 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in non-anhydrous *i*PrOAc (5.0 mL, 0.10 M). $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (20.4 mg, 3.00 mol %) was added followed by EH-Na (83.1 mg, 0.500 mmol, 1.00 equiv).

General Procedure G

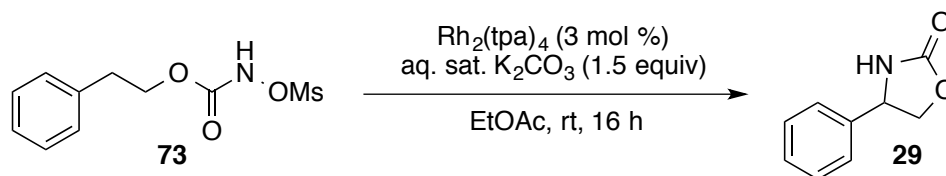


In a 4 ml vial, equipped with a magnetic stir bar, NOBF_4 (1.8 mg, 0.015 mmol, 3 mol %) was dissolved in 1 ml of non-anhydrous AcOEt followed by $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (20.4 mg, 0.015 mmol, 3 mol %) and CH_3CN (52 μL , 0.20 mmol, 20 mol %). The mixture first homogenous became heterogeneous and was left to stir for 30 min.

In a 15 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, the *N*-mesyloxycarbamate (0.5 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in non-anhydrous AcOEt (0.5 mL, 0.1 M). After complete dissolution, the heterogeneous mixture was added followed by an aqueous saturated solution of K_2CO_3 (93.4 μL , 0.750 mmol, 1.50 equiv). The suspension was left to stir for 16 h. Reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6).

The crude mixture was filtered through celite, the cake being thoroughly washed with AcOEt. Solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

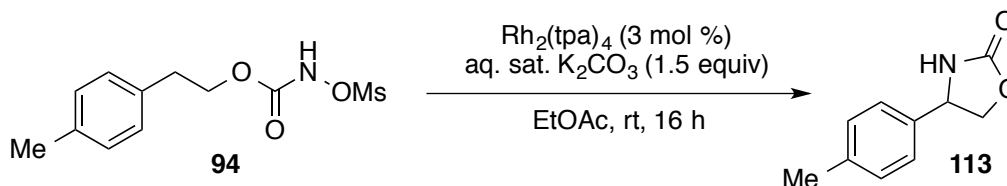
Synthesis and characterization of oxazolidinones



4-Phenyloxazolidin-2-one (29). The title compound was prepared according to **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **73** (0.130 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **29** (0.073 g, 0.445 mmol, **89% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

The title compound was also prepared according to **General Procedure G** starting from *N*-mesyloxycarbamate to afford oxazolidinone **29** (0.076 g, 0.465 mmol, **93% yield**) as a crystalline white solid.

R_f 0.17 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 134.8-135.9 °C (lit. 135-136 °C);¹⁴² **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.30 (m, 5 H, *H_{Ar}*), 5.73 (br s, 1H, *NH*), 4.96 (dd, *J* = 8.0 Hz, 7.5 Hz, 1H, *NCH*), 4.74 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, *OCH₂*), 4.19 (dd, *J* = 9.0 Hz, 7.0 Hz, 1H, *OCH₂*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 159.6 (*C=O*), 139.5 (*C_{quatAr}*), 129.3, 129.0, 126.1 (*CH_{Ar}*), 75.6 (*OCH₂*), 56.5 (*NCH*).

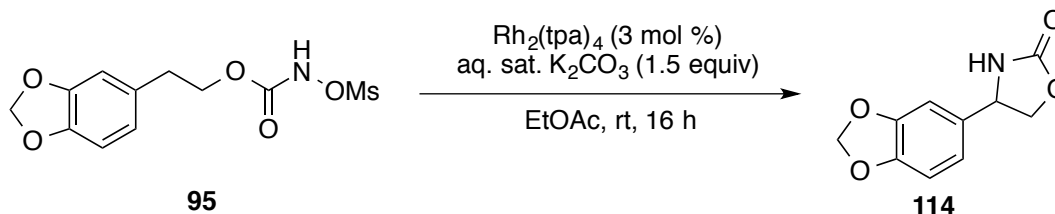


4-Methylphenyloxazolidin-2-one (113). The title compound was prepared according to **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **94** (0.137 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **113** (0.072 g, 0.405 mmol, **81% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

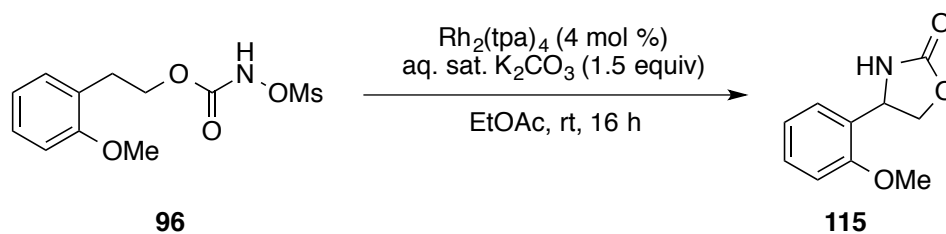
R_f 0.4 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 108.6-109.4 °C (lit. 110 °C);²⁷⁴ **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.23 (m, 5 H, *H_{Ar}*), 5.84 (br s, 1H, *NH*), 4.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, *NCH*), 4.74 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, *OCH₂*), 4.20 (dd, *J* = 8.6 Hz, 7.0 Hz, 1H, *OCH₂*), 2.39 (s, 1H, *CH₃-Ar*); **¹³C NMR**

²⁷⁴ Huth, A.; Neubauer, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1979, 56-62.

NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.7 (C=O), 138.9, 136.5 (*C*_{quatAr}), 129.9, 126.1 (*CH*_{Ar}), 72.7 (OCH₂), 56.3 (NCH), 21.2 (CH₃-Ar); **IR** (neat) 3259, 1747, 1708, 1241, 1028, 919, 767 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₂NO₂ 178.08626; found 178.08664.

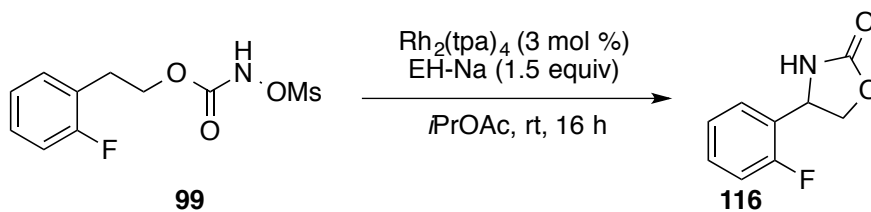


3,4-(Methylenedioxy)phenyloxazolidin-2-one (114). The title compound was prepared according to **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **95** (0.152 g, 0.500 mmol). The desired oxazolidinone (0.084 g, 0.405 mmol, **81% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6. The title compound was also prepared according to **General Procedure G** starting from *N*-mesyloxycarbamate to afford oxazolidinone **114** (0.088 g, 0.425 mmol, **85% yield**) as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6. **R_f** 0.17 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 138.4-139.5 °C; **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (br s, 1H, NH), 6.92-6.91 (m, 2H, *H*_{Ar}), 6.81 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.7 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 6.02 (s, 1H, OCH₂O), 4.86 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, NCH), 4.61 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, OCH₂), 3.97 (dd, *J* = 8.5 Hz, 6.6 Hz, 1H, OCH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.8 (C=O), 147.65, 146.9, 134.7 (*C*_{quatAr}), 119.9, 108.7, 106.8 (*CH*_{Ar}), 101.5 (OCH₂O), 71.8 (OCH₂), 54.9 (NCH); **IR** (neat) 3241, 1748, 1250, 1028, 923 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₀NO₄ 208.06043; found 208.06085.



2-Methoxyphenyloxazolidin-2-one (115). The title compound was prepared according to **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **96** (0.145 g, 0.500 mmol) and using 4 mol % of the rhodium dimer. Oxazolidinone **115** (0.089 g, 0.461 mmol, **92% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

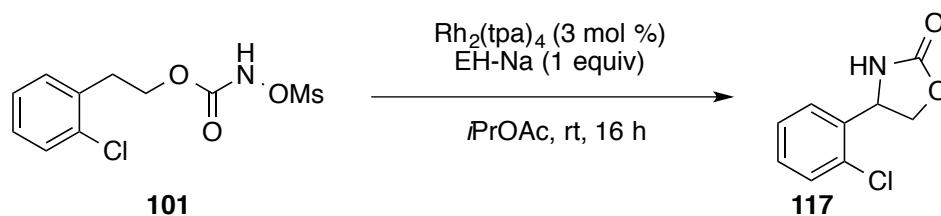
R_f 0.22 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 115.3-116.7 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.28 (m, 2H, *H_{Ar}*), 6.99 (td, *J* = 7.5 Hz, 0.85 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 6.89 (dd, *J* = 7.2 Hz, 0.8 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 6.11 (br s, 1H, *NH*), 5.23 (dd, *J* = 8.8 Hz, 6.5 Hz, 1H, *NCH*), 4.79 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, *OCH₂*), 4.15 (dd, *J* = 8.6 Hz, 6.5 Hz, 1H, *OCH₂*), 3.83 (s, 1H, *OCH₃*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 160.2 (*C=O*), 156.5 (*C_{quatAr}*), 129.5, 127.91 (*C_{quatAr}*), 125.6, 121.0, 110.5 (*CH_{Ar}*), 71.6 (*OCH₂*), 55.5 (*NCH*), 51.5 (*OCH₃*); **IR** (neat) 3219, 3123, 1736, 1493, 1228, 1018, 745 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₂NO₃ 194.08117; found 194.08165.



Synthesis of 2-fluoro-phenyloxazolidin-2-one (116). The title compound was prepared following **General Procedure F** starting from *N*-mesyloxycarbamate **99** (0.139 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **116** (0.063 g, 0.345 mmol, **69% yield**) was obtained as a crystalline beige solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

The title compound could also be prepared following **General Procedure G** to afford oxazolidinone **116** (0.062 g, 0.340 mmol, **68% yield**) as a crystalline beige solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

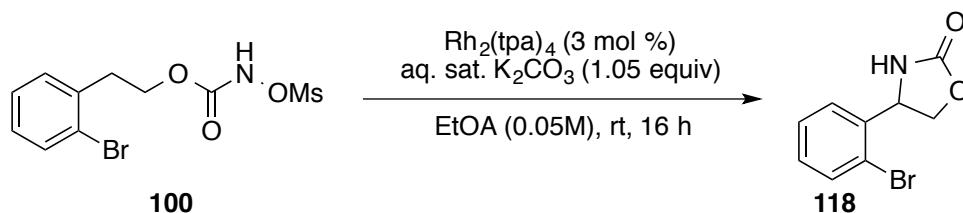
R_f 0.25 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 98.8-100.8 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 7.33-7.29 (m, 1H, *H_{Ar}*), 7.18 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.0 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 7.08-7.04 (m, 1H, *H_{Ar}*), 6.96 (br s, 1H, *NH*), 5.25 (dd, *J* = 8.8 Hz, 6.5 Hz, 1H, *NCH*), 4.78 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, *OCH₂*), 4.18 (dd, *J* = 8.8 Hz, 6.5 Hz, 1H, *OCH₂*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 160.4 (*C=O*), 160.16 (d, 245 Hz, *C-F*), 130.1, 127.0 (*C_{quatAr}*), 126.8, 124.9, 115.8 (*CH_{Ar}*), 71.5 (*OCH₂*), 50.5 (*NCH*); **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -119.4 (m); **IR** (neat) 3254, 1739, 1712, 1033, 761 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₉H₉FNO₂ 182.06118; found 182.06109.



2-Chloro-phenyloxazolidin-2-one (117). The title compound was prepared according to **General Procedure F** starting from *N*-mesyloxycarbamate **101** (0.147 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **117** (0.071 g, 0.360 mmol, **72% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

The title compound was also prepared according to **General Procedure G** to afford oxazolidinone **117** (0.069 g, 0.350 mmol, **70% yield**) as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

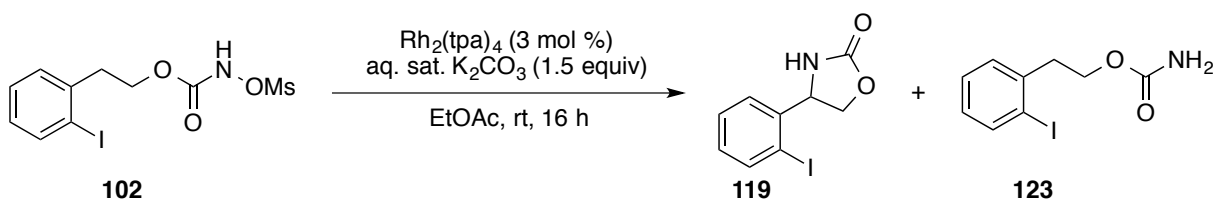
R_f 0.29 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 103.1-107.5 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 7.35 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 7.32 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.3 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 7.28-7.25 (m, 1H, *H_{Ar}*), 7.16 (br s, 1H, NH), 5.34 (dd, *J* = 9.0 Hz, 6.2 Hz, 1H, NCH), 4.86 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, OCH₂), 4.10 (dd, *J* = 8.8 Hz, 6.2 Hz, 1H, OCH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 160.5 (C=O), 137.5, 132.0 (*C_{quatAr}*), 129.8, 129.5, 127.6, 126.2 (*CH_{Ar}*), 71.3 (OCH₂), 53.4 (NCH); **IR** (neat) 3247, 1741, 1239, 1023, 757 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₉H₉ClNO₂ 198.03163; found 198.03154.



2-Bromo-phenyloxazolidin-2-one (118). The title compound was prepared according to **General Procedure E** starting from *N*-mesyloxycarbamate **100** (0.169 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **118** (0.100 g, 0.415 mmol, **83% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

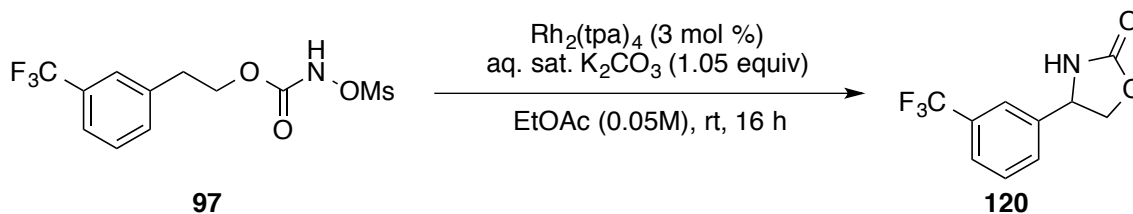
The title compound was also prepared according to **General Procedure G** to afford oxazolidinone **118** (0.104 g, 0.430 mmol, **86% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

R_f 0.2 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 95.1-97.2 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.2 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 7.49 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.6 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 7.38 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.1 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 7.21 (td, *J* = 7.7 Hz, 1.6 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 6.85 (br s, 1H, NH), 5.33 (dd, *J* = 8.8 Hz, 6.3 Hz, 1H, NCH), 4.89 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, OCH₂), 4.10 (dd, *J* = 8.8 Hz, 6.1 Hz, 1H, OCH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 160.4 (C=O), 139.0 (*C_{quatAr}*), 133.2, 130.0, 128.3, 126.5 (*CH_{Ar}*), 121.9 (*C_{quatAr}*), 71.5 (OCH₂), 55.2 (NCH); **IR** (neat) 3253, 1773, 751, 727 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₉H₉BrNO₂ 241.98112; found 241.98179.



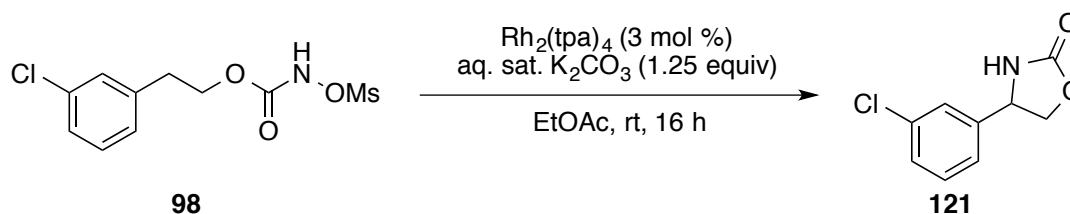
2-Iodo-phenyloxazolidin-2-one (119). The title compound was prepared according to **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **102** (0.193 g, 0.500 mmol). No oxazolidinone **119** was obtained and primary carbamate **123** (0.074 g, 0.255 mmol, **51% yield**) was obtained as a white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

R_f 0.46 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 132.2-133.6 °C ; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.1 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 7.26 (m, 2H, *H_{Ar}*), 6.92 (td, *J* = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 4.56 (br s, 2H, NH₂), 4.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, HOCH₂), 3.08 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, PhCH₂); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 156.7 (C=O), 140.6, 100.8 (*C_{quatAr}*), 139.7, 130.2, 128.5 (*CH_{Ar}*), 64.2 (OCH₂), 56.4 (Ph-CH₂); **IR** (neat) 3395, 3255, 1680, 1416, 1347, 1076, 752 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₉H₁₁INO₂ 291.9826; found 291.9819.



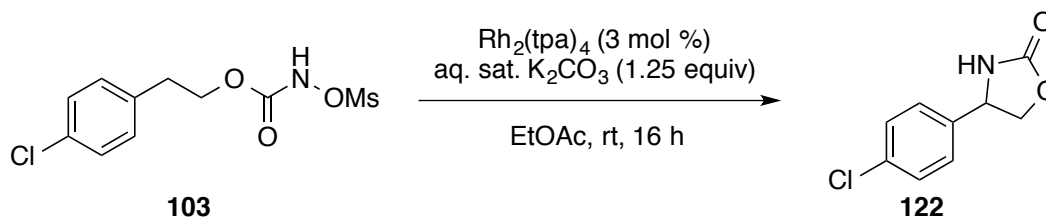
3-(Trifluoromethyl)phenyloxazolidin-2-one (120). The title compound was prepared according to **General Procedure E** starting from *N*-mesyloxycarbamate **97** (0.164 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **120** (0.097 g, 0.420 mmol, **84% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

R_f 0.24 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 75.9-76.8 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.54 (m, 5H, *H_{Ar}*), 6.20 (br s, 1H, *NH*), 5.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, *NCH*), 4.77 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, *OCH₂*), 4.17 (dd, *J* = 8.8 Hz, 6.8 Hz, 1H, *OCH₂*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 159.7 (*C=O*), 140.7 (*C_{quatAr}*), 131.6 (q, 31 Hz, *C-CF₃*), 130.0, 129.5, 125.9, 123.1 (*CH_{Ar}*), 123.8 (q, 268 Hz, *C-CF₃*) 72.3 (*OCH₂*), 56.1 (*NCH*); **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -62.7; **IR** (neat) 3267, 1721, 1330, 1108, 1028, 704, 661 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₉F₃NO₂ 232.05799; found 232.05876.



3-Chloro-phenyloxazolidin-2-one (121). The title compound was prepared according to **General Procedure D** starting from *N*-mesyloxycarbamate **98** (0.147 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **121** (0.070 g, 0.364 mmol, **71% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

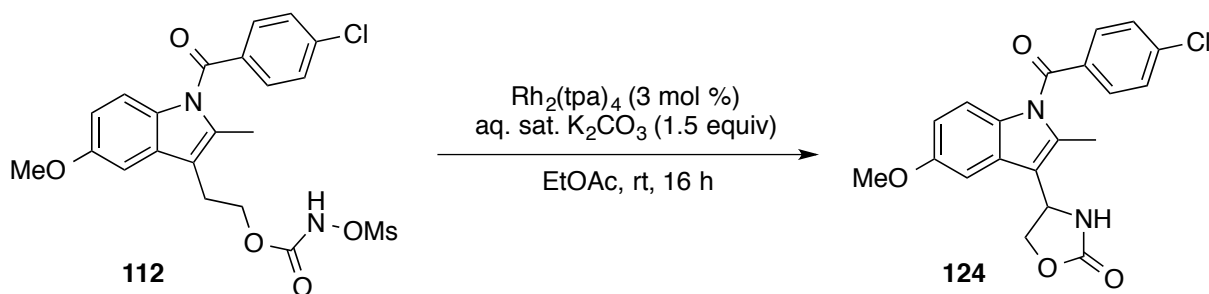
R_f 0.22 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 89.5-91.3 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.33 (m, 3 H, *H_{Ar}*), 7.25-7.21 (m, 1 H, *H_{Ar}*), 5.98 (br s, 1H, *NH*), 4.93 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, *NCH*), 4.74 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, *OCH₂*), 4.16 (dd, *J* = 8.7 Hz, 6.7 Hz, 1H, *OCH₂*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.5 (*C=O*), 141.6, 135.3 (*C_{quatAr}*), 130.7, 129.2, 126.4, 124.2 (*CH_{Ar}*), 72.3 (*OCH₂*), 55.9 (*NCH*); **IR** (neat) 3238, 1743, 1709, 1027, 670 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₉H₉ClNO₂ 198.03163; found 198.03201.



4-Chlorophenyloxazolidin-2-one (122). The title compound was prepared according to **General Procedure D** starting from *N*-mesyloxycarbamate **103** (0.147 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **122** (0.074 g, 0.375 mmol, **75% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

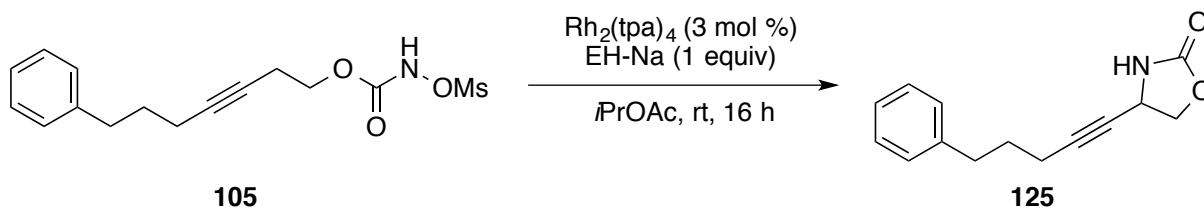
The title compound was also prepared following **General Procedure G** to afford oxazolidinone **122** (0.082 g, 0.415 mmol, **83% yield**) as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

R_f 0.13 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 110.0-111.5 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 6.17 (br s, 1H, *NH*), 4.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, *NCH*), 4.72 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, *OCH₂*), 4.14 (dd, *J* = 9.0 Hz, 7.0 Hz, 1H, *OCH₂*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 159.7 (C=O), 138.1, 134.8 (*C_{quatAr}*), 129.5, 127.5 (*CH_{Ar}*), 72.4 (*CH*), 55.9 (*CH₂*).



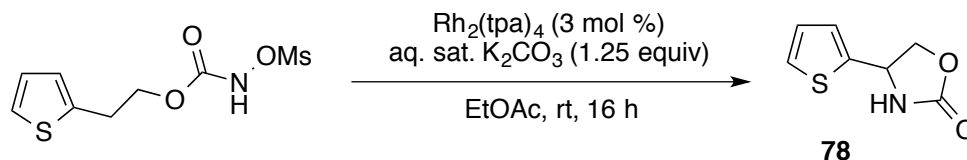
4-(1-(4-Chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)oxazolidin-2-one (124). The title compound was prepared according to **General Procedure D** starting from *N*-mesyloxycarbamate **112** (0.049 g, 0.100 mmol). Oxazolidinone **124** (0.026 g, 0.067 mmol, **67% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6 and finally 8 : 2.

R_f 0.25 (AcOEt/Hexanes 6 : 4); **mp** 156-158 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 7.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 6.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 6.70 (dd, *J* = 9.5 Hz, 2.5 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 5.32-5.25 (m, 1H, *NCH*), 5.18 (s, 1H, *NH*), 4.76 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, *OCH₂*), 4.54 (dd, *J* = 8.5 Hz, 7.0 Hz, 1H, *OCH₂*), 3.82 (s, 3H, *ArOCH₃*), 2.43 (s, 3H, *CH₃*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 159.0, 156.1 (C=O), 168.3, 155.4, 140.1, 136.3, 133.3 (*C_{quatAr}*), 131.5, 131.3 (*C_{quatAr}*), 129.4, 127.5 (*C_{quatAr}*), 115.2, 112.5, 101.5 (*CH_{Ar}*), 69.5 (*OCH₂*), 55.8 (*ArOCH₃*), 48.9 (*NCH*), 13.0 (*CH₃*).



4-(5-Phenylpent-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one (125). The title compound was prepared following **General Procedure F** starting from *N*-mesyloxycarbamate **105** (0.081 g, 0.250 mmol). Oxazolidinone **125** (0.029 g, 0.125 mmol, **50% yield**) was obtained as a pale yellow oil after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

R_f 0.27 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.15 (m, 5H, H_{Ar}), 6.35 (br s, 1H, NH), 4.60-4.55 (m, 1H, NCH), 4.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, OCH_2), 4.27 (dd, $J = 8.0$ Hz, 5.5 Hz, 1H, OCH_2), 2.70 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, PhCH_2), 2.20 (td, $J = 9.0$ Hz, 2.0 Hz, 2H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.83 (qn, $J = 7.5$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 158.9 (C=O), 141.2 (C_{quatAr}), 128.5, 128.4, 126.0 (CH_{Ar}), 86.3, 77.1 ($C_{quat alkyne}$), 70.6 (OCH_2), 43.9 (NCH), 34.7 (PhCH_2), 29.7 ($\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 18.0 (PhCH_2CH_2).



4-(Thiophen-2-yl)oxazolidin-2-one (78). The title compound was prepared according to **General Procedure D** starting from *N*-mesyloxycarbamate²⁷⁵ (0.133 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **78** (0.061 g, 0.360 mmol, **72% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

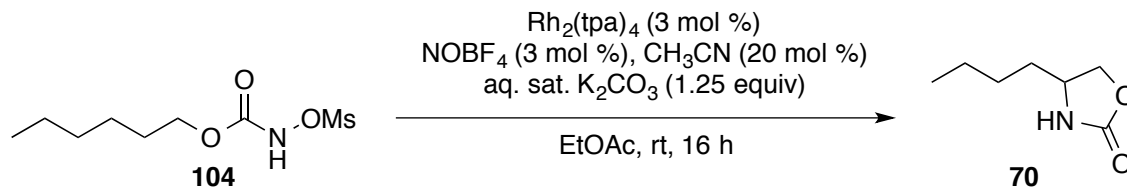
The title compound was also prepared following **General Procedure G** to afford oxazolidinone **78** (0.069 g, 0.410 mmol, **82% yield**) as a crystalline beige solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

R_f 0.16 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 100.5-101.1 °C (lit. 101.0-101.5 °C);²⁷⁶ $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (dd, $J = 5.0$ Hz, 1.25 Hz, 1H, SCH), 7.05 (ddd, $J = 3.5$ Hz, 1.0 Hz, 0.5 Hz, 1H, SCHCHCH), 6.99 (dd, $J = 5.0$ Hz, 3.5 Hz, 1H, SCHCH), 5.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H,

²⁷⁵ Ce *N*-mésyloxycarbamate a été synthétisé par Laura Mamani Laparra voir Réf 166.

²⁷⁶ Birman, V. B., Jiang, H., Li, X., Guo, L.; Uffman, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6536-6537.

NCH), 4.71 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, OCH₂), 4.28 (dd, $J = 9.0$ Hz, 7.0 Hz, 1H, OCH₂); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.1 (C=O), 143.0 (C_{quatAr}), 127.3, 126.1, 125.5 (CH_{Ar}), 72.6 (OCH₂), 52.4 (NCH).

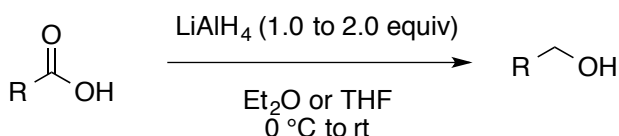


4-Butyloxazolidin-2-one (70). The title compound was prepared according to **General Procedure G** starting from *N*-mesyloxycarbamate **104** (0.120 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **70** (0.046 g, 0.320 mmol, **64% yield**) was obtained as a colourless oil after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 4 : 6.

R_f 0.16 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.35 (br s, 1H, NH), 4.47 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, OCH₂), 4.00 (dd, $J = 8.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, OCH₂), 3.90-3.80 (m, 1H, NCH), 1.70-1.45 (m, 2H, NCHCH₂), 1.40-1.30 (m, 4H, CH₂), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.2 (C=O), 70.4 (OCH₂), 52.7 (NCH), 35.1 (NCHCH₂), 27.4, 22.4 (CH₂), 13.9 (CH₃).

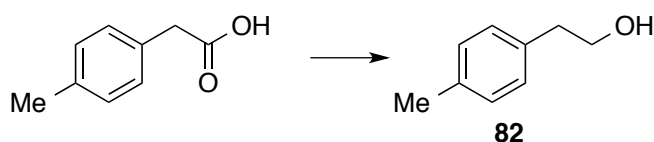
Synthesis and characterization of alcohols

General Procedure H



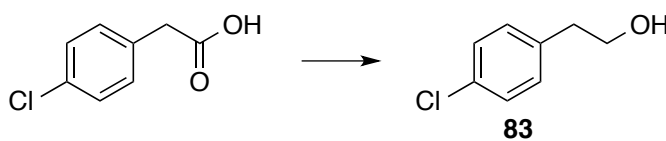
In a flame-dried round bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, lithium aluminium hydride (1.00 to 2.00 equiv) was suspended in anhydrous THF or Et₂O (0.20 to 1.0 M). At 0 °C and under argon, the corresponding carboxylic acid was added in small portions to the suspension. Gas evolution was observed and the reaction was left to stir at room temperature for 20 hours. The reaction was monitored by TLC (a mini-work-up was carried out on the aliquot by adding small volumes of an aqueous saturated solution of Rochelle salt and

EtOAc). The reaction mixture was slowly transferred to a large beaker containing an ice-cold saturated aqueous solution of Rochelle salt (EtOAc was used to fully rinse the flask). The biphasic mixture was vigorously stirred at rt for 5 hours. This mixture was filtered through celite (some EtOAc was added) and the layers were separated. The organic was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃, with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure. In most cases, the isolated alcohol was of good enough purity as seen by ¹H NMR analysis. If not mentioned otherwise, the alcohols were used with no further purification.



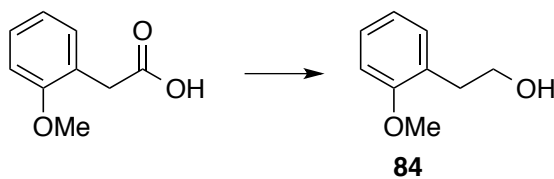
2-(4-Methylphenyl)ethan-1-ol (82). The title compound was prepared according to **General Procedure E** starting from commercially available 2-(4-methylphenyl)acetic acid (3.00 g, 20.0 mmol, 1.00 equiv). The desired alcohol was obtained as a pale yellow oil (2.45 g, 18.0 mmol, **90% yield**).

R_f 0.52 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.17-7.13 (m, 4H, *H_{Ar}*), 3.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, HOCH₂), 2.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, PhCH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.16 (s, 1H, CH₂OH); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 134.9, 134.4 (*C_{quatAr}*), 128.2, 127.9 (*CH_{Ar}*), 62.7 (HOCH₂), 37.7 (PhCH₂), 20.0 (CH₃-Ar).



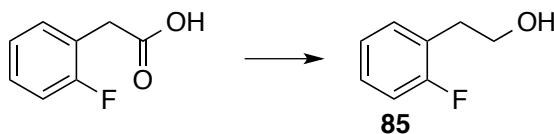
2-(4-Chlorophenyl)ethan-1-ol (83). The title compound was prepared according to **General Procedure E** starting from commercially available 2-(4-chlorophenyl) acetic acid (2.56 g, 15.0 mmol, 1.00 equiv). The desired alcohol was obtained as a pale yellow oil (2.31 g, 14.7 mmol, **98% yield**).

R_f 0.59 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.20 (m, 2H, *H_{Ar}*), 7.20-7.10 (m, 2H, *H_{Ar}*), 3.83 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, HOCH₂), 2.83 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, PhCH₂), 1.60 (br s, 1H, OH); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 137.0, 132.2 (*C_{quatAr}*), 130.3, 128.6 (*CH_{Ar}*), 63.4 (HOCH₂), 38.4 (PhCH₂).



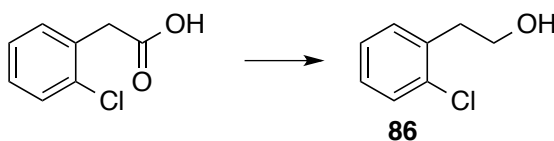
4-(2-Methoxyphenyl) ethan-1-ol (84). The title compound was prepared according to **General Procedure E** starting from commercially available 4-(2-methoxyphenyl)acetic acid (2.49 g, 15.0 mmol, 1.00 equiv). The desired alcohol was obtained as a pale yellow oil (1.93 g, 12.9 mmol, **86% yield**).

R_f 0.22 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (td, $J = 7.8$ Hz, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.17 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.91 (td, $J = 7.2$ Hz, 1.45 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 3.83 (m, 5H, $\text{HOCH}_2 + \text{OCH}_3$), 2.92 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, PhCH_2), 2.27 (br s, 1H, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 157.6 (C_{quatAr}), 130.9, 127.8, 127.1 (C_{quatAr}), 120.7, 110.4 (CH_{Ar}), 62.8 (HOCH_2), 55.3 (OCH_3), 34.1 (PhCH_2).



2-(2-Fluorophenyl)ethan-1-ol (85). The title compound was prepared according to **General Procedure E** starting from commercially available 2-(2-fluorophenyl) acetic acid (2.00 g, 13.0 mmol, 1.00 equiv). The desired alcohol was obtained as a light yellow oil (1.64 g, 11.7 mmol, **90% yield**).

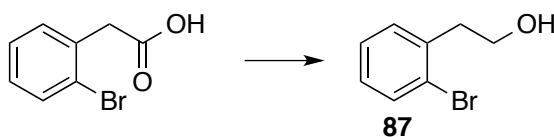
R_f 0.38 (CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 7.08 (td, $J = 7.5$ Hz, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.03 (td, $J = 7.5$ Hz, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 3.86 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, HOCH_2), 2.92 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, PhCH_2), 1.67 (br s, 1H, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 161.3 (d, 243.5 Hz, C-F), 131.4, 128.3, 125.5 (C_{quatAr}), 124.2, 115.5 (CH_{Ar}), 62.5 (HOCH_2), 32.7 (PhCH_2).



2-(2-Chlorophenyl)ethan-1-ol (86). The title compound was prepared following **General Procedure E** starting from commercially available 2-(2-chlorophenyl)acetic acid (4.26 g, 25.0

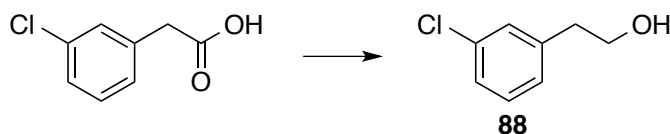
mmol, 1.00 equiv). The desired alcohol was obtained as a pale yellow oil (3.45 g, 22.0 mmol, **88% yield**).

R_f 0.57 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.26 (dd, $J = 7.4$ Hz, 1.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.21-7.14 (m, 2H, H_{Ar}), 3.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, HOCH_2), 3.0 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, PhCH_2), 2.44 (br s, 1H, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 136.2, 134.2 (C_{quatAr}), 131.3, 129.6, 127.9, 126.7 (CH_{Ar}), 61.9 (HOCH_2), 36.9 (PhCH_2).



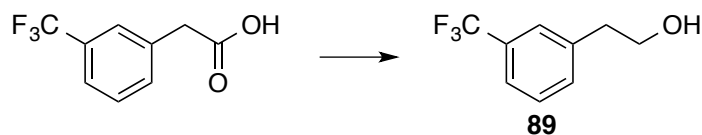
2-(2-Bromophenyl)ethan-1-ol (87). The title compound was prepared according to **General Procedure E** starting from commercially available 2-(2-bromophenyl)acetic acid (3.23 g, 15.0 mmol, 1.00 equiv). The desired alcohol was obtained as a pale yellow oil (2.72 g, 11.6 mmol, **90% yield**).

R_f 0.67 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.30-7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.13-7.10 (m, 1H, H_{Ar}), 3.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, HOCH_2), 3.03 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, PhCH_2), 1.65 (br s, 1H, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 137.9, 133.1, 131.4, 128.3, 127.59 (CH_{Ar}), 124.8 (C_{quatAr}), 62.2 (HOCH_2), 39.4 (PhCH_2).



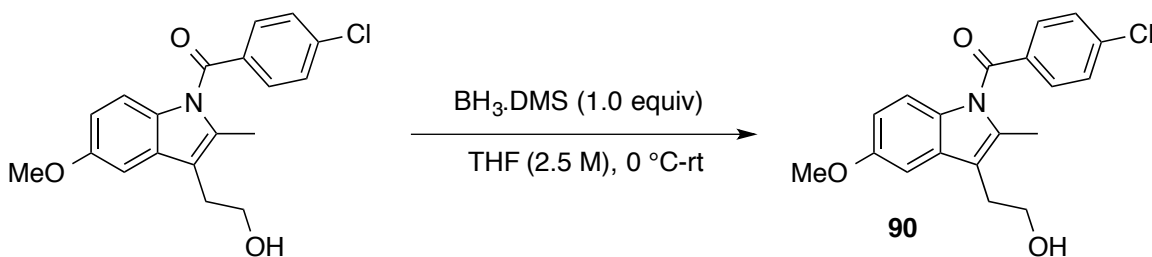
2-(3-Chlorophenyl)ethan-1-ol (88). The title compound was prepared according to **General Procedure E** starting from commercially available 2-(3-chlorophenyl)acetic acid (2.56 g, 15.0 mmol, 1.00 equiv). The desired alcohol was obtained as an yellow oil (2.29 g, 14.6 mmol, **97% yield**).

R_f 0.54 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.19 (m, 3H, H_{Ar}), 7.11-7.09 (m, 1H, H_{Ar}), 3.83 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, HOCH_2), 3.0 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, PhCH_2), 1.81 (br s, 1H, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 140.8, 134.3 (C_{quatAr}), 129.9, 129.2, 127.3, 126.7 (CH_{Ar}), 63.3 (HOCH_2), 38.8 (PhCH_2).



2-(3-(Trifluoromethyl) phenyl)ethan-1-ol (89). The title compound was prepared according to **General Procedure E** starting from commercially available 2-(3-(Trifluoromethyl) phenyl)acetic acid (2.00 g, 9.80 mmol, 1.00 equiv). The desired alcohol was obtained as a pale yellow oil (1.71 g, 9.01 mmol, **94% yield**).

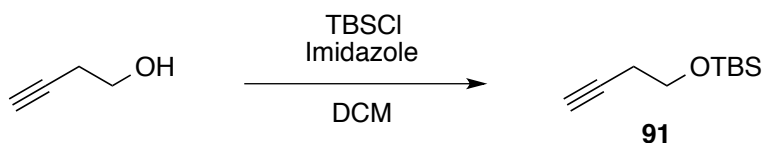
R_f 0.67 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.39 (m, 4H, H_{Ar}), 3.83 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, HOCH_2), 2.81 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, PhCH_2), 2.20 (br s, 1H, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 139.7 (C_{quatAr}), 130.7 (q, $J = 31$ Hz, $C\text{-CF}_3$) 132.5, 129.0, 125.8, 124.5 (q, 268 Hz, $C\text{-CF}_3$), 123.37 (CH_{Ar}), 63.2 (HOCH_2), 38.9 (PhCH_2).



(4-Chlorophenyl)(3-(2-hydroxyethyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-1-yl)methanone (90). The title compound was synthesized following a reported procedure¹⁷⁴ starting from commercially available indomethacin.

A solution of $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (1.42 mL, 15.0 mmol, 1.05 equiv) in anhydrous THF (ca. 6 mL, ca. 2.5 M) was slowly added to an ice-cold solution of indomethacin (5.12 g, 14.3 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous THF (75 mL, 0.20 M). The reaction mixture was allowed to reach rt and was stirred for 15 hours. Excess $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ was destroyed by slow addition of MeOH (1 mL). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM (100 mL). It was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO_3 , water, then an aqueous solution of HCl 3N, water and brine. This organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in Et_2O (25 mL) and triturated in hexanes (100 mL). The pale yellow solid was filtered out on a Buchner funnel. It was dissolved in 25 mL of Et_2O and sonicated. 100 mL of hexanes were added and the suspension was put in the refrigerator overnight. The pale yellow solid was filtered on a Buchner funnel and washed with hexanes (4.40 g, 12.8 mmol, **90% yield**).

R_f 0.09 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); **mp** 124.5-125.5 °C (lit. 111-113 °C)¹⁷⁴; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 6.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 6.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 6.67 (dd, *J* = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 3.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, HOCH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 2.38 (s, 3H, CH₃), 1.55 (br s, 1H, OH); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 168.3, 156.0 (C=O), 139.2, 135.5, 134.0 (*C_{quatAr}*), 131.1 (*CH_{Ar}*), 131.0 (*C_{quatAr}*), 129.1 (*CH_{Ar}*), 115.9 (*C_{quatAr}*), 115.0, 111.4, 101.3 (*CH_{Ar}*), 62.1 (HOCH₂), 55.7 (OCH₃), 27.6 (HOCH₂CH₂), 13.3 (CH₃)

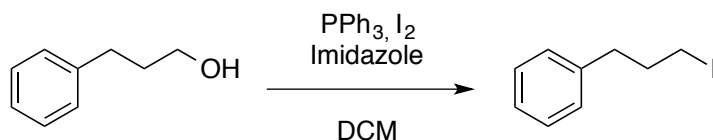


(But-3-yn-1-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilane (91). The title compound was prepared following a reported procedure¹⁷⁵ starting from commercially available but-3-yn-1-ol.

In a 100 mL flame-dried round bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, under argon, 3-butyn-1-ol (1.51 mL, 20.0 mmol, 1.00 equiv) and imidazole (2.72 g, 40.0 mmol, 2.00 equiv) were dissolved in anhydrous DCM (10 mL, 2.0 M). In a 50 mL flame-dried round bottom flask, TBSCl (3.32 g, 22.0 mmol, 1.1 equiv) was dissolved in anhydrous DCM (10 mL, 2.2 M) under argon. This solution was added using a syringe to the solution of the alcohol at 0 °C under argon. The mixture, which became heterogeneous few seconds after addition, was stirred at rt for 2 hours. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 2 : 8).

An aqueous saturated solution of NH₄Cl (20 mL) was added. The whole mixture was transferred into a separation funnel for extraction. The aqueous was extracted using DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed using a saturated solution of NaHCO₃ (40 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. A light yellow liquid was obtained, which was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 5 : 95. The desired compound was obtained as a colourless oil (3.51 g, 19.0 mmol, **95% yield**).

R_f 0.86 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 2.40 (td, *J* = 7.2 Hz, 2.8 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 1.96 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 81.5, 69.3 (*C_{Alkyne}*), 61.7 (OCH₂), 25.9 (C(CH₃)₃), 22.8 (OCH₂CH₂), 18.3 (C(CH₃)₃), -5.31 (Si(CH₃)₂).

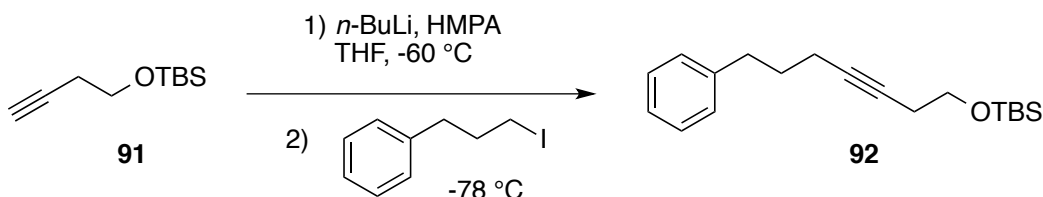


(3-Iodopropyl)benzene. The title compound was prepared according to a reported procedure¹⁷⁶ starting from 3-phenylpropanol.

In a 250 mL flame-dried round bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, triphenylphosphine (11.8 g, 45.0 mmol, 1.5 equiv) and iodine (11.4 g, 45.0 mmol, 1.5 equiv) were dissolved in anhydrous dichloromethane (210 mL, 0.210 M). The dark red homogeneous mixture was stirred at rt for 10 minutes. Imidazole (5.11 g, 75.0 mmol, 2.50 equiv) was added in one portion, the mixture became heterogeneous and orange. It was stirred at rt for 10 minutes. The alcohol (3.93 mL, 30.0 mmol, 1.00 equiv) was added dropwise and the reaction mixture (heterogeneous and orange) was stirred at rt under argon for 3 hours.

The reaction was quenched by addition of an aqueous saturated solution of sodium metabisulfite ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, 150 mL). The orange colour disappeared and the organic layer became yellow. The two layers were separated. The aqueous layer was extracted using DCM (3 x 100 mL). All organic layers were combined and dried over Na_2SO_4 , filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 5 : 95. A pale yellow oil was isolated (6.88 g, 28.0 mmol, **93% yield**).

R_f 0.90 (AcOEt/Hexanes 1 : 9); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.17 (m, 3H, H_{Ar}), 3.19 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2I), 2.75 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, PhCH_2), 2.19-2.10 (m, 2H, PhCH_2CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 140.4 (C_{quatAr}), 128.5, 128.5, 126.1 (CH_{Ar}), 36.2, 34.9 (CH_2I & PhCH_2), 6.3 (CH_2).

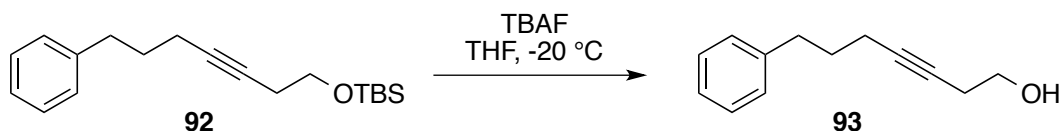


Tert-butyldimethyl((7-phenylhept-3-yn-1-yl)oxy)silane (92). The title compound was synthesized following a reported procedure¹⁷⁶ starting from alcohol **91** and (3-iodopropyl)benzene.

In a 250 mL flame dried round bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, alkyne **176** (3.82 g, 20.7 mmol, 1.16 equiv) was diluted in anhydrous THF (40 mL, 0.50 M). Under argon, at - 60 °C, a 2.38 solution of *n*-BuLi in hexanes (9.15 mL, 9.78 mmol, 1.22 equiv) was added dropwise. A yellow colour slowly appeared. It was stirred for one hour while heating up to -5 °C. The yellow solution was cooled down to - 78 °C and the mixture of alkyl iodide (4.40 g, 17.9 mmol, 1.00 equiv) and HMPA (10.4 mL, 59.9 mmol, 3.35 equiv) in THF (40 mL, 0.45 M) was added. The yellow mixture was stirred at - 78 °C for 30 minutes and it was allowed to warm to rt over a few hours.

At 0 °C, water (100 mL) was added to quench the reaction. The two layers were separated and the aqueous was extracted using diethyl ether (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and solvent was evaporated off. The crude orange oil was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 1 : 99 then 2 : 98. A colourless oil was obtained (3.37g, 11.1 mmol, **54% yield**).

R_f 0.92 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.25 (m, 2H, *H_{Ar}*), 7.25-7.15 (m, 3H, *H_{Ar}*), 3.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, OCH₂), 2.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, PhCH₂), 2.42-2.37 (m, 2H, OCH₂CH₂), 2.19-2.12 (m, 2H, PhCH₂CH₂CH₂), 1.80 (qn, *J* = 7.5 Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 141.8 (*C_{quatAr}*), 128.5, 128.3, 125.8 (*CH_{Ar}*), 80.9, 77.5 (*C_{Alkyne}*), 62.4 (OCH₂), 34.8 (PhCH₂), 30.5 (OCH₂CH₂), 25.9 (C(CH₃)₃), 23.2 (CH₂), 18.3 (C(CH₃)₃), 18.2 (CH₂), -5.3 (Si(CH₃)₂).



7-Phenylhept-3-yn-1-ol (93). The title compound was synthesized following a reported procedure¹⁷⁶ starting from protected alcohol **92**.

In a 50 mL flame-dried round bottom flask, equipped with a magnetic stirbar, the TBS-protected alcohol **92** (3.33 g, 11.0 mmol, 1.00 equiv) was diluted in anhydrous THF (22 mL, 0.50 M). The mixture was placed at -20 °C, under argon, and a 1.0 M solution of TBAF in THF (16.9 mL, 16.9 mmol, 1.53 equiv) was added slowly at the same temperature. The reaction mixture was stirred at - 20 °C for 30 minutes.

Water (15 mL) was added to quench the reaction. The aqueous layer was extracted using diethyl ether (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and

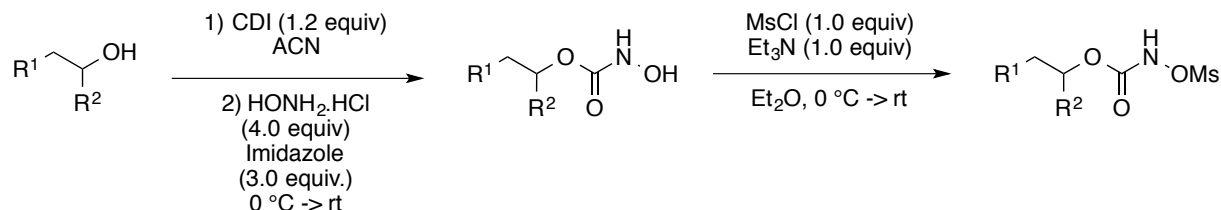
concentrated under reduced pressure. The crude was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 1 : 9. Colourless oil was isolated (1.87 g, 9.92 mmol, **90% yield**).

R_f 0.28 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.25 (m, 2H, *H_{Ar}*), 7.25-7.15 (m, 3H, *H_{Ar}*), 3.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 6.4 Hz, 2H, OCH₂), 2.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, PhCH₂), 2.48-2.39 (m, 2H, OCH₂CH₂), 2.23-2.12 (m, 2H, PhCH₂CH₂CH₂), 1.88-1.70 (m + br s, 3H, PhCH₂CH₂ + OH); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 141.6 (*C_{quatAr}*), 128.5, 128.3, 125.9 (*CH_{Ar}*), 82.2, 76.9 (*C_{Alkyne}*), 61.4 (HOCH₂), 34.2, 30.5, 23.2, 18.2 (CH₂).

Experimental section of chapter 3

Syntheses of *N*-methanesulfonyloxycarbamates

Procedure I



In a flame-dried 250 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, CDI (2.67 g, 16.5 mmol, 1.10 equiv) was dissolved in anhydrous MeCN (75 mL, 0.20 M). Then alcohol (15.0 mmol, 1.00 equiv) was added and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6). The reaction mixture was cooled to 0 °C and a sample of the formed intermediate was taken out as a reference for the following step. Hydroxylamine hydrochloride (4.17 g, 60.0 mmol, 4.00 equiv) was added, following by imidazole (3.06 g, 45.0 mmol, 3.00 equiv). Vigorous stirring was maintained for 1 hour at 0 °C then one hour at rt if needed until complete consumption of the intermediate. The mixture becomes homogeneous and then a white precipitate appears.

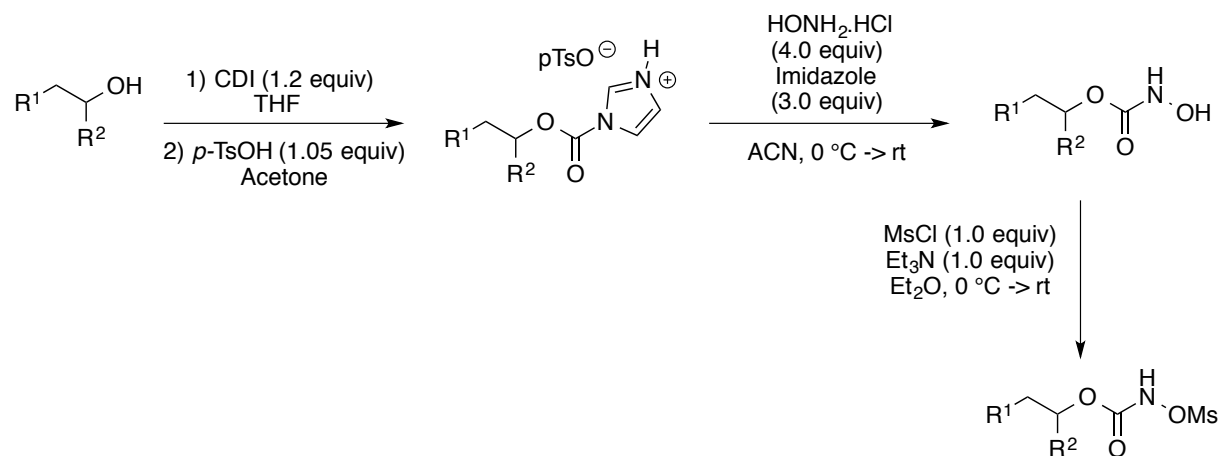
The suspension was concentrated under vacuum and the residue was dissolved in 100 mL of a 1:1 (EtOAc + HCl 1.2 N). The aqueous was extracted using EtOAc (2 x 80 mL) and the combined layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated off.

If desired, the crude could be further purified by flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 4 : 6 then 1 : 1. Most of the *N*-hydroxycarbamates were crystalline white solids.

In a 250 mL, flame-dried round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, under argon atmosphere, the *N*-hydroxycarbamate (10.0 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous Et₂O (100 mL, 0.100 M). At 0 °C, under argon, methanesulfonyl chloride (10.0 mmol, 0.773 mL, 1.00 equiv) was added, followed by triethylamine dropwise (10.0 mmol, 1.39 mL, 1.00 equiv.). A white precipitate rapidly forms and the white suspension was stirred at room temperature, under argon, for 2 hours. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6).

The reaction was quenched by addition of water (ca. 60 mL). The two layers were separated and the aqueous was extracted using Et₂O (3 x 60 mL). The combined organic layers were combined, washed with brine, dried over sodium sulfate and solvent was removed under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 25 : 75 to 3 : 7. Most of the synthesized *N*-mesyloxycarbamates were crystalline white solids.

Procedure J



In a flame-dried 250 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, CDI (1.78 g, 11.0 mmol, 1.10 equiv) was dissolved in anhydrous THF (57 mL, 0.20 M). Under argon, the alcohol (10.0 mmol, 1.00 equiv) was added followed by one drop of DBU. The mixture was stirred at room temperature, under argon for 2 to 3 hours. Reaction was monitored by TLC (EtOAc/Hexanes 4 : 6). Solvent was evaporated under reduced pressure. Et₂O (25 mL) was added as well as water (25 mL). The two layers were separated. The organic layer was washed twice with water (2 x 25 mL), washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was

removed under reduced pressure, yielding the desired intermediate. The latter was taken up in acetone (spectro grade, 40 mL, 0.25 M) and *p*-toluenesulfonic acid (1.81 g, 10.5 mmol, 1.05 equiv) was added. The homogeneous mixture was stirred at rt for 30 minutes.

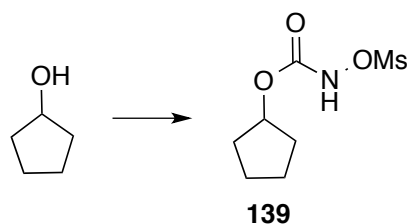
Solvent was evaporated under reduced pressure. Diethyl ether (10 mL) was added and the solid was filtered out.

In a flame-dried 250 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, *p*-toluenesulfonate salt (8 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous ACN (40 mL, 0.20 M). At 0 °C and under argon, hydroxylamine hydrochloride (2.24 g, 32.0 mmol, 4.00 equiv) and imidazole (1.63 g, 24.0 mmol, 3.00 equiv) were added and the reaction mixture was stirred at rt for 1 to 2 hours. The reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4: 6). Solvent was evaporated under reduced pressure. Water was added (30 mL) followed by EtOAc (30 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted using EtOAc (2 x 30 mL) and the combined layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated off.

If desired, the crude could be further purified by flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 4 : 6 then 1 : 1. Most of the *N*-hydroxycarbamates were crystalline white solids.

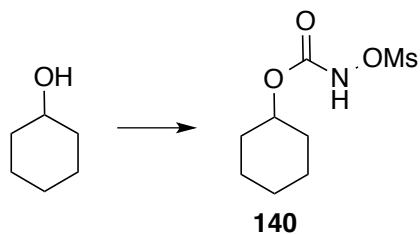
The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate was performed as described in the procedure I.

Syntheses and characterization of *N*-mesyloxycarbamates



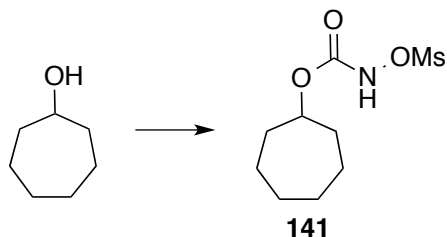
Cyclopentyl *N*-mesyloxycarbamate (139). The title compound was prepared according to **General Procedure I** using the commercially available cyclopentanol (1.81 g, 1.92 ml, 21.0 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as a white solid (2.79 g, 19.2 mmol, 96% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (2.00 g, 13.7 mmol) afforded the title compound (1.50 g, 6.72 mmol, 49% yield, **47% yield over 2 steps**) as a white crystalline solid after flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 3 : 7.

R_f 0.58 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 77.1-78.7 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s br, 1H, NH), 5.26-5.23 (m, 1H, OCH(CH₂)CH₂), 3.17 (s, 3H, SO₂CH₃), 1.93-1.86 (m, 2H, CH_{Pent}), 1.82-1.69 (m, 4H, CH_{Pent}), 1.62-1.58 (m, 2H, CH_{Pent}); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 156.0 (C=O), 81.7 (OCH(CH₂)CH₂), 36.8 (OSO₂CH₃), 33.04, 23.9 (CH_{Pent}); **IR** (neat) 3202, 1725, 1373, 1267, 1178, 1096, 765, 492 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ calcd for C₇H₁₃NNaO₅S 246.04660; found 246.03987.



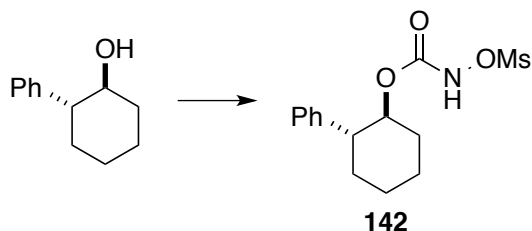
Cyclohexyl *N*-mesyloxycarbamate (140). The title compound was prepared according to **General Procedure A** using the commercially available cyclohexanol (2.09 g, 20.0 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as a white solid (2.90 g, 18.2 mmol, 91% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (2.00 g, 12.5 mmol) afforded the title compound (2.14 g, 9.02 mmol, 72% yield, **66% yield over 2 steps**) as a white crystalline solid after flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 3 : 7.

R_f 0.76 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 81.7-82.4 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s br, 1H, NH), 4.83-4.79 (m, 1H, OCH(CH₂)CH₂), 3.19 (s, 3H, SO₂CH₃), 1.93-1.89 (m, 2H, CH_{hex}), 1.76-1.72 (m, 2H, CH_{hex}), 1.56-1.26 (m, 6H, CH_{hex}); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 155.5 (C=O), 77.1 (OCH(CH₂)CH₂), 36.5 (SO₂CH₃), 31.6, 25.2, 23.7 (CH_{hex}); **IR** (neat) 3152, 2938, 1721, 1367, 1180, 1084, 771, 501 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ calcd for C₈H₁₅NNaO₅S 260.0563; found 260.05691.



Cycloheptyl *N*-mesyloxycarbamate (141). The title compound was prepared according to **General Procedure I** using the commercially available cycloheptanol (1.00 g, 8.76 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as a white solid (0.75 g, 4.33 mmol, 49% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (0.77 g, 4.04 mmol) afforded the title compound (0.71 g, 2.83 mmol, 70% yield, **34% yield over 2 steps**) as a white crystalline solid after flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 3 : 7.

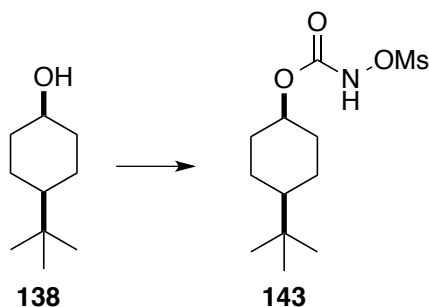
R_f 0.70 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 43.4-44.7 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s br, 1H, NH), 5.00-4.95 (m, 1H, OCH(CH₂)CH₂), 3.17 (s, 3H, SO₂CH₃), 1.99-1.92 (m, 2H, CH_{hep}), 1.76-1.62 (m, 4H, CH_{hep}), 1.57-1.53 (m, 4H, CH_{hep}), 1.49-1.41 (m, 2H, CH_{hep}); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 155.6 (C=O), 79.7 (OCH(CH₂)CH₂), 36.5 (SO₂CH₃), 33.8, 28.2, 22.6 (CH_{hep}); **IR** (neat) 3289, 2929, 1727, 1372, 1254, 1178, 811, 513 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ calcd for C₉H₁₇NNaO₅S 274.07196; found 274.07117.



(±)-*Trans*-2-phenylcyclohexyl *N*-mesyloxycarbamate (142). The title compound was prepared according to **General Procedure A** using *trans*-2-phenylcyclohexanol (2.12 g, 12.0 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as a viscous oil (2.78 g, 11.8 mmol, 50%

yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (1.40 g, 5.97 mmol, 1.00 equiv) afforded the title compound (1.28 g, 4.09 mmol, 69% yield, **34% yield over 2 steps**) as a white crystalline solid after flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 3 : 7.

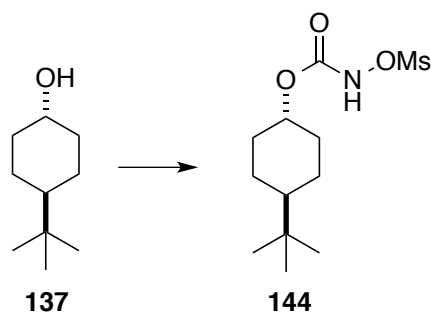
R_f 0.64 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 99.5.4-101.5 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s br, 1H, NH), 7.28-7.27(m, 2H, CH_{Ar}), 7.20-7.19(m, 3H, CH_{Ar}), 5.06-5.01 (m, 1H, OCH(CH₂)CH₂), 2.72-2.67 (m, 4H, SO₂CH₃+CHPh), 2.21-2.19 (m, 1H, CH_{hex}), 1.97-1.90 (m, 2H, CH_{hex}), 1.57-1.56 (m, 1H, CH_{hex}), 1.55-1.35 (m, 4H, CH_{hex}); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 155.0 (C=O), 142.3 (C_q), 128.6, 127.5 (CH_{Ar}), 126.8 (C_q), 79.9 (OCH(CH₂)CH₂), 49.9 (CHPh), 35.4 (SO₂CH₃), 34.0 32.2, 25.5, 24.7 (CH_{hex}); **IR** (neat) 3297, 2940, 1736, 1445, 1364, 1247, 1179, 758, 701, 496 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ calcd for C₁₄H₁₉NNaO₅S 336.08761; found 336.08803.



(±)-**Cis-4-(tert-butyl)cyclohexyl N-mesyloxycarbamate (143)**. The title compound was prepared according to **General Procedure I** using the *Cis*-4-(*tert*-butyl)cyclohexanol **138** (2.00 g, 12.8 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as a white solid (2.60 g, 12.8 mmol, 94% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (1.50 g, 6.97 mmol) afforded the title compound (1.37 g, 4.67 mmol, 67% yield, **63% yield over 2 steps**) as a white crystalline solid after flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8.

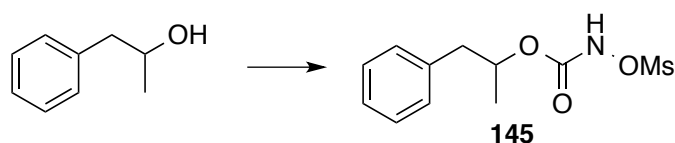
R_f 0.70 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 104.9-105.5 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s br, 1H, NH), 5.08 (quin, *J* = 5.5 Hz, 2.7Hz, 1H, OCH(CH₂)CH₂), 3.19 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.02 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H, CH_{hex}), 1.63-1.52 (m, 4H, CH_{hex}), 1.24 (qd, *J* = 12.6 Hz, 3.1 Hz, 2H, CH_{hex}), 1.04 (tt, *J* = 12.1 Hz, 3.0 Hz, 1H, CH(C(CH₃)₃)), 0.85 (s, 9H, C(CH₃)₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 155.6 (C=O), 73.3 (OCH(CH₂)CH₂), 47.5 (CH(C(CH₃)₃), 36.5 (SO₂CH₃), 32.6 ((C(CH₃)₃), 30.6, 21.6 (CH_{hex}), 27.5 (C(CH₃)₃); **IR** (neat) 3208, 2868, 1718, 1489, 1380, 1273,

1182, 770, 500 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NNaO}_5\text{S}$ 316.11891; found 316.12007.



(±)-**Trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl N-mesyloxycarbamate (144)**. The title compound was prepared according to **General Procedure I** using *trans*-4-(*tert*-butyl)cyclohexanol **137** (2.00 g, 12.8 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as a white solid (2.50 g, 11.6 mmol, 91% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (0.53 g, 6.97 mmol) afforded the title compound (1.33 g, 4.53 mmol, 65% yield, **59% yield over 2 steps**) as a white crystalline solid after flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8.

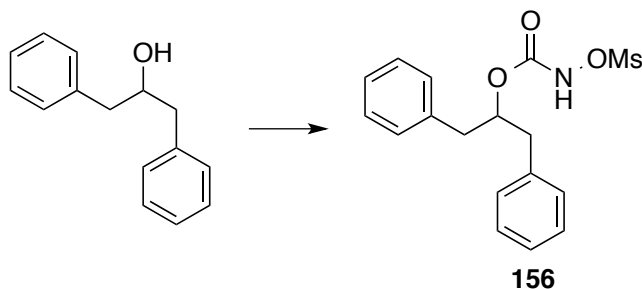
R_f 0.75 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 90.4-91.8 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s br, 1H, NH), 4.72-4.64 (m, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_2)\text{CH}_2$), 3.18 (s, 3H, SO_2CH_3), 2.12-2.06 (m, 2H, CH_{hex}), 1.87-1.82 (m, 2H, CH_{hex}), 1.39-1.03 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{hex}} + \text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.84 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 155.5 (C=O), 78.1 ($\text{OCH}(\text{CH}_2)\text{CH}_2$), 47.0 ($\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 36.5 (SO_2CH_3), 32.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.2, 25.5 (CH_{hex}), 27.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **IR** (neat) 3249, 2945, 2867, 1730, 1377, 1257, 1179, 1084, 788, 489 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NNaO}_5\text{S}$ 316.11891; found 316.12016.



(±)-**1-Phenylpropan-2-yl N-mesyloxycarbamate (145)**. The title compound was prepared according to **General procedure I** using the commercially available 1-phenylpropan-2-ol (2.04 g, 2.06 mL, 15.0 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as an oil (5.50 g, 28.2 mmol, 94% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (1.8 g, 9.22 mmol) afforded the title compound (1.76 g, 6.45 mmol, 70% yield, **66% yield over 2 steps**) as

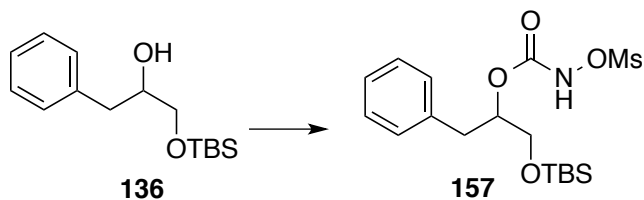
obtained as a thick oil after flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8.

R_f 0.35 (AcOEt/Hexanes 3 : 7); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s br, 1H, *NH*), 7.32-7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.19 (m, 3H, H_{Ar}), 5.21-5.17 (m, 1H, $\text{OCH}(\text{Bn})\text{Me}$), 3.01 (s, 3H, SO_2CH_3), 2.95 (dd, $J = 13.9$ Hz, 7.1 Hz, 1H, PhCHH), 2.85 (dd, $J = 13.9$ Hz, 6.1 Hz, 1H, PhCHH), 1.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, $\text{BnCH}(\text{OR})\text{CH}_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 155.4 ($\text{C}=\text{O}$), 136.7 (C_{quatAr}), 129.5, 128.6, 126.9 (CH_{Ar}), 75.7 $\text{OCH}(\text{Bn})\text{Me}$, 42.3 (PhCH_2), 36.2 (OSO_2CH_3), 19.7 ($\text{BnCH}(\text{OR})\text{CH}_3$).



(±)-1,3-Diphenylpropan-2-yl *N*-mesyloxycarbamate (156). The title compound was prepared according to **General Procedure I** using the commercially available 1,3-Diphenylpropan-2-yl (2.97 g, 14.0 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as white solid (3.19 g, 11.7 mmol, 84% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (1.60 g, 5.89 mmol) afforded the title compound (1.34 g, 3.84 mmol, 65% yield, **55% yield over 2 steps**) as a visqueous oil after flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8.

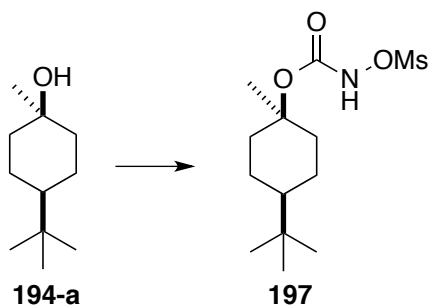
R_f 0.78 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s br, 1H, *NH*), 7.32 -7.29 (m, 4H, H_{Ar}), 7.25-7.19 (m, 3H, H_{Ar}), 5.40-5.37 (m, 1H, $\text{OCH}(\text{Bn})\text{Bn}$), 2.99-2.91 (m, 4H, PhCH_2), 2.82 (s, 1H, SO_2CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 155.1 ($\text{C}=\text{O}$), 136.6 (C_{quatAr}), 129.5, 128.7, 127.0 (CH_{Ar}), 79.1 ($\text{OCH}(\text{Bn})\text{Bn}$), 40.3 (PhCH_2), 36.2 (OSO_2CH_3); **IR** (neat) 3284, 1743, 1373, 1181, 700, 506 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}_5\text{S}$ 372.0876; found 372.08666.



(±)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-phenylpropan-2-yl *N*-mesyloxycarbamate (157).

The title compound was prepared according to **General Procedure I** using 1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-phenylpropanol **136** (3.00 g, 13.5 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated a thick oil (3.04 g, 8.556 mmol, 76% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (2.5 g, 7.68 mmol) afforded the title compound (2.01 g, 4.99 mmol, 65% yield, **49% yield over 2 steps**) was obtained as a visqueous oil after flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8.

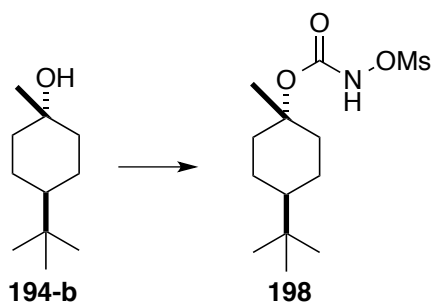
R_f 0.78 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s br, 1H, NH), 7.31-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24-7.21 (m, 4H, H_{Ar}), 5.14-5.11 (m, 1H, $\text{OCH}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.72 (dd, $J = 11.2$ Hz, 4.1 Hz, 1H, $\text{CHH}(\text{OTBS})$), 2.96 (dd, $J = 11.2$, 4.0 Hz, 1H, $\text{CHH}(\text{OTBS})$), 3.02-2.89 (m, 6H, $\text{PhCH}_2 + \text{OSO}_2\text{CH}_3$), 0.91 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 155.4 ($\text{C}=\text{O}$), 136.4 (C_{quat}), 129.5, 128.7, 127.0 (C_{Ar}), 79.0 ($\text{OCH}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{OTBS}$), 63.3 (CH_2OTBS), 36.7 (PhCH_2), 36.2 (OSO_2CH_3), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.40 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 (C_{quat}); **IR** (neat) 3271, 2952, 2856, 1736, 1411, 1249, 1181, 1078, 833, 766, 699, 540 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{SSi}$ 404.15576; found 404.15576.



(±)-*Cis*-4-(tert-butyl)-1-methylcyclohexyl *N*-mesyloxycarbamate (197). The title compound was prepared according to **General Procedure J** using *cis*-4-(tert-butyl)-1-methylcyclohexanol **194-a** (1.50 g, 8.81 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as a white solid (1.40 g, 6.11 mmol, 89% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (1.40 g, 6.10 mmol) afforded the title compound (1.16 g, 3.78 mmol, 62% yield, **55% yield**

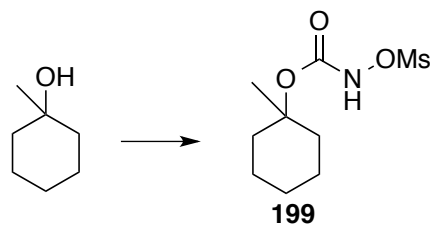
over 2 steps) as a white crystalline solid after flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8.

R_f 0.78 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 101.3-102.1 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s br, 1H, NH), 3.17 (s, 3H, SO_2CH_3), 2.20-2.17 (m, 2H, CH_{hex}), 1.77-1.74 (m, 2H, CH_{hex}), 1.69-1.64 (m, 2H, CH_{hex}), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.14-1.05 (m, 3H, CH_{hex}), 0.85 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 154.5 (C=O), 88.0 (OCCH₃), 47.5 ($\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 36.5 (SO_2CH_3), 32.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 37.2, 24.5 (CH_{hex}), 27.7 (CH_3), 21.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **IR** (neat) 3310, 2983, 2946, 1762, 1364, 1246, 1188, 1107, 518 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NNaO}_5\text{S}$ 330.13514; found 330.13456.



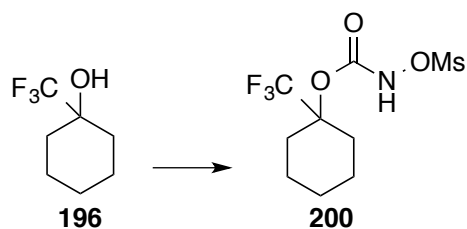
(±)-**Trans-4-(tert-butyl)-1-methylcyclohexyl N-mesyloxycarbamate (198)**. The title compound was prepared according to **General Procedure J** using *trans*-4-(*tert*-butyl)-1-methylcyclohexanol **194-b** (1.30 g, 7.63 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as a white solid (1.51 g, 6.59 mmol, 96% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (1.40 g, 6.01 mmol) afforded the title compound (1.22 g, 3.97 mmol, 65% yield, **62% yield over 2 steps**) as a white crystalline solid after flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8.

R_f 0.77 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 110.3-110.9 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s br, 1H, NH), 3.17 (s, 3H, SO_2CH_3), 2.20-2.17 (m, 2H, CH_{hex}), 1.77-1.71 (m, 4H, CH_{hex}), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.15-1.07 (m, 3H, CH_{hex}), 0.85 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 154.5 (C=O), 88.0 (OCCH₃), 47.5 ($\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 36.5 (SO_2CH_3), 32.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 37.2, 25.1 (CH_{hex}), 27.7 (CH_3), 21.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **IR** (neat) 3311, 2946, 1762, 1364, 1246, 1188, 1107, 518 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NNaO}_5\text{S}$ 330.13542; found 330.13456.



1-Methylcyclohexyl *N*-mesyloxycarbamate (199). The title compound was prepared according to **General Procedure J** using commercially available 1-methylcyclohexanol (3.54 g, 31.0 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as a white solid (0.65 g, 3.78 mmol, 72% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (0.57 g, 3.29 mmol) afforded the title compound (0.560 g, 2.24 mmol, 68% yield, **49% yield over 2 steps**) as a white crystalline solid after flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8.

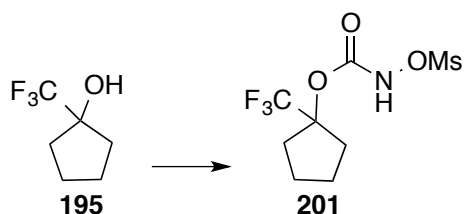
R_f 0.44 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s br, 1H, *NH*), 3.16 (s, 3H, S(O)₂CH₃), 2.16-2.10 (m, 2H, CH_{hex}), 1.52-1.48 (m, 10H, CH_{hex} + CH₃), 1.27-1.19 (m, 1H, CH_{hex}); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 154.7 (C=O), 86.4 (OCCH₃), 36.6 (CH_{hex}), 36.3 (SO₂CH₃), 25.5 (CH_{hex}), 25.1 (CH₃), 22.0 (CH_{hex}); **IR** (neat) 3279, 2936, 2863, 1734, 1449, 1328, 1268, 1236, 1148, 1102, 1006, 868, 794, 704, 647, 482 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+K]⁺ calcd for C₉H₁₇NKO₅S 290.04590; found 290.04683.



1-Trifluoromethyl-cyclohexyl *N*-mesyloxycarbamate (200). The title compound was prepared according to **General Procedure J** using 1-Trifluoromethyl-cyclohexanol **196** (1.00 g, 5.97 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as white crystals (0.66 g, 2.84 mmol, 80% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (0.58 g, 2.55 mmol) afforded the title compound (0.53 g, 1.74 mmol, 68% yield, **54% yield over 2 steps**) as a white crystalline solid after flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8.

R_f 0.65 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 87.9-88.6 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s br, 1H, *NH*), 3.18 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.55-2.52 (m, 2H, CH_{hex}), 1.76-1.73 (m, 3H, CH_{hex}), 1.65-1.58 (m, 2H, CH_{hex}), 1.52-1.42 (m, 2H, CH_{hex}), 1.36-1.26 (m, 1H, CH_{pent}); **¹³C NMR** (125

MHz, CDCl₃) δ 153.0 (C=O), 124.5 (q, J = 282.3 Hz, CF₃), 84.5 (q, J = 29.2 Hz, OCCF₃), 36.7 (SO₂CH₃), 28.7, 24.5, 20.6 (CH_{pent}); ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -79.6; IR (neat) 3314, 3042, 2942, 2870, 1774, 1451, 1439, 1240, 1164, 1071, 966, 761, 686, 539, 514 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+NH₄]⁺ calcd for C₉H₁₄F₃NO₅SNH₄ 323.08830; found 323.08828.

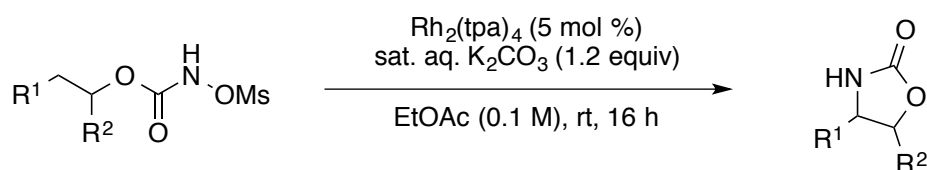


1-Trifluoromethyl-cyclopentyl N-mesyloxycarbamate (201). The title compound was prepared according to **General Procedure J** using 1-Trifluoromethyl-cyclopentanol **195** (1.0 g, 6.488 mmol). The crude *N*-hydroxycarbamate was isolated as white crystals (0.81 g, 3.81 mmol, 87% yield). The mesylation of the *N*-hydroxycarbamate (0.58 g, 2.72 mmol,) afforded the title compound (0.55 g, 1.90 mmol, 70% yield, **61% yield over 2 steps**) as a white crystalline solid after flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8.

R_f 0.77 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 74.7-76.1 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s br, 1H, NH), 3.18 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.32-2.29 (m, 2H, CH_{pent}), 2.21-2.17 (m, 2H, CH_{pent}), 2.03-2.00 (m, 2H, CH_{pent}), 1.75-1.72 (m, 2H, CH_{pent}); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.1 (C=O), 125.2 (q, J = 280.2 Hz, CF₃), 92.2 (q, J = 30.0 Hz, OCCF₃), 36.7 (SO₂CH₃), 33.2, 25.5 (CH_{pent}); ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -62.6; IR (neat) 3314, 1772, 1443, 1327, 1160, 777, 767, 535, 520 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ calcd for C₈H₁₂F₃NNaO₅S 314.02805; found 314.02691.

Syntheses of oxazolidinones

General Procedure K

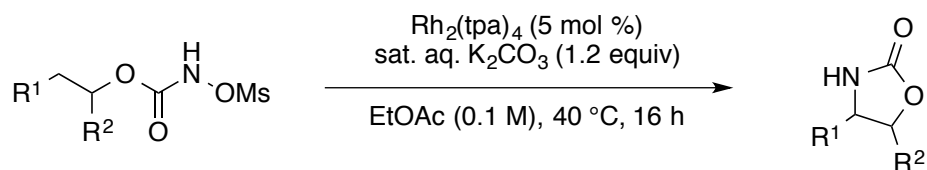


In a 15 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, the *N*-mesyloxycarbamate (0.5 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in non-anhydrous EtOAc (5.0 mL, 0.1 M). Rh₂(tpa)₄ (33.9 mg, 5.00 mol %) was added followed by an aqueous saturated solution of K₂CO₃ (74.7 μL, 0.600 mmol, 1.20 equiv). After complete dissolution of the rhodium dimer, the green heterogeneous mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 4 : 6).

The crude mixture was filtered through celite, the cake being thoroughly washed with AcOEt. Solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

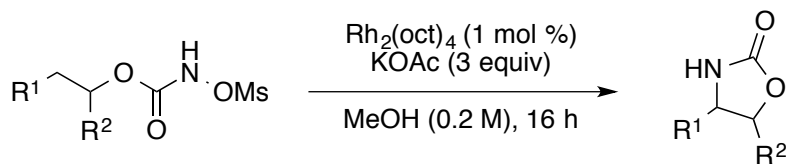
Most of the oxazolidinones were isolated as crystalline white solids.

General Procedure L



Same procedure as General Procedure J except that the reaction mixture was heated to 40 °C.

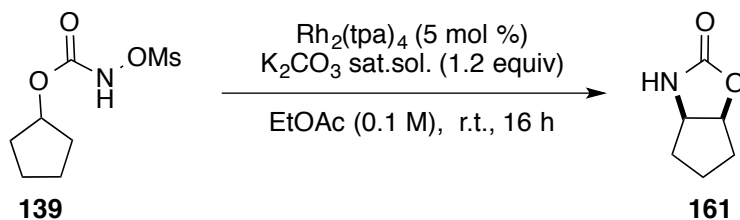
General Procedure M



In a 15 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, the *N*-mesyloxycarbamate (0.50 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in non-anhydrous MeOH (2.5 mL, 0.20 M). $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$ (4.0 mg, 1.0 mol %) was added followed by KOAc (147 mg, 1.50 mmol, 3.00 equiv). After complete dissolution of the rhodium dimer, the turquoise heterogeneous mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Reaction was monitored by TLC (AcOEt/Hexanes 5 : 5).

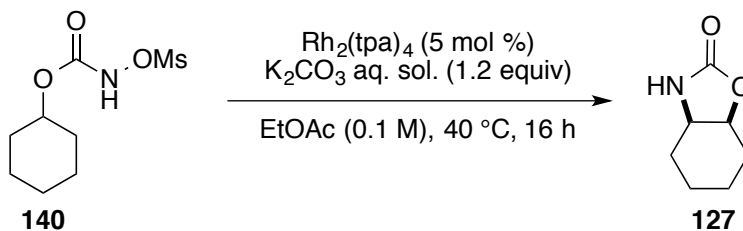
The crude reaction mixture was quenched with $\sim 10 \mu\text{L}$ of pyridine and filtered through celite, the cake being thoroughly washed with EtOAc. Solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was flash chromatographed on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 4 : 6 then 5 : 5.

Synthesis and characterization of oxazolidinones



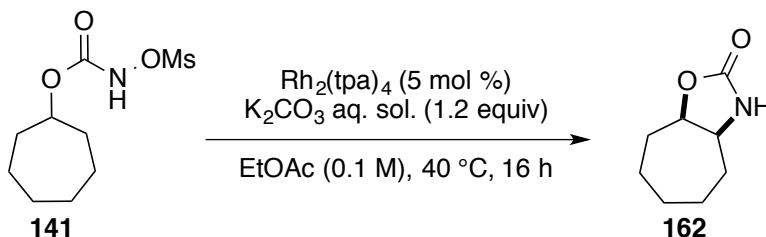
(\pm)-*Cis*-hexahydro-2H-cyclopenta[d]oxazol-2-one (**161**). The title compound was prepared according to **General Procedure K** starting from *N*-mesyloxycarbamate **139** (0.112 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **161** (1 : 99 *trans* to *cis* ratio determined by ^1H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 5 : 5 then 100% AcOEt) to afford a white solid (0.025 g, 0.200 mmol, **40% yield**, **99 : 1 *trans* to *cis* ratio** determined by ^1H -NMR).

R_f 0.35 (EtOAc); **mp** 85.0-86.2 °C (Lith 84.6-85.2 °C); ²⁷⁷ **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) 5.11 (s br, 1H, NH), 5.06 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, OCHC_{pent}), 4.26 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, NCHC_{pent}), 2.10 (dd, *J* = 14.4 Hz, 6.1 Hz, 1H, H_{pent}), 1.82-1.59 (m, 5H, H_{pent}); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (C=O), 82.5 (OCHC_{pent}), 56.8 (NCHC_{pent}), 34.8, 34.0, 21.2 (C_{pent}).



(±)-**Cis-hexahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one (127)**. The title compound was prepared following **General Procedure L** starting from *N*-mesyloxycarbamate **140** (0.119 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **127** (37:63 *trans* to *cis* ratio determined by ¹H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 5 : 5) to afford a white solid (0.023 g, 0.165 mmol, **33% yield, 1 : 99 *trans* to *cis* ratio** determined by ¹H-NMR).

R_f 0.24 (EtOAc/Hexanes 6 : 4); **mp** 54.2-55.3 °C (Lith 55.5-56.0 °C); ²⁷⁸ **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.27 (s br, 1H, NH), 4.60-4.57 (m, 1H, OCHC_{hex}), 3.76-3.72 (m, 1H, NCHC_{hex}), 2.04-1.98 (m, 1H, H_{hex}), 1.86-1.76 (m, 2H, H_{hex}), 1.67-1.53 (m, 4H, H_{hex}), 1.30-1.25 (m, 1H, H_{hex}); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 160.4 (C=O), 76.1 (OCHC_{hex}), 51.9 (NCHC_{hex}), 28.9, 26.9, 20.1, 19.6 (C_{hex}).



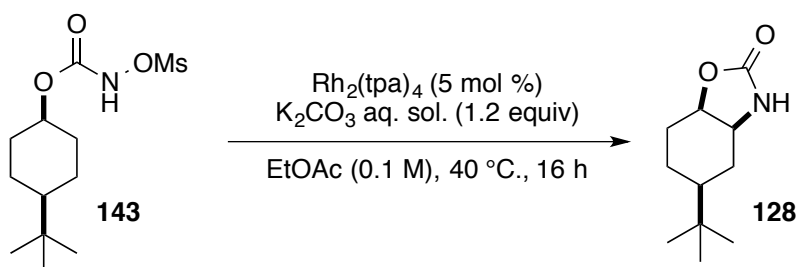
(±)-**Cis-octahydro-2H-cyclohepta[d]oxazol-2-one (162)**. The title compound was prepared following **General Procedure L** starting from *N*-mesyloxycarbamate **141** (0.126 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **162** (34: 66 *trans* to *cis* ratio determined by ¹H NMR analysis) is

²⁷⁷ Das, J. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 907-915.

²⁷⁸ Hassner, A., Lorber, M. E.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 540-549.

purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 5 : 5) to afford a white solid (0.032 g, 0.210 mmol, **42% yield**, **1 : 99 trans to cis ratio** determined by $^1\text{H-NMR}$).

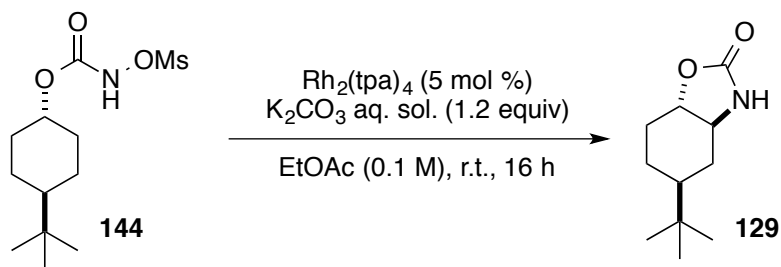
R_f 0.27 (EtOAc/Hexanes 6 : 4); **mp** 91.9-93.1 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 5.29 (s br, 1H, *NH*), 4.78 (ddd, $J = 9.6$ Hz, 9.1 Hz, 4.1 Hz, 1H, OCHC_{hep}), 3.97-3.93 (m, 1H, NCHC_{hep}), 2.04-1.99 (m, 1H, H_{hep}), 1.89-1.64 (m, 6H, H_{hep}), 1.47-1.39 (m, 1H, H_{hep}), 1.31-1.23 (m, 2H, H_{hex}); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 158.8 (C=O), 80.3 (OCHC_{hep}), 56.6 (NCHC_{hep}), 31.8, 30.6, 30.5, 25.4, 23.6 (C_{hep}); **IR** (neat) 3220, 3140, 2924, 2854, 1723, 1242, 1002, 980, 833, 770, 692. 571 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 156.10233; found 156.10274.



(±)-**Cis-5-(tert-butyl)hexahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one (128)**. The title compound was prepared following **General Procedure L** starting from *N*-mesyloxycarbamate **143** (0.147 g, 0.500 mmol, 1.00 equiv). Oxazolidinone **128** (1: 99 *trans* to *cis* ratio determined by $^1\text{H NMR}$ analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a white solid (0.078 g, 0.395 mmol, **79% yield**, **1 : 99 trans to cis ratio** determined by $^1\text{H-NMR}$).

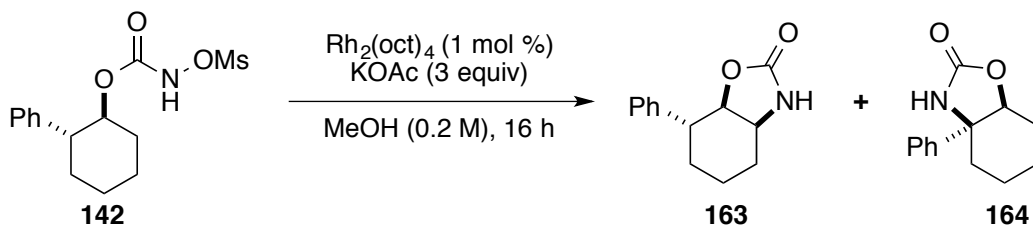
R_f 0.24 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 172.7-173.9 °C (Lith 172.0-173.0 °C); $^{279}\text{ }^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 4.47 (s br, 1H, *NH*), 4.57-4.54 (m, 1H, OCHC_{hex}), 3.61-3.56 (m, 1H, NCHC_{hex}), 2.30-2.26 (m, 1H, H_{hex}), 2.02-1.98 (m, 1H, H_{hex}), 1.64-1.61 (m, 2H, H_{hex}), 1.25-1.22 (m, 1H, H_{hex}), 1.10-1.06 (m, 1H, H_{hex}), 1.11-1.06 (m, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_3$), 0.85 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 160.5 (C=O), 76.0 (OCHC_{hex}), 53.5 (NCHC_{hex}), 43.6 ($\text{CHC}(\text{CH}_3)_3$), 32.5, 31.9, 21.2 (C_{hex}), 27.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **IR** (neat) 3273, 2961, 2946, 2864, 1739, 1713, 1467, 1363, 1169 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ 198.14886; found 198.14874.

²⁷⁹ Marais, P. C.; Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1553-1560.



(±)-**Trans-5-(tert-butyl)hexahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one (129)**. The title compound was prepared following **General Procedure K** starting from *N*-mesyloxycarbamate **144** (0.147 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **129** (70: 30 *trans* to *cis* ratio determined by ^1H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a white solid (0.020 g, 0.100 mmol, **20% yield, 99 : 1 *trans* to *cis* ratio** determined by ^1H -NMR).

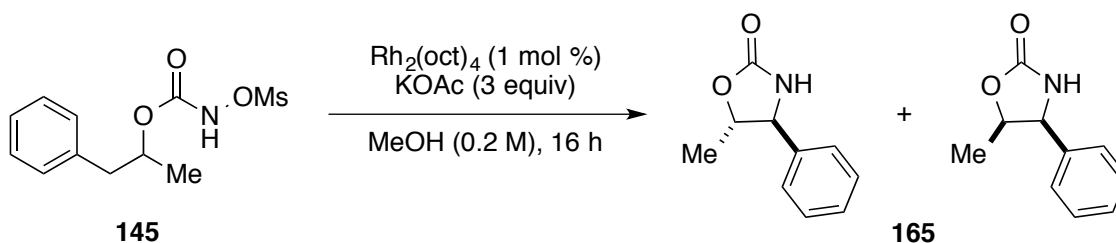
R_f 0.42 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 122.2-123.1 °C (Lith 123.0-124.0 °C),²⁷⁹ ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 4.97 (s br, 1H, NH), 3.85 (td, 1H, 11.1 Hz, 3.7 Hz, OCHC_{hex}), 3.36-3.31 (m, 1H, NCHC_{hex}), 2.22-2.19 (m, 1H, H_{hex}), 2.13-2.08 (m, 1H, H_{hex}), 1.69-1.61 (m, 2H, H_{hex}), 1.28-1.21 (m, 3H, H_{hex} + $\text{CHC}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.8 (C=O), 83.9 (OCHC_{hex}), 61.0 (NCHC_{hex}), 46.0 ($\text{CHC}(\text{CH}_3)_3$), 32.5, 30.0, 24.9 (C_{hex}), 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **IR** (neat) 3278, 2954, 2870, 1750, 1469, 1233, 1079, 1038, 779 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ 198.14886; found 198.14886.



(±)-**Cis-phenylhexahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one (164)**. The title compound was prepared following **General Procedure M** starting from *N*-mesyloxycarbamate **142** (0.157 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **164** (1: 99 *trans* to *cis* ratio determined by ^1H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 5 : 5) to afford an oil (0.066 g, 0.305 mmol, **61% yield, 1 : 99 *trans* to *cis* ratio** determined by ^1H -NMR). Oxazolidinone **163** (1: 99 *trans* to *cis* ratio determined by ^1H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 6 : 4) to afford a white solid (0.011 g, 0.050 mmol, **10% yield, 1 : 99 *trans* to *cis* ratio** determined by ^1H -NMR).

(±)-**Cis-7a-phenylhexahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one 164**. R_f 0.30 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.42 (m, 2H, H_{Ar}), 7.39-7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30-7.28 (m, 1H, H_{Ar}), 6.92 (s br, 1H, NH), 4.68 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, OCHC_{hex}), 2.19-2.15 (m, 1H, H_{hex}), 2.07-2.02 (m, 1H, H_{hex}), 1.90-1.82 (m, 2H, H_{hex}), 1.76-1.68 (m, 2H, H_{hex}), 1.63-1.54 (m, 2H, H_{hex}); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.8 (C=O), 143.5 (C_q), 128.8, 127.8, 125.4 (C_{Ar}), 82.2 (OCHC_{hex}), 62.0 (NCHC_{hex}), 35.0, 25.9, 19.5, 17.8 (C_{hex}); **IR** (neat) 3257, 2938, 2863, 1729, 1495, 1447, 1129, 1098, 996, 979, 698, 656 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 218.11756; found 218.11822.

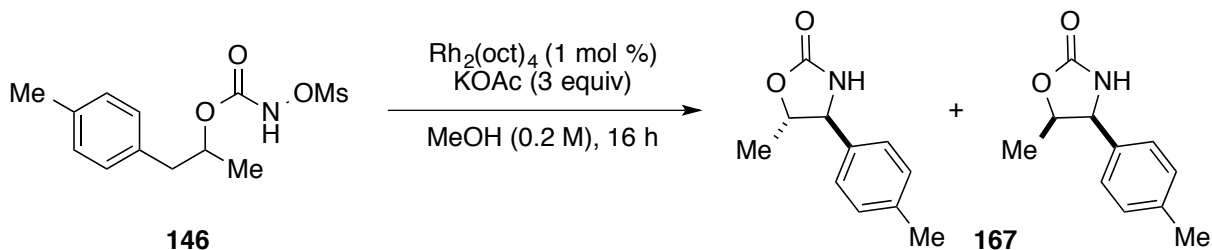
(±)-**Cis-7-phenylhexahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one (163)**. R_f 0.1 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 4.95 (s br, 1H, NH), 4.53 (dd, $J = 6.8$ Hz, 9.2 Hz, 1H, OCHC_{hex}), 4.17-4.15 (m, 1H, NCHC_{hex}), 2.91 (ddd, $J = 13.0$ Hz, 5.3 Hz, 4.0 Hz, 1H, PhCH_{hex}), 2.04-2.03 (m, 1H, H_{hex}), 1.92-1.88 (m, 1H, H_{hex}), 1.78-1.68 (m, 2H, H_{hex}), 1.54-1.48 (m, 2H, H_{hex}); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.7 (C=O), 142.6 (C_q), 128.7, 127.8, 127.1 (C_{Ar}), 81.3 (OCHC_{hex}), 52.6 (NCHC_{hex}), 45.4, 29.1, 27.1, 19.6 (C_{hex}); **IR** (neat) 3285, 2932, 2862, 1746, 1494, 1451, 1113, 1053, 924, 700, 552 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 218.11756; found 218.11786.



(±)-**5-Methyl-4-phenyloxazolidin-2-one (165)**. The title compound was prepared according to **General Procedure M** starting from *N*-mesyloxycarbamate **145** (0.137 g, 0.50 mmol). Oxazolidinone **165** (88 : 12 *trans* to *cis* ratio determined by $^1\text{H NMR}$ analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a white solid (0.058 g, 0.330 mmol, **66% yield**, **98 : 2 *trans* to *cis* ratio** determined by $^1\text{H-NMR}$).

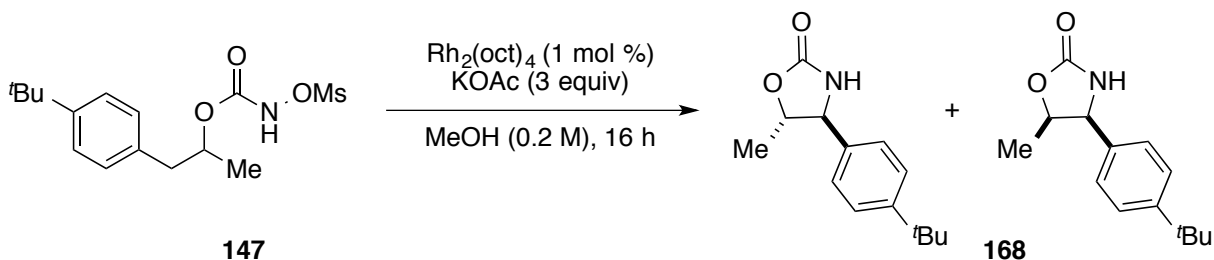
Major diastereomer 165-a : R_f 0.40 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 123.3-124.6 °C (Lith 124.0-124.5 °C); $^{214} \text{^1H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 6.27 (s, 1H, NH), 4.45 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, NCHPh), 4.42-4.39 (m, 1H, OCHMe), 1.49 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.4 (C=O), 138.8 (C_{quatAr}), 129.2, 128.8, 126.3 (CH_{Ar}), 81.8

(NCHPh), 65.2 (OCHMe), 19.3 (CH₃); **IR** (neat) 3287, 2925, 1742, 1455, 1382, 1232, 1017, 959, 700 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₂NO₂ 178.08626; found 178.08600.



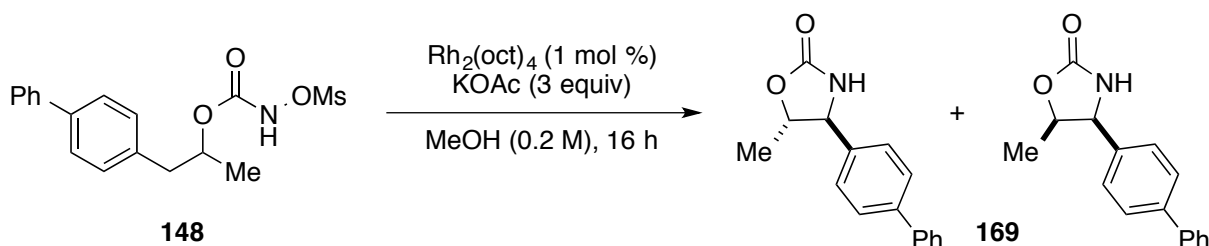
(±)-**5-methyl-4-*p*-tolylloxazolidin-2-one (167)**. The title compound was prepared according to **General Procedure M** starting from *N*-mesyloxycarbamate **146** (0.143 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **167** (89 : 11 *trans* to *cis* ratio determined by ¹H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a pasty solid (0.073 g, 0.380 mmol, **76% yield**, **96 : 4 *trans* to *cis* ratio** determined by ¹H-NMR).

Major diastereomer 167-a: R_f 0.26 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.17 (m, 4H, H_{Ar}), 6.31 (s, 1H, NH), 4.41-4.35 (m, 2H, NCHPh+ OCHMe), 2.34 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.5 (C=O), 138.7, 135.9 (C_{quatAr}), 129.8, 126.2 (CH_{Ar}), 81.9 (NCHPh), 64.0 (OCHMe), 21.2 (Ar-CH₃), 19.2 (CH₃); **IR** (neat) 3279, 2978, 2924, 1738, 1380, 1227, 1059, 968, 931, 810, 767, 730, 504 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₁₃NO₂ 192.10190; found 192.10123.



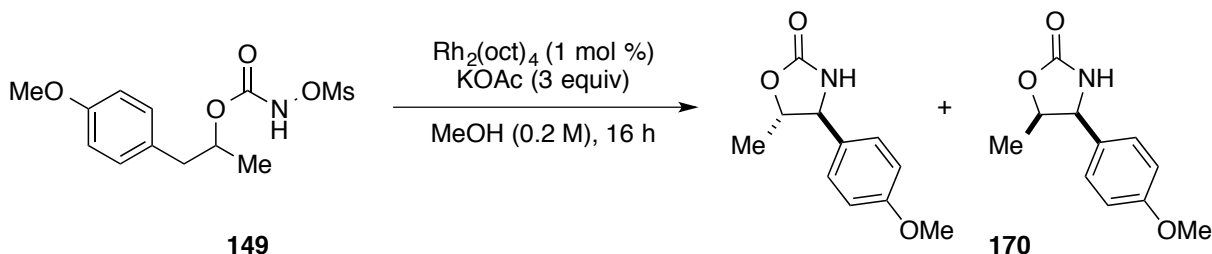
(±)-**4-(4-*Tert*-butylphenyl)-5-methyloxazolidin-2-one (168)**. The title compound was prepared according to **General Procedure M** starting from *N*-mesyloxycarbamate **147** (0.165 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **168** (88 : 12 *trans* to *cis* ratio determined by ¹H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a white solid (0.087 g, 0.375 mmol, **75% yield**, **95 : 5 *trans* to *cis* ratio** determined by ¹H-NMR).

Major diastereomer 168-a R_f 0.39 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 142.6-143.2 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.28 (s, 1H, NH), 4.47-4.42 (m, 2H, $NCHPh + OCHMe$), 1.49 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.32 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.9 ($C=O$), 152.0, 135.2 (C_{quatAr}), 125.9, 125.8 (CH_{Ar}), 81.5 ($NCHPh$), 63.6 ($OCHMe$), 34.5 (C_{quatAr}), 31.1 ($C(CH_3)_3$), 18.9 (CH_3); **IR** (neat) 3274, 2960, 2924, 1750, 1512, 1383, 1282, 1063, 1017 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ 234.14886; found 234.14775.



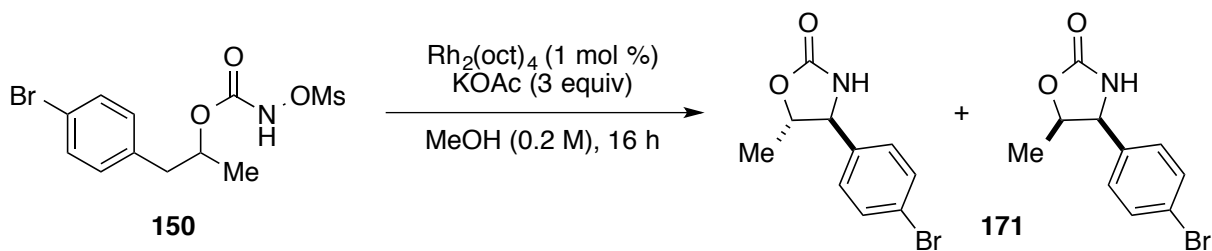
(±)-4-(Biphenyl-4-yl)-5-methyloxazolidin-2-one (**169**). The title compound was prepared according to **General Procedure M** starting from *N*-mesyloxycarbamate **148** (0.174 g, 0.50 mmol). The desired oxazolidinone **169** (89 : 11 *trans* to *cis* ratio determined by $^1\text{H NMR}$ analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a white solid (0.095 g, 0.375 mmol, **75% yield**, **98 : 2** *trans* to *cis* ratio determined by $^1\text{H-NMR}$).

Major diastereomer 169-a: R_f 0.24 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 144.4-145.2 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.47-7.41 (m, 4H, H_{Ar}), 5.77 (s, 1H, NH), 4.52-4.46 (m, 2H, $NCHPh + OCHMe$), 1.52 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.1 ($C=O$), 142.1, 140.4, 137.7 (C_{quatAr}), 129.0, 128.0, 127.8, 127.2, 126.9 (CH_{Ar}), 81.9 ($NCHPh$), 64.0 ($OCHMe$), 19.4 (CH_3); **IR** (neat) 3273, 2923, 2953, 1740, 1499, 1264, 1111, 971, 908, 762, 728, 696, 499 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 254.11778; found 254.11669.



(±)-4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyloxazolidin-2-one (**170**). The title compound was prepared according to **General Procedure M** starting from *N*-mesyloxycarbamate **149** (0.151 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **170** (89 : 11 *trans* to *cis* ratio determined by ¹H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a white solid (0.067 g, 0.325 mmol, **65% yield**, **95 : 5 *trans* to *cis* ratio** determined by ¹H-NMR).

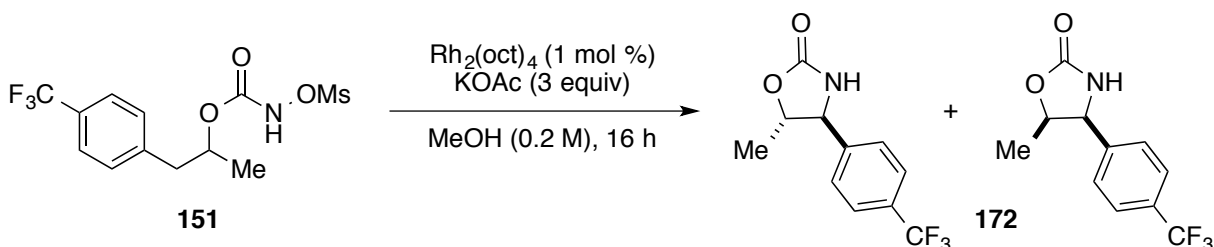
Major diastereomer 170-a: *R_f* 0.17 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); *mp* 74.8-75.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 5.58 (s, 1H, NH), 4.41-4.38 (m, 2H, NCHPh+ OCHMe), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 1.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.0 (C=O), 160.2, 130.6 (*C_{quatAr}*), 127.7, 114.6 (*CH_{Ar}*), 82.0 (NCHPh), 63.8 (OCHMe), 55.5 (OCH₃), 19.2 (CH₃); **IR** (neat) 3274, 2923, 1740, 1513, 1383, 1117, 1060, 1031, 766 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₁₄NO₃ 208.09682; found 208.09578.



(±)-4-(4-Bromophenyl)-5-methyloxazolidin-2-one (**171**). The title compound was prepared according to **General Procedure M** starting from *N*-mesyloxycarbamate **150** (0.176 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **171** (88 : 12 *trans* to *cis* ratio determined by ¹H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a white solid (0.075 g, 0.290 mmol, **59% yield**, **98 : 2 *trans* to *cis* ratio** determined by ¹H-NMR).

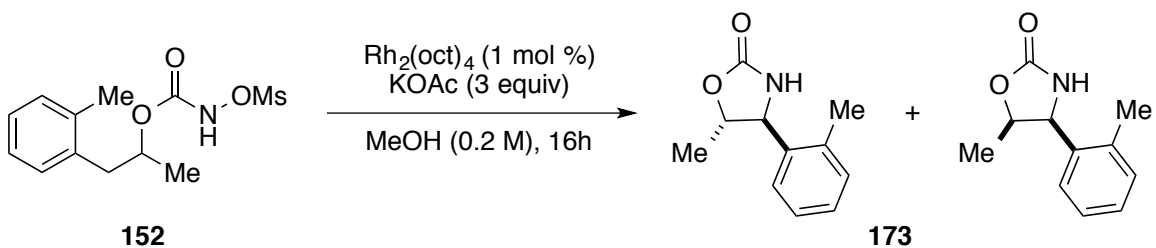
Major diastereomer 171-a: *R_f* 0.22 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); *mp* 92.9-93.8 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 5.58 (s, 1H, NH), 4.43-4.35 (m, 2H, NCHPh+ OCHMe), 1.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (125 MHz,

CDCl₃) δ 158.8 (C=O), 137.8 (*C*_{quatAr}), 132.5, 128.1 (*CH*_{Ar}), 123.1 (*C*_{quatAr}), 81.6 (NCHPh), 63.7 (OCHMe), 19.3 (CH₃); **IR** (neat) 3287, 2924, 2853, 1750, 1488, 1383, 1229, 1064, 1010, 974, 932, 504 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₁BrNO₂ 255.99677; found 255.99696.



(±)-**5-Methyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolidin-2-one (172)**. The title compound was prepared according to **General Procedure M** starting from *N*-mesyloxycarbamate **151** (0.171 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **172** (86 : 14 *trans* to *cis* ratio determined by ¹H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a white solid (0.072 g, 0.290 mmol, **59% yield**, **97 : 3 *trans* to *cis* ratio** determined by ¹H-NMR).

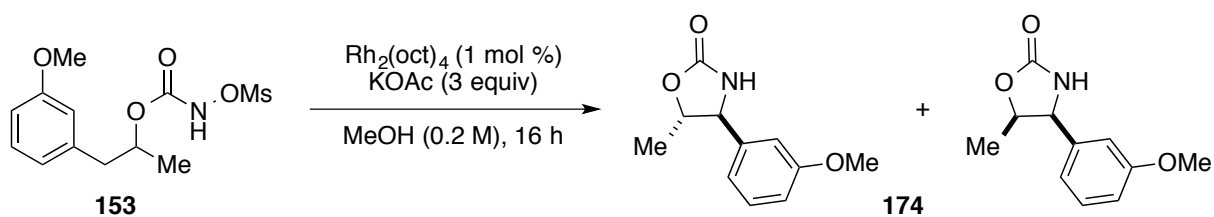
Major diastereomer 172-a: *R_f* 0.24 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 85.7-86.2 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 5.90 (s, 1H, NH), 4.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, NCHPh), 4.43-4.38 (m, 1H, OCHMe), 1.53 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 158.9 (C=O), 142.8 (*C*_{quatAr}), 131.5 (*CH*_{Ar}), 131.3 (q, *J* = 281.7 Hz, CF₃), 126.6 (q, *J* = 28.6 Hz, CCF₃), 81.5 (NCHPh), 63.7 (OCHMe), 19.4 (CH₃); **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -62.7; **IR** (neat) 3280, 2924, 2854, 1750, 1456, 1425, 1351, 1166, 1124, 1067 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₁₁F₃NO₂ 246.07364; found 246.07359.



(±)-**5-Methyl-4-*o*-tolylloxazolidin-2-one (173)**. The title compound was prepared according to **General Procedure M** starting from *N*-mesyloxycarbamate **152** (0.144 g, 0.500 mmol, 1.00 equiv). The desired oxazolidinone **173** (92 : 8 *trans* to *cis* ratio determined by ¹H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a

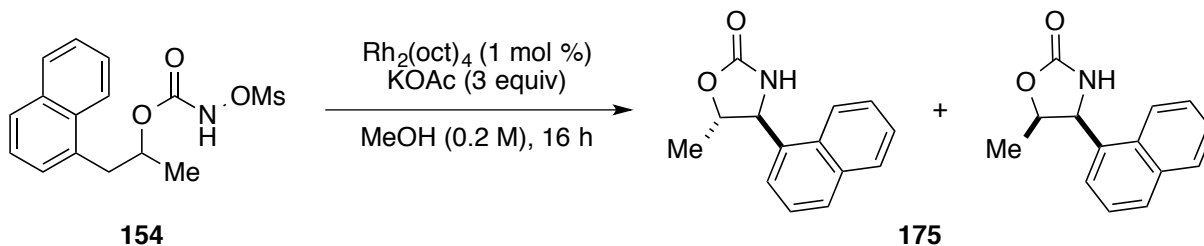
white solid (0.052 g, 0.270 mmol, **55% yield**, **97 : 3 *trans* to *cis* ratio** determined by $^1\text{H-NMR}$).

Major diastereomer 173-a: R_f 0.32 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 132.0-133.4 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (dd, $J = 7.7$ Hz, 1.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.27-7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.18-7.17 (m, 1H, H_{Ar}), 5.76 (s, 1H, NH), 4.76 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, NCHPh), 4.46-4.44 (m, 1H, OCHMe), 2.35 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.53 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.2 (C=O), 137.1, 135.2 (C_{quatAr}), 131.1, 128.5, 127.1, 125.9 (CH_{Ar}), 81.7 (NCHPh), 64.3 (OCHMe), 20.2 (Ar- CH_3), 19.5 (CH_3); **IR** (neat) 3267, 2924, 1748, 1385, 1230, 1060, 1048, 723 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 192.10191; found 192.10109.



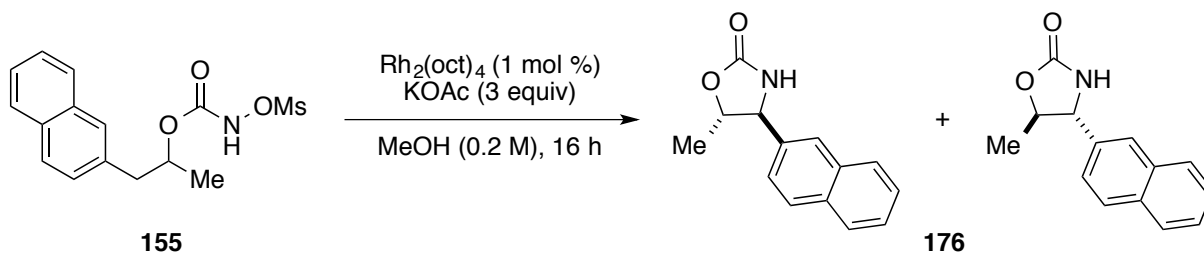
(\pm)-**4-(3-Methoxyphenyl)-5-methyloxazolidin-2-one (174)**. The title compound was prepared according to **General Procedure M** starting from *N*-mesyloxycarbamate **153** (0.152 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **174** (89 : 11 *trans* to *cis* ratio determined by $^1\text{H NMR}$ analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a pasty solid (0.06 g, 0.29 mmol, **58% yield**, **92 : 8 *trans* to *cis* ratio** determined by $^1\text{H-NMR}$).

Major diastereomer 174-a: R_f 0.27 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.26 (m, 1H, H_{Ar}), 6.90-6.85 (m, 3H, H_{Ar}), 6.18 (s, 1H, NH), 4.43-4.38 (m, 2H, NCHPh+OCHMe), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 1.48 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.3 (C=O), 160.3, 140.5 (C_{quatAr}), 130.3, 118.5, 114.2, 111.7 (CH_{Ar}), 81.7 (NCHPh), 64.1 (OCHMe), 55.4 (OCH_3), 19.4 (CH_3); **IR** (neat) 3273, 2976, 2930, 1737, 1601, 1490, 1456, 1284, 1042, 974, 775, 698 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ 208.09682; found 208.09638.



(±)-**5-Methyl-4-(naphthalen-1-yl)oxazolidin-2-one (175)**. The title compound was prepared according to **General Procedure M** starting from *N*-mesyloxycarbamate **154** (0.162 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **175** (93 : 7 *trans* to *cis* ratio determined by ^1H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a white solid (0.083 g, 0.370 mmol, **73% yield**, **96 : 4 *trans* to *cis* ratio** determined by ^1H -NMR).

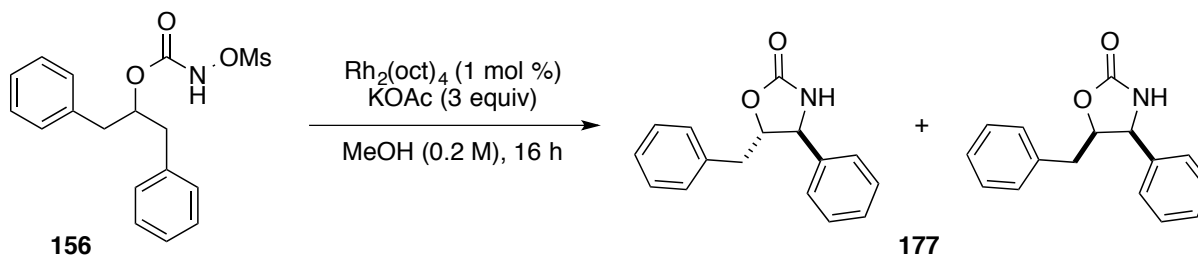
Major diastereomer 175-a: R_f 0.29 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 162.4-164.3 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.92 (m, 2H, H_{Ar}), 7.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.84-7.51(m, 3H, H_{Ar}), 5.62 (s, 1H, NH), 5.30 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, NCHPh), 4.61-4.56 (m, 1H, OCHMe), 1.65 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.1 (C=O), 134.5, 134.2, 130.5 (C_{quatAr}), 129.5, 129.4, 127.0, 126.3, 125.7, 123.7, 122.0 (CH_{Ar}), 81.3 (NCHPh), 60.0 (OCHMe), 20.5 (CH_3); **IR** (neat) 3269, 2922, 2852, 1740, 1454, 1259, 1063, 1063, 1049, 800, 777, 734 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ 228.10191; found 228.10193.



(±)-**5-Methyl-4-(naphthalen-2-yl)oxazolidin-2-one (176)**. The title compound was prepared according to **General Procedure M** starting from *N*-mesyloxycarbamate **155** (0.162 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **176** (90 : 10 *trans* to *cis* ratio determined by ^1H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a white solid (0.086 g, 0.390 mmol, **78% yield**, **97 : 3 *trans* to *cis* ratio** determined by ^1H -NMR).

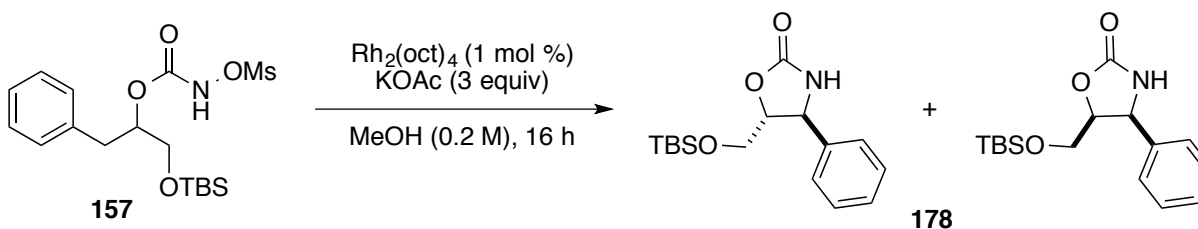
Major diastereomer 176-a: R_f 0.28 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 166.4-167.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.86-7.83 (m, 2H, H_{Ar}), 7.78 (s, 1H, H_{Ar}), 7.53-7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45 (dd, $J = 8.5$ Hz, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.60 (s, 1H, NH), 4.61 (d, $J =$

7.3 Hz, 1H, NCHPh), 4.55-4.50 (m, 1H, OCHMe), 1.54 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 158.9 (C=O), 136.0, 133.6, 133.3 (C_{quatAr}), 129.5, 128.0, 127.9, 126.9, 126.8, 125.9, 123.5 (CH_{Ar}), 81.7 (NCHPh), 64.3 (OCHMe), 19.5 (CH₃); IR (neat) 3269, 2923, 2853, 1740, 1383, 1351, 1303, 1228, 1061, 933, 819, 750, 478 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₃NO₂ 228.10191; found 228.10125.



(±)-**5-Benyl-4-phenyloxazolidin-2-one (177)**. The title compound was prepared according to **General Procedure M** starting from *N*-mesyloxycarbamate **156** (0.175 g, 0.50 mmol). Oxazolidinone **177** (84 : 16 *trans* to *cis* ratio determined by ¹H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a white solid (0.081 g, 0.32 mmol, **64%** yield, **99 : 1** *trans* to *cis* ratio determined by ¹H-NMR).

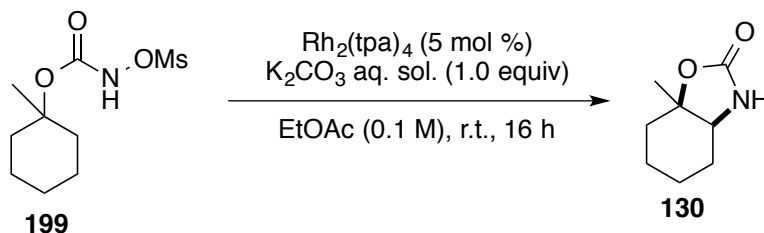
Major diastereomer 177-a: R_f 0.34 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); mp 157.6-158.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.29 (m, 4H, H_{Ar}), 7.28-6.23 (m, 4H, H_{Ar}), 7.16 (dd, $J = 7.8$ Hz, 2.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.26 (s, 1H, NH), 4.60-4.56 (m, 2H, NCHPh+OCHMe), 3.15 (dd, $J = 14.2$ Hz, 6.5 Hz, 1H, PhCHH), 3.06 (dd, $J = 14.2$ Hz, 5.3 Hz, 3H, PhCHH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 158.6 (C=O), 139.3, 135.2 (C_{quatAr}), 129.8, 129.3, 128.9, 128.7, 127.3, 126.3 (CH_{Ar}), 85.3 (NCHPh), 60.8 (OCHMe), 39.9 (PhCH₂); IR (neat) 3262, 2921, 1749, 1496, 1455, 1388, 1157, 1071, 969, 699 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₆NO₂ 254.11756; found 254.11679.



(±)-**5-(((Tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-phenyloxazolidin-2-one (178)**. The title compound was prepared according to **General Procedure M** starting from *N*-mesyloxycarbamate **178** (0.202 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **157** (73 : 27 *trans* to *cis* ratio

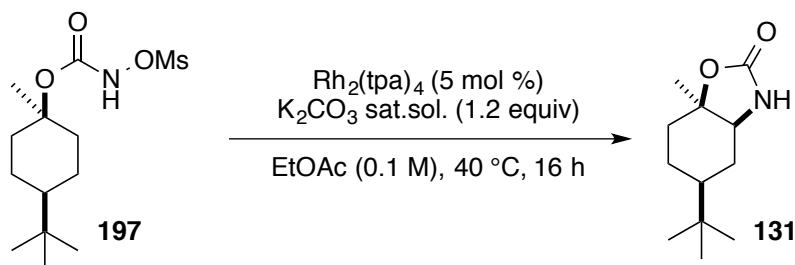
determined by ^1H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a white solid (0.077 g, 0.250 mmol, **50% yield**, **99 : 1 trans to cis ratio** determined by ^1H -NMR).

Major diastereomer 178-a: R_f 0.51 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 126.8-128.1 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 6.16 (s br, 1H, NH), 5.27 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, $NCHPh$), 4.70-4.66 (m, 1H, $OCHCH_2OTBS$), 3.15 (dd, $J = 14.8$ Hz, 8.6 Hz, 1H, $CHH(OTBS)$), 2.97 (dd, $J = 14.8, 5.2$ Hz, 1H, $CHH(OTBS)$), 0.92 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.13 (s, 3H, $Si(CH_3)CH_3$), 0.08 (s, 3H, $Si(CH_3)CH_3$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.0 ($C=O$), 136.8 (C_{quatAr}), 129.3, 128.7, 126.9 (CH_{Ar}), 82.8 ($NCHPh$), 78.4 ($OCHMe$), 34.7 ($CH_2(OTBS)$), 25.7 ($C(CH_3)_3$), 18.1 (C_{quatAr}), -4.23 ($Si(CH_3)CH_3$), -4.80 ($Si(CH_3)CH_3$); **IR** (neat) 3241, 2952, 2929, 1747, 1228, 1108, 1086, 973, 781, 700, 597 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}$ 308.1676; found 308.16671.



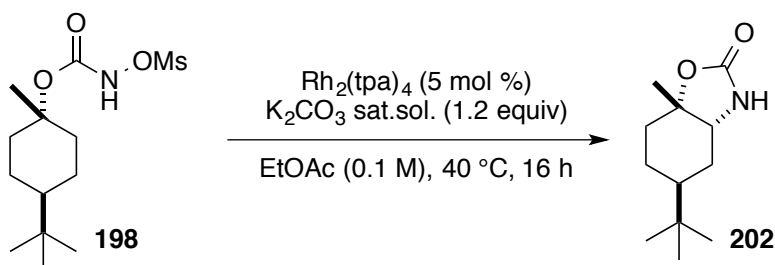
(\pm)-**Cis-7a-methylhexahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one (130)**. The title compound was prepared following **General Procedure K** starting from *N*-mesyloxycarbamate **199** (0.126 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **130** (1: 99 *trans* to *cis* ratio determined by ^1H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a white solid (0.063 g, 0.401 mmol, **81% yield**, **1 : 99 trans to cis ratio** determined by ^1H -NMR).

R_f 0.17 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 50.7-51.2 $^\circ\text{C}$ (Lit. 50.0-51.0 $^\circ\text{C}$),²³⁹ ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 6.03 (s br, 1H, NH), 3.58-3.56 (m, 1H, $NCHC_{hex}$), 1.87-1.81 (m, 1H, H_{hex}), 1.74-1.62 (m, 5H, H_{hex}), 1.49-1.42 (m, 4H, $H_{hex} + CH_3$), 1.32-1.26 (m, 1H, H_{hex}); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.0 ($C=O$), 82.4 ($OC(C_{hex})CH_3$), 57.6 (NCC_{hex}), 33.4, 27.0, 24.9, 20.4 (C_{hex}), 18.6 (CH_3).



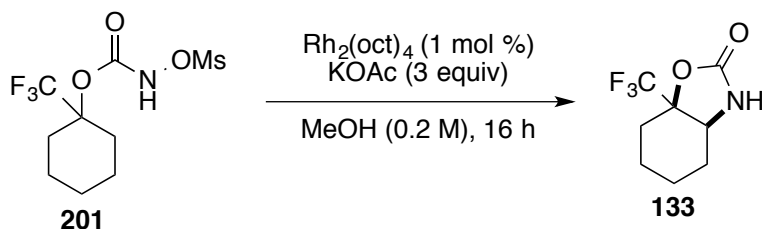
(±)-*Cis*-5-(tert-butyl)-7a-methylhexahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one (**131**). The title compound was prepared following **General Procedure L** starting from *N*-mesyloxycarbamate **197** (0.154 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **131** (1: 99 *trans* to *cis* ratio determined by ^1H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a white solid (0.090 g, 0.425 mmol, **85% yield**, **1 : 99 *trans* to *cis* ratio** determined by ^1H -NMR).

R_f 0.36 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 135.1-136.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 5.18 (s br, 1H, NH), 3.75-3.73 (m, 1H, NCHC_{hex}), 1.87-1.70 (m, 4H, H_{hex}), 1.47-1.41 (m, 4H, $H_{hex} + \text{CH}_3$), 1.34-1.27 (m, 1H, H_{hex}), 1.08-1.01 (m, 1H, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_3$), 0.85 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.3 (C=O), 82.4 ($\text{OC}(\text{C}_{hex})\text{CH}_3$), 58.5 (NCC_{hex}), 39.0 ($\text{CHC}(\text{CH}_3)_3$), 33.7, 32.3, 24.7 (C_{hex}), 27.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.8 (CH_3); **IR** (neat) 3343, 2955, 2941, 2866, 1759, 1717, 1382, 1317, 1071, 975, 896. 615, 559, 421 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ 212.16451; found 212.16352.



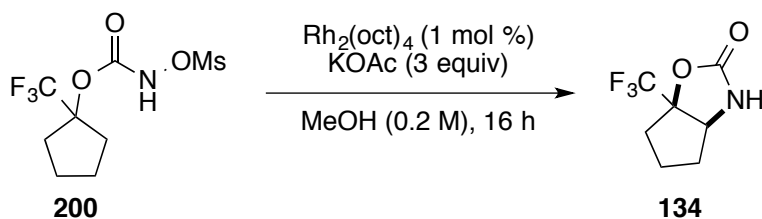
(±)-*Trans*-5-(tert-butyl)-7a-methylhexahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one (**202**). The title compound was prepared following **General Procedure L** starting from *N*-mesyloxycarbamate **198** (0.154 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **202** (1: 99 *trans* to *cis* ratio determined by ^1H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a white solid (0.060 g, 0.285 mmol, **57% yield**, **1 : 99 *trans* to *cis* ratio** determined by ^1H -NMR).

R_f 0.32 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 153.4-154.2 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) 5.12 (s br, 1H, *NH*), 3.32 (dd, *J* = 10.2 Hz, 6.4 Hz, 1H, *NCHC_{hex}*), 2.18-2.16 (m, 1H, *H_{hex}*), 2.02-1.97 (m, 1H, *H_{hex}*), 1.57-1.52 (m, 2H, *H_{hex}*), 1.41 (s, 3H, *CH₃*), 1.30-1.25 (m, 1H, *H_{hex}*), 1.12-1.08 (m, 1H, *H_{hex}*), 1.02-0.95 (m, 1H, *CHC(CH₃)₃*), 0.85 (s, 9H, *C(CH₃)₃*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 159.3 (*C=O*), 81.8 (*OC(C_{hex})CH₃*), 58.2 (*NCC_{hex}*), 43.0 (*CHC(CH₃)₃*), 34.0, 32.6, 32.5 (*C_{hex}*), 27.3 (*C(CH₃)₃*), 26.8 (*C(CH₃)₃*), 22.0 (*CH₃*); **IR** (neat) 3229, 3131, 2961, 2867, 1727, 1362, 1235, 1073, 990, 758, 686, 557 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [*M+H*]⁺ calcd for C₁₂H₂₂NO₂ 212.16451; found 212.16359.



(±)-**Cis-7a-(trifluoromethyl)hexahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one (133)**. The title compound was prepared following **General Procedure M** starting from *N*-mesyloxycarbamate **201** (0.153 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **133** (1: 99 *trans* to *cis* ratio determined by ¹H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a white solid (0.088 g, 0.420 mmol, **84% yield, 1 : 99 *trans* to *cis* ratio** determined by ¹H-NMR).

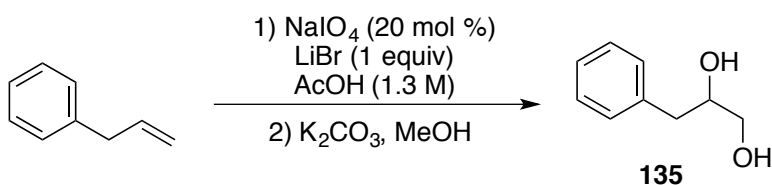
R_f 0.5 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 104.3-105.1 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) 5.62 (s br, 1H, *NH*), 4.10-4.08 (m, 1H, *NCHC_{hex}*), 2.00-1.95 (m, 2H, *H_{hex}*), 1.77-1.55 (m, 6H, *H_{pent}*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 157.3 (*C=O*), 124.3 (q, *J* = 254.8 Hz, *CF₃*), 80.8 (q, *J* = 28.8 Hz, *C-CF₃*), 50.6 (*NCC_{hex}*), 25.7, 23.7, 15.6, 15.1 (*C_{hex}*); **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -82.7; **IR** (neat) 3262, 3179, 2947, 1737, 1211, 1173, 1144, 1049, 963, 761, 699 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [*M+H*]⁺ calcd for C₈H₁₁F₃NO₂ 210.07634; found 210.07426.



(±)-**Cis-6a-(trifluoromethyl)hexahydro-2H-cyclopenta[d]oxazol-2-one (134)**. The title compound was prepared following **General Procedure M** starting from *N*-mesyloxycarbamate **200** (0.146 g, 0.500 mmol). Oxazolidinone **134** (1: 99 *trans* to *cis* ratio determined by ¹H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a white solid (0.087 g, 0.445 mmol, **89% yield**, **1 : 99 *trans* to *cis* ratio** determined by ¹H-NMR).

R_f 0.38 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 87.5-88.0 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) 6.11 (s br, 1H, NH), 4.31-4.29 (m, 1H, NCHC_{pent}), 2.23-2.14 (m, 1H, H_{pent}), 1.98-1.74 (m, 5H, H_{pent}); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 157.8 (C=O), 123.9 (q, *J* = 278.8 Hz, CF₃), 90.0 (q, *J* = 32.8 Hz, C-CF₃), 57.9 (NCC_{pent}), 34.8, 33.3, 22.8, (C_{pent}); **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -80.8; **IR** (neat) 3271, 3175, 2981, 2944, 1737, 1367, 1216, 1187, 1160, 990, 959, 934, 849, 702 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₇H₉F₃NO₂ 196.05799; found 196.05862.

Synthesis and characterization of alcohols

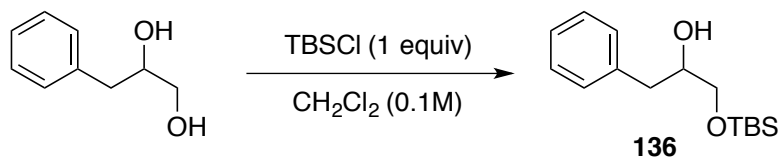


(±)-**3-Phenylpropane-1,2-diol (135)**. The title compound was prepared following the reported procedure²⁰² using the commercially available allylbenzene.

In a 250 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, Sodium metaperiodate (3.02 g, 14.1 mmol, 20 mol%), allylbenzene (6.64 mL, 50.0 mmol, 1.00 equiv) and lithium bromide (4.34 g, 50.0 mmol, 1.00 equiv) were dissolved in acetic acid (40 mL, 1.3 M) and heated to 95 °C for 14 hours. During this time the solution turned dark red. The reaction was

diluted with EtOAc (100 mL) and washed with saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL), water (30 mL) and saturated aqueous NaHCO_3 (30 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude oil was dissolved in MeOH (60 mL) and K_2CO_3 (6.50 g, 47.0 mmol, 0.94 equiv) was added. The mixture was stirred at 25 °C for 15 hours. The methanol was removed under reduced pressure and the mixture was dissolved in water and extracted with EtOAc (3x40 mL). The combined organic layers were washed with water (40 mL) and brine (40 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. Column chromatography was performed (EtOAc/Hexanes 2:8 then 5:5) resulting in a yellow oil which was distilled (150 °C at 1 mmHg) to yield the desired product (3.04 g, 20.0 mmol, **40% yield**).

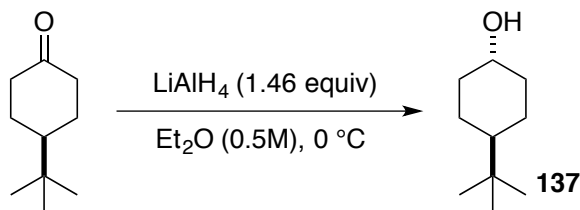
R_f 0.32 (EtOAc/Hexanes 4: 6); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22-7.19 (m, 3H, H_{Ar}), 3.91-3.86 (m, 1H, $\text{OCH}(\text{Bn})\text{CH}_2$), 3.61 (dd, $J = 11.3$ Hz, 3.0 Hz, 1H, CHHOH), 3.45 (dd, $J = 11.3$, 7.1 Hz, 1H, PCHHOH), 2.94 (s br, 1H, OH), 2.73-2.71 (m, 2H, PhCH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 137.9 (C_q) 129.4, 128.7, 126.6 (C_{Ar}), 73.2 ($\text{OCH}(\text{Bn})\text{CH}_2$), 66.0 (CH_2OH), 39.8 (PhCH_2).



(±)-1-((*Tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-phenylpropan-2-ol (**136**). The title compound was prepared following the reported procedure²⁰³ using 3-phenylpropan-1, 2-diol **135**.

In a flame-dried 250 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, 3-phenylpropan-1, 2-diol (3.00 g, 19.7 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (197 mL, 1.00 M). Imidazole (1.61 g, 23.7 mmol, 1.20 equiv) and TBSCl (2.97 g, 19.7 mmol, 1.00 equiv) were added. After being stirred for two hours, CH_2Cl_2 (50 mL) was added to the reaction mixture. The latter was then extracted twice with water (2 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using (EtOAc/Hexanes 2:8) yielding the desired protected diol as a transparent oil (4.73 g, 17.7 mmol, **90% yield**).

R_f 0.52 (EtOAc/Hexanes 4: 6); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.23 (m, 3H, H_{Ar}), 3.91-3.89 (m, 1H, $\text{OCH}(\text{Bn})\text{CH}_2$), 3.62 (dd, $J = 11.3$ Hz, 3.0 Hz, 1H, CHHOTBS), 3.50 (dd, $J = 11.3$, 7.1 Hz, 1H, CHHOTBS), 2.80-2.78 (m, 2H, PhCH_2), 2.44 (s br, 1H, OH), 0.94 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 138.4 (C_q) 129.4, 128.5, 126.4 (C_{Ar}), 72.9 ($\text{OCH}(\text{Bn})\text{CH}_2$), 66.3 (CH_2OTBS), 39.7 (PhCH_2), 26.0 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 18.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

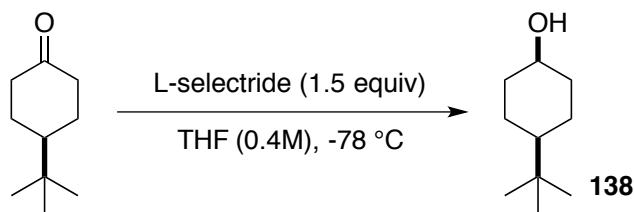


(±)-**Trans-4-(tert-butyl)cyclohexanol (137)**. The title compound was prepared following the reported procedure²⁰⁵ using the commercially available 4-(tert-butyl)cyclohexanone.

In a flame-dried 250 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, lithium aluminium hydride (1.84 g, 48.5 mmol, 1.46 equiv) was suspended in anhydrous Et_2O (40 mL, 0.50 M). At 0 °C, a solution of tert-butylcyclohexanone (5.12 g, 33.2 mmol, 1.00 equiv) in dry Et_2O (25 mL) was added dropwise. The temperature was maintained for two hours before reaction was allowed to stir overnight at rt. Reaction was monitored by TLC (EtOAc/Hexanes 4 : 6).

The mixture was cooled to 0 °C before careful quenching with water. The suspension was filtrated through celite and washed throughly with Et_2O . The mixture was then extracted with Et_2O (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed twice with water (2 x 25 mL), washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and solvent was removed under reduced pressure, yielding the desired alcohol as a white woolly solid (4.15 g, 26.6 mmol, **80% yield, 100% pur**).

R_f 0.72 (EtOAc/Hexanes 4: 6); **mp** 81.5–82.3 °C (lith 81-82 °C); ²⁰⁴ $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.53-3.48 (m, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_2)\text{CH}_2$), 2.02-1.98 (m, 2H, H_{hex}), 1.79-1.1.76 (m, 2H, H_{hex}), 1.48-1.44 (s br, 1H, OH), 1.25-1.20 (m, 2H, H_{hex}), 1.05-0.96 (m, 3H, H_{hex}), 0.84 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 71.4 ($\text{OCH}(\text{CH}_2)\text{CH}_2$), 47.3 ($\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 36.2, 25.7 (C_{hex}), 32.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

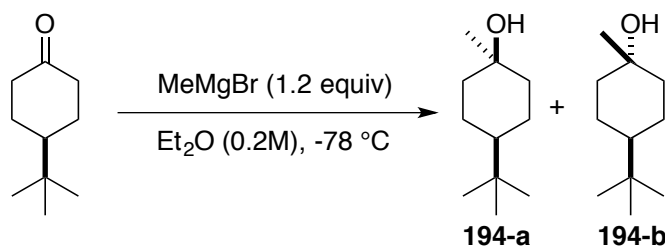


(±)-**Cis-4-(tert-butyl)cyclohexanol (138)**. The title compound was prepared following the reported procedure²⁰⁴ using the commercially available 4-(*tert*-butyl)cyclohexanone.

In a flame-dried 250 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, L-selectride (48.7 mL, 48.7 mmol, 1.50 equiv) was diluted in anhydrous THF (50 ml, 0.40 M). At -78 °C, a solution of *tert*-butylcyclohexanone (5.00 g, 32.4 mmol, 1.00 equiv) in dry THF (25 mL) was added dropwise. The temperature was maintained for two hours before reaction was allowed to stir overnight at rt. Reaction was monitored by TLC (EtOAc/Hexanes 4 : 6).

The mixture was cooled to 0 °C before careful quenching with water. This was followed by warming to rt before addition of sodium hydroxide (20 mL, 3.0 M) followed by hydrogen peroxide (20 mL, 30 %) and stirring for two hours. The mixture was then extracted with Et₂O (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed twice with water (2 x 25 mL), washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure, yielding the desired alcohol as a white woolly solid (4.96 g, 31.8 mmol, **98% yield, 100% pur**).

R_f 0.72 (EtOAc/Hexanes 4: 6); **mp** 80.3–82.2 °C (lith 80-82.5 °C);²⁰⁴ **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 4.04-4.01 (m, 1H, OCH(CH₂)CH₂), 1.85-1.83 (m, 2H, *H*_{hex}), 1.55-1.44 (m, 4H, *H*_{hex}), 1.39-1.27 (m, 3H, *H*_{hex} + OH), 1.01-0.96 (m, 1H, CH(C(CH₃)₃)), 0.85 (s, 9H, C(CH₃)₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 66.0 (OCH(CH₂)CH₂), 48.2 (CH(C(CH₃)₃), 33.5, 21.0 (*C*_{hex}), 32.7 ((C(CH₃)₃), 27.6 (C(CH₃)₃).



(±)-*Cis* & *Trans*-4-(*tert*-butyl)-1-methylcyclohexanol (**194-a**) and (**194-b**). The title compounds were prepared following the reported procedure²³⁵ using the commercially available 4-(*tert*-butyl) cyclohexanone.

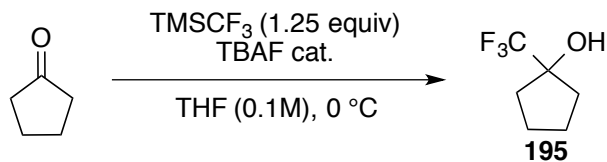
In a flame-dried 250 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, ethereal methyl magnesium bromide (10.4 mL, 31.2 mmol, 3.00 M, 1.20 equiv) was diluted in anhydrous Et₂O (100 ml, 0.2 M). At -78 °C, a solution of *tert*-butylcyclohexanone (4.01 g, 26.0 mmol, 1.00 equiv) in dry Et₂O (25 mL) was added over a ten minutes period. The temperature was maintained for 30 minutes before reaction was allowed to stir for three hours at rt. Reaction was monitored by TLC (Et₂O/Hexanes 5 : 5).

The mixture was cooled to 0 °C before careful quenching with saturated solution of ammonium chloride. The layers were separated and the aqueous layer was then extracted twice with Et₂O (2 x 80 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated off. The crude (solid sample) was chromatographed on silica gel eluting with Et₂O/Hexanes 5 : 5 and two diastereoisomers were separated yielding **194-a** as white crystalline solid (2.97 g, 17.4 mmol, **67% yield, 100% pur**) and **194-b** as white crystalline solid (1.33 g, 7.80 mmol, **30% yield, 100% pur**).

Major diastereoisomer 194-a *R_f* 0.51 (EtOAc/Hexanes 4: 6); **mp** 69.5–70.9 °C (lith 70.5-71.0 °C);²³⁵ **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.74-1.69 (m, 4H, *H_{hex}*), 1.44-1.38 (m, 2H, *H_{hex}*), 1.30 (s br, 1H, *OH*), 1.21 (s, 3H, *CH₃*), 1.12-0.96 (m, 3H, *H_{hex}*), 0.85 (s, 9H, C(*CH₃*)₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 71.1 (OCH(*CH₃*)CH₂), 47.8 (CH(C(*CH₃*)₃), 41.0, 25.1 (*C_{hex}*), 32.4 ((C(*CH₃*)₃), 27.8 (C(*CH₃*)₃), 25.5 (*CH₃*).

Minor diastereoisomer 194-b *R_f* 0.67 (EtOAc/Hexanes 4: 6); **mp** 97.3–94.0 °C (lith 97.5-98 °C)²³⁵; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.69-1.66 (m, 2H, *H_{hex}*), 1.59-1.56 (m, 2H, *H_{hex}*), 1.38-1.25 (m, 4H, *H_{hex}*), 1.19 (s, 3H, *CH₃*), 1.17 (s br, 1H, *OH*), 0.94-0.89 (m, 1H, CH(C(*CH₃*)₃),

0.86 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 69.1 (OCH(CH₃)CH₂), 47.8 (CH(C(CH₃)₃), 39.4, 22.8 (C_{hex}), 32.5 ((C(CH₃)₃), 27.7 (C(CH₃)₃), 31.5 (CH₃).

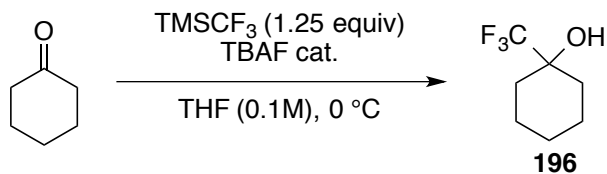


(±)-1-Trifluoromethyl-pentanol (**195**). The title compounds were prepared following the reported procedure²³⁸ using the commercially available cyclopentanone.

In a flame-dried 50 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, a catalytic amount (ca. 0.04 mL) of tetrabutylammonium fluoride (1.1 M in THF) was added dropwise to a solution of cyclopentanone (1.33 mL, 1.26 g, 15.0 mmol, 1.00 equiv) and trifluoromethyl-trimethylsilane (2.91 mL, 18.7 mmol, 1.25 equiv) in dry THF (15 mL, 1.0 M) at 0 °C. The temperature was maintained for 10 minutes before reaction was allowed to stir for 2 hours at rt. Reaction was monitored by TLC (100% CH₂Cl₂).

The resulting silyloxy compounds were then hydrolysed with aqueous HCl (6 M) and the mixture was left to stir overnight. After the reaction, the mixture was extracted with Et₂O (3 x 15 mL) and the combined organic layers was then washed with a solution of sodium bicarbonate (15 mL) and brine, then dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated off. The residue was purified by flash chromatography (100% CH₂Cl₂) yielding an oil (1.62 g, 10.5 mmol, **70% yield**).

R_f 0.7 (100% CH₂Cl₂); mp 45.8-47.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.06-2.05 (m, 3H, H_{pent}), 1.95-1.89 (m, 2H, H_{pent}), 1.77-1.74 (m, 4H, H_{pent} + OH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 126.9 (q, J = 279.7 Hz, CF₃), 82.1 (q, J = 32.1 Hz, OCCF₃), 35.3, 24.4 (C_{pent}); ¹⁹F NMR δ -81.4.



(±)-1-Trifluoromethyl-cyclohexanol (**196**). The title compounds were prepared following the reported procedure²³⁸ using the commercially available cyclohexanone.

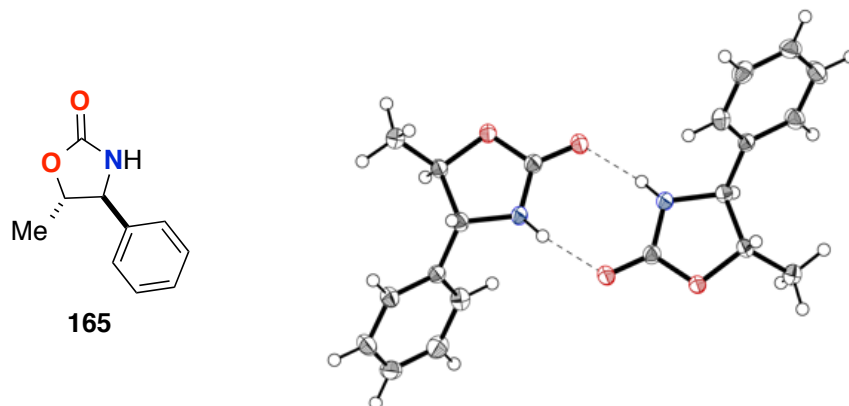
In a flame-dried 50 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, a catalytic amount (ca. 0.06 mL) of tetrabutylammonium fluoride (1.1 M in THF) was added dropwise to a solution of cyclohexanone (2.07 mL, 1.96 g, 20.0 mmol, 1.00 equiv) and trifluoromethyltrimethylsilane (3.88 mL, 25.0 mmol, 1.25 equiv) in dry THF (20 mL, 1.0 M) at 0 °C. The temperature was maintained for 10 minutes before reaction was allowed to stir for 2 hours at rt. Reaction was monitored by TLC (100% CH₂Cl₂).

The resulting silyloxy compounds were then hydrolysed with aqueous HCl (6 M) and the mixture was left to stir overnight. After the reaction, the mixture was extracted with Et₂O (3 x 20 mL) and the combined organic layers was then washed with a solution of sodium bicarbonate (20 mL) and brine, then dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated off. The residue was purified by flash chromatography (100% CH₂Cl₂) yielding a white solid (2.25 g, 13.4 mmol, **67% yield**).

R_f 0.5 (100% CH₂Cl₂); **mp** 60.3-61.0 °C (Lit. 60-61 °C),²³⁸ **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.77-1.70 (m, 4H, *H_{hex}*), 1.65-1.54 (m, 6H, *H_{hex}*+ OH); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 126.5 (q, *J* = 282.0 Hz, CF₃), 72.7 (q, *J* = 27.7 Hz, OCCF₃), 29.9, 25.2, 20.3 (*C_{pent}*); **¹⁹F NMR** δ -85.1.

X-Ray data for compound 165

Convenient crystals for X-Ray analyses were grown by slow evaporation of a solution of **165** in CHCl₃:Hexanes (1:4)



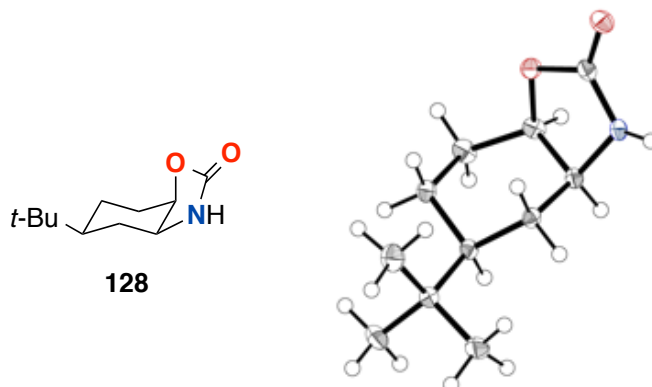
Crystal data and structure refinement for HELE69.

Identification code	HELE69
Empirical formula	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂
Formula weight	177.20
Temperature/K	100
Crystal system	orthorhombic
Space group	Pna2 ₁
a/Å	14.32966(13)
b/Å	8.77119(8)
c/Å	14.61018(13)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volume/Å ³	1836.33(3)
Z	8
ρ _{calc} /g/cm ³	1.282
μ/mm ⁻¹	0.735
F(000)	752.0

Crystal size/mm ³	0.2 × 0.18 × 0.16
Radiation	CuKα (λ = 1.54178)
2θ range for data collection/°	11.83 to 143.922
Index ranges	-17 ≤ h ≤ 17, -10 ≤ k ≤ 10, -18 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	23996
Independent reflections	3449 [R _{int} = 0.0221, R _{sigma} = 0.0140]
Data/restraints/parameters	3449/1/245
Goodness-of-fit on F ²	1.061
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0279, wR ₂ = 0.0738
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0281, wR ₂ = 0.0742
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.23/-0.22
Flack parameter	0.00(4)

X-Ray data for compound 128

Convenient crystals for X-Ray analyses were obtained from slow evaporation of a solution of **128** in CDCl_3

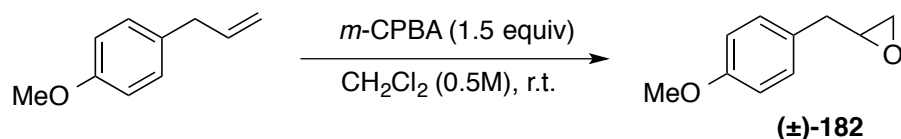


Crystal data and structure refinement for HELE67.

Identification code	hele67
Empirical formula	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2$
Formula weight	197.27
Temperature/K	150
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/c$
$a/\text{\AA}$	15.0400(4)
$b/\text{\AA}$	6.0462(2)
$c/\text{\AA}$	12.0358(3)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	93.0384(11)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/ \AA^3	1092.93(5)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g/cm}^3$	1.199
μ/mm^{-1}	0.419
F(000)	432.0

Crystal size/mm ³	0.3 × 0.06 × 0.04
Radiation	GaK α ($\lambda = 1.34139$)
2 Θ range for data collection/°	5.12 to 121.202
Index ranges	-19 ≤ h ≤ 19, -7 ≤ k ≤ 7, -15 ≤ l ≤ 15
Reflections collected	18135
Independent reflections	2496 [R _{int} = 0.0348, R _{sigma} = 0.0192]
Data/restraints/parameters	2496/0/135
Goodness-of-fit on F ²	1.099
Final R indexes [I ≥ 2 σ (I)]	R ₁ = 0.0481, wR ₂ = 0.1186
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0516, wR ₂ = 0.1223
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.34/-0.40

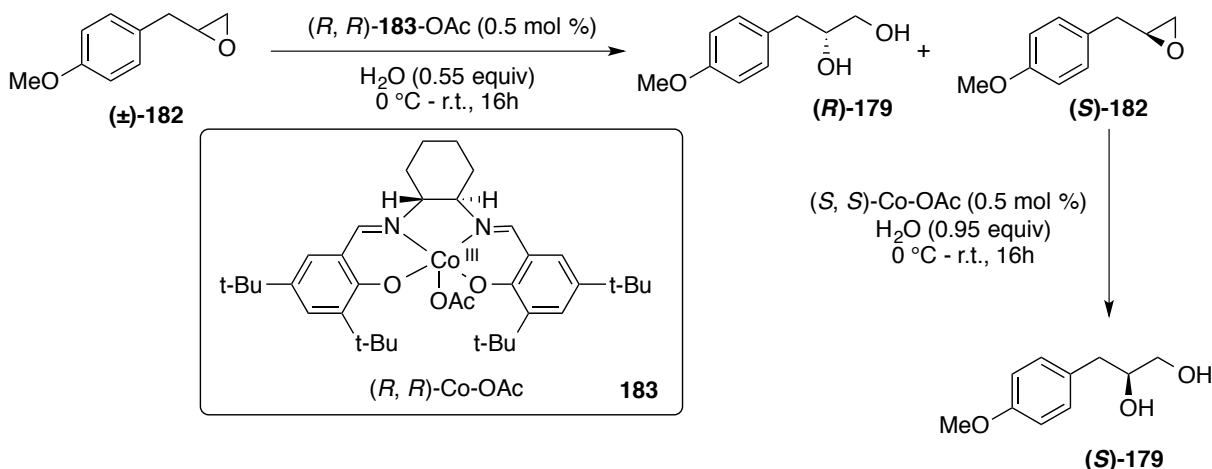
Synthesis of (+)-*épi*-cytoxazone



(±)-2-(4-Methoxybenzyl)oxirane (182). The title compounds were prepared following the reported procedure²²⁹ using the commercially available 4-allylanisole.

In a flame-dried 250 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, a solution of 4-allylanisole (50.0 mmol, 7.41 g) in dry CH₂Cl₂ (75 mL) was cooled to 0 °C. *m*-chloroperbenzoic acid (12.1 g of <77% purity; ca. 50.0 mmol) was added portion wise over 10 minutes. The mixture was allowed to warm to r.t and then stirred for approximately 2h. If complete conversion is not obtained within 2h, an additional portion of *m*-CPBA (ca. 3 g) may be added and the mixture stirred an additional 1h. After completion, saturated solution of sodium bicarbonate (75 mL) was slowly added and the mixture was stirred vigorously until gas evolution had ceased, after which the two layer were separated. The organic layer was then washed with 1M of aqueous solution of sodium sulfite, brine, and then dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under vacuum, flash chromatography was performed on silica gel eluting with a gradient 5:95 to 20:80 EtOAc/hexane, yielding the desired product as a colorless liquid (7.14 g, 43.5 mmol, **87% yield**).

R_f 0.72 (EtOAc/Hexanes 4: 6); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *H*_{ar}), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{ar}), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.12-3.11 (m, 1H), 2.86 (dd, *J* = 14.6, 5.6 Hz, 1H), 2.79-2.75 (m, 2H, ArCH₂), 2.53 (dd, *J* = 5.0, 2.7 Hz, 1H, CHOCH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 158.5 (C_q), 130.1, 129.2 (C_q), 114.0 (C_{ar}), 55.3 (OCH₃), 52.7 (OCHCH₂), 46.9 (CHOCH₂), 37.9 (ArCH₂).



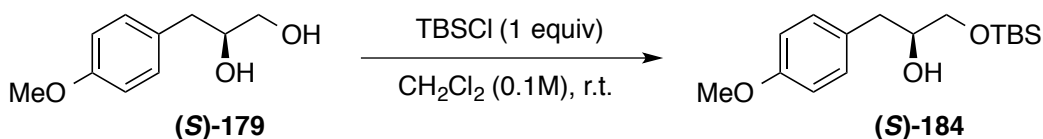
Experimental procedure for double hydrolytic kinetic resolution (HKR)²³⁰ starting from 2-(4-methoxybenzyl)oxirane (182). To a solution of (R, R) -(salen)Co(II) complex (0.213 mmol, 0.5 mol %) in toluene (1 mL), acetic acid (24.4 μL , 0.426 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to stir at $25\text{ }^\circ\text{C}$ in open air for 30 min. During which time the colour changed from orange-red to a dark brown and it was then concentrated under reduced pressure to get the Co(III)-salen complex as brown coloured solid. The resulting catalyst residue was dissolved in 2-(4-methoxybenzyl)oxirane **182** (7.00 g, 42.6 mmol) at room temperature, the reaction flask was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$, and H_2O (0.422 mL, 23.45 mmol, 0.55 equiv) was added dropwise over 5 min. The reaction was allowed to warm to room temperature and stir 16h at which time (S) -2-(4-methoxybenzyl)oxirane **182** (2.94 g, 17.9 mmol, **42% yield, 84% ee**) was isolated by distillation from the reaction mixture at 0.5 mbar and $100\text{ }^\circ\text{C}$ as a colourless oil. The residue was diluted with 4:1 (hexanes: CH_2Cl_2) and the organic layer was washed with H_2O (3 x 15 mL). The aqueous layer was filtered to remove solid catalyst residue and concentrated in vacuo to yield (R) -3-(4-methoxyphenyl)propane-1,2-diol (3.88 g, 21.3 mmol, **50% yield, 90% ee**) as a white solid.

The same procedure was followed once again starting from the (S) -2-(4-methoxybenzyl)oxirane with the opposite enantiomer of the catalyst to obtain the enantioenriched (S) -3-(4-methoxyphenyl)propane-1,2-diol (2.80 g, 15.4 mmol, **87% yield, 99% ee**) as white crystals.

(R)-3-(4-Methoxyphenyl)propane-1,2-diol (179). R_f 0.24 (EtOAc/Hexanes 4: 6); $[\alpha]_D^{25} + 11.75$ (c 2.0, CHCl_3) lith¹⁵⁰ ($[\alpha]_D^{25} + 12.76$ (c 2.0, CHCl_3)); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.12-3.11 (m, 1H), 2.86 (dd, $J = 14.6, 5.6$ Hz, 1H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.53 (dd, $J = 5.0, 2.7$ Hz, 1H); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 158.5 (C_{q}), 130.1 (C_{ar}), 129.2 (C_{q}), 114.0 (C_{ar}), 55.3 (OCH_3), 52.7 (OCHCH_2), 46.9 (CHOCH_2), 37.9 (ArCH_2). The *ee* was determined to be 90% by HPLC analysis (Chiracel AD-H column, Hexanes/*i*-PrOH 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm). Retention time: $t_{\text{major}} = 18.7$ and $t_{\text{minor}} = 19.4$ min.

(S)-3-(4-methoxyphenyl)propane-1,2-diol (179). $[\alpha]_D^{25} - 12.78$ (c 1.0, CHCl_3) lith¹⁵⁰ ($[\alpha]_D^{25} - 12.76$ (c 2.0, CHCl_3)); The *ee* was determined to be 99% by HPLC analysis (Chiracel AD-H column, Hexanes/*i*-PrOH 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm). Retention time: $t_{\text{major}} = 18.7$ and $t_{\text{minor}} = 19.4$ min.

(S)-2-(4-Methoxybenzyl)oxirane 182. R_f 0.72 (EtOAc/Hexanes 4: 6); $[\alpha]_D^{25} 0.69$ (c 1.0, CHCl_3) lith¹⁵⁰ ($[\alpha]_D^{25} + 0.74$ (c 1.0, CHCl_3)); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_{ar}), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.12-3.11 (m, 1H), 2.86 (dd, $J = 14.6$ Hz, 5.6 Hz, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.53 (dd, $J = 5.0, 2.7$ Hz, 1H); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 158.5 (C_{q}), 130.1 (C_{ar}), 129.2 (C_{q}), 114.0 (C_{ar}), 55.3 (OCH_3), 52.7 (OCHCH_2), 46.9 (CHOCH_2), 37.9 (ArCH_2). The *ee* was determined to be 84% by HPLC analysis (Chiral Whelk-o-1 column, Hexanes/*i*-PrOH 99:1, 1.0 mL/min, 210 nm). Retention time: $t_{\text{major}} = 14.65$ and $t_{\text{minor}} = 13.26$ min.

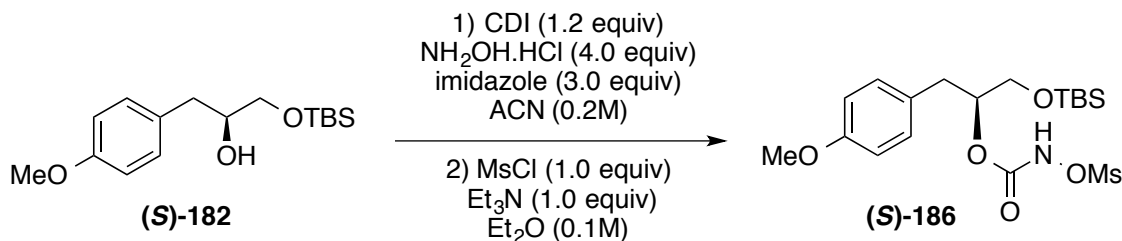


Synthesis of (S)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(4-methoxyphenyl)propan-2-ol (184). The title compound was prepared following the reported procedure²⁰³ using (S)-3-(4-methoxyphenyl)propane-1,2-diol **179**.

In a flame-dried 250 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stir bar, (S)-3-(4-methoxyphenyl)propane-1,2-diol (2.63 g, 14.4 g, 1.00 equiv) was dissolved in dry CH_2Cl_2

(145 mL, 1.00 M). Imidazole (1.18 g, 17.3 mmol, 1.20 equiv) and TBSCl (2.17 g, 14.4 mmol, 1.00 equiv) were added. After being stirred for two hours, CH₂Cl₂ (50 mL) was added to the reaction mixture. The latter was then extracted twice with water (2 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using (EtOAc/Hexanes 2:8) yielding the desired protected diol as a transparent oil (3.81 g, 12.9 mmol, **89% yield**).

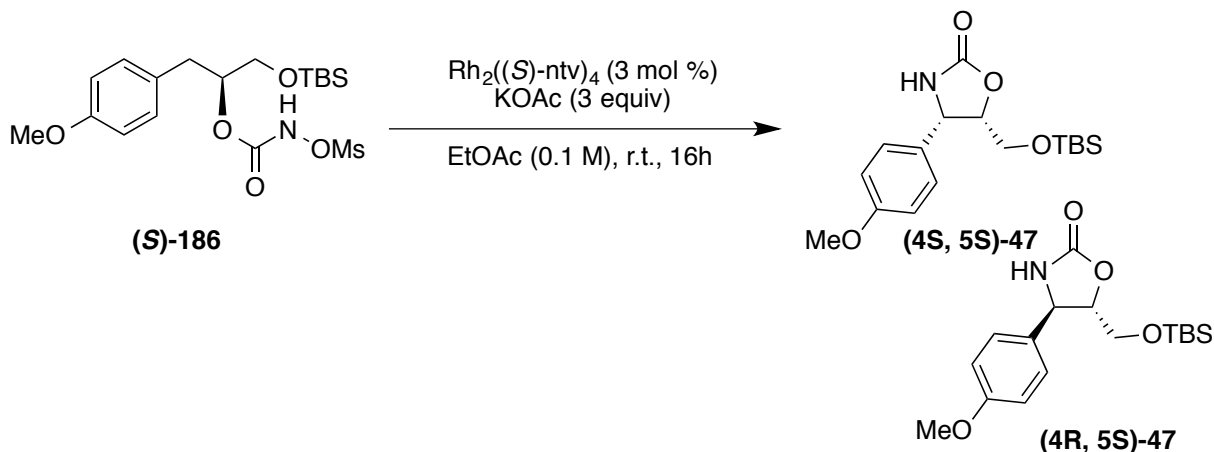
R_f 0.76 (EtOAc/Hexanes 4: 6); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (d, 8.7 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 3.84-3.81 (m, 1H, OCH(Bn)CH₂), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (dd, *J* = 9.9 Hz, 3.8 Hz, 1H, CHHOTBS), 3.50 (dd, *J* = 11.3, 7.1 Hz, 1H, CHHOTBS), 2.71 (dd, *J* = 7.1 Hz, 1.8 Hz, 2H, PhCH₂), 2.05 (s br, 1H, OH), 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 158.3 (*C_q*) 130.3, 114.2, 114.0 (*C_{Ar}*), 73.0 (OCH(Bn)CH₂), 66.3 (CH₂OTBS), 55.4 (OCH₃) 38.7 (PhCH₂), 26.0 (C(CH₃)₃), 18.4 (C(CH₃)₃), -5.4 (Si(CH₃)₂).



(S)-1-((tert-butyldimethylsilyloxy)-3-(4-methoxyphenyl)propan-2-yl *N*-**mesyloxycarbamate (186)**. The title compound was prepared according to **General Procedure I** using (S)-1-((tert-butyldimethylsilyloxy)-3-(4-methoxyphenyl)propan-2-ol **182** (3.80 g, 12.8 mmol, 1.00 equiv). The desired *N*-mesyloxycarbamate (2.30 g, 5.30 mmol, 63% yield, **43% yield over 2 steps**) was obtained as a visqueous oil after flash chromatography on silica gel eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8.

R_f 0.39 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); [α]_D²⁵ +13.3 (c 1.04, EtOH); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s br, 1H, NH), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 5.08-5.04 (m, 1H, OCH(Bn)CH₂OTBS), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (dd, *J* = 12.1 Hz, 4.0 Hz, 1H, CHH(OTBS)), 3.66 (dd, *J* = 11.2, 5.4 Hz, 1H, CHH(OTBS)), 3.04 (s, 3H, OSO₂CH₃), 2.92 (dd, *J* = 14.1 Hz, 6.2 Hz, 1H, ArCHH), 2.84 (dd, *J* = 14.0 Hz, 7.4 Hz, 1H, ArCHH), 0.89 (s,

9H, C(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 158.6 (COCH₃), 155.5 (C=O), 130.5 (C_{Ar}), 128.3 (C_{quat}), 114.1 (C_{Ar}), 79.2 (OCH(Bn)CH₂OTBS), 63.2 (CH₂OTBS), 55.4 (OCH₃), 36.3 (OSO₂CH₃), 35.8 (PhCH₂), 25.9 (C(CH₃)₃), 18.3 (C(CH₃)₃), -5.40 (Si(CH₃)₂); IR (neat) 3280, 2950, 2930, 2856, 1739, 1612, 1411, 1512, 1245, 1177, 1030, 969, 860, 807, 505 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₃₁NO₇SSi 434.16633; found 434.16751.



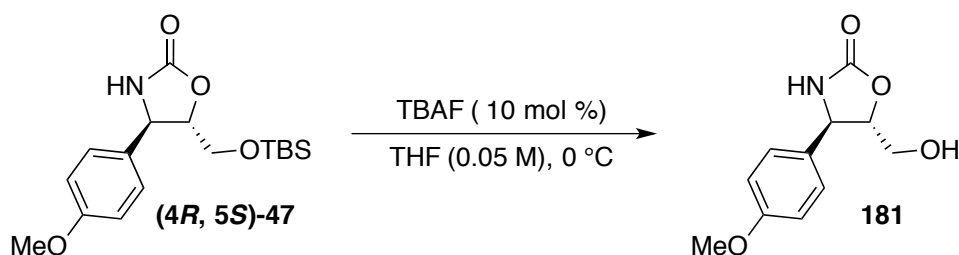
5-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-(4-methoxyphenyl)oxazolidin-2-one (47). The title compound was prepared according to **General Procedure M** starting from *N*-mesyloxycarbamate **186** (0.217 g, 0.500 mmol, 1.00 equiv). The desired oxazolidinone **47** (15 : 85 *trans* to *cis* ratio determined by ¹H NMR analysis) is purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Hexanes 4 : 6) to afford a white solid (0.106 g, 0.321 mmol, **65% yield**, **1 : 99 *trans* to *cis* ratio** determined by ¹H-NMR).

Major diastereomer (4S, 5S)-47: R_f 0.37 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); [α]_D²⁰ +27.8 (*c* 1.0, CHCl₃) lith²⁸⁰ ([α]_D¹⁹ -24.5 (*c* 0.98, CHCl₃)); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 5.83 (s br, 1H, *NH*), 5.25 (d, *J* = 4.65 Hz, 1H, *NCH*Ar), 4.65-4.61 (m, 1H, *OCHCH*₂OTBS), 3.79 (s, 3H, *OCH*₃), 3.08 (dd, *J* = 14.8 Hz, 8.6 Hz, 1H, *CHH*(OTBS)), 2.90 (dd, *J* = 14.7, 5.25 Hz, 1H, *CHH*(OTBS)), 0.93 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.13 (s, 3H, Si(CH₃)CH₃), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 158.6 (COCH₃),

²⁸⁰ Sohtome, Y., Takemura, N., Takada, K., Takagi, R., Iguchi, T.; Nagasawa, K. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 1150-1160.

158.5 (C=O), 128.7 (C_{quat}), 130.3, 114.12 (C_{Ar}), 83.1 (NCHAr), 78.4 (OCHCH₂OTBS), 55.5 (OCH₃), 33.8 (CH₂(OTBS)), 25.8 (C(CH₃)₃), 18.1 (C(CH₃)₃), -4.15 (Si(CH₃)CH₃), -4.65(Si(CH₃)CH₃).

Minor diastereomer (4R, 5S)-47: R_f 0.45 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); $[\alpha]_D^{25} +20.3$ (c 0.5, EtOH) lith¹⁵⁰ ($[\alpha]_D^{25} +19.6$ (c 0.72, EtOH)); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.48 (s br, 1H, NH), 4.79 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, NCHAr), 4.34-4.31 (m, 1H, OCHCH₂OTBS), 3.85 (dd, $J = 11.4$ Hz, 4.3 Hz, 1H, CHH(OTBS)), 3.81-3.78 (m, 4H, $J = 14.8$ Hz, 5.2 Hz, CHH(OTBS)+OCH₃), 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)₂); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 160.0 (COCH₃), 158.8 (C=O), 131.9 (C_{quat}), 127.6, 114.6 (C_{Ar}), 84.9 (NCHAr), 62.6 (OCHCH₂OTBS), 57.3 (OCH₃), 55.5 (CH₂(OTBS)), 25.8 (C(CH₃)₃), 18.3 (C(CH₃)₃), -5.40 (Si(CH₃)CH₃).

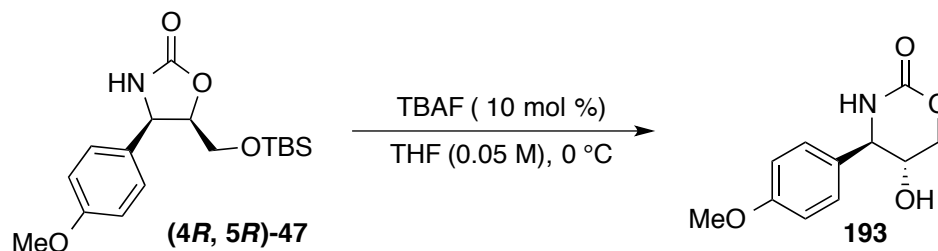


Synthesis of (+)-épi-cytoxazone (181). The title compound was prepared following the reported procedure¹⁵⁰ using (4R,5S)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-(4-methoxyphenyl)oxazolidin-2-one **47**.

To a solution of the protected oxazolidinone (66.6 mg, 0.200 mmol, 1.00 equiv) in THF (5.00 mL, 0.05M) was added TBAF (0.2 mL, 1 M solution in THF, 1.00 equiv) at 0 °C. After being stirred for 30 min at 0 °C, water (4 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous layer was then extracted twice with EtOAc (2 x 3 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using (EtOAc/Hexanes 2:8) yielding the desired oxazolidinone as a white solid (0.043 g, 0.196 mmol, **98% yield**).

R_f 0.14 (EtOAc/Hexanes 6 : 4); **mp** 160.7-161.8 °C (Lit. 161-162 °C); $[\alpha]_D^{25} +70.8$ (c 1.0, MeOH) lith¹⁵⁰ ($[\alpha]_D^{25} +28.6$ (c 1.0, MeOH)); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*⁶) δ (ppm) 8.02 (s

br, 1H, *NH*), 7.24 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.94 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.18 (s br, 1H, *OH*) 4.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, *NCHAr*), 4.14-4.11 (m, 1H, *OCHCH₂OH*), 3.73 (s, 3H, *OCH₃*), 3.62-3.50 (m, 2H, *CH₂(OH)*); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.0 (*COCH₃*), 158.2 (*C=O*), 132.9 (C_{quat}), 127.3, 114.2 (C_{Ar}), 84.2 (*NCHAr*), 61.0 (*OCHCH₂OH*), 56.0 (*OCH₃*), 55.2 (*CH₂OH*).

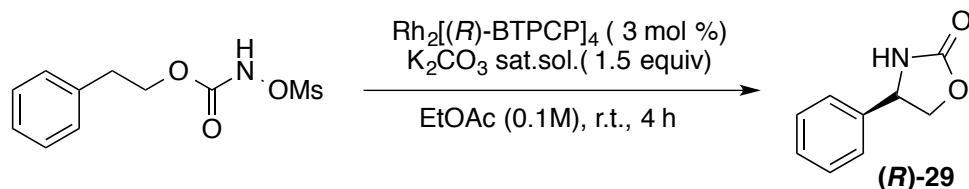


(4*R*,5*R*)-5-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-1,3-oxazinan-2-one (193). The title compound was prepared following the reported procedure¹⁵⁰ using (4*R*,5*R*)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-(4-methoxyphenyl)oxazolidin-2-one **47**.

To a solution of the protected oxazolidinone (66.6 mg, 0.200 mmol, 1.00 equiv) in THF (5.00 mL, 0.05M) was added TBAF (0.2 mL, 1 M solution in THF, 1.00 equiv) at 0 °C. After being stirred for 30 min at 0 °C, water (4 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous layer was then extracted twice with EtOAc (2 x 3 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using (EtOAc/Hexanes 2:8) yielding a pasty white solid (0.031 g, 0.14 mmol, **70% yield**).

R_f 0.11 (EtOAc/Hexanes 6 : 4); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 8.26 (s br, 1H, *NH*), 7.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, *OH*), 5.05 (dd, $J = 7.5$ Hz, 5.5 Hz, 1H, *NCHAr*), 4.57-4.53 (m, 1H, *OCHCH₂OH*), 3.73 (s, 3H, *OCH₃*), 2.92-2.83 (m, 2H, *CH₂(OH)*); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.0 (*COCH₃*), 158.1 (*C=O*), 130.3, 129.6 (C_{quat}), 113.9 (C_{Ar}), 81.5 (*NCHAr*), 77.1 (*OCHCH₂OH*), 55.2 (*CH₂OH*), 33.3 (*OCH₃*).

Experimental section of chapter 4

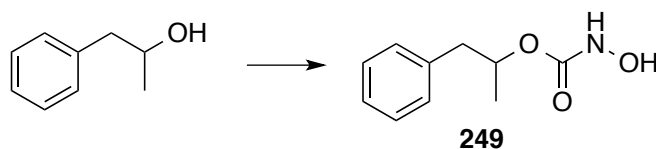


(R)-4-Phenyloxazolidin-2-one (29). The title compound was prepared according to **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate (0.065 g, 0.250 mmol, 1.00 equiv). The desired oxazolidinone (0.026 g, 0.162 mmol, 65%) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

R_f 0.17 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 121.4-123.2 °C (Lit.121.0-123 °C);¹⁵² **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.33 (m, 5 H, *H_{Ar}*), 5.62 (br s, 1H, *NH*), 4.73 (d, 8.6 Hz, 1H, *OCHH*), 4.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, *OCHH*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.6 (*C=O*), 139.5 (*C_{quat}*), 129.4, 129.0, 126.2 (*CH_{Ar}*), 72.6 (*OCH₂*), 56.2 (t, 21.9 Hz, *NCD*), [α]_D²⁵ -44,0 (*c* 1.0, CHCl₃) lith (-40,8 (*c* 0,86, CHCl₃)); **Enantiomeric excess** was determined by chiral HPLC analysis : **62% ee**, Chiracel[®] OD-H, 1.00 mL/min, 90 : 10 Hexanes/*i*-PrOH, 210 nm, *t_R* (minor) = 21.75 min, *t_R*(major) = 24.77 min.

Experimental section of chapter 5

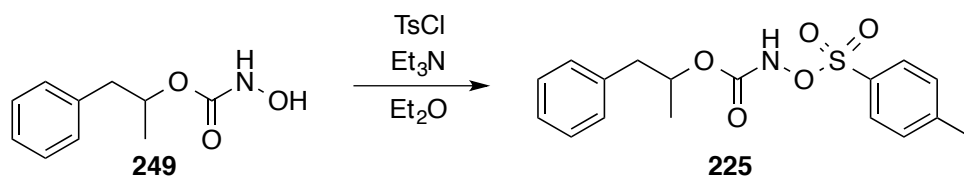
Synthesis of differently *N*-substituted carbamates



1-Phenylpropan-2-yl *N*-hydroxycarbamate (249). The title compound was synthesized starting from commercial 1-phenylpropan-2-ol and used in other derivatization reactions. For that reason, it was not characterized.

1-phenylpropan-2-ol (4.08 g, 4.13 ml, 30.0 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (5.35 g, 33.0 mmol, 1.10 equiv) in anhydrous ACN (150 mL, 0.200 M) at rt for 1 hour. The reaction mixture was cooled to 0 °C. Hydroxylamine hydrochloride (8.34 g, 120 mmol, 4.00 equiv) was added, following by imidazole (6.13 g, 90.0 mmol, 3.00 equiv.). Vigorous stirring was maintained for 1 hour at 0 °C then 1 hours at rt.

The suspension was concentrated under vacuum and the residue was dissolved in 100 mL of a 1:1 (EtOAc + HCl 1.2 N). The aqueous layer was extracted using EtOAc (2 x 80 mL) and the combined layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated off. The intermediate *N*-hydroxycarbamate was isolated as a visqueous oil (5.21 g, 26.7 mmol, **89% yield**).

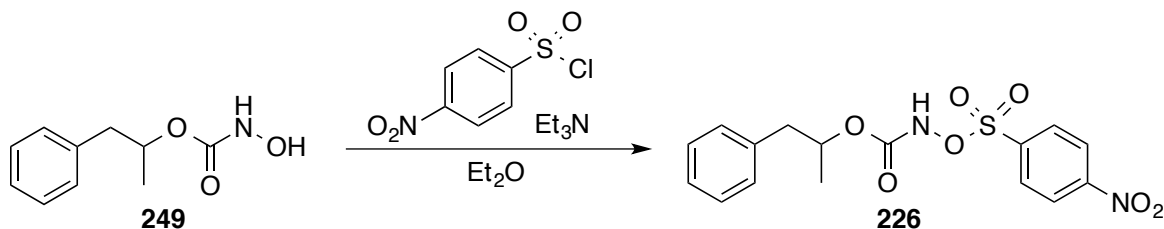


1-Phenylpropan-2-yl *N*-tosyloxycarbamate (225). The title compound was prepared starting from *N*-hydroxycarbamate **249** following a reported procedure.¹⁶⁵

In a flame-dried 25 mL round-bottom flask, *N*-hydroxycarbamate **249** (0.195 g, 1.00 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous ether (10 mL, 0.1 M). At 0 °C, the sulfonyl chloride (0.190 g, 1.00 mmol, 1.00 equiv) was added followed by triethylamine (0.139 mL, 0.101 g, 1.00 mmol, 1.00 equiv) dropwise. A white precipitate appeared upon addition and the white

heterogeneous mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Water (10 mL) was added and the two layers were separated. The aqueous was extracted using diethyl ether (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure. The crude was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 yielding a thick oil (0.637 g, 0.227 mmol, **64% yield**).

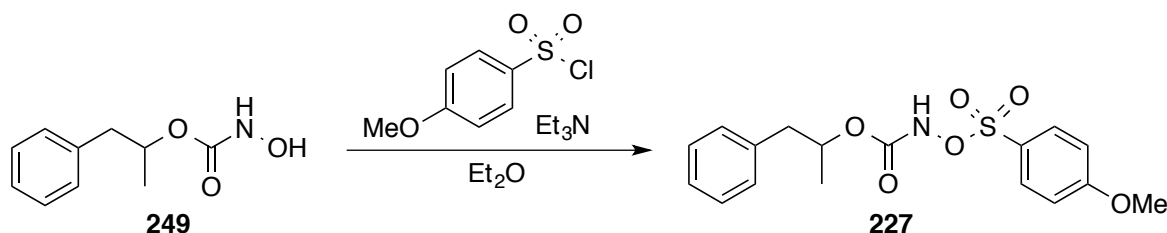
R_f 0.43 (AcOEt/Hexanes 2 : 8); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H, NH), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 7.33-7.23 (m, 5H, *H_{Ar}*), 7.12-7.10 (m, 2H, *H_{Ar}*), 4.94-4.88 (m, 1H, OCH(Bn)Me), 2.80 (dd, *J* = 13.7 Hz, 6.3 Hz, 1H, PhCHH), 2.63 (dd, *J* = 13.7 Hz, 6.6 Hz, 1H, PhCHH), 2.43 (s, 3H, ArCH₃), 1.05 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 155.1 (C=O), 146.2, 136.7, 130.5 (*C_{quatAr}*), 129.7, 129.6, 129.4, 128.4, 126.7 (CH_{Ar}), 75.1 (OCH(Bn)Me), 41.9 (PhCH₂), 21.9 (CH₃), 19.1 (ArCH₃); **IR** (neat) 3284, 2981, 2936, 1765, 1453, 1375, 1177, 1032, 735, 700, 547 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₁₉NNaO₅S 372.08761; found 372.08766.



1-Phenylpropan-2-yl *N*-nosyloxycarbamate (226). The title compound was prepared starting from the correspondent *N*-hydroxycarbamate **249**.

In a flame-dried 25 mL round-bottom flask, *N*-hydroxycarbamate **249** (0.195 g, 1.00 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous ether (10 mL, 0.10 M). At 0 °C, the sulfonyl chloride (0.222 g, 1.00 mmol, 1.00 equiv) was added followed by triethylamine (0.139 mL, 0.101 g, 1.00 mmol, 1.00 equiv) dropwise. A white precipitate appeared upon addition and the white heterogeneous mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Water (10 mL) was added and the two layers were separated. The aqueous was extracted using diethyl ether (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure. The crude was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 yielding a thick oil (0.408 g, 0.155 mmol, **41% yield**).

R_f 0.88 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.88 (s, 1H, NH), 7.29-7.25 (m, 3H, H_{Ar}), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.95-4.89 (m, 1H, $\text{OCH}(\text{Bn})\text{Me}$), 2.79 (dd, $J = 13.9$ Hz, 7.0 Hz, 1H, PhCHH), 2.70 (dd, $J = 13.9$ Hz, 6.0 Hz, 1H, PhCHH), 1.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 154.7 ($\text{C}=\text{O}$), 151.4, 139.2, 136.5 (C_{quatAr}), 131.1, 129.5, 128.6, 127.0, 124.2 (CH_{Ar}), 75.8 ($\text{OCH}(\text{Bn})\text{Me}$), 41.9 (PhCH_2), 19.5 (ArCH_3); **IR** (neat) 3292, 2922, 1738, 1532, 1385, 1348, 1190, 744, 552 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_7\text{S}$ 403.05704; found 403.05609.

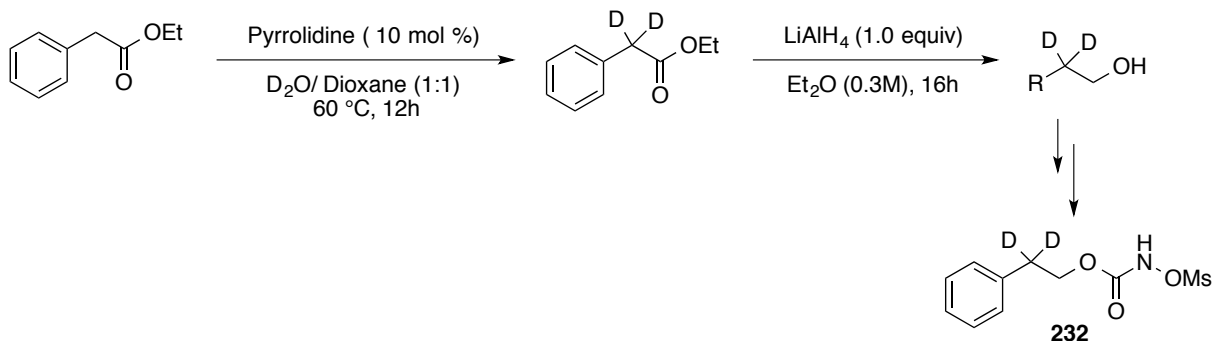


1-Phenylpropan-2-yl N-(((4-methoxyphenyl)sulfonyl)oxy)carbamate (227). The title compound was prepared starting from *N*-hydroxycarbamate **249**.

In a flame-dried 25 mL round-bottom flask, *N*-hydroxycarbamate **249** (0.195 g, 1.00 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous ether (10 mL, 0.10 M). At 0 °C, the sulfonyl chloride (0.207 g, 1.00 mmol, 1.00 equiv) was added followed by triethylamine (0.139 mL, 0.101 g, 1.00 mmol, 1.00 equiv) dropwise. A white precipitate appeared upon addition and the white heterogeneous mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Water (10 mL) was added and the two layers were separated. The aqueous was extracted using diethyl ether (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and solvent was removed under reduced pressure. The crude was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 yielding a thick oil (0.587 g, 0.215 mmol, **59% yield**).

R_f 0.71 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H, NH), 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.28-7.19 (m, 3H, H_{Ar}), 7.13-7.12 (m, 2H, H_{Ar}), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.95-4.88 (m, 1H, $\text{OCH}(\text{Bn})\text{Me}$), 2.80 (dd, $J = 13.7$ Hz, 6.3 Hz, 1H, PhCHH), 2.64 (dd, $J = 13.7$ Hz, 6.6 Hz, 1H, PhCHH), 1.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164.7 (C_{quatAr}), 155.2 ($\text{C}=\text{O}$), 136.8 (C_{quatAr}), 132.0, 129.5, 128.5, 126.8, 124.5 (C_{quatAr}), 114.4 (CH_{Ar}), 75.1 ($\text{OCH}(\text{Bn})\text{Me}$), 55.8 (OCH_3), 41.9 (PhCH_2), 19.2 (ArCH_3); **IR**

(neat) 3271, 3030, 2932, 1730, 1594, 1374, 1261, 1192, 1167, 1021, 775, 555 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}_6\text{S}$ 388.08253; found 388.08302.



2,2-Dideuteriophenethyl-*N*-mesyloxycarbamate (232). To a solution of 10 mol% of pyrrolidine (0.164 mL, 0.100 mmol) in 30 mL of D₂O and 30 mL of anhydrous dioxane as a cosolvent was added ethyl phenylacetate (3.19 mL, 20.0 mmol, 1.00 equiv). The reaction mixture was stirred at 60 °C. After 12 hours, water (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 × 30 mL). The organic layer was then washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtrated and solvent was evaporated off to afford ethyl-2-phenyl acetate-*d*₂²⁸¹ as a colourless oil (**97% yield**, The D content was calculated on the basis of ¹H NMR spectrum and confirmed with exact mass analysis).

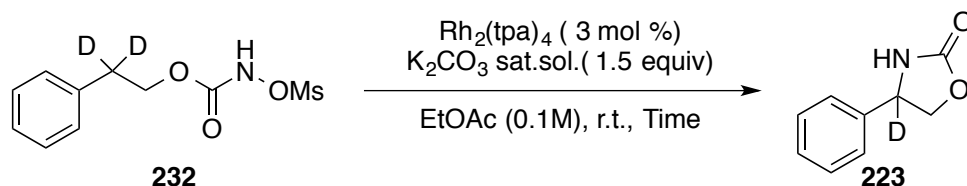
Ethyl-2-phenyl acetate-*d*₂ (3.00 g, 18.0 mmol, 1.00 equiv) in THF (60 mL, 0.3 M) was added dropwise to a solution LiAlH₄ (0.753 g, 19.8 mmol, 1.10 equiv) in THF (10 mL) at 0 °C. The resulting suspension was stirred at room temperature for 9 hours and was then poured onto a saturated solution of Rochelle's salt and Et₂O (20 mL) was added. The biphasic mixture was vigorously stirred at rt for 5 hours. This mixture was filtered through celite and the layers were separated. The organic layer was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃, with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure yielding the desired alcohol as a coulourless oil (2.20 g, 17.7 mmol, **98% yield**).

The alcohol obtained from the previous step was then subjected to the **General Procedure A** and the desired *N*-mesyloxycarbamate (1.71 g, 6.55 mmol, **48% yield over 2 steps**) was

²⁸¹ Zhan, M., Zhang, T., Huang, H., Xie, Y.; Chen, Y. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* **2014**, *57*, 533-539.

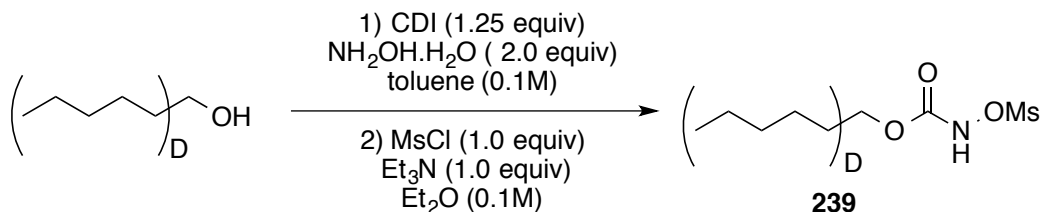
isolated as a white solid after flash chromatography using EtOAc/Hexanes 2:8.

R_f 0.4 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 69.5-70.1 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H, NH), 7.32-7.21 (m, 5H, *H_{Ar}*), 4.45 (s, 2H, OCH₂), 3.03 (s, 3H, OSO₂CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 155.9 (C=O), 136.8 (*C_{quatAr}*), 129.0, 128.8, 127.0 (*C_{Ar}*), 67.7 (OCH₂), 36.2 (OSO₂CH₃), 34.4 (*quin*, *J* = 19.5 Hz, CD₂); **IR** (neat) 3248, 3031, 3023, 2961, 2939, 1735, 1484, 1375, 1247, 1173, 1117, 804, 766, 710, 491 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₁D₂NNaO₅S 284.05322; found 284.05427.



4-Phenyloxazolidin-2-one-4-*d* (**223**). The title compound was prepared according to **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **232** (0.130 g, 0.500 mmol, 1.00 equiv). The desired oxazolidinone was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

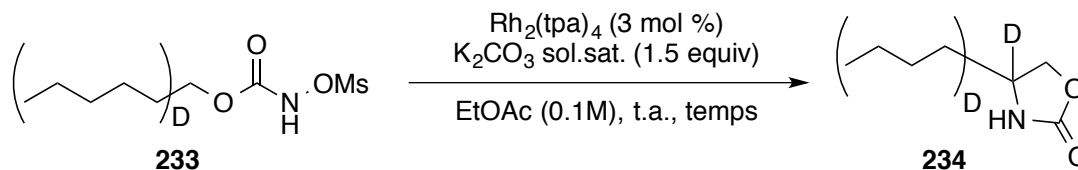
R_f 0.17 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 121.4-123.2 °C (Lit. 121-123 °C);¹⁶⁵ **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.33 (m, 5 H, *H_{Ar}*), 5.62 (br s, 1H, NH), 4.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, OCHH), 4.19 (d, 8.6 Hz, 1H, OCHH); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.6 (C=O), 139.5 (*C_{quat}*), 129.4, 129.0, 126.2 (*CH_{Ar}*), 72.6 (OCH₂), 56.2 (t, *J* = 21.9 Hz, NCD).



Synthesis of hexyl-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-*d*₁₁ *N*-mesyloxycarbamate 239. The title compound was prepared according to **General Procedure A** starting from the commercially available hexan-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-*d*₁₁-1-ol (1.10 g, 7.87 mmol, 1.00 equiv). The desired *N*-mesyloxycarbamate was obtained as a white solid (0.58 g, 2.32 mmol, **33% yield over 2 steps**).

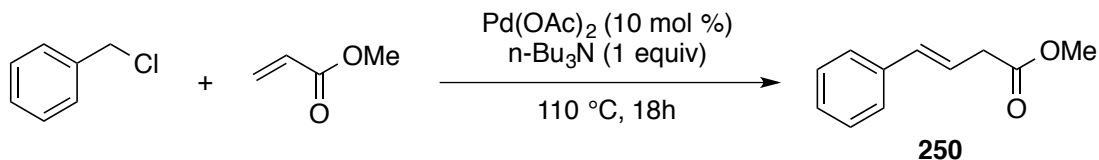
R_f 0.72 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 34.0-34.5 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H, NH), 4.22 (s, 2H, OCH₂), 3.18 (s, 3H, OSO₂CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 156.2

(C=O), 67.9 (OCH₂), 36.5 (OSO₂CH₃), 30.1 (*quin*, 18.1 Hz, CD₂), 27.7 (*quin*, 19.0 Hz, CD₂), 24.2 (*quin*, *J* = 22.2 Hz, CD₂), 21.3 (*quin*, *J* = 15.8 Hz, CD₂), 13.0 (*sep*, 18.1 Hz, CD₃); **IR** (neat) 3167, 3037, 3022, 2941, 2213, 2096, 1716, 1489, 1366, 1257, 1178, 1085, 970, 813, 764, 712, 502 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₈H₆D₁₁NNaO₅S 273.14101; found 273.13982.



4-(Butyl-*d*₉)oxazolidin-2-one-4-*d* (234). The title compound was prepared according to **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **233** (0.130 g, 0.500 mmol, 1.00 equiv). The desired oxazolidinone was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

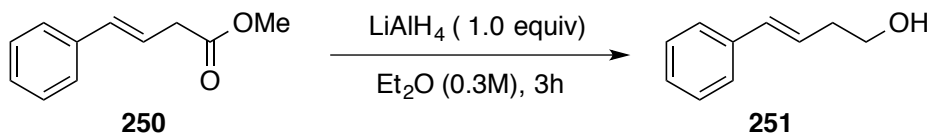
R_f 0.16 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.62 (br s, 1H, NH), 4.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, OCHH), 4.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, OCHH); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 159.7 (C=O), 70.3 (OCH₂), 53.5, 52.4, 33.9, 29.8 (CD₂), 21.3 (CD₃); **IR** (neat) 3284, 2921, 2873, 2212, 1749, 1447, 1287, 1178, 1037, 700 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₇H₄D₁₀NO₂ 154.16467; found 154.16407.



(*E*)-Methyl-4-phenylbut-3-enoate (250). The title compound was prepared following the reported procedure¹⁶⁵ using commercially available starting materials.

To a stirred mixture of benzyl chloride (6.50 mL, 56.5 mmol, 1.00 equiv), methyl acrylate (6.50 mL, 72.2 mmol, 1.28 equiv) and tributylamine (13.8 mL, 57.8 mmol, 1.04 equiv) was added Pd(OAc)₂ (0.128 g, 0.570 mmol, 10 mol %). The mixture was heated at 110 °C. After 18h, the brownish mixture was cooled to r.t then acidified with HCl 1.0 M, extracted with Et₂O (2 x 30 mL). The organic layer was washed with aqueous saturated solution of NaHCO₃, with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure. The desired ester was obtained as a colourless oil (7.47 g, 42.4 mmol, **75% yield**) after distillation.

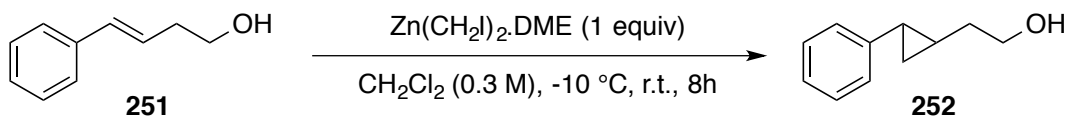
R_f 0.38 (EtOAc/Hexanes 1 : 9); **bp** 109-111 °C at 5 mmHg; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.24 (m, 5H, *H_{Ar}*), 6.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, PhCH), 6.37-6.32 (m, 1H, CHCH₂), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.27 (dd, *J* = 7.1 Hz, 1.4 Hz, 2H, CH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 171.8 (C=O), 136.7 (*C_{quat}*), 128.4, 127.5, 126.2 (*C_{Ar}*), 133.4 (PhCH), 121.6 (CHCH₂), 38.1 (CH₂), 51.7 (OCH₃).



(*E*)-4-Phenylbut-3-en-1-ol (251). The title compound was prepared following the reported procedure¹⁶⁵ using (*E*)-methyl-4-phenylbut-3-enoate **250**.

A solution of the ester in Et₂O (20 mL) was added dropwise to a suspension of LiAlH₄ (1.29 g, 34.0 mmol, 1.00 equiv) in Et₂O (90 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min then at rt for 2 hours. The reaction mixture was poured on a saturated aqueous solution of Rochelle salt and the biphasic mixture was vigorously stirred at rt for 5 hours. This mixture was filtered through celite and the layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure. The desired alcohol (4.94 g, 23.4 mmol, **98% yield**) was obtained as a colourless oil after flash chromatography using (EtOAc/Hexanes 25 : 75).

R_f 0.51 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.24 (m, 5H, *H_{Ar}*), 6.49 (d, 1H, 5.9 Hz, PhCH), 6.25-6.15 (m, 1H, CHCH₂), 3.73 (t, *J* = 10.6 Hz, 2H, CH₂OH), 2.47 (qd, *J* = 11.0 Hz, 2.1 Hz, 2H, CHCH₂), 1.95 (s br, 1H, OH); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 137.2 (*C_{quat}*), 128.5, 127.3, 126.3 (*C_{Ar}*), 132.8 (PhCH), 126.3 (CHCH₂), 62.0 (CHCH₂), 36.4 (CH₂OH).



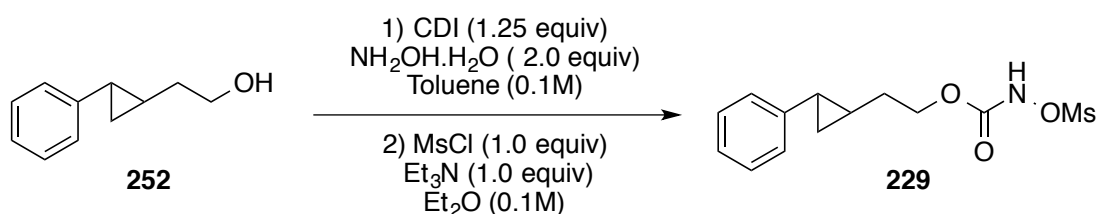
Synthesis of 2-(2-phenylcyclopropyl)ethan-1-ol (252). The title compound was prepared following the reported procedure²⁸² starting from (*E*)-4-phenylbut-3-en-1-ol **251**.

To a solution of dry DME (1.40 mL, 13.5 mmol, 1 equiv) in anhydrous CH₂Cl₂ (44 mL)

²⁸² Charette, A. B., Juteau, H., Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943-11952.

cooled at -10 °C (internal temperature) was added diethylzinc (1.48 mL, 14.4 mmol, 1.04 equiv). Then, to this stirred solution was added diiodomethane (2.32 mL, 28.7 mmol, 2.13 equiv) over a 15-20 min period while maintaining the internal temperature between -8 and -12 °C. After completion of the addition, the resulting clear solution was stirred for an additional 10 min at -10 °C. A solution of the alcohol (2.00 g, 14.4 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL) was added via cannula under argon over a 5-6 min period while maintaining the internal temperature under -5 °C at all times. The cooling bath was removed, and the reaction mixture was allowed to warm to rt and was stirred for 8 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) and 10% aqueous HCl (40 mL). The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 25 mL). The organic layer was successively washed with aqueous solution of NaHCO₃ (50 mL), brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure yielding the desired product (2.00 g, 12.3 mmol, **91% yield**).

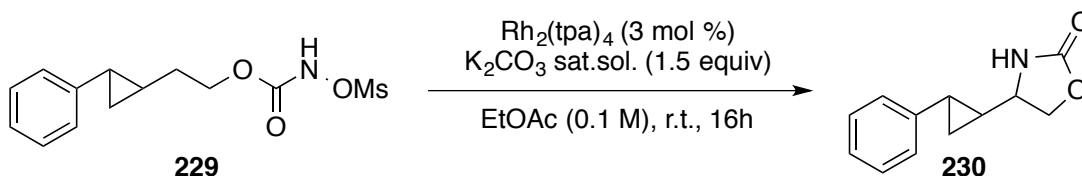
R_f 0.46 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.06 (m, 5H, *H*_{Ar}), 3.74 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂OH), 2.08 (s br, 1H, OH), 1.71-1.62 (m, 3H, PhCH+CHCH₂), 1.15-1.08 (m, 1H, CHCH₂), 0.97-0.94 (m, 1H, CHH_{cycloprop}), 0.86-0.82 (m, 1H, CHH_{cycloprop}); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 143.5 (*C*_{quat}), 128.3, 125.6, 125.4 (*C*_{Ar}), 62.7 (CH₂OH), 37.3 (CHCH₂), 22.8 (PhCH₂), 20.3 (CHCH₂), 15.7 (*C*_{cycloprop}).



2-(2-Phenylcyclopropyl)ethyl *N*-mesyloxycarbamate (229). The title compound was prepared according to **General Procedure A** starting from 2-(2-phenylcyclopropyl)ethan-1-ol **252** (1.10 g, 7.87 mmol, 1 equiv). The desired *N*-mesyloxycarbamate was obtained as a white solid (1.80 g, 6.02 mmol, **66% yield over 2 steps**).

R_f 0.46 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, br, 1H, NH), 7.26-7.03 (m, 5H, *H*_{Ar}), 4.36 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂OH), 3.11 (s, 3H, OSO₂CH₃), 1.79-1.68 (m, 3H, PhCH+CHCH₂), 1.11-1.04 (m, 1H, CHCH₂), 0.97-0.93 (m, 1H, CHH_{cycloprop}), 0.84-0.80 (m, 1H, CHH_{cycloprop}); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 156.1 (C=O), 142.9 (*C*_{quat}), 128.5, 125.8,

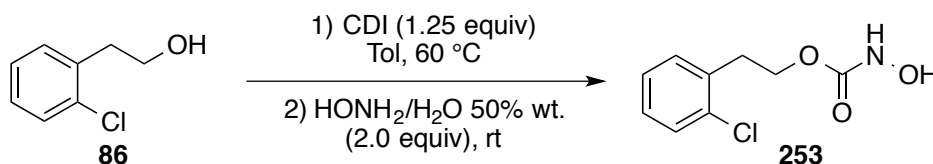
125.7 (C_{Ar}), 67.5 (CH_2OH), 36.4 (OSO_2CH_3), 33.4 ($CHCH_2$), 23.0 ($PhCH_2$), 19.8 ($CHCH_2$), 15.7 ($C_{cycloprop}$); **IR** (neat) 3277, 3025, 3022, 2937, 1739, 1369, 1326, 1179, 1080, 1029, 966, 770, 755, 630, 517 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M+NH_4]^+$ calcd for $C_{13}H_{21}N_2O_5S$ 317.11657; found 273.11732.



4-Phenyloxazolidin-2-one-4-d (230). The title compound was prepared according to **General Procedure C** starting from *N*-mesyloxycarbamate **229** (0.150 g, 0.500 mmol, 1.00 equiv). The desired oxazolidinone (0.076 g, 0.376 mmol, **75% yield**) was obtained as a crystalline white solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 4 : 6.

R_f 0.19 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **mp** 82.5-84.0 °C; **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.04 (m, 5H, H_{Ar}), 6.42 (s br, 1H, NH), 4.60-4.55 (m, 1H, $CHHO$), 4.27-4.23 (m, 1H, $CHHO$), 3.60-3.55 (m, 1H, CHN), 1.96-1.83 (m, 1H, $PhCH$), 1.35-1.27 (m, 1H, $CHCHN$), 1.07-0.92 (m, 2H, $CHH_{cycloprop}$); **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 160.1 ($C=O$), 141.2 (C_{quat}), 128.5, 126.2, 125.9 (C_{Ar}), 70.4 (CH_2OH), 56.5 (CHN), 26.4 ($CHCN$), 20.3 ($PhCH$), 13.0 ($C_{cycloprop}$); **IR** (neat) 3279, 2917, 1745, 1604, 1477, 1398, 1306, 1233, 1029, 940, 753, 698, 528 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ calcd for $C_{12}H_{14}NO_2$ 204.10191; found 204.101670.

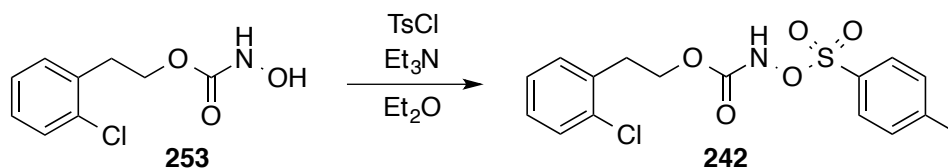
Synthesis of differently *N*-substituted carbamates



2-Chlorophenethyl *N*-hydroxycarbamate (253). The title compound was synthesized starting from the corresponding alcohol **86** and used in other derivatization reactions. For that reason, it was not characterized.

The 2-(2-chlorophenyl) ethanol **86** (4.30 g, 27.4 mmol, 1.00 equiv) was reacted with CDI (5.56 g, 34.3 mmol, 1.25 equiv) in non-anhydrous toluene (275 mL, 0.100 M) at 60 °C for 3

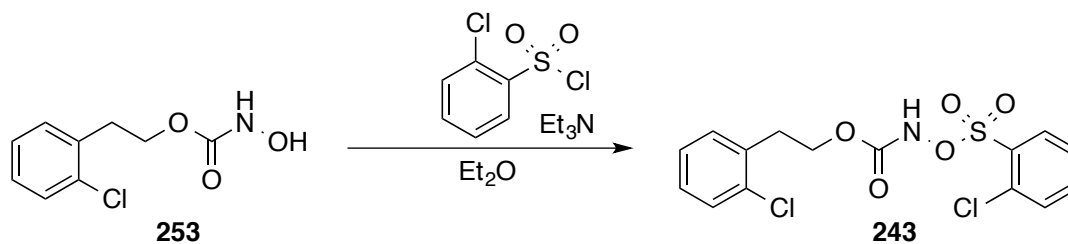
hours. Aqueous hydroxylamine 50% wt. (3.36 mL, 54.9 mmol, 2.00 equiv) was added at rt. After 25 minutes, 100 mL of an aqueous HCl 1.2 N solution were added as well as 100 mL of EtOAc. The aqueous was extracted using EtOAc (2 x 100 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure. An impure white solid was obtained and was then triturated in hexanes yielding a white solid (5.32 g, 24.7 mmol, **90% yield**).



2-Chlorophenethyl *N*-tosyloxycarbamate (242). The title compound was prepared starting from *N*-hydroxycarbamate **253** following a reported procedure.¹⁶⁵

In a flame-dried 100 mL round-bottom flask, *N*-hydroxycarbamate **253** (1.00 g, 4.64 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous ether (46 mL, 0.10 M). At 0 °C, the sulfonyl chloride (0.880 g, 4.64 mmol, 1.00 equiv) was added followed by triethylamine (0.640 mL, 4.64 mmol, 1.00 equiv) dropwise. A white precipitate appeared upon addition and the white heterogeneous mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Water (30 mL) was added and the two layers were separated. The aqueous was extracted using diethyl ether (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure. The crude was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 yielding a white crystalline solid (1.21 g, 3.28 mmol, **71% yield**).

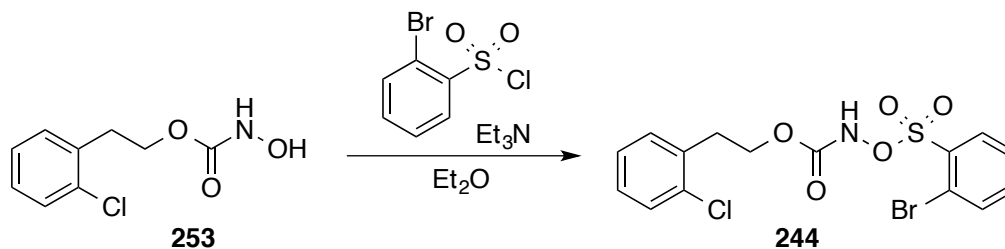
R_f 0.60 (AcOEt/Hexanes 4 : 6); **mp** 79.3-81.9 °C ; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (dd, *J* = 6.7 Hz, 1.7 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 7.78 (br s, 1H, *NH*), 7.36-7.32 (m, 3H, *H_{Ar}*), 7.21-7.15 (m, 3H, *H_{Ar}*), 4.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, HOCH₂), 2.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, PhCH₂), 2.45 (s, 3H, PhCH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 155.3 (C=O), 146.3, 134.6, 134.2 (*C_{quatAr}*), 131.1, 130.4 (*C_{quatAr}*), 129.7, 129.6, 128.4, 126.9 (*CH_{Ar}*), 65.7 (OCH₂), 32.8 (ArCH), 21.9 (CH₃); **IR** (neat) 3204, 1909, 1765, 1443, 1380, 1250, 1175, 737, 539 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₁₆ClNNaO₅S 392.03299; found 392.03357.



2-Chlorophenethyl N-(((2-chlorophenyl)sulfonyl)oxy)carbamate (243). The title compound was prepared starting from *N*-hydroxycarbamate **253**.

In a flame-dried 50 mL round-bottom flask, *N*-hydroxycarbamate **253** (0.431 g, 2.00 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous ether (20 mL, 0.10 M). At 0 °C, the sulfonyl chloride (0.272 mL, 0.422 g, 2.00 mmol, 1.00 equiv) was added followed by triethylamine (0.278 mL, 2.00 mmol, 1.00 equiv) dropwise. A white precipitate appeared upon addition and the white heterogeneous mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Water (15 mL) was added and the two layers were separated. The aqueous was extracted using diethyl ether (2 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure. The crude was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 3 : 7 yielding a white crystalline solid (0.400 g, 1.03 mmol, **51% yield**).

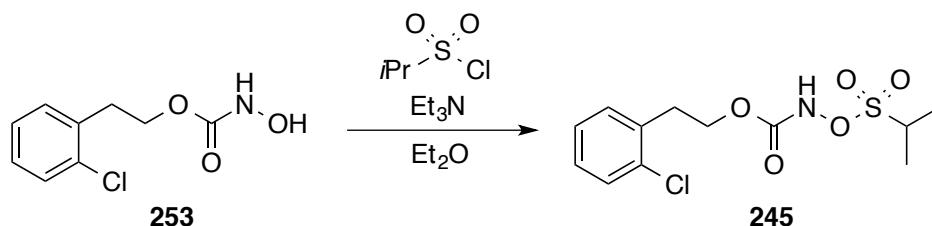
R_f 0.46 (AcOEt/Hexanes 3 : 7); **mp** 109.3-110.5 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.3 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 7.89 (br s, 1H, *NH*), 7.62-7.59 (m, 2H, *H_{Ar}*), 7.46-7.42 (m, 1H, *H_{Ar}*), 7.35-7.33 (m, 1H, *H_{Ar}*), 7.21-7.16 (m, 3H, *H_{Ar}*), 4.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, HOCH₂), 2.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, PhCH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 155.3 (C=O), 135.7, 133.6, 132.3, 131.2 (CH_{Ar}), 134.5, 134.4, 134.2, 131.8 (*C_{quatAr}*), 129.7, 128.5, 127.1, 127.0 (CH_{Ar}), 66.0 (OCH₂), 32.7 (ArCH); **IR** (neat) 3230, 1738, 1431, 1379, 1257, 1190, 741, 567 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₁₃Cl₂NNaO₅S 411.97837; found 411.97894.



2-Chlorophenethyl N-(((2-bromophenyl)sulfonyl)oxy)carbamate (244). The title compound was prepared starting from *N*-hydroxycarbamate **253**.

In a flame-dried 50 mL round-bottom flask, *N*-hydroxycarbamate **253** (0.431 g, 2.00 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous ether (20 mL, 0.1 M). At 0 °C, the sulfonyl chloride (0.288 mL, 0.511 g, 2.00 mmol, 1.00 equiv) was added followed by triethylamine (0.278 mL, 2.00 mmol, 1.00 equiv) dropwise. A white precipitate appeared upon addition and the white heterogeneous mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Water (15 mL) was added and the two layers were separated. The aqueous was extracted using diethyl ether (2 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and solvent was removed under reduced pressure. The crude was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8 then 3 : 7 yielding a white crystalline solid (0.590 g, 1.36 mmol, **68% yield**).

R_f 0.40 (AcOEt/Hexanes 3 : 7); **mp** 98.9-99.3 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.13-8.11 (m, 1H, *H_{Ar}*), 8.02 (br s, 1H, NH), 7.82-7.80 (m, 1H, *H_{Ar}*), 7.51-7.48 (m, 2H, *H_{Ar}*), 7.35-7.33 (m, 1H, *H_{Ar}*), 7.19-7.16 (m, 1H, *H_{Ar}*), 4.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, HOCH₂), 2.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, PhCH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 155.4 (C=O), 135.9, 135.6 (CH_{Ar}), 134.5, 134.2 (C_{quatAr}), 133.9, 133.7 (C_{quatAr}) 131.2, 129.7, 128.5, 127.6, 127.1 (CH_{Ar}), 122.1 (C_{quatAr}), 65.9 (OCH₂), 32.7 (ArCH); **IR** (neat) 3220, 1737, 1429, 1377, 1259, 1190, 741 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₁₃BrClNNaO₅S 455.92785; found 455.92763.

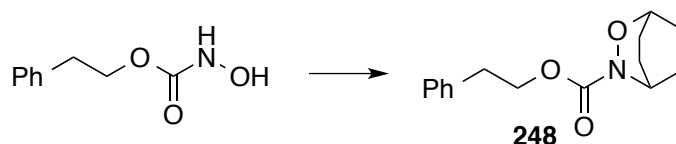


2-Chlorophenethyl *N*-((isopropylsulfonyl)oxy)carbamate (245). The title compound was prepared starting from synthesized *N*-hydroxycarbamate **253**.

In a flame-dried 50 mL round-bottom flask, *N*-hydroxycarbamate **253** (0.649 g, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous ether (30 mL, 0.10 M). At 0 °C, the sulfonyl chloride (0.336 mL, 0.427 g, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was added followed by triethylamine (0.417 mL, 0.303 g, 3.00 mmol, 1.00 equiv) dropwise. The homogeneous mixture was stirred at room temperature for 5 hours. Water (20 mL) was added and the two layers were separated. The aqueous was extracted using ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and solvent was evaporated under reduced pressure.

The crude was chromatographed on silica gel (solid sample) eluting with AcOEt/Hexanes 15 : 85 then 2 : 8 yielding a white crystalline solid (0.58 g, 1.8 mmol, **60% yield**).

R_f 0.6 (AcOEt/Hexanes 4 : 6) ; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.01 (s, 1H, *NH*), 7.37-7.35 (m, 1H, *H_{Ar}*), 7.26-7.20 (m, 3H, *H_{Ar}*), 4.47 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, *OCH₂*), 3.57-3.52 (m, 1H, *CH(CH₃)₂*), 3.13 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, *PhCH₂*), 1.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, *CH(CH₃)₂*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.7 (*C=O*), 134.6, 134.3 (*C_{quatAr}*), 131.3, 129.8, 128.6, 127.1 (*CH_{Ar}*), 66.1 (*OCH₂*), 51.7 (*CH(CH₃)₂*), 33.7 (*ArCH*), 51.7 (*CH(CH₃)₂*) ; **IR** (neat) 3287, 1752, 1472, 1358, 1238, 1082, 762 cm⁻¹; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [*M*+*Na*]⁺ calcd for C₁₂H₁₆ClNNaO₅S 344.03299; found 344.03418.



Phenethyl 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate (248). The title compound was prepared according to a reported procedure²⁸³ starting from *N*-hydroxycarbamate.

In a flamed dry flask equipped with a magnetic stir bar, *N*-hydroxycarbamate (0.362g, 2.00 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (0.1M, 20 mL) followed by NaIO₄ (0.856g, 4.00 mmol, 2.00 equiv). The mixture was left to stir for 1 hour then 1,3-cyclohexadiene (0.186 mL, 2.00 mmol, 1.00 equiv) was added dropwise at room temperature. CH₂Cl₂ (10 mL) was added and the heterogeneous orange mixture was extracted with Na₂SO₃ (20 mL) then the aqueous layer was extracted 3 times with CH₂Cl₂ then brine and finally dried over MgSO₄. The latter was filtrated and evaporated under vacuo. The desired product **248** (0.076 g, 0.376 mmol, **75% yield**) was obtained as a pasty solid after flash chromatography eluting with AcOEt/Hexanes 2 : 8.

R_f 0.67 (EtOAc/Hexanes 4 : 6); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.20 (m, 5H, *H_{Ar}*), 6.50-6.44 (m, 2H, *CH=CH*), 4.74-4.72 (m, 2H, 2 x *CH*), 4.34 (t, *J* = 7.3Hz, 2H, *OCH₂*), 2.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, *OCH₂CH₂*), 2.21-2.16 (m, 2H, *CHCH₂CH₂CH*), 1.47-1.35 (m, 2H, *CHCH₂CH₂CH*); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 158.3 (*C=O*), 137.6 (*C_{Ar}*), 132.0 (*C_{quat}*),

²⁸³ Boyland, E.; Nery, R. *J. Chem. Soc.* **1966**, 354-358.

131.6, 126.6 (C_{Ar}), 129.0 (CH=CH), 128.5 (CH=CH), 70.0 (CH), 66.6 (OCH₂), 50.2 (CH), 35.3 (OCH₂CH₂), 23.5, 20.5 (CHCH₂CH₂CH).