



**HAL**  
open science

# Transferts de nitrène catalysés par les métaux de transition. Développement de nouvelles réactions pour la difonctionnalisation d'alcènes et application en synthèse

Geoffroy Dequirez

► **To cite this version:**

Geoffroy Dequirez. Transferts de nitrène catalysés par les métaux de transition. Développement de nouvelles réactions pour la difonctionnalisation d'alcènes et application en synthèse. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT : 2013PA112256 . tel-01081474

**HAL Id: tel-01081474**

**<https://theses.hal.science/tel-01081474v1>**

Submitted on 8 Nov 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre :

UNIVERSITE PARIS-SUD XI  
U.F.R. SCIENTIFIQUE D'ORSAY

## **THÈSE**

présentée pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD XI**

Spécialité : Chimie Organique

par

**Geoffroy DEQUIREZ**

Sujet :

**Transferts de nitrène catalysés par les métaux de transition. Développement de nouvelles réactions pour la difonctionnalisation d'alcènes et application en synthèse**

Travaux effectués sous la direction du Dr. P. Dauban

à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS

Soutenue le 07 Novembre 2013 devant la commission d'examen :

**Dr Laurent MICOUIN**

Rapporteur

**Pr Olivier Riant**

Rapporteur

**Pr Jacques LEBRETON**

Examineur

**Pr Jean-Marie BEAU**

Examineur

**Dr Philippe DAUBAN**

Directeur de thèse



# Sommaire

---

<b>Sommaire</b>	<b>3</b>
<b>Abréviations</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
I. Les nitrènes: généralités	16
II. Les nitrènes: développement de l'amination C-H	18
III. Les nitrènes: aziridination	28
IV. Les nitrènes: nouvelles applications	35
<b>Chapitre 1: Difonctionnalisation d'indoles et d'énamides</b>	<b>43</b>
I. Oxyamination et diamination d'indole: état de l'art	45
II. Oxyamination d'indole à l'aide de nitrène	56
II.1 Découverte d'une réaction inattendue	56
II.2 Oxyamination intramoléculaire d'indole	57
II.3 Oxyamination d'indoles	61
II.3.a. Travaux antérieurs	61
II.3.b. Travaux personnels	63
1. Champ d'application	63
2. Oxyamination asymétrique: premiers tests	64
3. Etudes mécanistiques	65
III. Diamination intramoléculaire d'indole à l'aide de nitrène	70
III.1 Optimisation des conditions	71
III.2 Extension du champ d'application	72
III.3 Application en synthèse totale: la Pestalazine B	76
IV. Oxyamination d'énamides à l'aide de nitrène	80
IV.1 Résultats bibliographiques	80
IV.2 Oxyamination d'énamides à l'aide de nitrène	82
V. Conclusions	86
<b>Chapitre 2: Oxyamination d'oléfines à l'aide de nitrène</b>	<b>89</b>
I. Oxyamination et diamination d'indole: état de l'art	91
I.1. Introduction	91
I.2. Aminohydroxylation de Sharpless	92
I.3. Les métaux de transition à haute valence	96
I.3.a. Pd(II)/Pd(IV)	96
I.3.b. Pt(II)/Pt(IV) et Au(I)/Au(III)	98
I.4. Réactions radicalaires	99
I.4.a. Catalyse au cuivre	99
I.4.b. Catalyse au fer	100
I.5. Oxyamination médiée par des réactifs de l'iode hypervalent	100
II. Oxyamination d'oléfines: premiers résultats	103
III. Oxyamination d'oléfines: champ d'application	105
III.1. Application aux dérivés de styrène	105
III.1.a. substitués sur le cycle aromatique	105

III.1.b. substitués sur la double liaison	105
III.2. Application aux alcènes	108
III.3. Application aux diènes	109
III.4. Application en intramoléculaire	110
III.5. Limite du champ d'application	111
IV. Oxyamination d'oléfines: études mécanistiques	112
IV.1. Les transferts de nitrènes catalysés par le rhodium(II)	112
IV.1.a. Travaux de Du Bois	112
IV.1.b. Travaux de Berry	115
IV.2. Suivi de la réaction par RMN	117
IV.3. Etude de l'ouverture de l'aziridine	119
IV.4. Proposition de mécanismes	123
V. Conclusions	126
<b>Chapitre 3: Diamination d'oléfines à l'aide de nitrène</b>	<b>127</b>
I. Diamination d'oléfines: état de l'art	129
I.1. Introduction	129
I.2. Diamination médiée par les métaux de transition	130
I.2.a. Réaction stoechiométrique	130
I.2.b. Réaction catalytique	131
1. Catalyse au palladium	131
2. Catalyse au cuivre	134
2. Catalyse à l'or	136
I.3. Diamination sans métal	137
I.3.a. Réactions impliquant des haloniums	137
I.3.b. Réactions médiées par l'iode(III) hypervalent	138
II. Diamination d'oléfines à l'aide de nitrène	140
II.1. Premiers tests: criblage de nucléophiles azotés	140
II.1.a. Sur l'indole	140
II.1.b. Sur l'indène	143
II.1.c. Sur le styrène	144
II.2. Diamination médiée par $\text{PhI}(\text{NR}_2)_2$	146
II.2.a. Premiers tests	146
II.2.b. Mode et température d'addition de $\text{PhI}(\text{NR}_2)_2$	148
II.2.c. Stoechiométrie des différents réactifs	149
II.2.d. Criblage de solvants	150
II.2.e. Modification de l'oxydant	152
III. Conclusion	153
<b>CONCLUSION GENERALE</b>	<b>155</b>
<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b>	<b>161</b>
<b>Remarques générales</b>	<b>163</b>
<b>Partie Expérimentale (Chapitre 1)</b>	<b>165</b>
<b>Partie Expérimentale (Chapitre 2)</b>	<b>213</b>
<b>Partie Expérimentale (Chapitre 3)</b>	<b>247</b>





## Abréviations

---

<b>Ac</b>	Acétyle
<b>acac</b>	Acétyl acétonate (ligand)
<b>Ar</b>	Aryle
<b>aq.</b>	Aqueux
<b>Bn</b>	Benzyle
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
<b>Bpy</b>	bipyridine
<b>Bu</b>	Butyle
<b>cat.</b>	Catalytique
<b>Cbz</b>	Benzyloxycarbonyle
<b>CL-SMHR</b> résolution	Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse haute
<b>dba</b>	Dibenzylidèneacétone
<b>DCM</b>	Dichlorométhane
<b>DCE</b>	Dichloroéthane
<b>DIPEA</b>	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
<b>DMAP</b>	4-( <i>N,N</i> -Diméthylamino)pyridine
<b>DMDO</b>	2,2-Diméthyl-dioxirane
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>E</b>	Electrophile
<b>ed</b>	Excès diastéréoisomérique
<b>ee</b>	Excès énantiomérique
<b>eq</b>	Equivalents
<b>esp</b>	acide $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraméthyl-1,3-benzènedipropionique
<b>espn</b>	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraméthyl-1,3-benzènedipropanamide
<b>Et</b>	Ethyle
<b>g</b>	Grammes
<b>GP</b>	Groupe protecteur

<b>h</b>	Heures
<b>HATU</b>	<i>o</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetraméthyluronium hexafluorophosphate
<b>Hfacac</b>	Hexafluoroacétylacétonate
<b>HMPA</b>	Hexaméthylphosphoramide
<b>HOAt</b>	1-Hydroxy-7-azabenzotriazole
<b><i>i</i>-Pr</b>	Isopropyle
<b>j</b>	Jours
<b>L</b>	Ligand
<b>LDA</b>	Lithium diisopropylamide
<b>M</b>	mol.L <sup>-1</sup>
<b><i>m</i>-CPBA</b>	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
<b>Me</b>	Méthyle
<b>mg</b>	Milligrammes
<b>min</b>	Minutes
<b>Ms</b>	Méthylsulfonyle
<b>NBS</b>	<i>N</i> -Bromosuccinimide
<b>NCS</b>	<i>N</i> -Chlorosuccinimide
<b>NFBS</b>	<i>N</i> -fluorobenzenesulfonimide
<b>NIS</b>	<i>N</i> -Iodosuccinimide
<b>NMO</b>	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -Méthylmorpholine
<b><i>N</i>-PSP</b>	<i>N</i> -Phénylsélénophthalimide
<b>Ns</b>	Nosyle
<b>nta</b>	<i>N</i> -1,8-Naphtoyl-alanine
<b>nttl</b>	<i>N</i> -1,8-Naphtoyl- <i>tert</i> -leucine
<b>Nu</b>	Nucléophile
<b>Ph</b>	Phényle
<b>Pht</b>	Phtalimide
<b>PIFA</b>	[Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene
<b>Pyr</b>	Pyridine
<b>Piv</b>	Pivalate

<b>Pr</b>	Propyle
<b>PPTS</b>	Pyridinium <i>p</i> -toluènesulfonate
<b>pttl</b>	<i>N</i> -1,6-phthaloyl- <i>tert</i> -leucine
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>RMN</b>	Résonance magnétique nucléaire
<b>TA</b>	Température ambiante
<b>TBAB</b>	Bromure de tétrabutylammonium
<b>TBC</b>	<i>tert</i> -butylcatéchol
<b>TBS</b>	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
<b><i>t</i>-Bu</b>	<i>tert</i> -Butyle
<b>TCE</b>	Tétrachloroéthane
<b>TECP</b>	Tranfert d'électron couplé à un proton
<b>Tces</b>	2,2,2-Trichloroéthoxysulfonyle
<b>TES</b>	Triéthylsilyle
<b>TFA</b>	Acide trifluoroacétique
<b>Tfacam</b>	Trifluoracétimide
<b>Tpa</b>	Triphénylacétate
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane
<b>TM</b>	Tamis moléculaire
<b>TMG</b>	1,1,3,3-Tétraméthylguanidine
<b>TMSI</b>	Iodure de triméthylsilyle
<b>TPP</b>	Tétraphénylporphyrine
<b>TPFPP</b>	<i>meso</i> -tetrakis(pentafluorophényl)porphyrine
<b>Tr</b>	Triphénylméthyle
<b>Ts</b>	Tosyle
<b>Tf</b>	Trifluorométhanesulfonyle



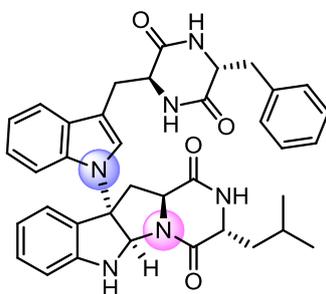
# INTRODUCTION GENERALE

---

Dans le contexte d'une chimie organique sélective et de la recherche de la diversité moléculaire, la difonctionnalisation d'oléfines constitue un véritable défi pour le chimiste organicien. En effet, ces transformations permettent l'élaboration de petites ou moyennes molécules généralement à haute valeur ajoutée et ce, de manière rapide. De nombreux produits naturels, des ligands ou des auxiliaires chiraux possèdent souvent un motif 1,2-difonctionnalisé. C'est pourquoi la compréhension et la réalisation de ce type de réaction intéressent les laboratoires de recherche à travers le monde.

C'est dans ce cadre que s'inscrit mon projet de thèse, qui vise l'étude de la réactivité des indoles, des énammides mais également des oléfines vis-à-vis des nitrènes. En effet, alors que ces réactifs sont connus pour leur capacité à donner des produits d'amination et d'aziridination, l'application de la chimie des nitrènes a récemment abouti, au laboratoire, au développement de réactions d'oxyamination ou de diamination.

Après quelques rappels sur les nitrènes et leur réactivité, en guise d'introduction, nous présenterons, dans le premier chapitre, les résultats obtenus antérieurement au laboratoire concernant l'oxyamination d'indole médiée par des réactifs de l'iode hypervalent et catalysée par des complexes de rhodium(II) ainsi que les premières études mécanistiques. Ensuite, nous verrons qu'il est également possible d'effectuer, selon une stratégie similaire, des réactions de diamination intramoléculaire d'indole. Dans ce dernier cas, le motif indoline formé étant présent dans certains produits naturels, nous avons envisagé la synthèse totale de la Pestalazine B. Pour clore ce chapitre, l'élargissement du domaine d'application de ces réactions aux énammides sera commenté.



**1 Pestalazine B**

**Figure 1**

Dans le deuxième chapitre, nous nous intéresserons à la réaction d'oxyamination d'oléfines après une brève introduction sur les autres méthodes décrites récemment par d'autres groupes. Le champ d'application et l'étude mécanistique de ces réactions ont grandement attiré notre attention et constitueront le corps de cette partie.

Enfin, dans un dernier temps, nous verrons qu'il est également envisageable par extension du concept, de réaliser des réactions de diamination intermoléculaire d'oléfines à l'aide de nitrènes.



## INTRODUCTION

---



## INTRODUCTION

---

L'azote est un élément abondant dans la nature. En effet, on peut le trouver dans de nombreux produits naturels comme par exemple les acides aminés, les alcaloïdes ou les pénicillines.<sup>1</sup> Ceci en fait un élément ubiquitaire dans le domaine de la chimie organique et ce depuis que cette dernière est devenue une discipline à part entière. Ainsi, la première « synthèse totale » met déjà en jeu des composés azotés puisque Friedrich Wöhler a synthétisé en 1828 l'urée par isomérisation du cyanate d'ammonium.

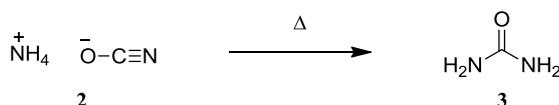


Schéma 1

Dans le domaine des matériaux, l'atome d'azote est très utilisé pour moduler les propriétés physiques, électroniques et de surface de polymères.<sup>2</sup> L'atome d'azote est également essentiel en chimie du vivant<sup>3</sup> pour deux propriétés notables. En premier lieu, le pKa d'une amine peut être ajusté pour se situer aux alentours du pH physiologique. Potentiellement, ceci peut conférer une meilleure biodisponibilité au composé en question en améliorant sa solubilité dans le sang et sa capacité à traverser les membranes. Ensuite, une fonction azotée peut posséder la double étiquette donneur/accepteur de liaison hydrogène. De fait, les interactions principe actif/cible peuvent également être favorisées.

Ainsi, on comprend mieux pourquoi au fil du temps, de nombreuses méthodologies ont été mises au point pour la formation de liaisons C-N (schéma 2). Parmi les méthodes les plus classiques, on peut citer l'amination réductrice largement utilisée en chimie médicinale du fait de ses conditions douces, la substitution nucléophile nécessitant la présence d'un groupement partant ou encore l'hydroamination d'alcène.<sup>4</sup> De plus, l'essor de la catalyse par les métaux de transition<sup>5</sup> a permis l'émergence de nouvelles méthodologies telles que les couplages de Buchwald-Hartwig<sup>6</sup> ou encore l'amination allylique.<sup>7</sup>

---

<sup>1</sup> Barton, D.H.R.; Nakanishi, K.; Meth-Cohn, O., Ed. *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Elsevier: Oxford, **1999**.

<sup>2</sup> (a) Boalen, N.K.; Hillmyer, M.A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 267-275. (b) Banerjee, S.; Hemraj-Benny, T.; Wong, S.S. *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 17-29.

<sup>3</sup> (a) Hili, R.; Yudin, A.K. *Nature Chem. Biol.* **2006**, *2*, 284-287. (b) Feher, M.; Schmidt, J.M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 218-227. (c) Henkel, T.; Brunne, R.M.; Reichel, F. *Angew. Chem Int. Ed.* **1999**, *38*, 643-647.

<sup>4</sup> (a) Trost, B.M.; Fleming, I., Ed. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 6. (b) Müller, T.E.; Hultsch, K.C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795-3892.

<sup>5</sup> Hartwig, J.F. *Nature* **2008**, *455*, 314-322.

<sup>6</sup> (a) Surry, D.S.; Buchwald, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-6361. (b) Hartwig, J.F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534-1544.

<sup>7</sup> (a) Takemoto, Y.; Miyabe, H. In *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; Crabtree, R.H.; Mingos, D.M.P., Ed.; Elsevier: Oxford, **2007**, Vol. 10, p. 695. (b) Johannsen, M.; Jorgensen, K.A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689-1708.

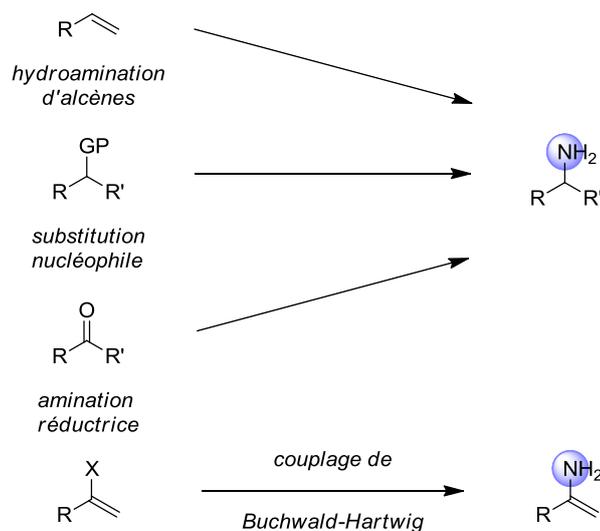


Schéma 2

Néanmoins, ces différentes méthodologies nécessitent bien souvent la présence préalable d'un groupement fonctionnel. Dans ce contexte, l'apport de la chimie des nitrènes s'est avéré fort utile. En effet, ces entités azotées très réactives ont été largement utilisées dans le but de développer de nouvelles méthodes pour la formation de liaisons C-N. En premier lieu, l'amination C-H a permis la transformation directe d'une liaison C-H en liaison C-N. De plus, l'aziridination par les nitrènes permet également de créer ce type de liaison. Enfin, comme nous le verrons à la fin de ce chapitre, les applications récentes des nitrènes dans les réactions en cascade, la difonctionnalisation d'alcènes ou la formation d'hétérocycles ont permis d'enrichir la palette du chimiste pour la création de liaison C-N. Avant de commenter l'évolution de ces différentes méthodologies, il est important de bien définir ce qu'est un nitrène.

## I. Les nitrènes: généralités

Un nitrène est un composé neutre de l'azote monovalent dans lequel ce dernier n'est entouré que de six électrons de valence. En 1891, Tiemann<sup>8</sup> a postulé pour la première fois l'existence de cette espèce lors de l'étude du réarrangement de Lossen.

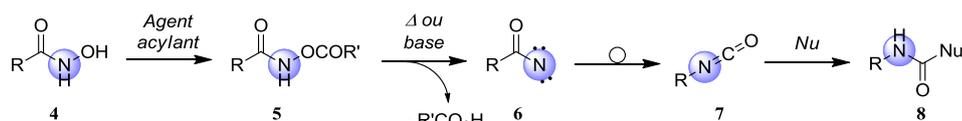


Schéma 3

<sup>8</sup> (a) Lwoski, W., Ed.; *Nitrenes* **1970**, Interscience, New-York. (b) Platz, M.S. in *Reactive Intermediate Chemistry*, Wiley-VCH; **2004**, pp. 501-592. (c) Wentrup, C. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 393-404.

Il est considéré à juste titre comme le cousin azoté du carbène. Les nitrènes étant des espèces électrodéficientes neutres et très réactives, ils sont impliqués dans de nombreuses réactions d'intérêt synthétique. Les plus courantes sont les réactions d'aziridination d'oléfines et d'amination C-H, qui permettent chacune au nitrène de combler son déficit en électrons et en liaisons.

De plus, il peut exister sous deux états selon l'appariement ou non de ces électrons comme le montre le schéma 4.

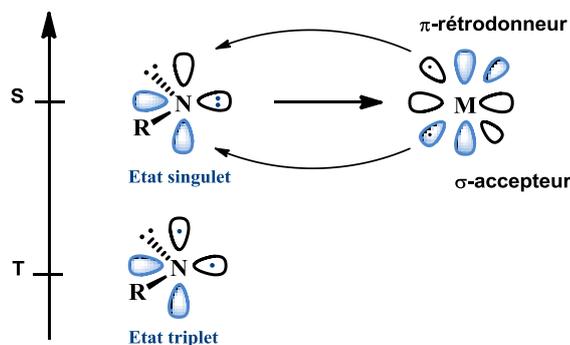


Schéma 4

D'un point de vue orbitalaire, le nitrène existe sous 2 différents états:

- Etat triplet : les deux électrons sont non appariés. Cela confère au nitrène un caractère radicalaire, ce qui constitue un problème pour évoluer vers des réactions stéréosélectives.
- Etat singulet : les 2 électrons sont appariés. Dans ce cas, le nitrène aura tendance à réagir via des processus concertés stéréospécifiques.

Ces propriétés confèrent aux nitrènes une haute réactivité. D'après les règles de Hund, l'état triplet se trouve favorisé énergétiquement. Donc nécessairement, la génération d'un nitrène libre rend difficile le contrôle de sa réactivité car ce dernier aura tendance à relaxer vers l'état triplet. Là encore, l'émergence des métaux de transition a permis un meilleur contrôle de cette réactivité. En effet, un métal possédant un caractère à la fois  $\sigma$ -accepteur et  $\pi$ -rétronneur, est capable de conduire à un métallanitrene stabilisé dans l'état singulet (schéma 4).

Jusqu'à très récemment, les nitrènes n'avaient jamais pu être isolés en tant que tel, à l'exception de quelques rares exemples de métallanitrenes.<sup>9</sup> En 2012, l'équipe de Bertrand a pu caractériser le premier nitrène non métallique cristallin, stable à température ambiante.<sup>10</sup> Ce phosphinonitrène singulet **10** a pu être caractérisé par diffraction des rayons X et a démontré également une grande capacité à effectuer des réactions de transfert d'azote (schéma 5).

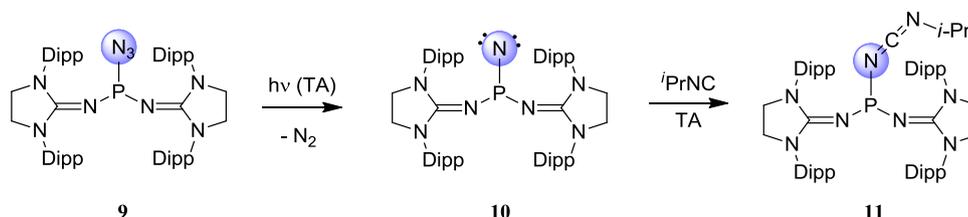


Schéma 5

<sup>9</sup> (a) Saouma, C.T.; Peters, J.C. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 920-937. (b) Hayton, T.W. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 1145-1158.

<sup>10</sup> Dielman, F.; Back, O.; Henry-Ellinger, M.; Jerabek, P.; Frenking, G.; Bertrand, G. *Science* **2012**, 337, 1526-1528.

Pour effectuer des réactions de transfert de nitrène, différents composés azotés peuvent être utilisés. Comme nous l'avons vu dans le cas du réarrangement de Lossen, il est nécessaire de passer par des précurseurs oxydés, comme par exemple les azotures<sup>11</sup> ou les haloamines.<sup>12</sup> Dans le cas des azotures, Smith a décrit une synthèse efficace de carbazoles impliquant une cyclisation d'azidobiphényles sous condition thermique ou photochimique.<sup>13</sup> De même, Lwowski<sup>14</sup> et Smolinsky<sup>15</sup> peuvent être cités parmi les pionniers dans le domaine des transferts de nitrène. Malheureusement, les rendements obtenus pour ces différentes transformations sont généralement modérés car le nitrène libre est extrêmement réactif et de ce fait très peu discriminant. Finalement, dans la fin des années 1960, Kwart et Kahn ont démontré que certains complexes métalliques (de cuivre en l'occurrence) étaient capables de catalyser des transferts de nitrène.<sup>16</sup> L'émergence des métaux de transition a alors permis un meilleur contrôle de cette réactivité. C'est dans ce contexte qu'ont été décrit des développements significatifs pour les réactions d'amination C-H et d'aziridination d'alcènes dans les années 1980.

## II. Les nitrènes: développement de l'amination C-H

La première réaction d'amination C-H a été décrite à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle suite aux travaux conjoints de Hofmann, Löffler et Freytag. En 1883, Hofmann a réalisé la synthèse de la  $\delta$ -conicéine **13** en partant de la *N*-bromoconiine **12**.<sup>17</sup> Quelques années plus tard, Löffler et Freytag ont décrit la synthèse de dérivés de pyrrolidine selon un processus similaire (schéma 6).<sup>18</sup>

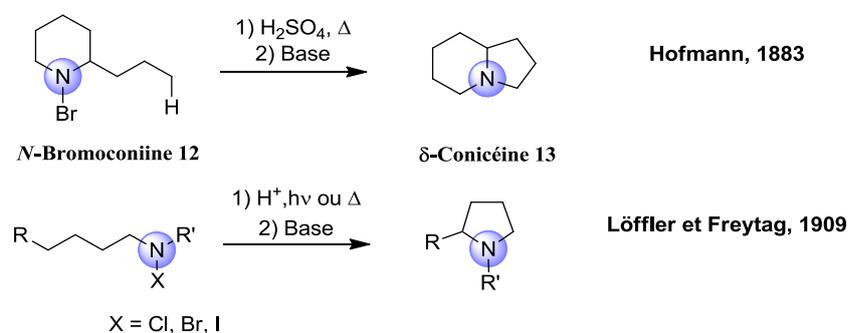


Schéma 6

<sup>11</sup> (a) Yudin, K.A. *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2006**. (b) Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1304-1309. (c) Cenini, S.; Gallo, E.; Caselli, A.; Ragaini, F.; Fantauzzi, S.; Piangiolo, C. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1234-1253.

<sup>12</sup> (a) Hofmann, A.W. *Chem. Ber.* **1881**, 2735-2736. (b) Jeong, J.U.; Tao, B.; Sagasser, I.; Hennings, H.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6844-6845.

<sup>13</sup> (a) Smith, P.A.S.; Brown, B.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2435-2437. (b) Smith, P.A.S.; Clegg, J.M.; Hall, J.H. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 524-529.

<sup>14</sup> (a) W. Lwowski, W.; Mattingly, T.W. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 277-280. (b) Lwowski, W.; Mattingly, T.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1947-1958.

<sup>15</sup> (a) Smolinsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4717-4719. (b) Smolinsky, G. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4108-4110.

<sup>16</sup> Kwart, H; Khan, A.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951-1953.

<sup>17</sup> Hofmann, A.W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 558-560.

<sup>18</sup> Löffler, K.; Freytag, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 3427-3431.

Le mécanisme proposé implique un intermédiaire radicalaire porté par l'atome d'azote qui conduit à une réaction d'abstraction C-H pour libérer le produit cyclique (schéma 7).

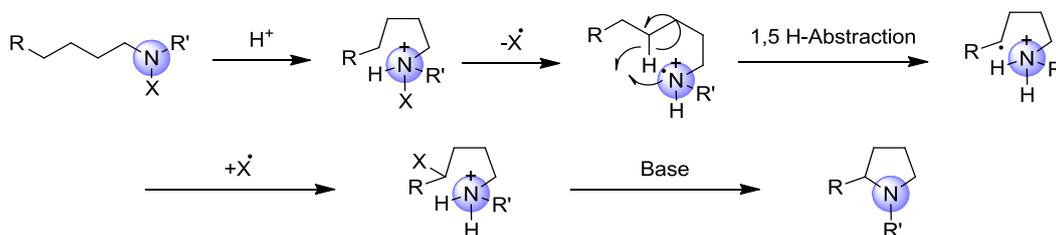


Schéma 7

Cette réaction connue sous le nom de réaction de Hofmann-Löffler-Freytag a connu un regain d'intérêt ces dernières années.<sup>19</sup> Il n'en demeure pas moins qu'elle reste applicable uniquement en version intramoléculaire.

En 1930, Curtius a décrit un premier exemple d'amination C-H par chauffage de l'azoture de tosylo dans le benzène (schéma 8).<sup>20</sup>

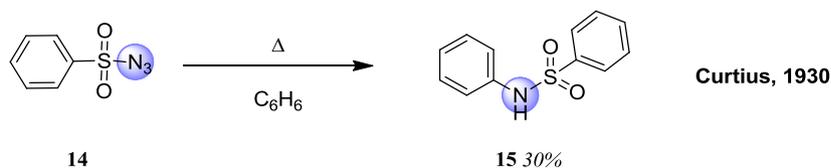


Schéma 8

Cependant, cette réaction, comme celle décrite par Smith au départ d'azidobiphényles, implique des nitrènes « triplets » ; les sélectivités et les rendements obtenus sont, de fait, très variables. Vers la fin des années 1960, l'attention s'est tournée vers de nouveaux précurseurs de nitrène pour remplacer les azotures. En 1968, Breslow<sup>21</sup> a ainsi publié une méthode de transfert de nitrène en utilisant la dichloramine-T **15** en présence de Zinc (schéma 9).

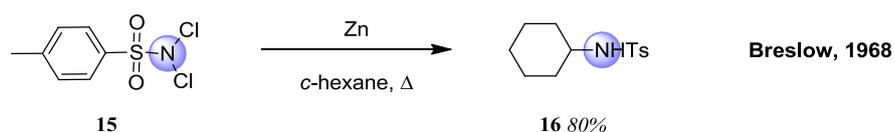


Schéma 9

<sup>19</sup> Baran, P.S.; Chen, K.; Richter, J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7247-7249.

<sup>20</sup> Curtius, T.; Rissom, J.; Kraemer, G.; Vorbach, C.; Meier, H.; Bottler, H.; Hasse, G.; Raudenbusch, W.; Tüxen, R.; Derlon, H. *J. Prakt. Chem.* **1930**, *125*, 303-424.

<sup>21</sup> Breslow, R.; Sloan, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *51*, 5349-5352.

Cela démontre que d'autres précurseurs de nitrène peuvent être utilisés.<sup>22</sup> Dans ce contexte, les travaux de Yamamoto et Abramovitch se sont révélés fort utiles. En effet, ces derniers ont décrit en parallèle dans les années 1970 les iminoiodanes,<sup>23</sup>  $\text{PhI}=\text{NSO}_2\text{R}$ , analogues azotés de l'iodosylbenzène  $\text{PhI}=\text{O}$ . Ces composés sont des solides pour la plupart polymériques devant généralement être stockés à  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  sous argon. Il est assez difficile de les isoler et de les caractériser convenablement, et à l'origine, ils ne pouvaient être préparés qu'à partir de sulfonamides selon la méthode de référence décrite par Yamada (schéma 10).<sup>23b</sup> Elle consiste à faire réagir l'arènesulfonamide en présence d'un oxydant (généralement l'iodosylbenzène diacétate) et d'une base dans le méthanol.

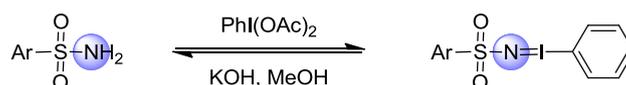


Schéma 10

Les iminoiodanes sont des réactifs de l'iode trivalent possédant 10 électrons de valence. Ceux-ci possèdent un fort pouvoir oxydant; ainsi, ils peuvent oxyder des hétéroatomes comme le phosphore ou le soufre (schéma 11) par simple chauffage pour donner respectivement le sulfimide **19** ou l'imino phosphorane **20** correspondant.

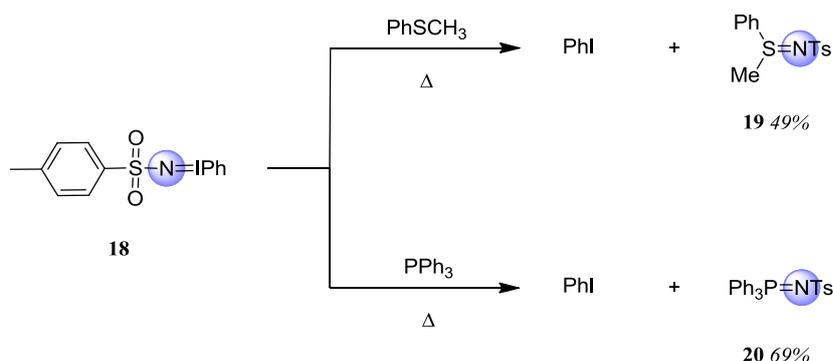


Schéma 11

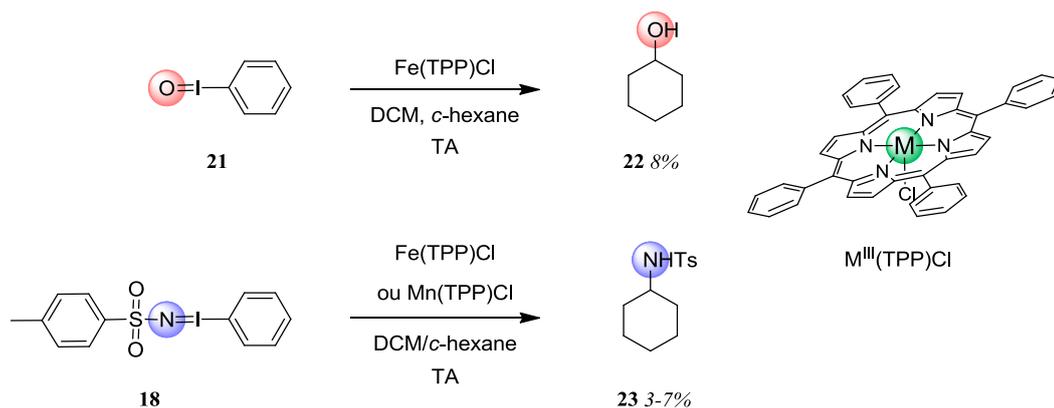
Quelques années plus tard, Breslow<sup>24</sup> a montré qu'il est possible d'effectuer des réactions de transfert de nitrène en utilisant des porphyrines de fer ou de manganèse. Précédemment, il avait été démontré par Groves,<sup>25</sup> qu'en présence d'un oxydant comme l'iodosylbenzène, l'oxygénation du cyclohexane est possible en utilisant une porphyrine de fer. Par analogie, Breslow a donc réalisé la version azotée de cette réaction avec néanmoins des rendements modérés (schéma 12).

<sup>22</sup> On peut également mentionner les récents travaux de Lebel utilisant des *N*-tosyloxycarbamates comme source azotée : (a) Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222-6230. (b) Lebel, H.; Spitz, C.; Leogane, O.; Trudel, C.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460-5463.

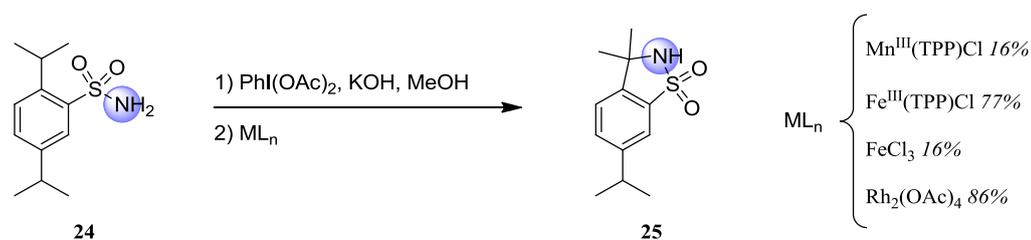
<sup>23</sup> (a) Abramovitch, R.A.; Bailey, T.D.; Takaya, T.; Uma, V. *J. Org. Chem.* **1974**, *34*, 340-345. (b) Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawa, M. *Chem. Lett.* **1975**, 361-362. (c) Mansuy, D.; Mahy, J.P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *Chem. Commun.* **1984**, 1161-1163.

<sup>24</sup> Breslow, R.; Gellman, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1400-1401.

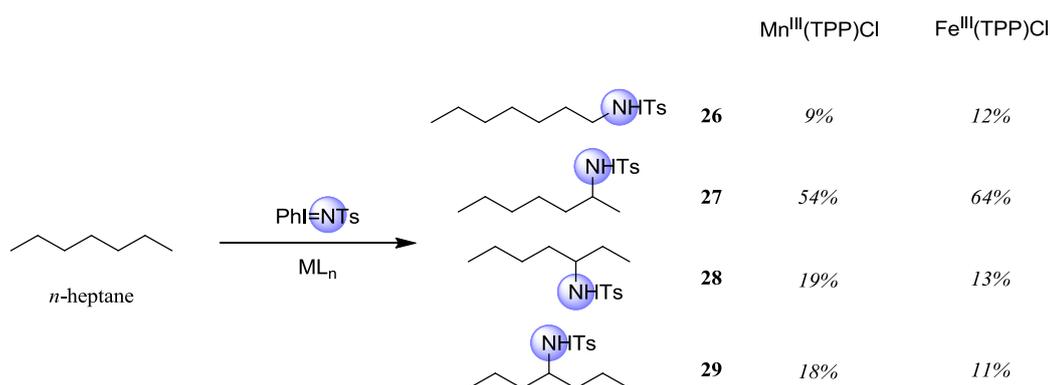
<sup>25</sup> Groves, J.T.; Nemo, T.E.; Myers, R.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1032-1033.



Peu de temps après ces premiers travaux, Breslow s'est intéressé au développement d'une version intramoléculaire de cette réaction.<sup>26</sup> Il a ainsi criblé toute une gamme de catalyseurs métalliques. Il s'est avéré que le  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  est le catalyseur le mieux adapté pour ce type de transformation (schéma 13).



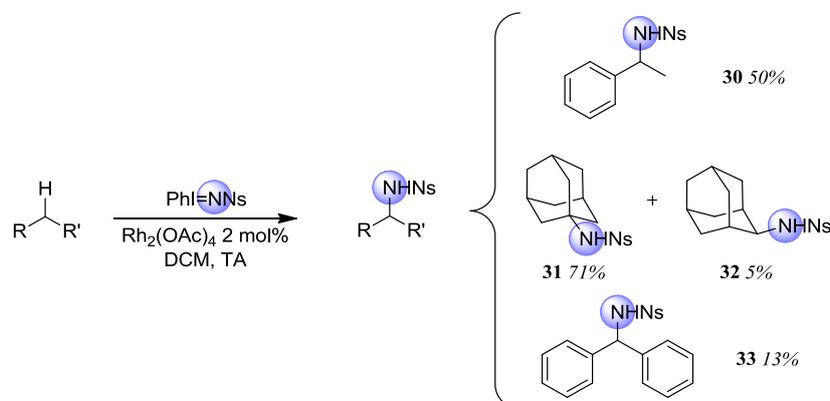
En parallèle de ces travaux, Mansuy a également mis en évidence l'intérêt des iminoiodanes pour l'amination d'alcane en présence de porphyrines de fer ou de manganèse.<sup>27</sup> Cependant, là encore, la réaction est loin d'être optimale en matière de rendement et régiosélectivité (schéma 14).



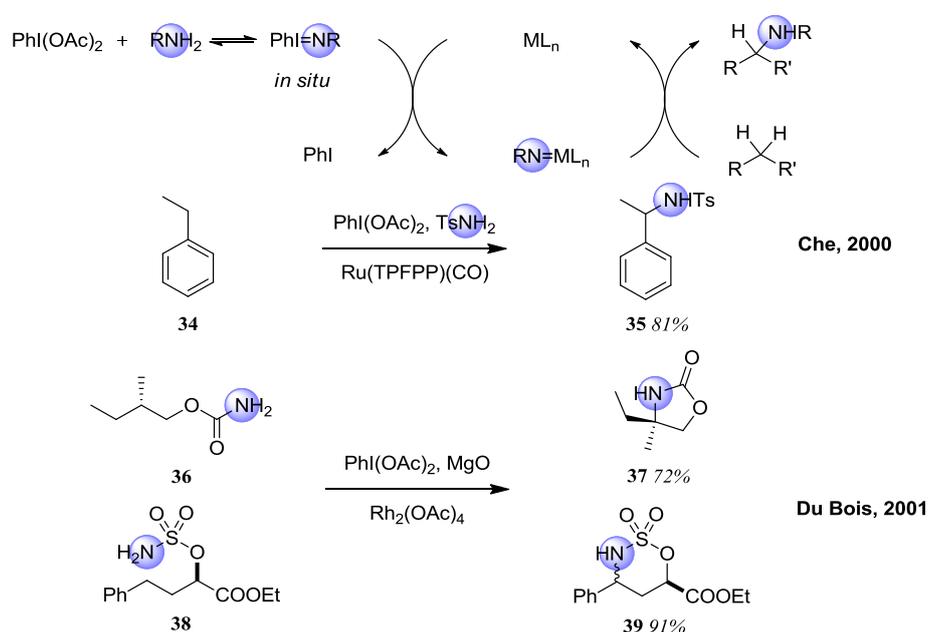
<sup>26</sup> Breslow, R.; Gellman, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728-6729.

<sup>27</sup> Mahy, J.P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *New J. Chem.* **1989**, *13*, 651-657.

Dans les années 1990, l'équipe de Müller s'est attachée à développer des réactions intermoléculaires d'amination C-H (schéma 15) en utilisant des complexes de rhodium comme catalyseur.<sup>28</sup> Mais ces transformations nécessitent toujours un excès de substrat.



Au début des années 2000, dans le but de contourner les étapes d'isolement de l'iminoiodane intermédiaire, les équipes de Che et Du Bois ont décrit quasi simultanément une version monotope de la réaction d'amination C-H. Che<sup>29</sup> a travaillé sur des réactions d'amination C-H intermoléculaires catalysées par des complexes de ruthénium (III) en combinant TsNH<sub>2</sub> et PhI(OAc)<sub>2</sub>, tandis que Du Bois<sup>30</sup> a proposé une version intramoléculaire catalytique en Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> à partir de carbamates puis de sulfamates (schéma 16).



<sup>28</sup> (a) Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y.; Moran, M.; Nageli, I. *J. Phy. Org. Chem.* **1996**, *9*, 341-347. (b) Nageli, I.; Baud, C.; Bernadinelli, G.; Jacquier, Y.; Moran, M.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta.* **1997**, *80*, 1087-1105. (c) Müller, P.; Baud, C.; Nageli, I. *J. Phy. Org. Chem.* **1998**, *11*, 597-601.

<sup>29</sup> (a) Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Zhou, X.-G.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233-2236. (b) Au, S.-M.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *J. Org. Chem.* **2000**, *2*, 7858-7864.

<sup>30</sup> (a) Espino, C.G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598-600. (b) Espino, C.G.; Wehn, P.M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935-6936.

Les réactions de transfert de nitrène intramoléculaire impliquant des sulfamates ont été très développées par l'équipe de Du Bois.<sup>31</sup> En effet, ces réactions apparaissent comme le complément idéal aux réactions faisant intervenir des carbamates comme source azotée. Les réactions s'effectuent avec une excellente régiosélectivité. Ainsi, l'amination C-H intramoléculaire procède préférentiellement en faveur du cycle sulfamate à 6 chaînons. Néanmoins, l'efficacité de la réaction varie d'un substrat à l'autre en fonction du catalyseur employé (schéma 17).

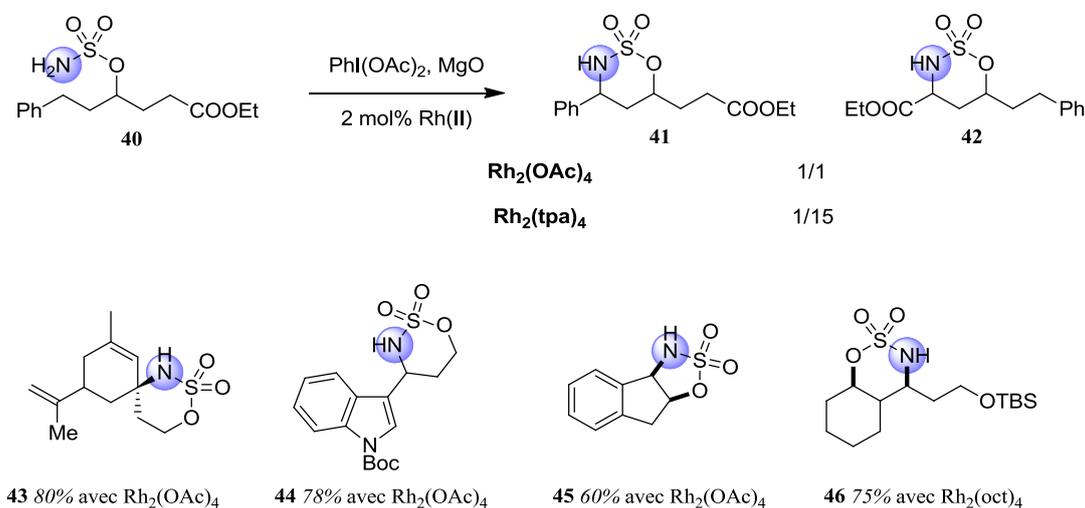


Schéma 17

A partir de ces premiers résultats assez significatifs, l'équipe de Du Bois s'est attachée à essayer de résoudre un problème majeur : augmenter l'activité catalytique du complexe de rhodium et donc améliorer l'efficacité de cette transformation. Tout en gardant ce système de génération « in situ » de l'iminoiodane, Du Bois a ainsi développé un catalyseur de deuxième génération plus robuste, le  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  **48** constitué de 2 ligands bidentates identiques dérivés de l'acide *m*-benzènedipropionique.<sup>32</sup> En effet, ce catalyseur possède une grande stabilité vis-à-vis des conditions oxydantes de la réaction. Dans le cas des catalyseurs de première génération (dotés de ligands de type carboxylate monodentate), des transferts monoélectroniques sont souvent à l'origine de la dégradation des complexes. De plus, les échanges de ligands sont défavorisés dans le cas de ligands bidentates, donc ces deux éléments contribuent à grandement améliorer l'efficacité catalytique du  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  (schéma 18).

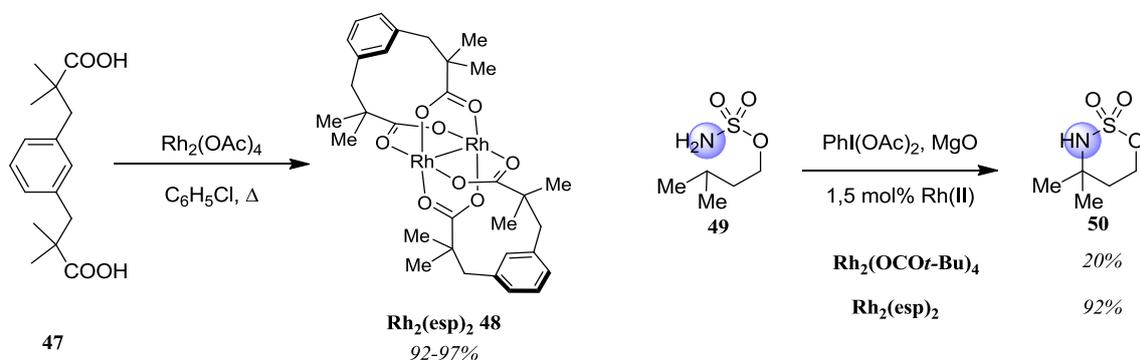


Schéma 18

<sup>31</sup> Fiori, K.W.; Espino, C.G.; Brodsky, B.H.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3042-3051.

<sup>32</sup> (a) Espino, G.C.; Fiori, K.W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378-15379. (b) Roizen, J.L.; Harvey, M.E.; Du Bois, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 911-922.

La réactivité accrue du  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  a notamment été démontrée dans le cas de l'amination C-H intramoléculaire à partir de sulfamides,<sup>33a</sup> d'urées et de guanidines<sup>33b</sup> avec une charge catalytique faible (ne dépassant pas les 2 mol%, schéma 19). Néanmoins, les sulfamates restent toujours les précurseurs de nitrène de choix car faciles à manipuler et offrant de plus grandes opportunités synthétiques. Notamment, ils donnent accès à des motifs 1,2- et 1,3-difonctionnalisés.<sup>33c</sup>

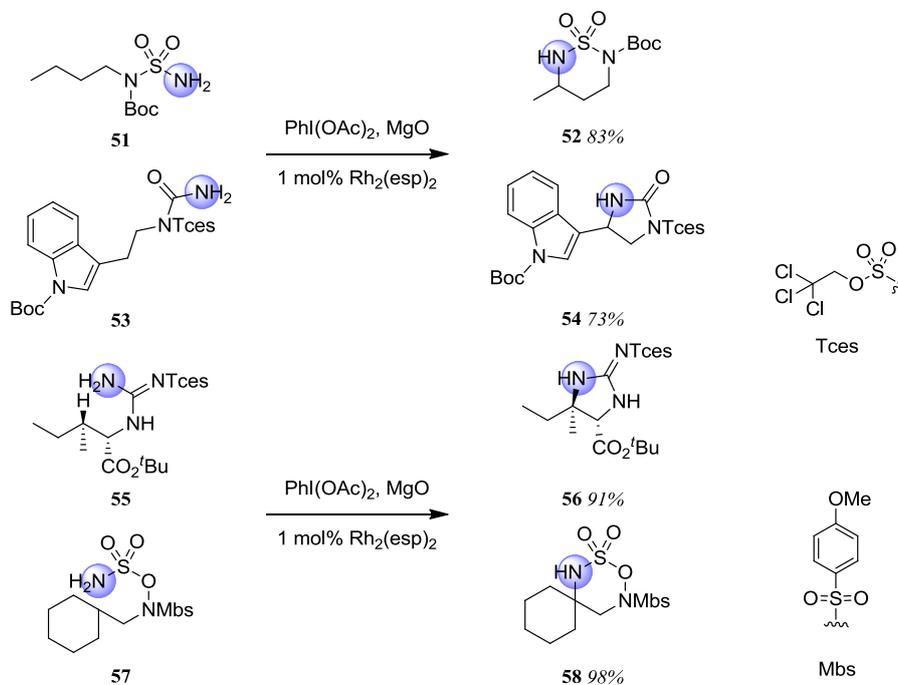


Schéma 19

Du Bois a aussi proposé une solution pertinente pour relever le défi des réactions d'amination C-H intermoléculaire. En se basant sur les travaux de Müller,<sup>28</sup> il a combiné avec succès un sulfamate comme source azotée,<sup>34</sup> un réactif de l'iode hypervalent et le  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  pour fonctionnaliser différents alcanes. Après criblage de différents sulfamates, il s'est avéré que le trichloroéthylsulfamate **59** ( $\text{TcesNH}_2$ ) était le réactif de choix (schéma 20).

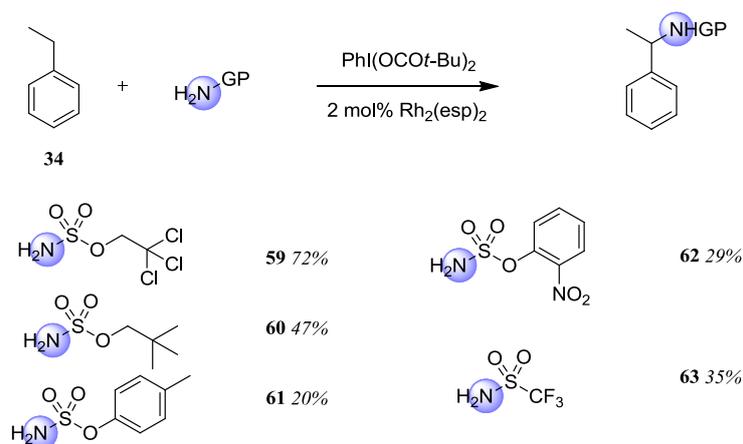


Schéma 20

<sup>33</sup> (a) Kurokawa, T.; Kim, M.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777-2779. (b) Kim, M.; Mulcahy, J.V.; Espino, C.G.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073-1076. (c) Olson, D.E.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11248-11249.

<sup>34</sup> Fiori, K.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 562-568.

Ces résultats sont remarquables. En effet, si l'efficacité de l'amination C-H intramoléculaire est fondée en grande partie sur la proximité des centres réactifs, il est en revanche plus délicat d'effectuer un transfert de nitrène en version intermoléculaire avec de bonnes conversions du fait de la grande réactivité du métallanitrène. Cependant, avec ce système, de très bons rendements sont enregistrés même à partir d'une quantité stœchiométrique de substrat à fonctionnaliser. La régiosélectivité observée lors de ces réactions repose essentiellement sur des facteurs électroniques et stériques (schéma 21). Ainsi, l'amination C-H s'effectuera sur des positions benzyliques secondaires et, dans le cas de composés saturés, sur des positions tertiaires.<sup>33</sup>

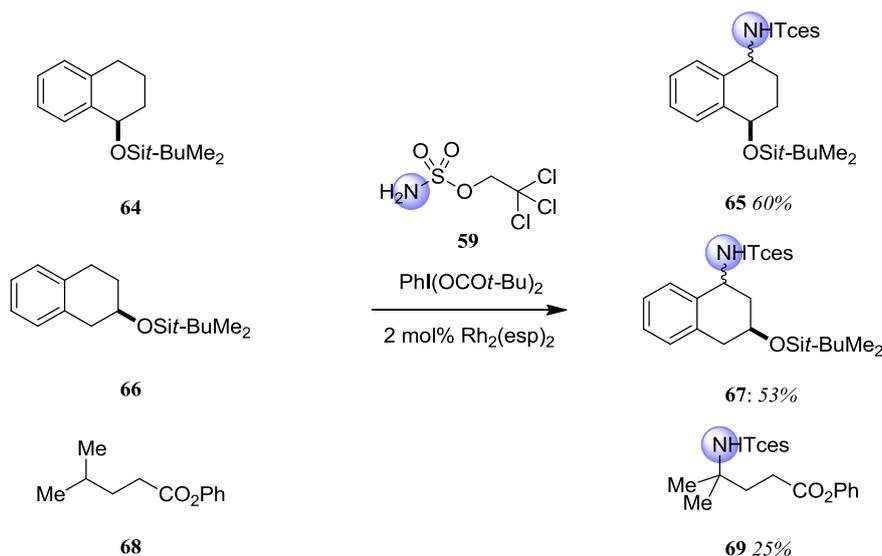


Schéma 21

Le groupement trichloroéthoxysulfonyle possède de plus l'avantage de pouvoir être enlevé dans des conditions relativement douces pour générer l'amine libre (schéma 22).

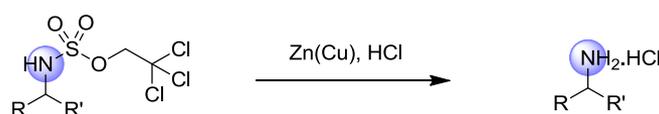


Schéma 22

### Application en synthèse totale

L'efficacité de cette méthodologie a pu être récemment démontrée par son application en synthèse totale. Ainsi, l'équipe d'Hatakeyama a publié une synthèse totale de la (-)-Kaitocephaline **74**<sup>35</sup> en exploitant avantageusement l'amination C-H intramoléculaire à deux reprises comme étape clé (schéma 23).

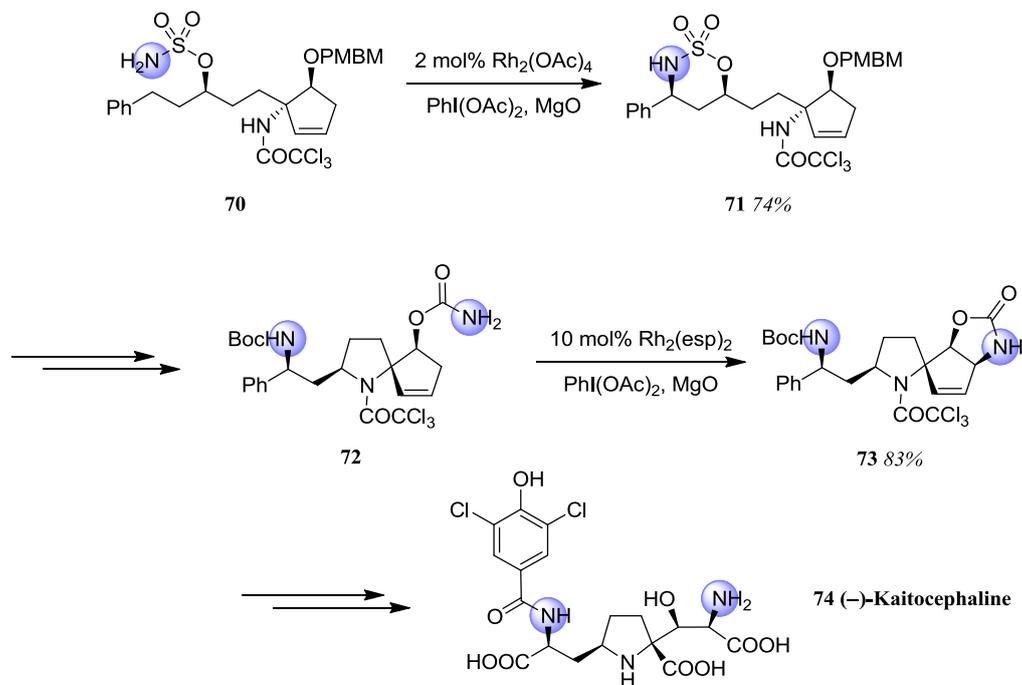


Schéma 23

Du Bois a également tiré profit de sa méthodologie pour effectuer la synthèse totale de la (-)-Tetrodotoxine **77**.<sup>36</sup> Ainsi, l'amination intramoléculaire d'une position tertiaire a été réalisée avec un très bon rendement à partir d'un intermédiaire avancé hautement fonctionnalisé (schéma 24).

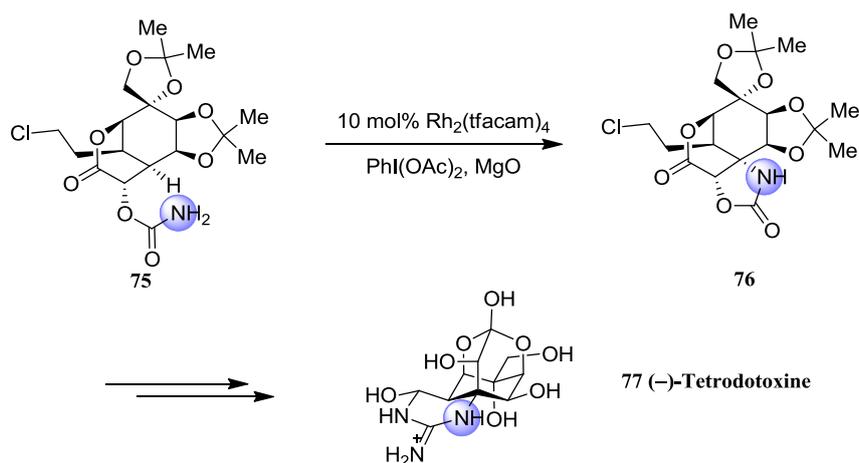


Schéma 24

<sup>35</sup> Takahashi, K.; Yamaguchi, D.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1644-1647.

<sup>36</sup> Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511.

### Vers une version asymétrique

Récemment, dans le but d'effectuer des transferts de nitrène stéréosélectifs, Du Bois a criblé différents catalyseurs de rhodium(II) chiraux pour la réaction de l'amination C-H intramoléculaire. En lien avec le potentiel d'oxydation et l'encombrement stérique du site catalytique, le  $\text{Rh}_2(\text{S-nap})_4$  a conduit aux meilleures conversions et énantiosélectivités (schéma 25).<sup>37</sup>

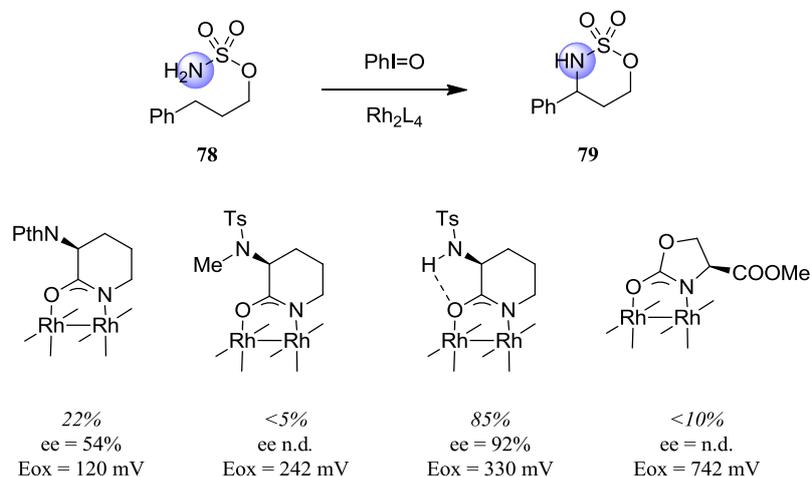


Schéma 25

En parallèle de ces travaux, notre équipe s'est intéressée aux sulfonimidamides **81**, analogues de sulfonamides dans lesquels un atome d'oxygène est remplacé par une fonction imido. En conséquence, l'atome de soufre(VI) devient chiral. L'application des sulfonimidamides **81** à l'amination C-H intermoléculaire a permis le développement d'une méthode hautement stéréosélective et très efficace. Une étude poussée a permis de mettre en exergue des effets de coopérativité entre le sulfonimidamide optiquement pur et le catalyseur de rhodium chiral. Ainsi, des rendements et des diastéréosélectivités élevés ont été obtenus dans le cas de substrats benzyliques et allyliques (schéma 26).<sup>38</sup>

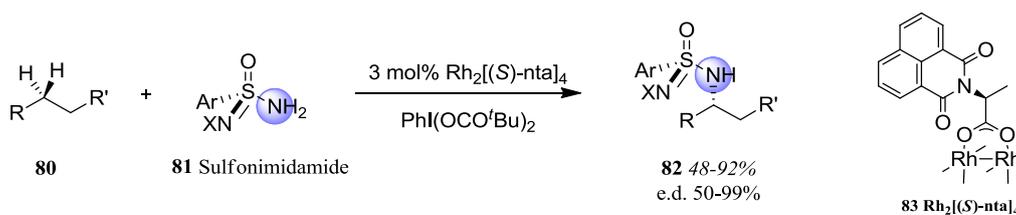


Schéma 26

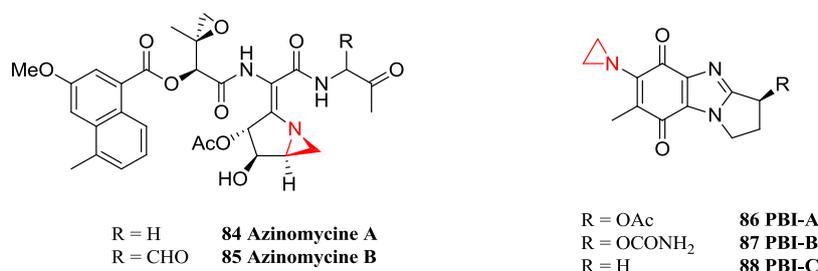
L'ensemble de ces travaux fait que l'amination C-H est une réaction très développée. Il reste cependant des limites pour cette transformation comme la fonctionnalisation d'alcane sélective.

<sup>37</sup> Zalatan, D.N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220-9221.

<sup>38</sup> (a) Liang, C.; Robert-Peillard, F.; Fruit, C.; Müller, P.; Dodd, R.H.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4641-4644. (b) Liang, C.; Collet, F.; Robert-Peillard, F.; Müller, P.; Dodd, R.H.; Dauban, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343-350. (c) Lescot, C.; Darses, B.; Collet, F.; Retailleau, P.; Dauban, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7232-7240.

### III. Les nitrènes: aziridination

Les aziridines, bien que moins réactives que leurs cousins oxygénés les époxydes, possèdent également un grand intérêt synthétique. De plus, elles sont présentes dans plusieurs molécules biologiquement actives.<sup>39</sup>



Ainsi, plusieurs méthodes ont été développées pour obtenir cet hétérocycle et ses dérivés. Une réaction de cyclisation par substitution nucléophile intramoléculaire, la réaction d'aza-Darzens ou une réaction d'addition de Michael peuvent être citées comme exemples significatifs de méthodologies efficaces (schéma 27).<sup>11a</sup>

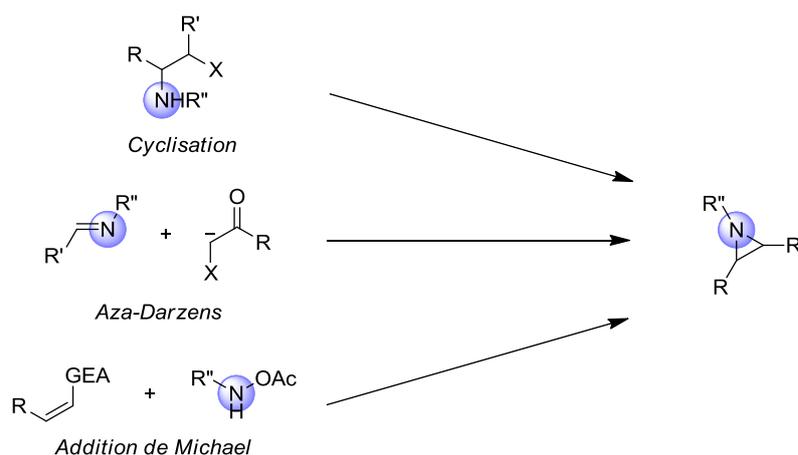


Schéma 27

Le premier exemple de réaction d'aziridination catalysée par un métal date des travaux de Kwart et Kahn.<sup>16</sup> Les rendements décrits restent néanmoins anecdotiques et ce n'est qu'au début des années 1980 avec les travaux de Mansuy que la réaction a connu son essor.<sup>40</sup> Dans ce cas, comme précédemment avec l'amination C-H, la formation du métallanitrene est assurée par la réaction d'un iminoiodane, le  $\text{PhI}=\text{NTs}$  avec une porphyrine de fer ou de manganèse. Néanmoins, ce transfert de nitrène nécessite un large excès d'oléfine (schéma 28).

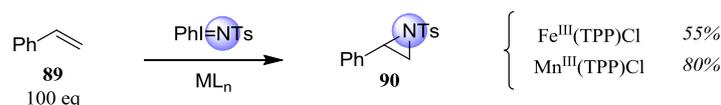


Schéma 28

<sup>39</sup> Revues sur les aziridines: (a) Sweeney, J.B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 247-258. (b) Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2905-2919.

<sup>40</sup> Mansuy, D.; Mahy, J.P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *Chem. Commun.* **1984**, 1161-1163.

Dans les années 1990, Evans s'est tourné vers l'utilisation de complexes de cuivre(I) ou (II) pour catalyser le transfert de nitrène en présence de ces mêmes iminoiodanes. L'avantage de ces catalyseurs de cuivre réside dans le fait que les réactions compétitives d'insertion allylique sont généralement évitées (contrairement au fer et au manganèse). De plus, une évolution vers une version énantiosélective a été développée par combinaison avec des ligands chiraux de type bis-oxazoline; les aziridines sont alors isolées avec de bonnes énantiosélectivités (schéma 29).<sup>41</sup> De manière similaire, Jacobsen<sup>42</sup> a utilisé des ligands de type salen pour effectuer des transferts de nitrène énantiosélectifs.

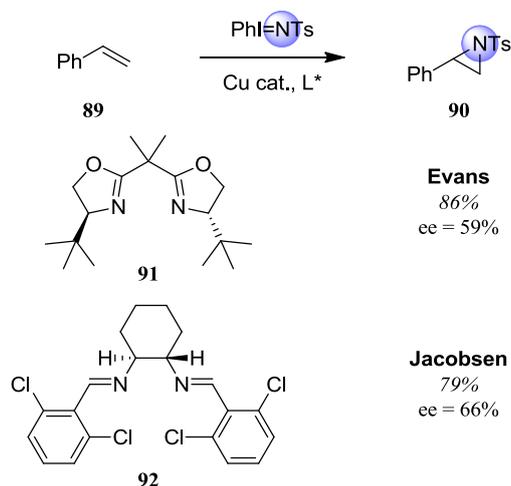


Schéma 29

Comme dans le cas de l'amination C-H, une version permettant de générer l'iminoiodane *in situ* a été mise au point. L'objectif était de rendre les rendements de la réaction reproductibles mais également d'étendre le champ d'application à d'autres fonctions azotées telles que les carbamates ou les sulfamates. Notre laboratoire a ainsi pu développer, au début des années 2000, une méthode simple de préparation *in situ* d'iminoiodanes.<sup>43</sup> En présence d'un oxydant (en l'occurrence le PhI=O) et d'un sulfonamide, l'iminoiodane est généré et réagit avec le catalyseur de cuivre pour conduire au métallanitrène puis à l'aziridine par insertion C=C. Ce système a permis de simplifier le mode opératoire tandis que le champ d'application inclut les oléfines électrodéficientes telles que les esters  $\alpha,\beta$ -insaturés (schéma 30).

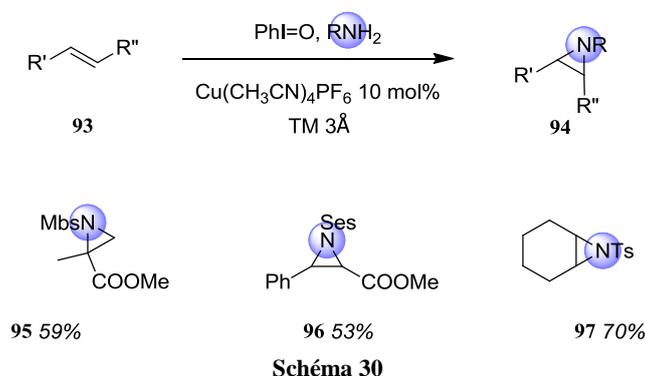


Schéma 30

<sup>41</sup> (a) Evans, D.A.; Faul, M.M.; Bilodeau, M.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753. (b) Evans, D.A.; Faul, M.M.; Bilodeau, T.M.; Anderson, B.A.; Barnes, D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329.

<sup>42</sup> Li, Z.; Conser, K.R.; Jacobsen, E.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327.

<sup>43</sup> Dauban, P.; Sanière, L.; Tarrade, A.; Dodd, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708.

Le mécanisme proposé s'apparente à celui de l'amination C-H. Néanmoins, lors de la formation de l'iminoiodane, un équivalent d'eau est libéré dans le milieu réactionnel cette fois-ci. Dans un premier temps, le sulfonamide et l'oxydant sont en équilibre avec l'iminoiodane. Ce dernier va réagir avec le catalyseur de cuivre pour former le métallanitrène, intermédiaire capable d'effectuer la réaction d'insertion C=C pour conduire à l'hétérocycle attendu.

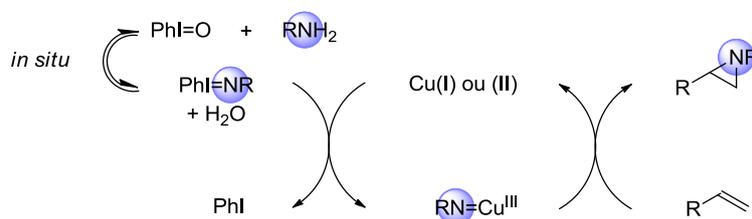


Schéma 31

Notre laboratoire a également développé une version intramoléculaire de l'aziridination à partir de sulfamate selon un procédé similaire (schéma 32).<sup>44</sup> Différents sulfamates cycliques peuvent être ainsi synthétisés. Ces composés possèdent deux sites électrophiles qui réagissent de manière séquentielle avec des nucléophiles carbonés, azotés, oxygénés ou sulfurés. Ainsi, l'introduction de différents nucléophiles sur ces positions a permis synthétiser rapidement la Spisulosine **103**.

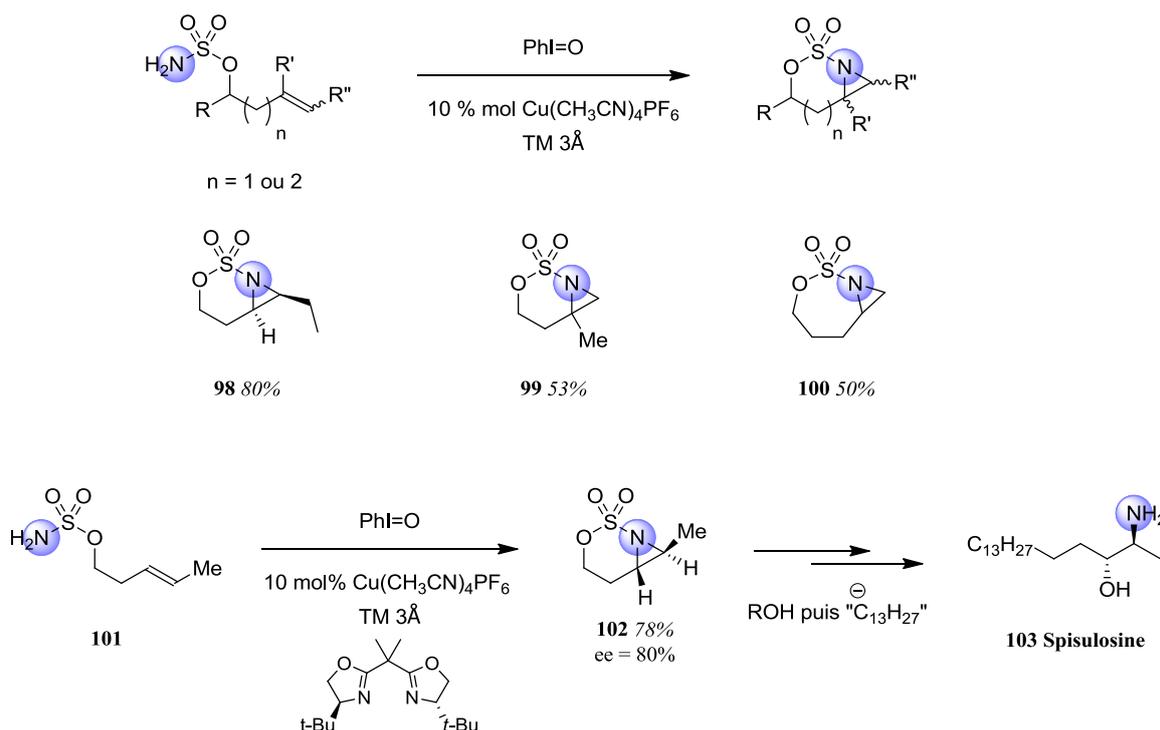


Schéma 32

<sup>44</sup> (a) Duran, F.; Leman, L.; Ghini, A.; Burton, G.; Dauban, P.; Dodd, R.H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2481-2483. (b) Esteoule, A.; Duran, F.; Retailleau, P.; Dodd, R.H.; Dauban, P. *Synthesis* **2007**, 1251-1260. (c) Malik, G.; Esteoule, A.; Retailleau, P.; Dauban, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7438-7448.

En parallèle, Justin Du Bois s'est également intéressé à l'addition de nitrènes sur des alcènes en utilisant le rhodium comme métal de transition.<sup>45</sup> Dans ce contexte, le  $\text{Rh}_2(\text{tfacam})_4$  s'est montré le plus efficace pour effectuer des réactions d'aziridination intermoléculaire. De plus, une très bonne chimiosélectivité a été observée; en effet, sur les substrats portant des liaisons C-H allyliques ou benzyliques, les aziridines sont obtenues avec d'excellents rendements et le produit aminé, issu de la réaction compétitive d'amination C-H n'est quasiment jamais isolé (schéma 33).

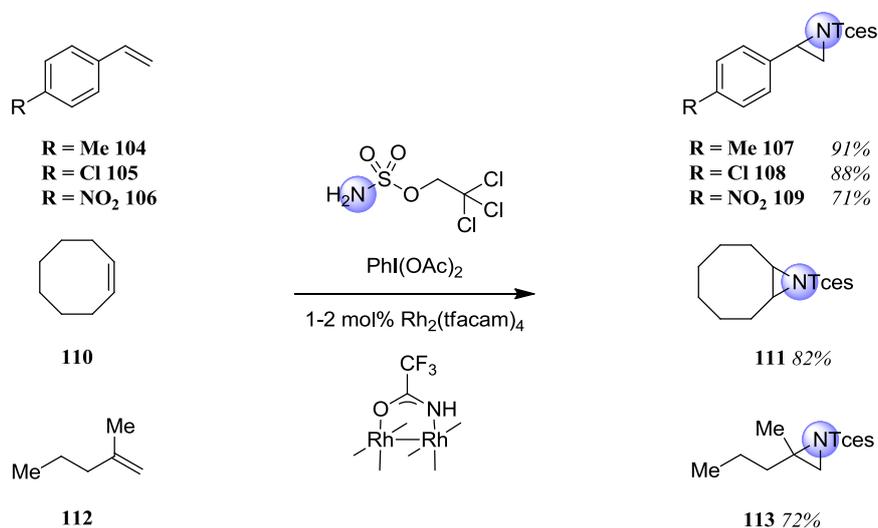


Schéma 33

Quelques années plus tard et en parallèle de nos études,<sup>45b</sup> l'équipe de Du Bois a cherché à valoriser cette méthodologie et plus globalement l'intérêt synthétique des aziridines. L'ouverture de ces composés peut en effet conduire à des motifs aminés toujours très intéressants dans le domaine de la synthèse organique. Dans ce cas, l'ouverture de sulfamates cycliques s'est montrée la plus convaincante. Il a été démontré que des nucléophiles comme les azotures, les thiols ou l'eau peuvent conduire à la formation respective de motifs 1,2-diaminé, thioaminé ou oxyaminé avec de bons rendements (schéma 34) dans le cas de sulfamates à 7 chaînons.

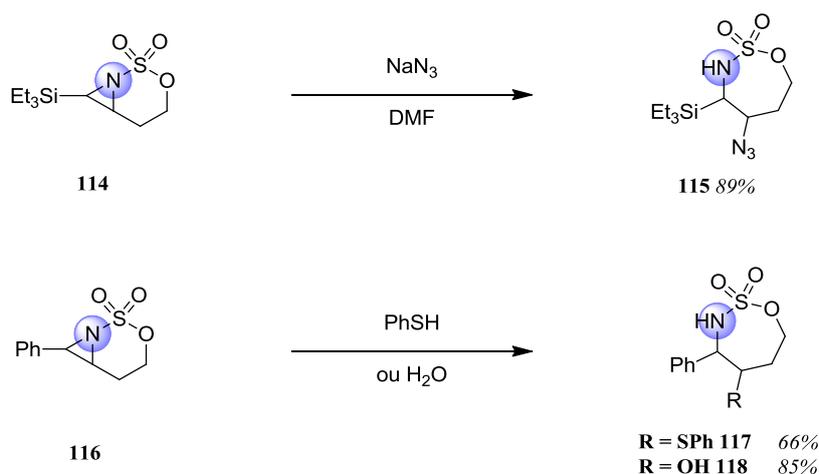


Schéma 34

<sup>45</sup> (a) Guthikonda, K.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13672-13673. (b) Guthikonda, K.; Wehn, P.M.; Caliendo, B.J.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11331-11342.

Toujours dans le contexte de l'aziridination catalysée au rhodium, l'équipe de Doyle s'est intéressée au transfert de nitrène à partir de sulfonamide, qui constitue une méthodologie en tout point complémentaire à celles présentées précédemment.<sup>46</sup> Néanmoins, Doyle s'affranchit de l'utilisation d'iminoiodane en ajoutant au sulfonamide un oxydant doux (le NBS) et une base faible (le carbonate de potassium,  $K_2CO_3$ ). Le mécanisme proposé implique une réaction du NBS avec le tosylamide pour former le *N*-bromosulfonamide correspondant qui est ensuite déprotonné par le  $K_2CO_3$  (schéma 35). Cependant, les études mécanistiques semblent démontrer qu'un métallanitrène n'est pas ensuite forcément généré dans ces conditions et suggère davantage un mécanisme ionique bien que le catalyseur de rhodium soit nécessaire à cette transformation.

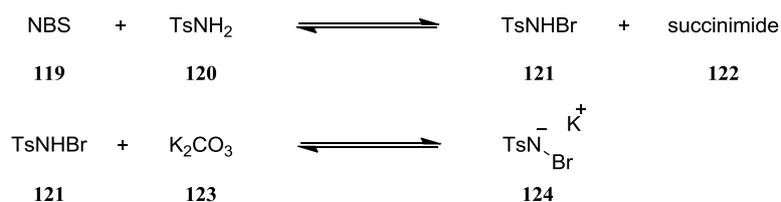


Schéma 35

Le champ d'application de cette réaction reste très similaire à celui de l'aziridination de Du Bois dans le sens où là encore, la chimiosélectivité est quasi-totale au détriment de l'amination C-H (schéma 36).

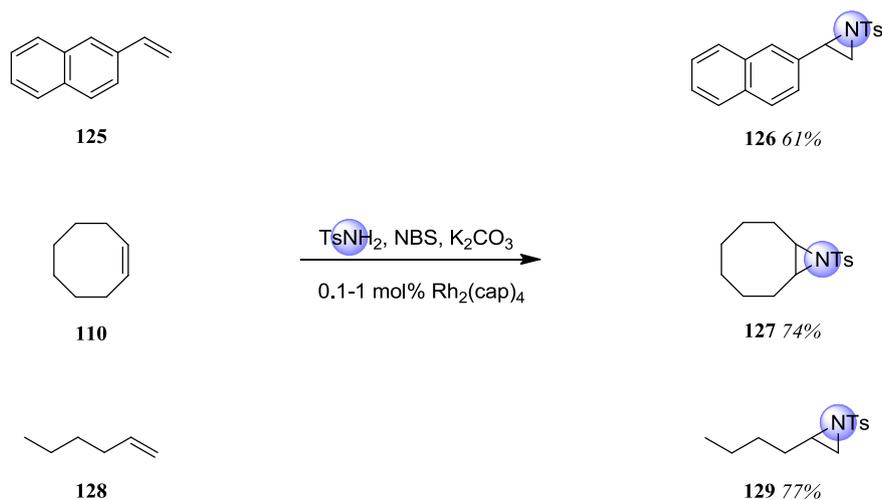


Schéma 36

Les réactions d'aziridination peuvent être catalysées par de nombreux métaux de transition en plus du cuivre et du rhodium. On peut citer par exemple le ruthénium,<sup>47</sup> le manganèse<sup>48</sup> et le cobalt.<sup>49</sup>

<sup>46</sup> Catino, A.J.; Nichols, J.M.; Forslund, R.E.; Doyle, M.P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2787-2790.

<sup>47</sup> (a) Au, S.-M.; Fung, W.-H.; Cheng, M.-C.; Che, C.-M.; Peng, S.-M. *Chem. Commun.* **1997**, 1655-1656. (b) Au, S.-M.; Huang, J.-S.; Yu, W.-F.; Fung, W.-H.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9120-9132.

<sup>48</sup> (a) Nishikori, H.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9245-9248. (b) Noda, K.; Hosoya, N.; Irie, R.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Synlett* **1993**, 469-471.

<sup>49</sup> Subbarayan, V.; Ruppel, J.V.; Zhu, S.; Perman, J.A.; Zhang, X.P. *Chem. Comm.* **2009**, 4266-4268.

Dans le dernier cas, les travaux de Zhang ont permis d'atteindre des énantiosélectivités élevées sans précédent pour la réaction intermoléculaire. L'utilisation conjointe d'azoture de trichloroéthylsulfamoyl (TcesN<sub>3</sub>) et de porphyrines chirales de cobalt(II) permet la génération de métallanitrènes chiraux qui conduisent aux aziridines avec de très bons excès énantiomériques.

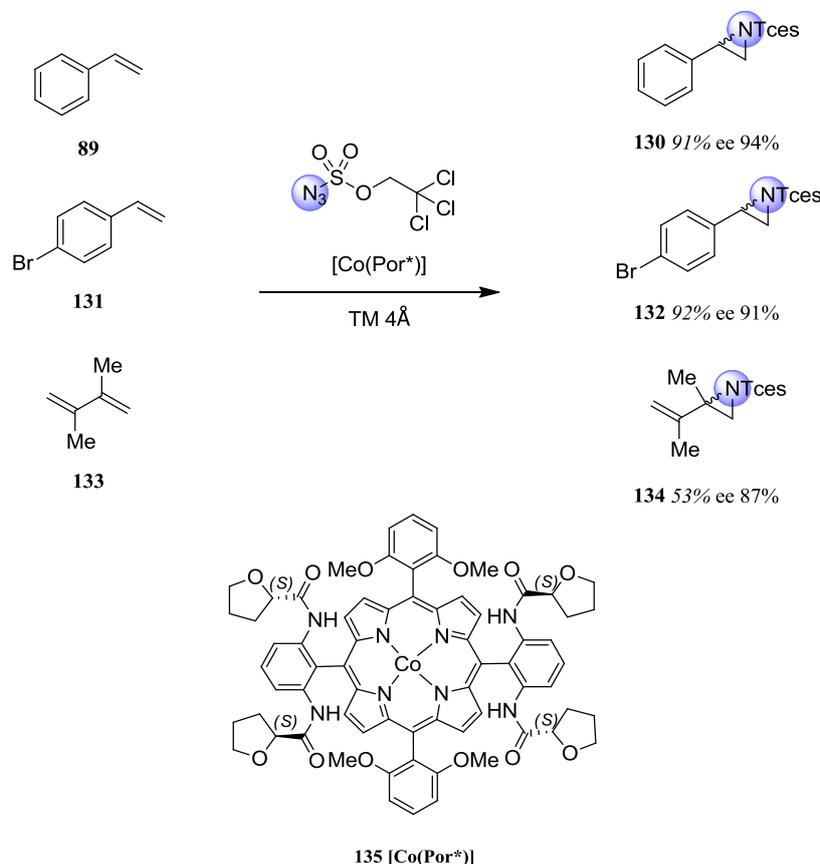


Schéma 37

### Etude mécanistique de la réaction d'aziridination catalysée au cuivre

Dans le domaine des nitrènes, d'une manière générale, un doute subsiste quant à savoir quelle est l'espèce impliquée dans l'étape d'addition; à savoir le nitrène triplet ou le nitrène singulet. Dans le deuxième chapitre de ce manuscrit, les études concernant la catalyse au rhodium(II) seront commentées et dans ce paragraphe, nous nous intéresserons aux travaux impliquant une catalyse au cuivre. Jacobsen<sup>50</sup> a ainsi pu proposer un début de mécanisme en étudiant la différence de réactivité possible entre le nitrène triplet et le nitrène singulet dans le cadre de réactions catalysées au cuivre. Pour rappel, si la réaction s'effectue via un nitrène singulet, la réaction sera stéréospécifique alors que *via* un nitrène triplet, l'intermédiaire radicalaire peut conduire à la formation de l'aziridine *cis* et *trans* (schéma 38). Malheureusement, des réactions d'aziridination en présence d'horloge radicalaire (comme par exemple la présence d'un cyclopropyle en  $\alpha$  de l'oléfine) ne permettent pas de conclure quant à la formation éventuelle d'un diradical. De plus, Evans a démontré que l'aziridination du *cis*-oct-4-ène conduisait à une réaction stéréospécifique en faveur de l'aziridine *cis*. Cependant, l'aziridination du *cis*-stilbène s'accompagne de la formation de l'aziridine *trans* dans des quantités

<sup>50</sup> Li, Z.; Quan, R.W.; Jacobsen, E.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5889-5890. (b) Quan, R.W.; Li, Z.; Jacobsen, E.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8156-8157.

variables en fonction du catalyseur utilisé. En conclusion, la compétition triplet vs singlet semble substrat-dépendante et donc délicate à généraliser.

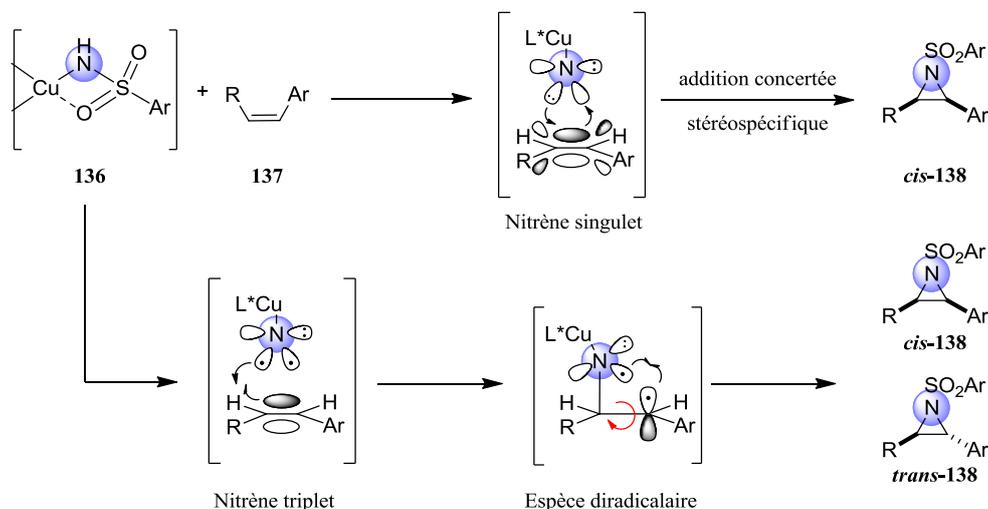


Schéma 38

Quelques années plus tard, Norrby et Andersson<sup>51</sup> ont étudié le mécanisme de l'aziridination dans les conditions de Jacobsen (même ligand chiral de type (bis)-imine). Les études cinétiques de cette réaction contredisent celles de Jacobsen. L'étape cinétiquement déterminante serait la formation du métallanitrène, hypothèse corroborée par les études théoriques. Ils ont aussi pu démontrer que l'état le plus stabilisé est l'état triplet. Cependant, l'écart énergétique entre les deux états est très faible; il est donc probable qu'un mélange de ces deux entités conduit à l'aziridine de manière simultanée.

En conclusion, dans le cas de réactions catalysées au cuivre, l'implication concomitante de nitrène singlet et de nitrène triplet dans le mécanisme de cette réaction semble l'hypothèse la plus probable comme l'a encore démontré très récemment l'équipe de Perez.<sup>52</sup> En ce qui concerne les complexes de rhodium, les études sont rares. Néanmoins, expérimentalement, l'aziridination catalysée au rhodium semble s'effectuer systématiquement de manière stéréospécifique.

Toutefois, ces deux réactions clés de la chimie des nitrènes que sont l'amination C-H et l'aziridination, sont très développées et abouties. Même si Doyle affirmait en 2004 que « Si la chimie des métallacarbènes peut être considérée comme mature, celle des métallanitrènes en est toujours à son commencement », <sup>53</sup> il semblerait que cette dernière ait largement gagné en maturité ces dernières années. Ce constat est d'ailleurs corroboré par les récentes publications concernant les nouvelles applications de la chimie des nitrènes; qui impliquent ni amination C-H, ni aziridination.

<sup>51</sup> Brandt, P.; Sodergren, M.J.; Andersson, P.G.; Norrby, P.O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8013-8020.

<sup>52</sup> Maestre, L.; Sameera, W.M.C.; Diaz-Requejo, M.M.; Maseras, F.; Perez, P.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1338-1348.

<sup>53</sup> Doyle, M.P., Ed. *Synthetic Carbene and Nitrene Chemistry*; Wiley Interscience, New-York, **2004**, chap. 12, pp. 561-592.

## IV. Les nitrènes: nouvelles applications

Les nouvelles réactions décrites à partir de nitrènes peuvent être classées en trois catégories principales:

- la difonctionnalisation d'alcènes à laquelle ce manuscrit est consacré.
- les réactions en cascade
- la formation d'hétérocycles azotés (comme des dérivés d'indole, de pyridine ou de pyrrolidine)

### Réaction en cascade

Le développement de nouvelles réactions en cascade pour la synthèse de molécules complexes est un champ d'investigation majeur de la chimie organique moderne.<sup>54</sup> En effet, l'utilisation de réactions monotopes séquentielles permet l'accès rapide à une grande diversité moléculaire. Dans le contexte de la chimie « verte », ce type de réaction offre des bénéfices clés comme l'économie d'atome et une limitation de la production de déchets. Concernant les métallacarbènes, les réactions en cascade ont été très productives avec la conception de réactions domino pour la synthèse d'alcoïdes dans les années 1980.<sup>55</sup> Dans ce contexte, l'application à la chimie des nitrènes n'a été considérée que récemment avec les travaux pionniers de Blakey.<sup>56</sup>

#### Réactions avec des alcynes

Bien que la cyclopropénation d'alcynes soit une méthode reconnue pour la préparation de cyclopropènes, l'addition de nitrènes sur des alcynes a été très rarement étudiée. Des premiers essais non convaincants ont été entrepris dans le but de mettre au point des réactions d'azirination. Très récemment, Schomaker a publié le premier exemple d'amination C-H intramoléculaire en position propargylique à partir de carbamates (schéma 39).<sup>57</sup> L'oxazolidinone formée est ensuite transformée en quelques étapes en tricycles hautement fonctionnalisés.

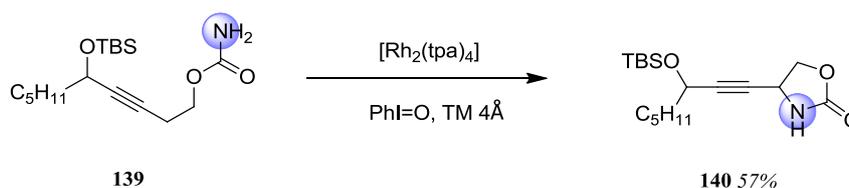


Schéma 39

De manière plus significative, les travaux de Blakey<sup>57</sup> ont abouti à la découverte de réactions inédites basées sur les transferts de nitrène. En effet, dans le cas d'un sulfamate, l'amination C-H en position propargylique n'est pas observée, au contraire des carbamates. Cela met en évidence l'importance cruciale de la nature du nitrène sur sa réactivité. Des structures polycycliques complexes sont ainsi isolées avec d'excellents rendements (schéma 40).

<sup>54</sup> Nicolaou, K.C.; Edmonds, D.J.; Bulger, P.G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134-7186.

<sup>55</sup> Padwa, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3072-3081.

<sup>56</sup> Thornton, A.R.; Blakey, S.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5020-5021.

<sup>57</sup> Grigg, R.D.; Rigoli, J.W.; Pearce, S.D.; Schomaker, J.M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 280-283.

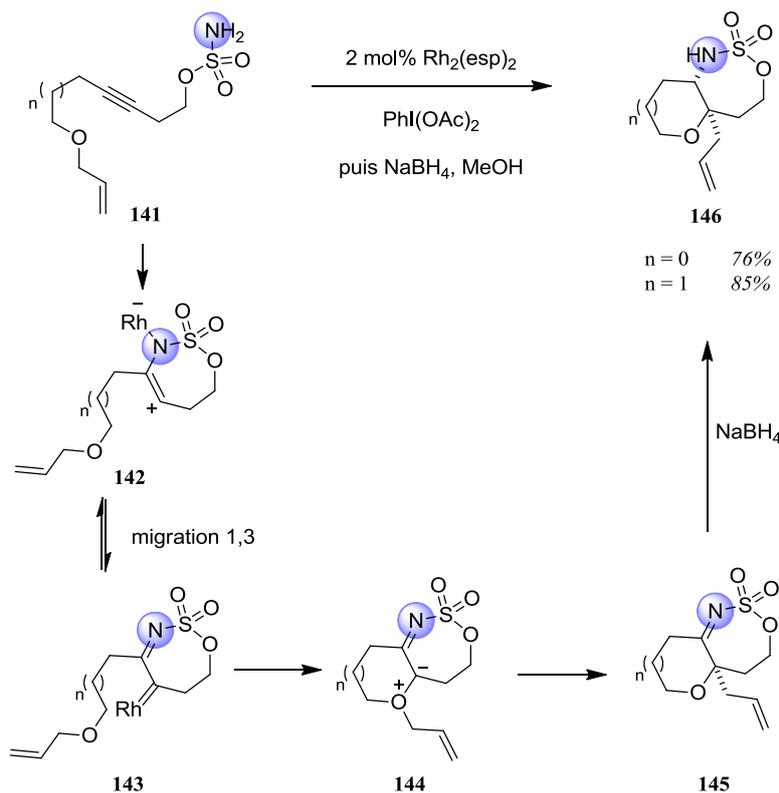


Schéma 40

La cascade réactionnelle met en jeu ici la formation simultanée de liaisons C-N, C-O et C-C. La première étape conduit à la formation d'un cation vinylique qui est en équilibre avec le métallacarbène **143** par migration 1,3. Celui-ci peut subir l'attaque de l'atome d'oxygène à proximité pour former le zwitterion **144** dont le réarrangement-1,2 conduit à la *N*-(sulfonyl)imine **145**. Ensuite, l'imine est réduite en amine correspondante **146** (plus stable) par le  $\text{NaBH}_4$ . De plus, Blakey a également démontré que cette imine peut être également alkylée par l'emploi de réactifs de Grignard (schéma 41) permettant d'accroître la complexité moléculaire du produit formé.

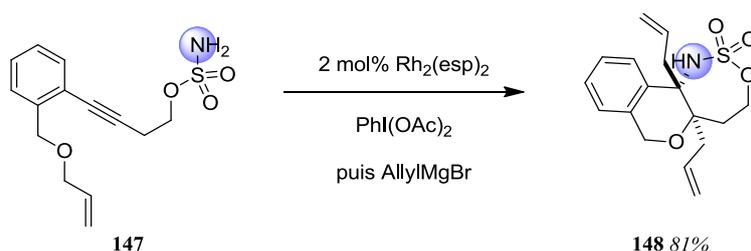
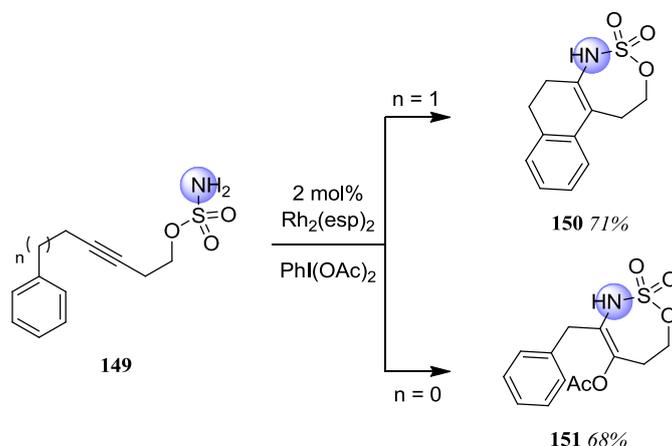


Schéma 41

Dans le but d'élucider la nature exacte des intermédiaires formés lors de cette réaction, Blakey a utilisé d'autres nucléophiles potentiels pour la synthèse de nouveaux squelettes polycycliques.<sup>58</sup> L'implication d'un intermédiaire cation vinylique a ainsi pu être corroborée par la réaction avec des  $\pi$ -nucléophiles riches en électrons comme les arènes (schéma 42). De manière très intéressante, avec une chaîne plus courte entre le cycle aromatique et le sulfamate, la formation du produit de cyclisation

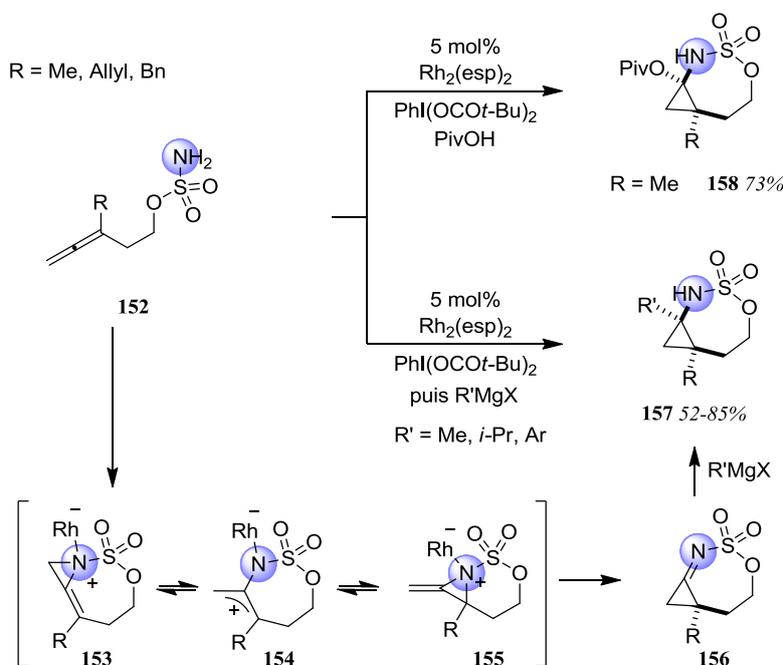
<sup>58</sup> Thornton, A.R.; Martin, V.I.; Blakey, S.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2434-2435.

n'est pas observée. Seul est isolé le produit d'oxyamidation. Dans ce dernier cas, le produit est formé par l'attaque de l'acide acétique (ligand de l'oxydant) sur l'intermédiaire cation vinylique.



### Réactions avec des allènes

En se basant sur les hypothèses mécanistiques ci-dessus, le groupe de Blakey a ensuite appliqué la chimie des nitrènes aux allènes dans le but de générer des 2-amidoallylations.<sup>59</sup> En parallèle, Robertson a également travaillé sur la même problématique.<sup>60</sup> Ainsi, la réaction avec des allènes *gem*-disubstitués permet la formation de l'aziridine **153** sur la double liaison non substituée de l'allène qui se réarrange ensuite en cyclopropylimine **156** tendue. Cette dernière subit alors l'attaque d'un nucléophile qui peut être soit l'acide pivalique, soit un réactif de Grignard ajouté en fin de réaction (schéma 43). Les produits formés sont isolés avec une totale régiosélectivité liée à l'attaque du nucléophile sur la face convexe du squelette bicyclique.



<sup>59</sup> Stoll, A.H.; Blakey, S.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2108-2109.

<sup>60</sup> Feast, G.C.; Page, L.W.; Robertson, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2835-2837.

Robertson<sup>60,61</sup> et Schomaker<sup>62</sup> ont pu exemplifier cette réaction qui s'est révélée être sensible aux contraintes stériques. Ainsi, en présence d'un groupement encombrant sur l'allène (*iso*-propyle ou *tert*-butyle), le produit oxyaminé ou l'aziridine peuvent être isolés. De plus, l'influence de la nature du précurseur de nitrène a également été démontrée par Schomaker avec des carbamates. Le comportement de ces derniers demeure une fois de plus classique avec la formation d'une méthylène aziridine relativement stable. Cette dernière peut ensuite réagir avec un électrophile et un nucléophile pour donner le composé **166** formellement fonctionnalisé sur les trois atomes de carbone de l'allène (schéma 44).

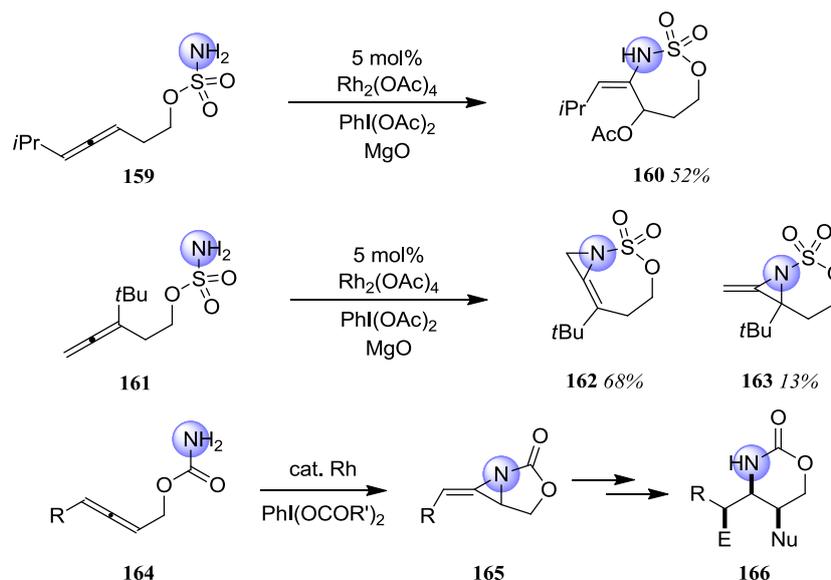


Schéma 44

Plusieurs expériences ont été menées afin de comprendre le mécanisme de cette fonctionnalisation d'allène. Par exemple, dans le but de démontrer la formation du cation 2-amidoallyle **168**, Blakey a effectué cette même réaction en présence d'un dipolarophile.<sup>59</sup> Une cycloaddition [3+2] avec le benzaldéhyde permet d'isoler le furane **169** avec un rendement modeste de 40% (schéma 45), mais aussi avec une régiosélectivité totale et une stéréosélectivité en faveur du composé *endo*.

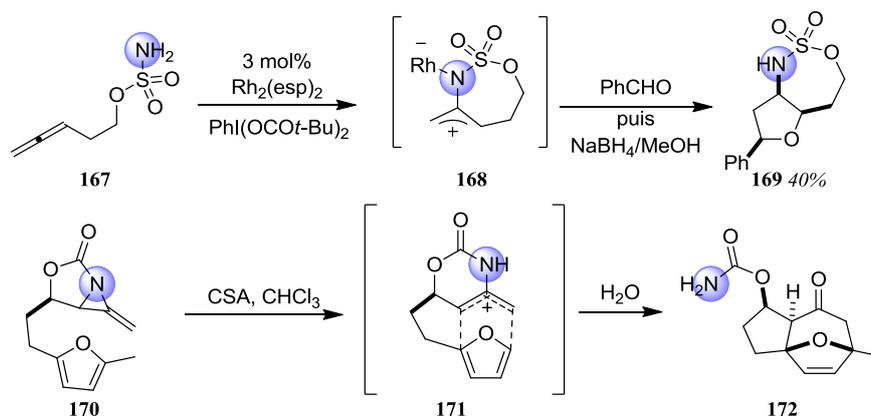


Schéma 45

<sup>61</sup> Robertson, J.; Feast, G.C.; White, L.V.; Steadman, V.A.; Claridge, T.D.W. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3060-3063.

<sup>62</sup> (a) Boralsky, L.A.; Marston, D.; Grigg, R.D.; Hershberger, J.C.; Schomaker, J.M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1924-1927. (b) Grigg, R.D.; Schomaker, J.M.; Timokhin, V. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4318-4326.

D'une manière similaire, Robertson a également pu valoriser sa méthodologie<sup>61</sup> en générant ce type de cation allylique par traitement acide de la méthylène aziridine **170**. Ayant introduit au préalable un furane sur la chaîne latérale, le cation allylique réagit alors *via* une cycloaddition intramoléculaire [4+3] pour conduire au composé tricyclique **172**.

De manière inattendue, Blakey a obtenu des résultats très intéressants en faisant réagir ces cations allyliques intermédiaires avec des nitrones.<sup>63</sup> Dans ce cas, des composés bicycliques originaux issus d'une réaction de cycloaddition [3+3] ont pu être isolés avec de bons rendements (schéma 46).

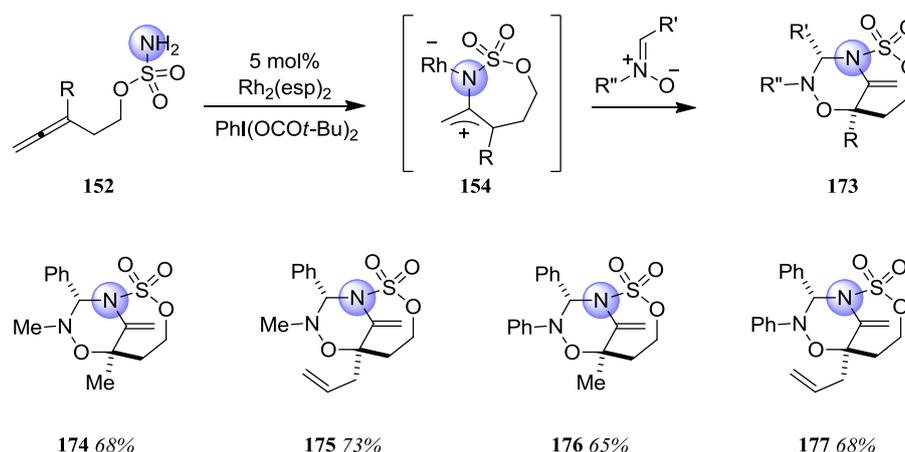


Schéma 46

Les réactions en cascade impliquant des nitrènes sont encore aujourd'hui assez rares mais ces méthodologies n'en demeurent pas moins très intéressantes avec la formation rapide de squelettes originaux complexes.

### Synthèse de dérivés de pyridine, pyrrolidine et indole

De récentes applications de l'aziridination d'alcène catalysée par les métaux de transition ont permis l'accès à une grande variété d'hétérocycles dont l'intérêt synthétique n'est plus à démontrer. Dans ce contexte, l'équipe de Perez a décrit une séquence inattendue à partir de furanes. La réaction en question permet la formation de 1,2-dihydropyridines issues de la combinaison de deux unités furane avec une unité NTs.<sup>64</sup> Cette réaction est d'autant plus intéressante que les hétérocycles sont isolés avec d'excellents rendements (schéma 47). Le choix du métal de transition est essentiel ici. En effet, avec le cuivre, la formation de la 1,2-dihydropyridine **184** est favorisée tandis qu'avec des complexes d'argent, la furo[3,2-*b*]pyridine **183** est obtenue.

<sup>63</sup> Stoll, A.H.; Blakey, S. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 112-116.

<sup>64</sup> Fructos, M.R.; Alvarez, E.; Diaz-Requejo, M.M.; Perez, P.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4600-4607.

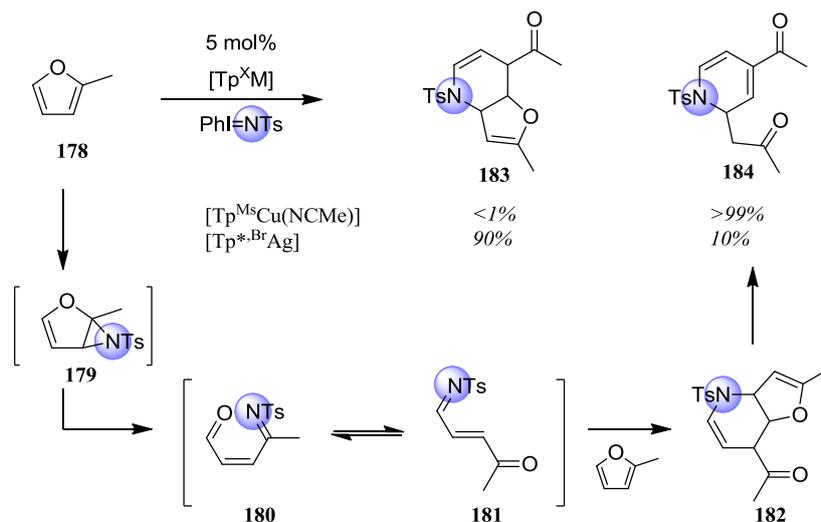


Schéma 47

Des études RMN ont permis d'élucider le mécanisme de cette réaction originale. En premier lieu, l'aziridination du furane conduit au composé **179** trop réactif pour pouvoir être détecté. L'aziridine se réarrange donc très rapidement en aldéhyde **180** en équilibre avec l'imine **181**. Une cycloaddition [4+2] avec une deuxième molécule de furane conduit à la furopyridine **182** qui peut subir une β-élimination pour former le produit attendu **184**.

Plus récemment, l'aziridination catalysée au cuivre de diènes 1,3 a permis l'obtention de 3-pyrrolines.<sup>65</sup> Les hétérocycles ont pu être obtenus avec d'excellents rendements quand la réaction est effectuée à 100 °C en présence de Cu(hfacac)<sub>2</sub>. De très bonnes diastéréosélectivités sont enregistrées lorsque la réaction est réalisée à partir de diènes 1,4-disubstitués (schéma 48). Les études expérimentales suggèrent un mécanisme en deux étapes: la première étape d'aziridination serait suivie d'une expansion de cycle catalysée par le complexe de cuivre qui joue dans ce cas le rôle d'acide de Lewis.<sup>66</sup>

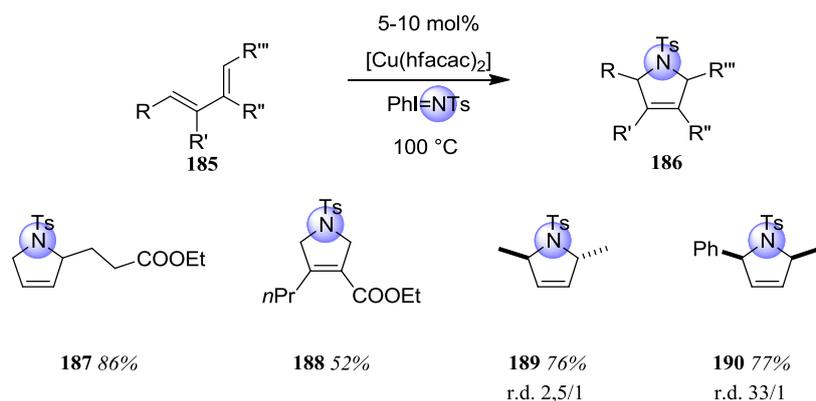


Schéma 48

<sup>65</sup> Wu, Q.; Hu, J.; Ren, X.; Zhou, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11553-11558.

<sup>66</sup> Brichacek, M.; Villalobos, M.N.; Plichta, A.; Njardarson, J.T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1110-1113.

Une autre classe de réaction a été décrite avec des azotures bien qu'elle n'implique pas réellement de nitrènes comme intermédiaires de la réaction. Ainsi, l'équipe de Driver a récemment publié une méthode de synthèse d'indoles et de carbazoles qui implique une décomposition catalytique d'azoture d'aryle et de biaryle, respectivement.<sup>67</sup> L'addition sur une oléfine ou un arène se fait avec d'excellents rendements en présence d'un catalyseur de rhodium très électrophile comme le  $\text{Rh}_2(\text{OCOC}_3\text{F}_7)_4$ . Cette réaction est compatible avec des substituants électrodonneurs ou électroattracteurs (schéma 49).

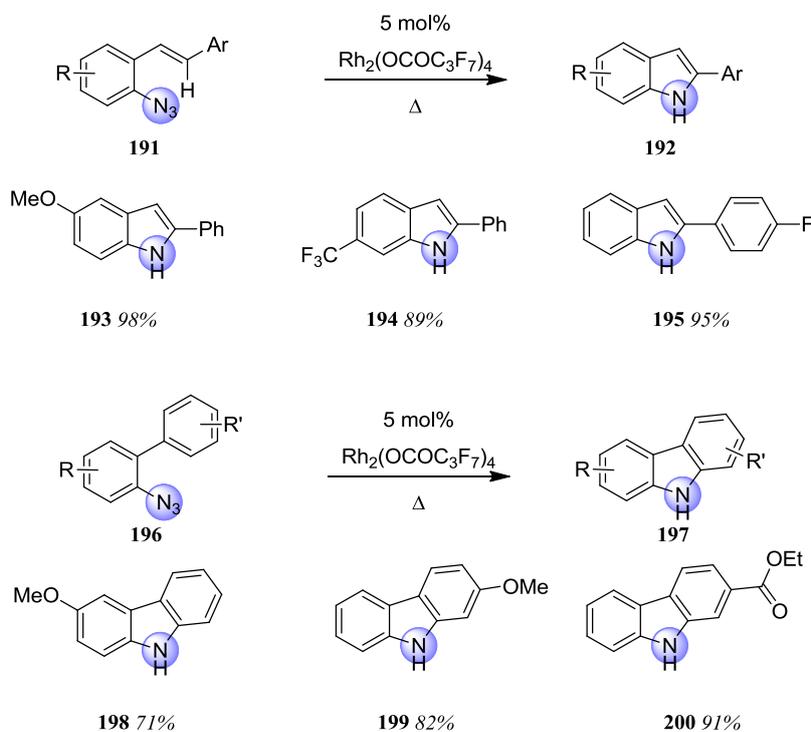


Schéma 49

D'un point de vue mécanistique, la réaction peut être considérée comme une insertion classique de nitrène dans une liaison C-H. Cependant, cela n'est pas forcément cohérent avec les observations expérimentales. En effet, il est connu dans la littérature que les complexes de rhodium (II) dinucléaires sont peu efficaces pour décomposer les azotures en nitrènes.<sup>68</sup> C'est pourquoi le groupe de Driver a proposé que l'azoture pouvait générer en présence du catalyseur de rhodium, l'arylnitrénium **203** qui peut subir une électrocyclisation à 4 $\pi$  électrons 5 atomes. Finalement, un réarrangement-1,5 d'hydrogène conduit au produit **205** (schéma 50).

<sup>67</sup> (a) Shen, M.; Leslie, B.E.; Driver, T.G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5056-5059. (b) Stokes, B.J.; Jovanovic, B.; Dong, H.; Richert, K.J.; Riell, R.D.; Driver, T.G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3225-3228.

<sup>68</sup> Müller, P.; Baud, C.; Naegeli, I. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 597-601.

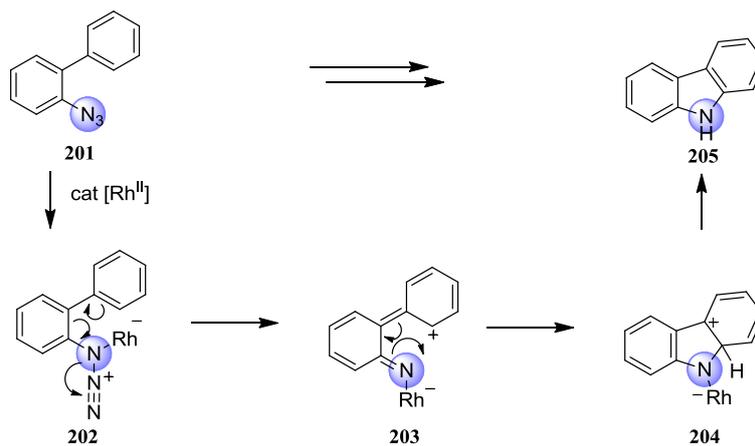


Schéma 50

Ces différents exemples récents démontrent clairement que la chimie des nitrenes ne se limite pas aux seules réactions d'aziridination ou d'amination C-H. Ce constat suggère que le potentiel en synthèse organique des nitrenes reste à explorer. Néanmoins, en comparaison avec son analogue carboné, le nitrene offre moins de modularité de par la présence d'un unique substituant. Malgré cela, on peut souligner que de grandes disparités ont été observées entre les sulfamates et les carbamates.

C'est dans ce contexte de recherche de nouvelles réactions basées sur les transferts de nitrene, que s'inscrit cette thèse. Le laboratoire avait en effet décrit des réactions originales d'oxyamination d'indoles en parallèle de tous les développements précédemment évoqués (*cf* chapitre suivant).

Un des intérêts de cette transformation est le contrôle de la régiosélectivité d'addition des deux substituants, un problème fréquemment rencontré dans les réactions de difonctionnalisation d'alcènes. Le travail de cette thèse a donc été d'explorer les potentialités offertes par les nitrenes pour la mise au point de réactions sélectives d'oxyamination et de diamination d'alcènes.

## CHAPITRE 1: Difonctionnalisation d'indoles et d'énamides

---



## I. Oxyamination et diamination d'indole: état de l'art

Depuis la première synthèse de l'indole décrite par Baeyer en 1866,<sup>69</sup> cet hétérocycle azoté est au cœur de la chimie organique, ne serait-ce que parce qu'il est présent dans un nombre toujours plus grand de produits naturels. D'un point de vue biosynthétique, ces derniers sont généralement dérivés de tryptophane. Il en résulte que les indoles substitués en position C-2 et C-3 possèdent souvent une liaison C-N en C-2 et une liaison C-C en position C-3 tel qu'exemplifié par les produits naturels présentés sur la figure ci-dessous. Par ailleurs, l'intérêt des dérivés indoliques réside souvent dans leur activité biologique qui fait que cet hétérocycle est un motif privilégié en chimie médicinale.

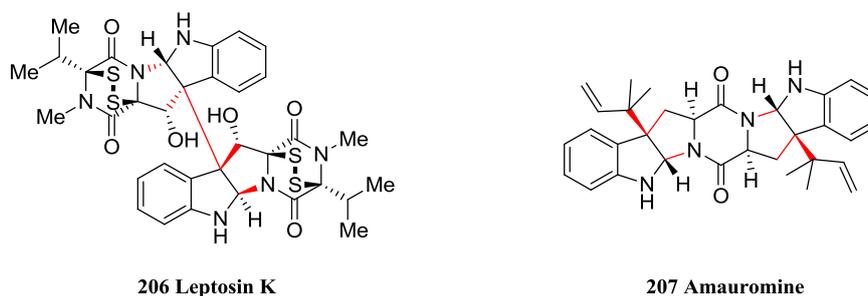


Figure 2

Dans le contexte de la synthèse des composés indoliques, de nombreuses méthodologies ont vu le jour dans le but d'accéder de manière efficace à ces squelettes C-2, C-3-difonctionnalisés. La majorité des synthèses repose sur une étape clé où une substitution nucléophile en position C-3 de l'indole est suivie d'une attaque nucléophile de l'atome d'azote du dérivé tryptophane ou tryptamine (schéma 51) pour former le tricycle **209**.

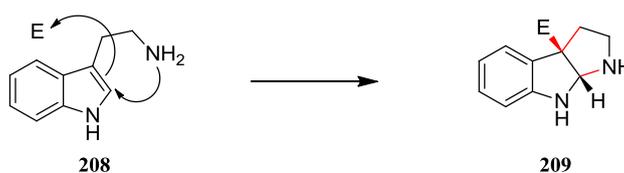


Schéma 51

Les groupes de Danishefsky et Crich ont étudié en détail cette voie biomimétique pour la synthèse de composés de type pyrroloindoline<sup>70</sup> comme l'Amauromine (Schéma 52). Dans ce cas, la chiralité de la chaîne latérale permet de contrôler la stéréochimie de l'addition.

<sup>69</sup> Baeyer, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1866**, *140*, 295-296.

<sup>70</sup> (a) Marsden, S.P.; Depew, K.M.; Danishefsky, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11143-11144. (b) Depew, K.M.; Marsden, S.P.; Zatorska, D.; Zatorski, A.; Bornmann, W.G.; Danishefsky, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11953-11963. (c) Crich, D.; Huang, X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7218-7223.

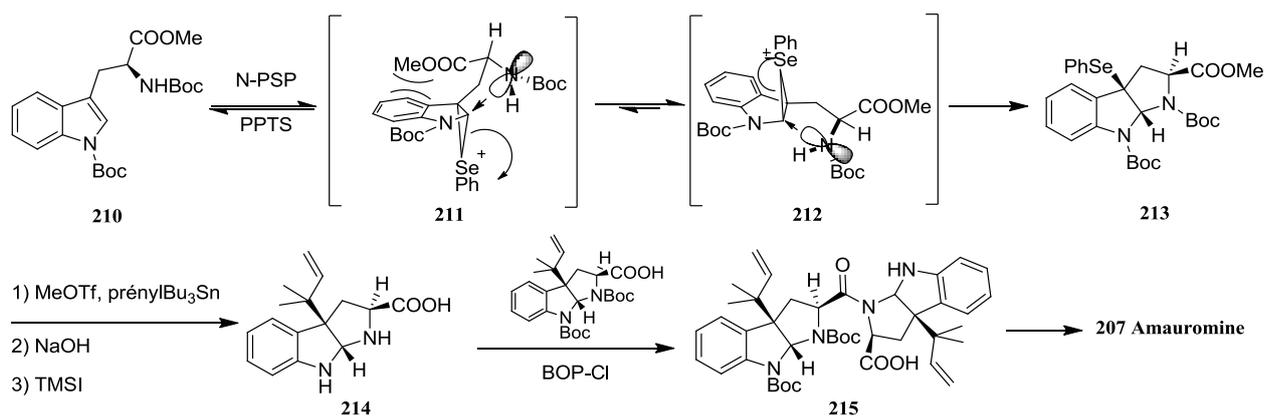


Schéma 52

La double liaison de l'indole est activée par l'action du *N*-(phenylsélénio)phtalimide (N-PSP); il peut alors se former les deux sélénacycles **211** et **212**. La fonction ester du tryptophane joue ici un rôle primordial pour la sélectivité faciale. Conséquence de contraintes stériques, l'équilibre est en faveur de l'intermédiaire **212** et l'attaque nucléophile se fera donc sur la face  $\alpha$  du noyau indolique. Ensuite, l'installation du motif prénylique ainsi que différents couplages peptidiques permettent l'accès rapide à l'Amauromine **207**.

Dans le cadre de ce chapitre dédié aux réactions de difonctionnalisation d'indoles, nous verrons que ces réactions conduisent aux motifs **216**, **217** et **218**.

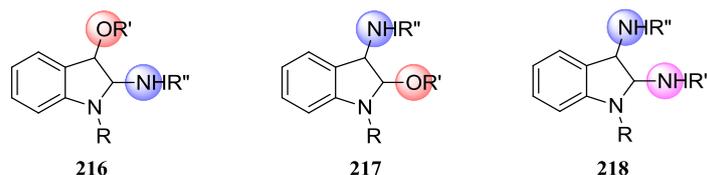


Figure 3

En l'état actuel des choses, le motif **217** ne semble pas présent dans la nature. Au contraire, les motifs **216** et **218** se retrouvent dans de nombreux produits naturels de la famille des alcaloïdes indoliques (figure 4). Le motif **216** est par exemple un motif structural clé présent dans de nombreuses molécules bioactives comme la Gypsétine **219**<sup>71</sup> ou l'Okaramine C **220**.<sup>72</sup>

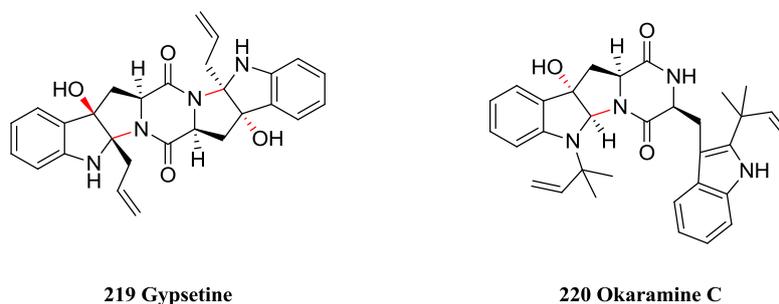


Figure 4

<sup>71</sup> Sibata, N.; Tarui, T.; Doi, Y.; Kirt, K.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4461-4463.

<sup>72</sup> (a) Fukui, Y.; Somei, M. *Heterocycles* **2001**, *55*, 2055-2057. (b) Anthoni, U.; Christophersen, C.; Nielsen, P.H.; Christoffersen, M.W.; Sørensen, D. *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 958. (c) Sakai, A.; Tani, H.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Synlett* **1998**, 257-258.

Dans le but de synthétiser ces produits naturels de manière efficace, Witkop a décrit dans les années 1960, une méthode de cycloaromatization oxydante de dérivés de tryptophane (schéma 53).<sup>73</sup> Après une substitution électrophile sur la position C-3 de l'indole, l'iminium résultant peut alors subir une attaque nucléophile intramoléculaire de l'atome d'azote pour former le composé cyclique **223**. Ce dernier peut alors se réaromatiser pour régénérer le noyau indolique, lequel est oxydé puis réduit par une source d'hydruure pour conduire au squelette 2,3-oxyaminé.

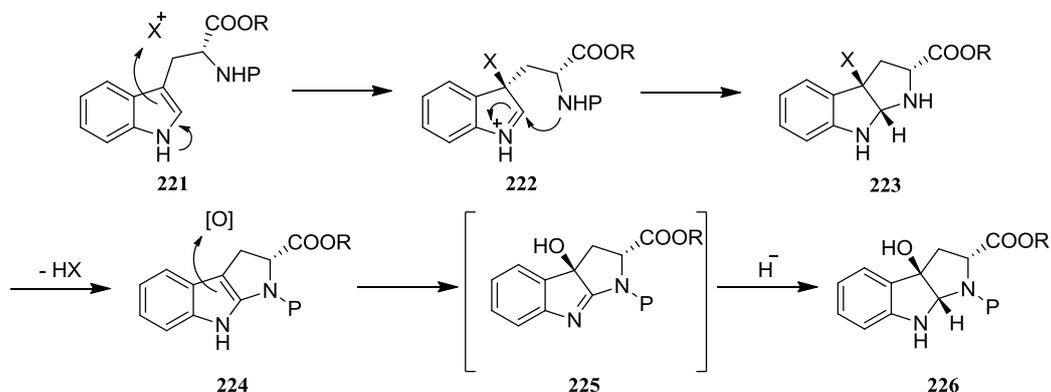


Schéma 53

Il faudra attendre les années 1980 pour que soit publiée la première application des travaux pionniers de Witkop avec la synthèse totale des Tryptoquivalines G **231** et L **232** décrite par l'équipe de Nakagawa (schéma 54).<sup>74</sup> Le NBS permet d'activer la double liaison de l'indole pour donner l'iminium intermédiaire **228** via une substitution électrophile. L'azote de l'amine secondaire peut alors piéger cet intermédiaire alors que dans le même temps, la fonction acide carboxylique supérieure peut déplacer l'atome de brome pour former les spiroindolines **229** et **230**, intermédiaires avancés de la synthèse des Tryptoquivalines G et L.

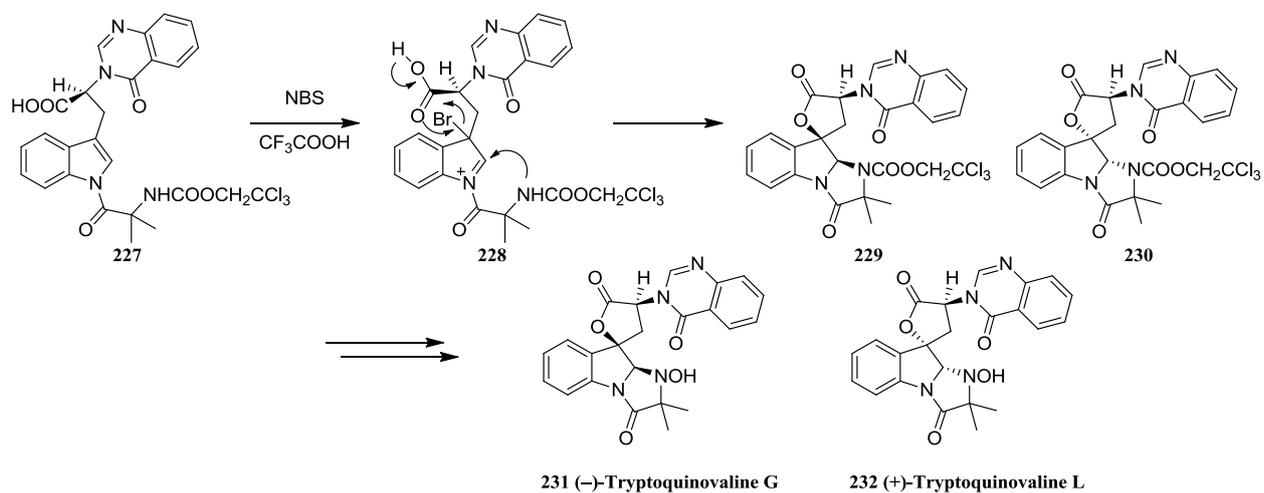


Schéma 54

<sup>73</sup> Ohno, M.; Spande, T.F.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6521-6522.

<sup>74</sup> Nakagawa, M.; Taniguchi, M.; Sodeaka, M.; Ito, M.; Yamaguchi, K.; Hino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3709-3710.

Dans les années 2000, l'équipe de Ley s'est inspirée des travaux de Crich pour construire le squelette C-2 C-3 difonctionnalisé de la Chloptosine **233**<sup>75</sup> et de l'Okaramine C **234**.<sup>76</sup> Ainsi, en partant du tryptophane protégé **235**, l'action du sélénium permet de réaliser cette étape clé en formant le composé **236** ou **237** par substitution électrophile couplée à une cyclisation. Comme dans les travaux de Crich, la stéréosélectivité est contrôlée par la chaîne latérale.

Dans le cas de l'okaramine C, une oxydation au *m*-CPBA permet d'obtenir le produit oxyaminé **239** après épimérisation de la chaîne latérale. Plusieurs étapes supplémentaires permettent alors de synthétiser l'Okaramine C **234**.

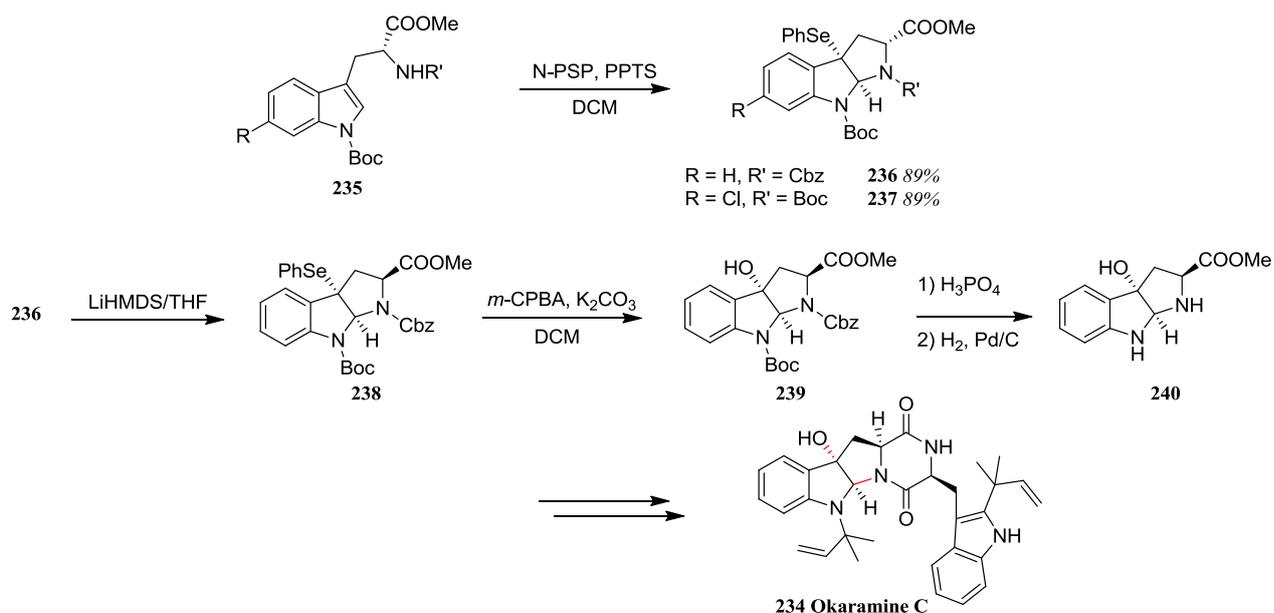


Schéma 55

De manière similaire, Ley a également pu obtenir le composé **237**. Ensuite, un couplage de Stille lui a permis de former le motif dimérique de la Chloptosine **233** (schéma 56). Yao a également décrit une synthèse totale de cette molécule avec une stratégie similaire.<sup>77</sup>

<sup>75</sup> (a) Oelke, A.J.; France, D.J.; Hofmann, T.; Wuitschik, G.; Ley, S.V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *35*, 6139-6142. (b) Oelke, A.J.; Antonietti, F.; Bertone, L.; Cranwell, P.B.; France, D.J.; Goss, R.J.M.; Hofmann, T.; Knauer, S.; Moss, S.J.; Skelton, P.C.; Turner, R.M.; Wuitschik, G.; Ley, S.V. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4183-4194.

<sup>76</sup> (a) Ley, S.V.; Cleator, E.; Hewitt, P.H. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3492-3494. (b) Ley, S.V.; Cleator, E.; Hewitt, P.H. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2415-2417.

<sup>77</sup> Yu, S.-M.; Hong, W.-X.; Wu, Y.; Zhong, C.-L.; Yao, Z.-J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1124-1127.

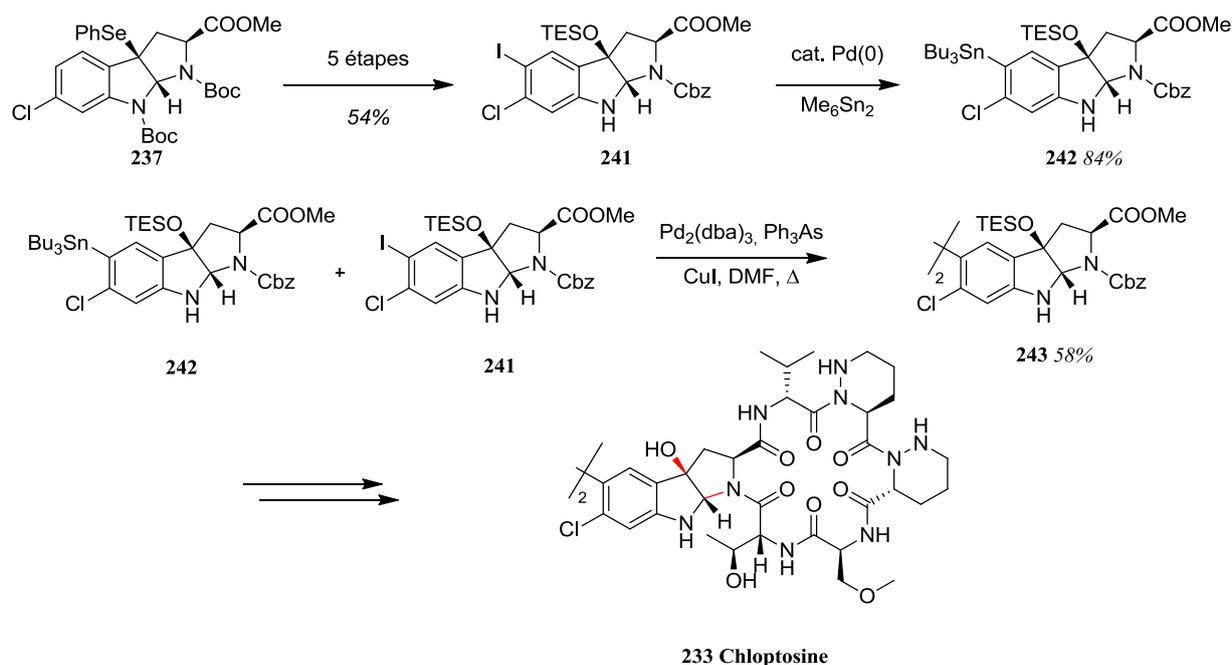


Schéma 56

En 1998, Danishefsky s'est également inspiré des travaux de Witkop pour la synthèse de l'Himastatine **244**.<sup>78</sup> En partant du tryptophane **245** convenablement protégé, le DMDO permet la formation de l'époxyde intermédiaire **246** qui subit une attaque nucléophile par l'atome d'azote de l'acide aminé. Le produit oxyaminé **247** est alors obtenu après une déprotection en milieu acide (schéma 57).

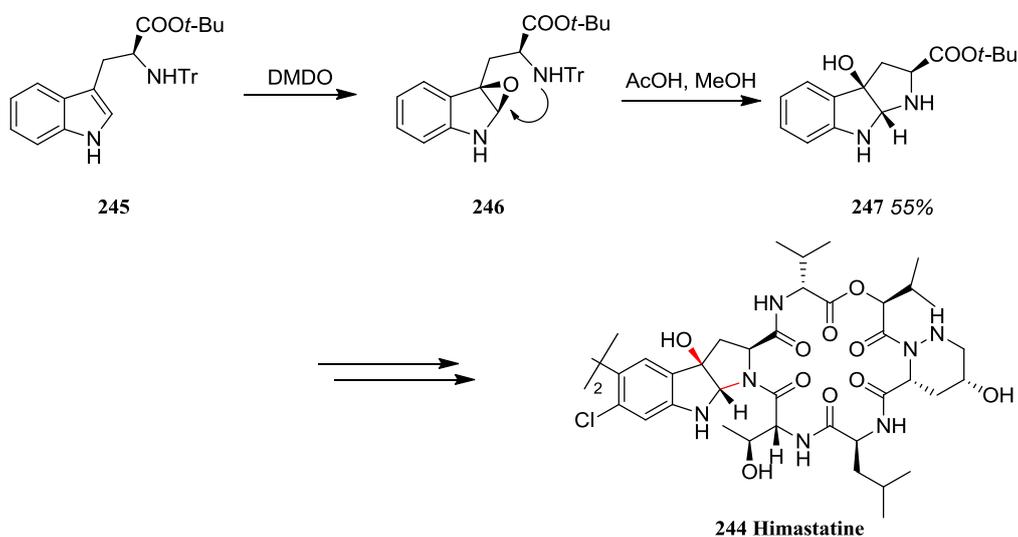


Schéma 57

<sup>78</sup> Kamenecka, T.M.; Danishefsky, S.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2995-2998.

Dans le contexte des réactions d'oxyamination d'indoles, la Chaetominine **248**, produit d'origine naturelle isolé en 2006, constitue une cible idéale. Jusqu'à présent, quatre synthèses totales de cette molécule ont été décrites.<sup>79</sup> Un an seulement après son isolement, Snider a publié la première synthèse totale (schéma 58) qui repose sur une stratégie originale qui se démarque des travaux de Witkop. En premier lieu, le motif tricyclique indolique est obtenu par une réaction de couplage de Buchwald-Hartwig intramoléculaire catalysé au palladium. Ensuite, une réaction d'oxydation en C-3 médiée par une oxaziridine suivie d'une réduction par un hydrure permet l'obtention du composé **251** qui conduit après quelques étapes supplémentaires à la Chaetominine **248**.

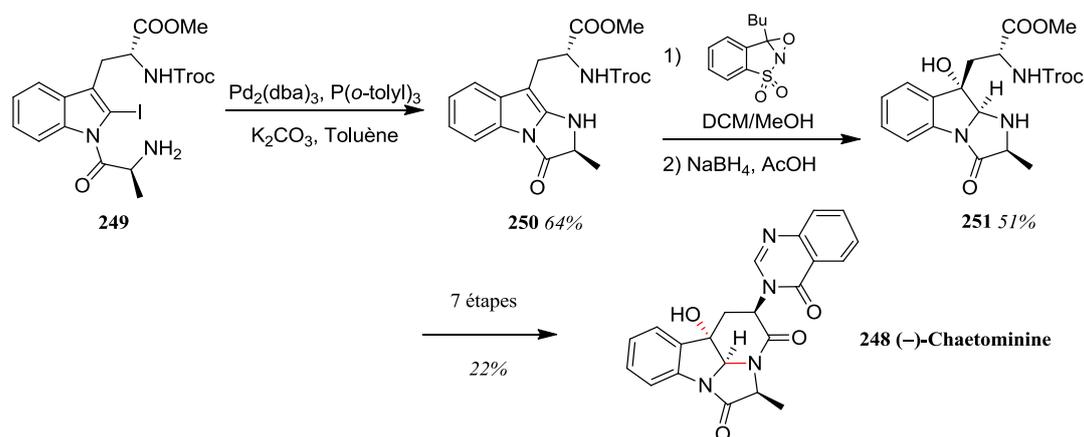


Schéma 58

Evano a également utilisé cette stratégie en 2008 pour créer la liaison C2-N sur le noyau indolique. En effet, un couplage de type Ullman catalysé au cuivre permet d'obtenir le composé **253**. Finalement, après oxydation au DMDO et quelques aménagements supplémentaires, la Chaetominine est également synthétisée (schéma 59).

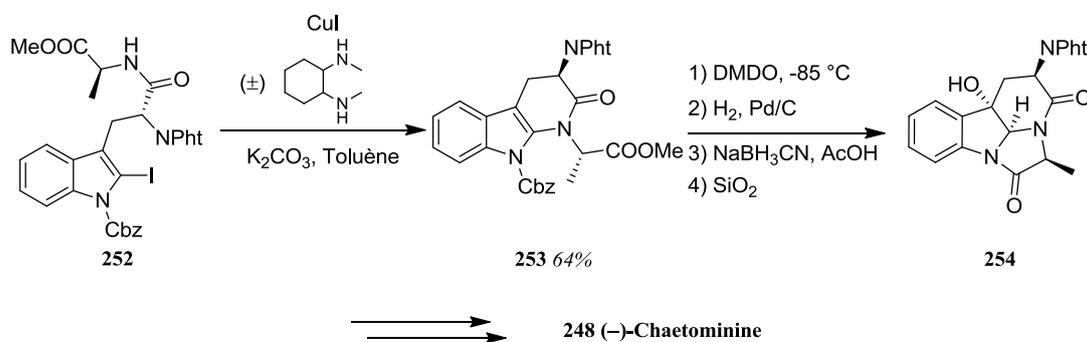
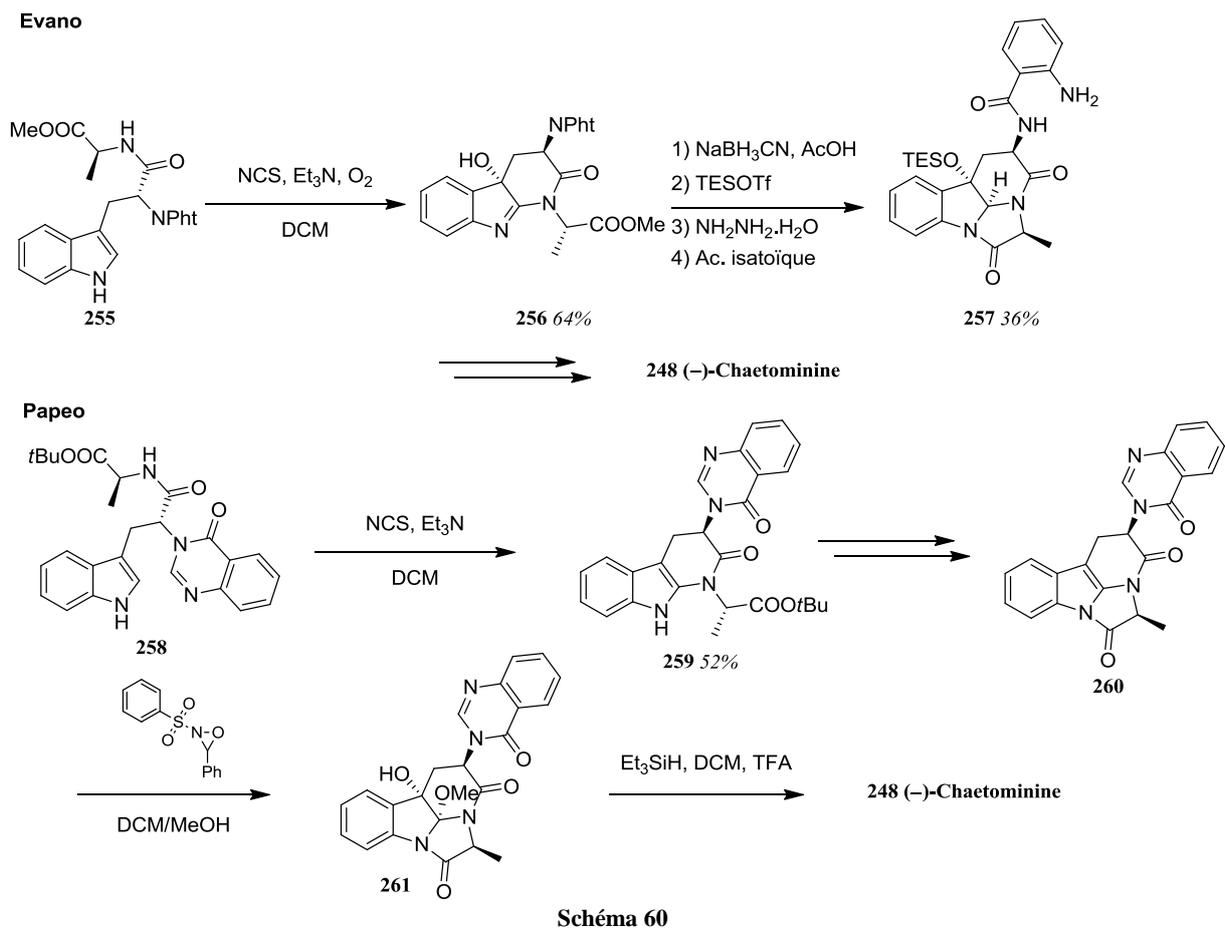


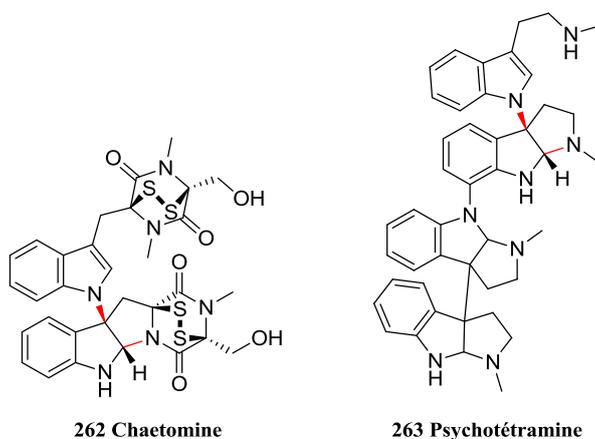
Schéma 59

En 2009, Evano et Papeo ont décrit quasi simultanément une stratégie très similaire pour construire le squelette indoline oxyaminé de la Chaetominine **248**. En effet, dans les deux cas, la formation du tricycle est accomplie *via* une cyclisation promue par le NCS. L'oxydation en position C-3 de l'indole diffère selon les deux stratégies; Evano propose une photooxydation *in situ* tandis que Papeo utilise une oxaziridine pour réaliser cette oxydation (schéma 60).

<sup>79</sup> (a) Snider, B.B.; Wu, X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4913-4915. (b) Toumi, M.; Couty, F.; Marrot, J.; Evano, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5027-5030. (c) Coste, A.; Karthikeyan, G.; Couty, F.; Evano, G. *Synthesis* **2009**, 2927-2934. (d) Malgesini, B.; Forte, B.; Borghi, D.; Quartieri, F.; Gennari, C.; Papeo, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7922-7929.



Au regard de ces différents travaux, l'intérêt de notre méthodologie repose sur la formation en une seule étape du motif indoline C-2 C-3 oxyaminé. De plus, comme nous le verrons dans la suite de ce manuscrit, l'application des conditions réactionnelles permet aussi de réaliser formellement des réactions de diamination du noyau indolique pour aboutir à un motif présent dans certains produits naturels comme la Chaetomine **262** et la Psychotétramine **263** (figure 5).



**Figure 5**

L'originalité des squelettes et l'activité biologique de ces composés ont tout naturellement aiguisé la curiosité des chimistes organiciens. Néanmoins, les différentes méthodologies pour construire ce type

de motif restent très rares. Ainsi, en 2008, Rainier s'est intéressé à la synthèse de deux alcaloïdes indoliques, les Kapakahines E **264** et F **265**.<sup>80</sup> A partir de la 3-bromopyrroloindoline **267** formée avec une totale régiosélectivité par action du NBS sur le dérivé tryptophane **266**, une réaction de couplage anionique permet l'obtention stéréosélective de la pyrroloindoline aminée **268** (schéma 61) qui conduit après quelques étapes supplémentaires aux deux alcaloïdes indoliques.

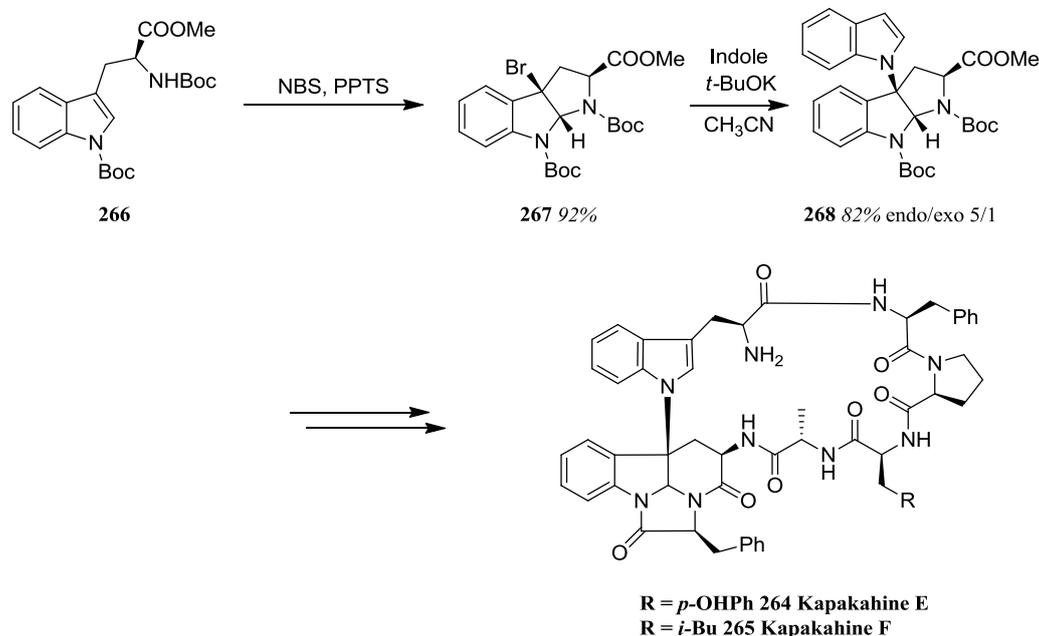


Schéma 61

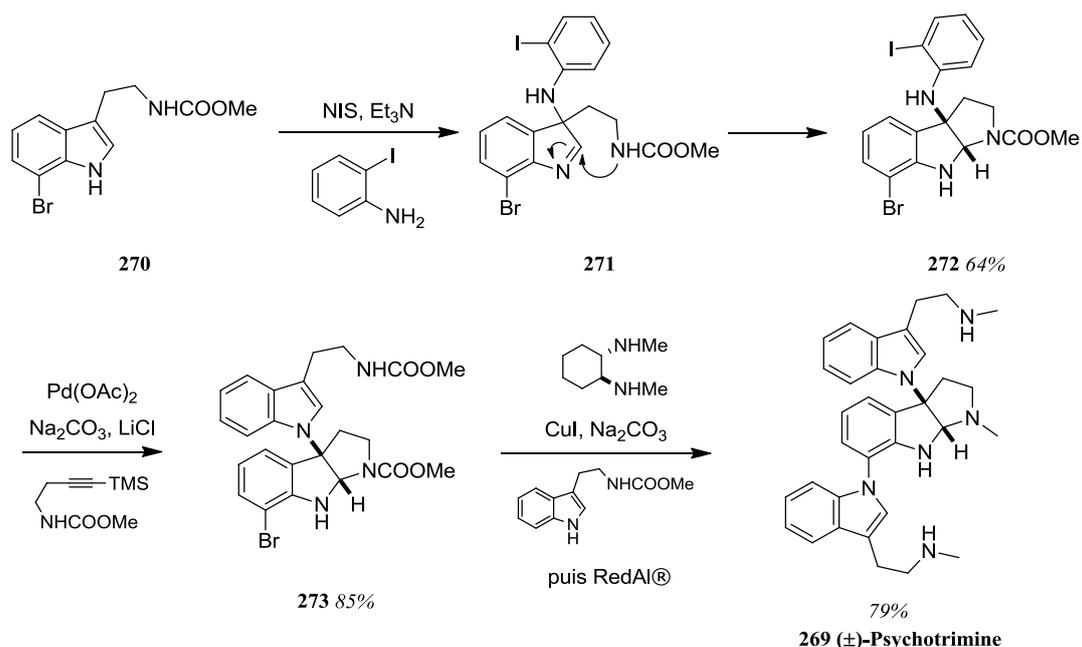
En 2008, Baran s'est également intéressé à cette famille d'alcaloïdes indoliques avec la synthèse de la Psychotrimine **269** (schéma 62)<sup>81</sup> mais également des Kapakahines B et E<sup>82</sup> et de la Psychotétramine **263**.<sup>83</sup> La synthèse de la psychotrimine est remarquable car le produit naturel est obtenu en quatre étapes avec un rendement global de 43%. En effet, une réaction d'annulation de Larock permet de construire la partie indolique supérieure et un couplage de type Ullman, quant à lui, permet l'intégration du motif indolique inférieur. Enfin, une réduction par le RedAl® permet de transformer directement les différents carbamates en amines secondaires.

<sup>80</sup> (a) Espejo, V.R.; Rainier, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12894-12895. (b) Espejo, V.R.; Rainier, J.D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2154-2157.

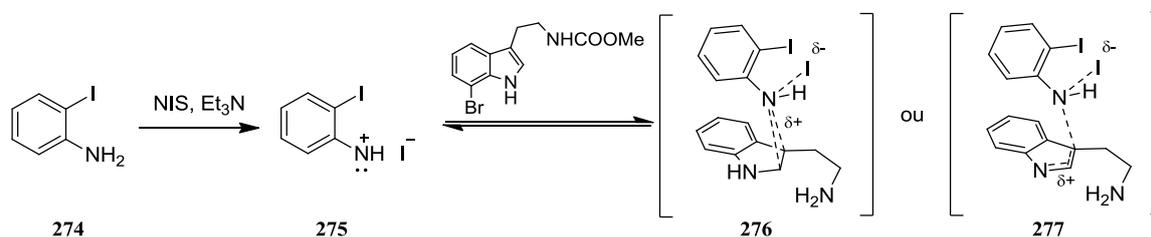
<sup>81</sup> Newhouse, T.; Baran, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10886-10887.

<sup>82</sup> Newhouse, T.; Lewis, C.A.; Baran, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6360-6361.

<sup>83</sup> Foo, K.; Newhouse, T.; Mori, I.; Takayama, H.; Baran, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2716-2719.



Lors de la première étape, le NIS permet d'activer l'ortho-iodoaniline **274** pour former l'arylnitrénium **275**. Ce dernier peut alors réagir avec la tryptamine **270** pour former l'intermédiaire **276** ou **277** qui subit alors l'attaque de l'atome d'azote de la chaîne latérale pour donner le composé tricyclique attendu (schéma 63).



En parallèle de ces réactions appliquées en synthèse totale, des travaux purement méthodologiques ont également abouti à la mise au point de transformations pour la difonctionnalisation d'indoles.

En 2010, Yoon a décrit une méthode d'oxyamination d'indole à l'aide de l'oxaziridine de Davis **278** et d'un catalyseur de cuivre(II).<sup>84</sup> La régiosélectivité observée semble suggérer davantage un mécanisme radicalaire qu'un mécanisme ionique (schéma 64). En effet, Dmitrienko avait obtenu la régiosélectivité inverse en effectuant la même réaction sans catalyseur de cuivre avec des indoles riches en électrons.<sup>85</sup>

<sup>84</sup> Benkovics, T.; Guzei, I.A.; Yoon, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9153-9157.

<sup>85</sup> Mithani, S.; Drew, D.M.; Rydberg, E.H.; Taylor, N.J.; Mooibroek, S.; Dmitrienko, G.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1159-1160.

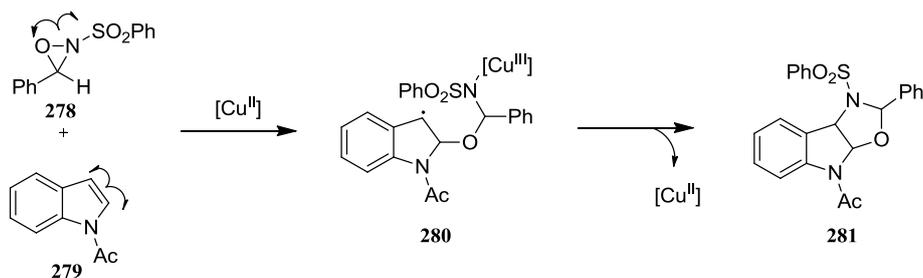


Schéma 64

De manière très intéressante, si la réaction est effectuée à partir de dérivés de tryptamine, le produit diaminé peut être formellement obtenu par un simple traitement en milieu basique du composé oxyaminé obtenu ci-dessus (schéma 65). En effet, l'hydroxyde de sodium permet le clivage du groupement acétyle pour former l'imine, puis de manière concomitante, l'élimination du benzaldéhyde conduit à la formation du composé **283** intermédiaire qui cyclise directement dans les conditions de la réaction.

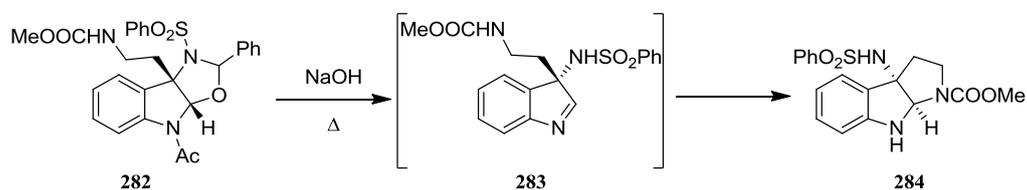


Schéma 65

Plus récemment, l'équipe de Xia a développé une méthodologie médiée par un réactif de l'iode hypervalent (III).<sup>86</sup> Néanmoins, cette méthodologie nécessite l'emploi d'un diacide aminé dérivé de tryptophane. L'emploi de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  couplé à une source d'halogène (comme le  $\text{CuBr}_2$ ) conduit à l'obtention du pyrrolo[2,3-b]indole halogéné en position C-3 de l'indole, ce qui permet l'incorporation ultérieure de nucléophiles oxygénés, entre autres, sur cette même position, comme l'a montré Rainier. Le mécanisme postulé est somme toute classique concernant la chimie de l'iode hypervalent; l'oxydant peut réagir avec le noyau indolique pour former l'iodonium **286** espèce électrophile qui subit l'attaque intramoléculaire de l'atome d'azote de la chaîne latérale. Après déaromatation pour expulser une molécule de  $\text{PhI}$ , le nucléophile (présent dans le milieu sous forme d'halogénure) permet la réaromatation de l'indoline difonctionnalisée pour libérer le composé attendu **289** (schéma 66).

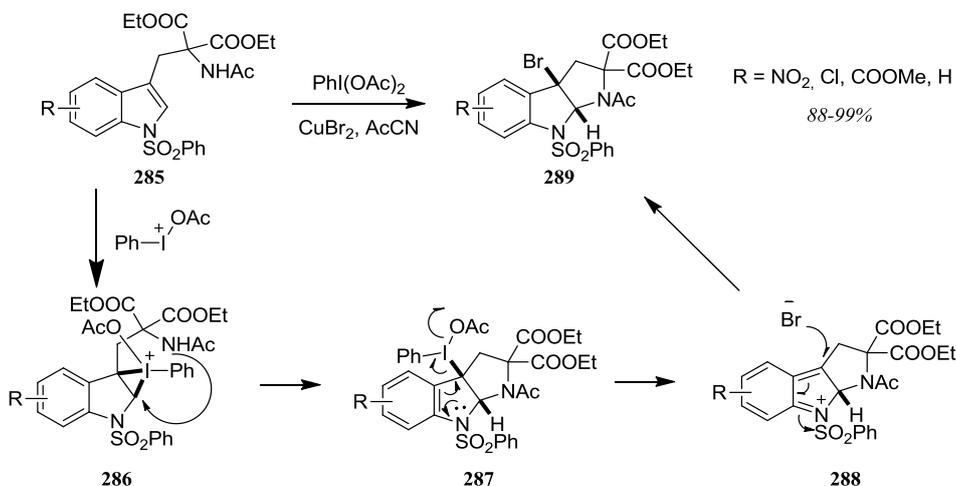
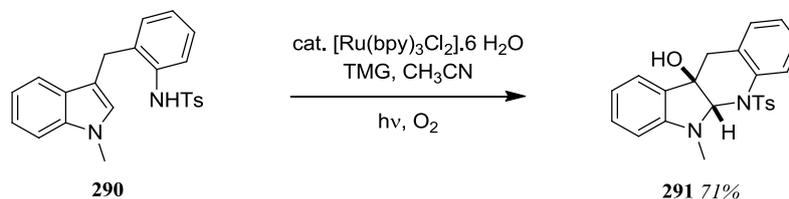


Schéma 66

<sup>86</sup> Tu, D.; Ma, L.; Tong, X.; Deng, X.; Xia, C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4830-4833.

La majorité des méthodologies présentées jusqu'alors implique des réactions intramoléculaires reposant sur l'emploi de dérivés de tryptamine ou de tryptophane. Très récemment, l'équipe de Xiao a développé une méthodologie basée sur une réaction photocatalytique en milieu aérobie pour difonctionnaliser de la même manière le noyau indolique<sup>87</sup> par une *N*-(tosyl)aniline en présence d'un catalyseur de ruthénium (schéma 67).



**Schéma 67**

Cet exemple très récent tend à prouver qu'il est possible d'envisager des méthodologies mettant en jeu d'autres composés que les dérivés de tryptophane et tryptamine.

Au regard de ces différents travaux, la difonctionnalisation intermoléculaire d'indole reste encore aujourd'hui une problématique délicate à résoudre pour le chimiste organicien.

<sup>87</sup> An, J.; Zou, Y.-Q.; Yang, Q.-Q.; Wang, Q.; Wiao, W.-J. *Adv. Synth. Cat.* **2013**, 355, 1483-1489.

## II. Oxyamination d'indole à l'aide de nitrène

### II. 1. Découverte d'une réaction inattendue

Les premiers travaux sur cette réaction ont été réalisés par les Dr. Stéphane Beaumont et Valerie Pons. Dans le contexte d'un programme de chimie médicinale, la synthèse du sulfonamide cyclique **292** avait été envisagée. Le schéma rétrosynthétique reposait sur une première réaction d'amination C-H du 3-éthylindole protégé **293** avec le sulfonamide bromé **294** (schéma 68).

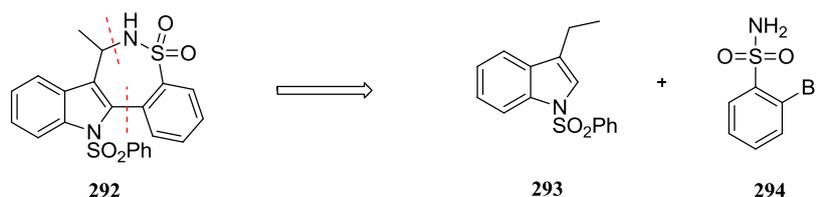


Schéma 68

Les conditions développées dans notre laboratoire pour les réactions énantiosélectives d'amination C-H<sup>37</sup> ont été testées. Celles-ci impliquent l'utilisation d'un catalyseur chiral: le  $\text{Rh}_2[(S)\text{-nta}]_4$ , le  $\text{PhI}(\text{OCOtBu})_2$  comme oxydant et un mélange tétrachloroéthane/méthanol comme solvant de la réaction à  $-35^\circ\text{C}$ . Cependant, le produit d'amination C-H n'a pas pu être isolé et seul le produit de départ est récupéré (schéma 69).

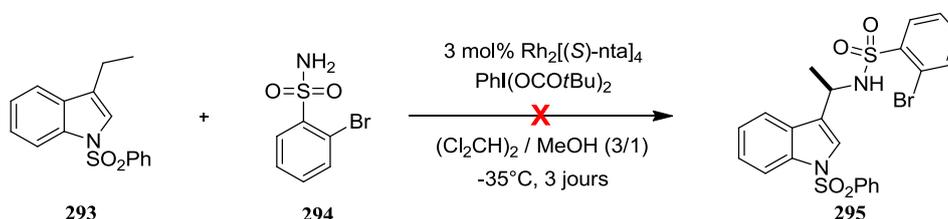


Schéma 69

De la même manière, l'utilisation d'un sulfonimidamide chiral comme source de nitrène n'a pas permis l'obtention du produit aminé.

Finalement, en reprenant les conditions décrites par Du Bois pour le transfert de nitrène intermoléculaire à partir de sulfamate, le composé **297** possédant une unité sulfamate mais aussi une fonction pivalate a été isolé à hauteur de 48% tandis que le produit attendu d'amination C-H n'est présent qu'en infimes quantités (schéma 70).

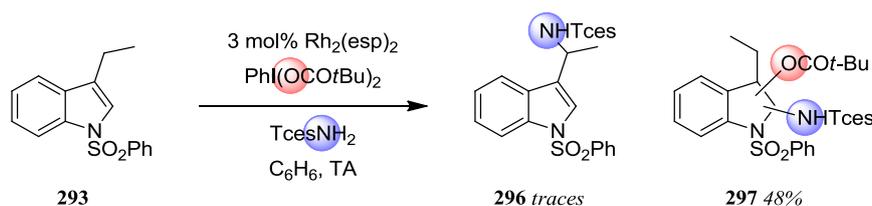


Schéma 70

Une analyse RMN approfondie ainsi qu'une étude de diffraction des rayons X du produit cristallin a permis de confirmer la structure de ce composé et la régiosélectivité totale de cette réaction (schéma 71).

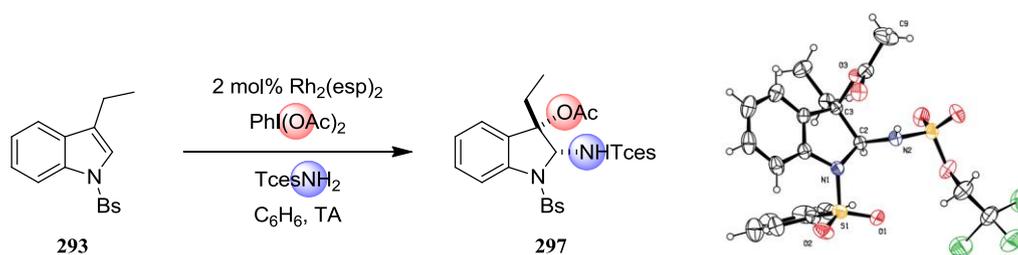


Schéma 71

Cette réaction intermoléculaire est apparue relativement inédite dans le domaine des nitrènes au regard des résultats précédemment décrits par d'autres groupes.

## II. 2. Oxyamination intramoléculaire d'indole

A l'époque, ce type de réaction n'était pas sans précédent dans le domaine des nitrènes. En effet, en introduisant un carbamate sur la position C-3 de l'indole, Padwa a démontré qu'il était possible de générer un nitrène en présence de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  ou  $\text{PhI}=\text{O}$  et  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ , puis de former le produit oxyaminé sur la double liaison de l'indole.<sup>88</sup> Concernant la régiosélectivité, le nucléophile oxygéné est introduit sur la position électrophile de l'indole, c'est-à-dire en C-2. De manière surprenante, la diastéréosélectivité est totale en faveur du produit *cis* (schéma 72).

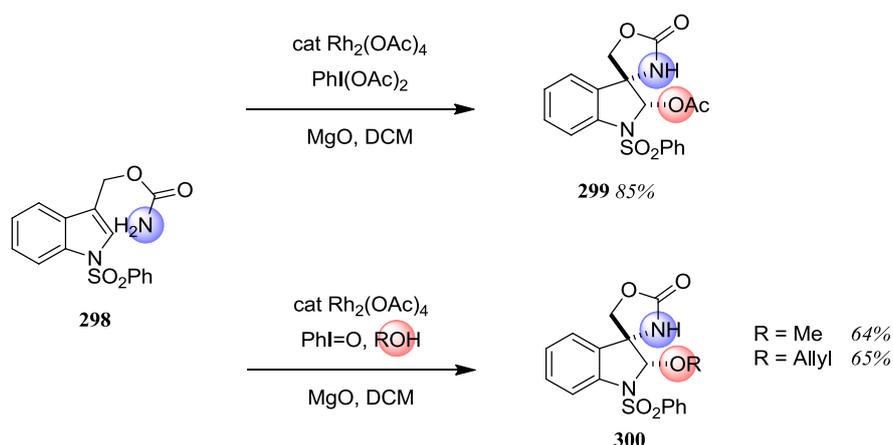


Schéma 72

Pour expliquer cette observation, Padwa *et al.* ont mené des expériences parallèles sur des carbamates cycloalcéniques. Elles ont confirmé que la formation de l'aziridine suivie de son ouverture selon un processus de type  $\text{S}_{\text{N}}2$  conduisait uniquement au produit *trans*. Ces résultats suggèrent donc, dans le

<sup>88</sup> (a) Padwa, A.; Stengel, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2137-2139. (b) Padwa, A.; Flick, A.C.; Leverett, C.A.; Stengel, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6377-6386.

cas de l'indole, l'implication d'un intermédiaire zwitterionique de type **306**. L'attaque du nucléophile s'opère ensuite du côté du carbamate. Cette sélectivité faciale s'expliquerait par une déprotonation concomitante lors de cette étape (schéma 73). Le mécanisme proposé par Padwa exclut donc la formation de l'aziridine car le produit *trans* n'est pas du tout observé.

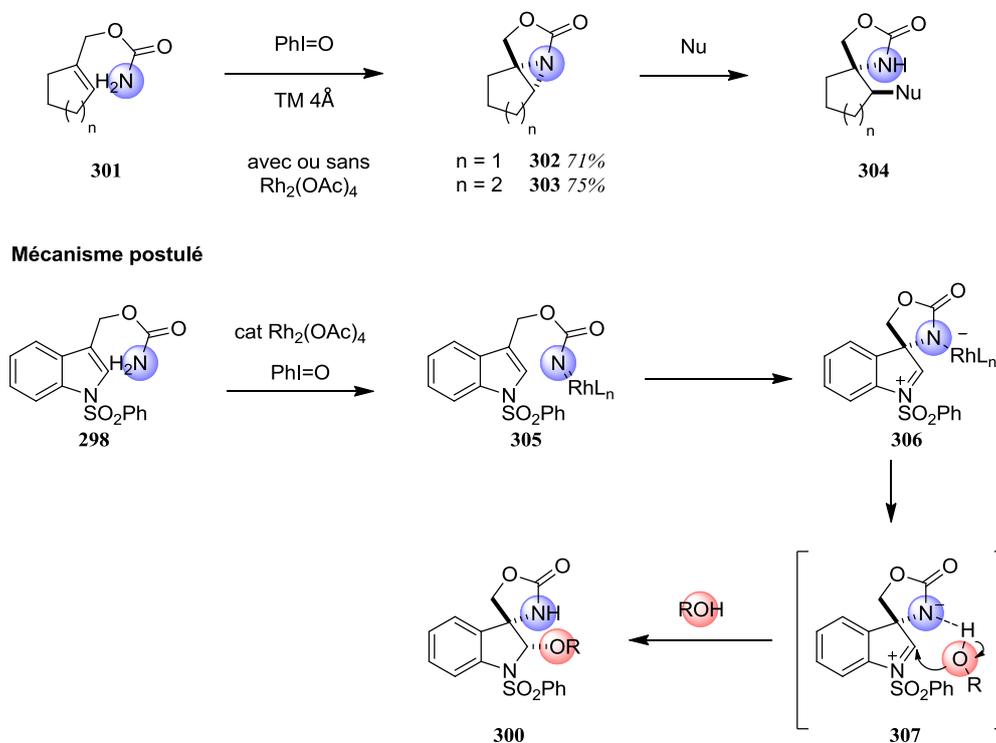


Schéma 73

Plus récemment, le groupe d'Iwabuchi a étudié cette réaction d'oxyamination d'indole intramoléculaire à partir de carbamates mais également de sulfamates (schéma 74).<sup>89</sup> Dans ce cas, avec des chaînes latérales plus longues par rapport aux travaux de Padwa, le produit C-H aminé est également observé en plus du produit spirocyclique attendu. De plus, si le substrat est substitué en C-2, le produit spirocyclique **311** issu de la réaction d'oxyamination suivie d'une élimination d'acide acétique est isolé avec un excellent rendement de 91%.

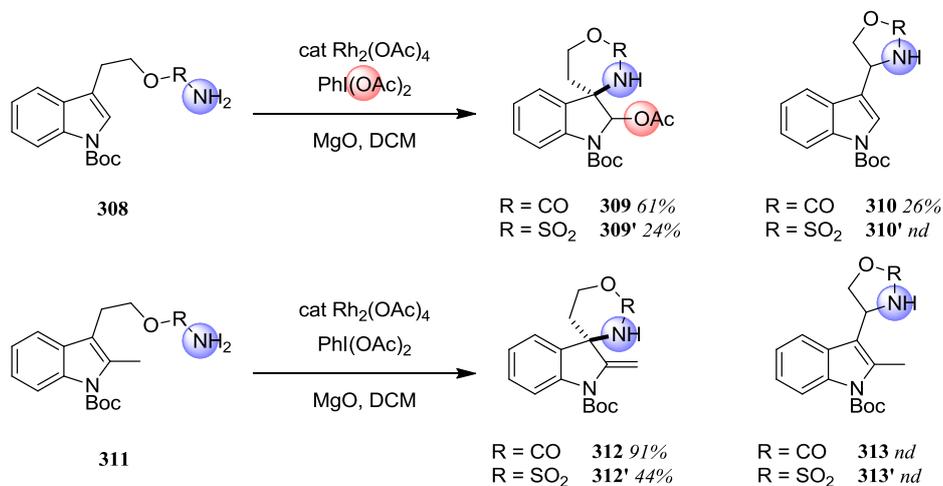


Schéma 74

<sup>89</sup> Sato, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Chem. Comm.* **2009**, 6264-6266.

De manière très intéressante, Iwabuchi a également développé une version asymétrique de cette réaction d'aza-spirocyclisation.<sup>90</sup> Pour ce faire, l'utilisation de complexes de rhodium(II) chiraux perhalogénés a permis d'accéder au squelette spirolactame des Chartellines **314** ainsi que du (+)-AG-041R **315** avec un excès énantiomérique de 96% (schéma 75). Les énantiosélectivités observées sont excellentes et suggère la possibilité de réaliser des réactions d'oxyamination de manière énantiosélective.

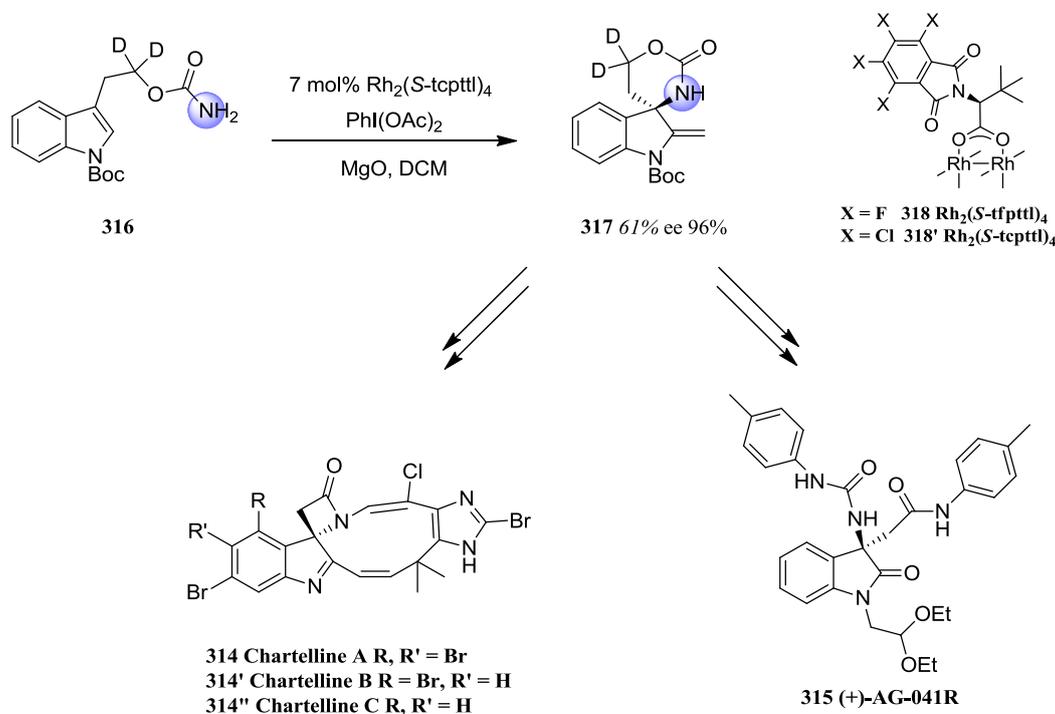


Schéma 75

Les glucals apparaissent également comme des substrats de choix pour la difonctionnalisation d'oléfines par les nitrènes. Récemment, les groupes de Rojas et de Liu se sont en effet intéressés à l'oxyamination intramoléculaire de glucals à l'aide de carbamates ou de sulfamates.<sup>91</sup> Rojas s'est intéressé aux carbamates allyliques. Le dérivé **319**, mis en réaction avec l'*i*-PrOH et le PhI=O conduit en présence de Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> au composé **320** *trans* (anomère β) avec un bon rendement (schéma 76). De son côté, Liu a synthétisé avec succès des 2-amino sucres avec une sélectivité faciale totale. Dans ces deux cas, l'accès au sucre α ou β est guidé par la position choisie pour l'installation initiale du sulfamate. En l'occurrence, avec une chaîne sulfamate introduite en position C4 ou C6, les amino-sucres sont obtenus avec une sélectivité totale, respectivement β ou α. Ces différentes réactions ont en commun un mécanisme impliquant une aziridine intermédiaire qui n'a toutefois jamais pu être caractérisée. Son ouverture par le nucléophile conduit de façon systématique au produit *trans*.

<sup>90</sup> Sato, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7522-7524.

<sup>91</sup> (a) Levites-Agababa, E.; Menhaji, E.; Perlson, L.N.; Rojas, C.M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 863-865. (b) Gupta, R.; Sogi, K.M.; Bernard, S.E.; Decatur, J.D.; Rojas, C.M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1527-1530. (c) Lorpitthaya, R.; Xie, Z.Z.; Kuo, J.L.; Liu, X.W. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1561-1570. (d) Lorpitthaya, R.; Xie, Z.Z.; Sophy, K.B.; Kuo, J.L.; Liu, X.W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 588-594.

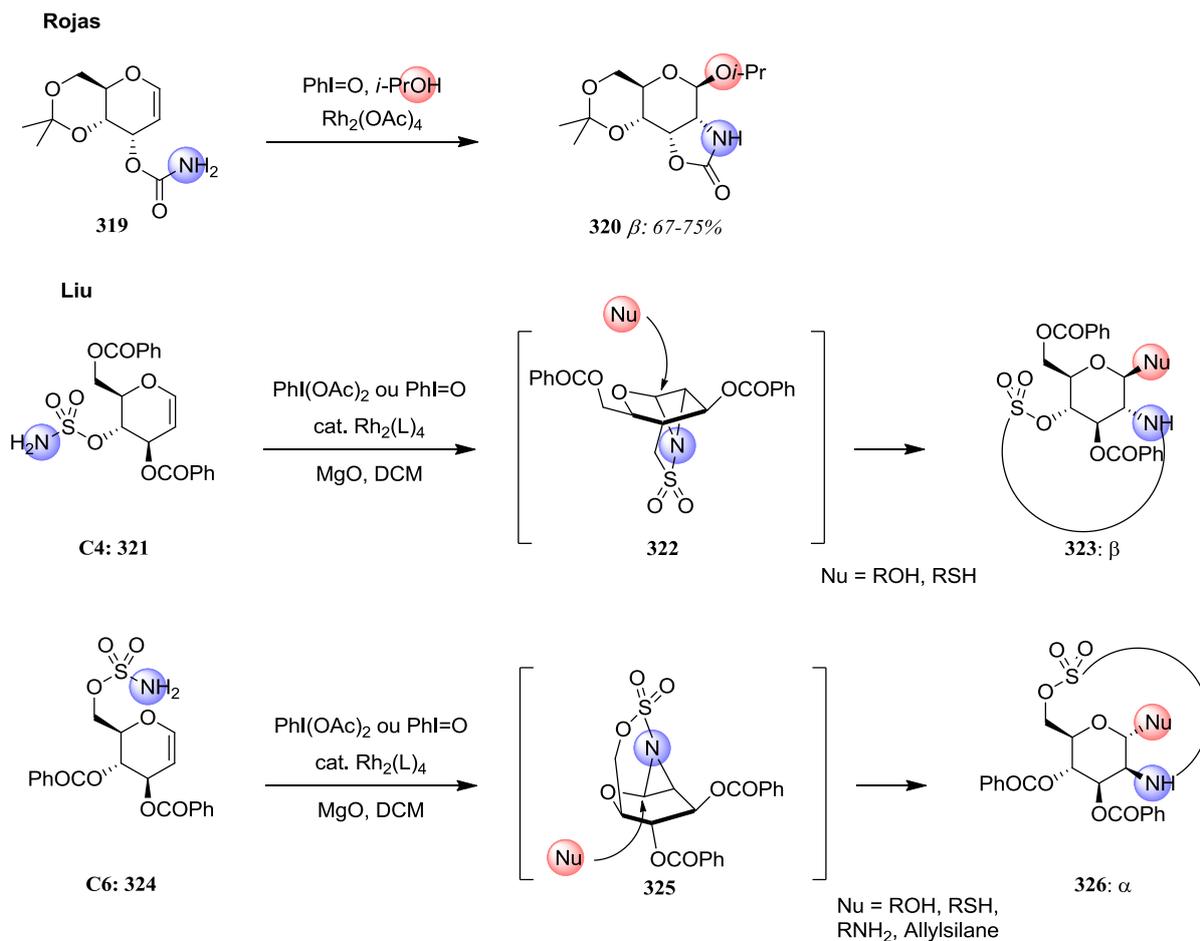


Schéma 76

Au regard de ces résultats concernant la fonctionnalisation d'indole et de glucals médiée par les nitrènes, la réaction décrite avec le 3-éthylindole est apparue intéressante. En effet, cette dernière permet la fonctionnalisation oxydante d'indole et la création de deux liaisons carbone-hétéroatome pour conduire à un motif clé présent dans certains produits naturels. Par ailleurs, ce processus formel d'aminohydroxylation intermoléculaire présente l'intérêt d'être totalement régiosélectif. Cette réaction a donc fait l'objet d'une étude approfondie pour déterminer les conditions optimales, le champ d'application et le mécanisme, mais aussi développer une version stéréosélective.

## II. 3. Oxyamination d'indoles

### II. 3. a. Travaux antérieurs

Antérieurement à mon arrivée au laboratoire, et après la découverte de cette réaction, il a tout d'abord été entrepris d'en optimiser les conditions.<sup>92</sup> Ainsi, la nature de la source azotée, du catalyseur, du solvant, du nucléophile et de l'oxydant a été étudiée en détail afin de déterminer leur influence dans le cas de l'indole. En effet, celui-ci conduit aussi à un produit d'oxyamination *cis* dans ces conditions, la seule différence étant l'inversion de la régiochimie d'introduction des substituants O et N par rapport au 3-éthylindole (schéma 77).

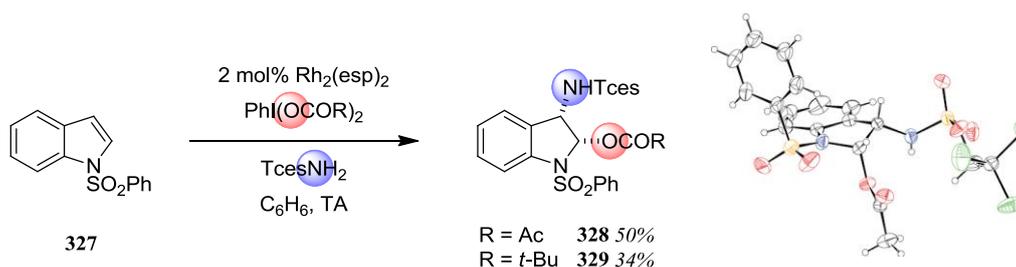


Schéma 77

Par ailleurs, en présence de méthanol, la réaction s'effectue également avec un très bon rendement. En revanche, si la régiosélectivité est conservée, la stéréosélectivité d'addition du nucléophile est inversée puisque le composé *trans* est isolé majoritairement comme le démontre la structure élucidée par diffraction des rayons X (schéma 78).

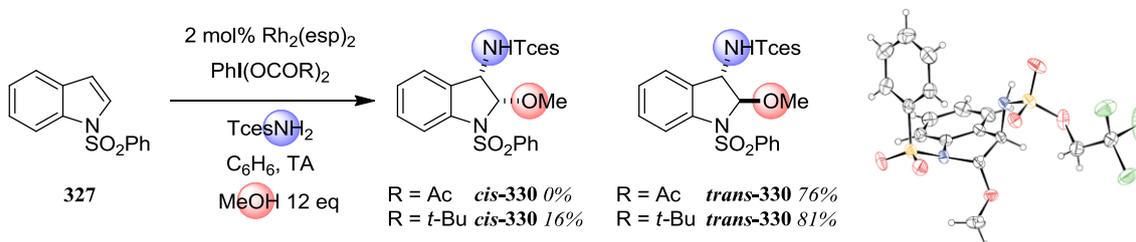


Schéma 78

Les premiers travaux d'optimisation ont d'abord porté sur la stœchiométrie des réactifs. Il a ainsi été constaté que le rendement était meilleur avec 2 équivalents d'oxydant (ajouté en une portion), 1,5 équivalent de TcesNH<sub>2</sub> et 12 équivalents de nucléophile dans le benzène (C = 0,3 M) à température ambiante.

<sup>92</sup> Beaumont, S.; Pons, V.; Retailleau, P.; Dodd, R.H.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1634-1637.

Ensuite, l'influence des différents réactifs a été étudiée et on peut tirer de ce travail les constats suivants (schéma 79) :

- La présence de l'oxydant et du catalyseur de rhodium est nécessaire à la faisabilité de cette réaction avec le  $Rh_2(esp)_2$  comme catalyseur le plus efficace. Les complexes de cuivre ne sont pas capables de catalyser cette réaction.
- Le benzène reste le solvant de choix pour cette réaction même si le toluène réputé moins toxique permet également l'obtention du produit désiré avec un bon rendement.
- L'emploi d'un sulfamate en tant que précurseur de nitrène conduit aux meilleurs rendements.
- Le groupement protecteur de l'indole doit être électroattracteur. Le benzènesulfonyl reste préférable à un groupement Boc ou un acétate.

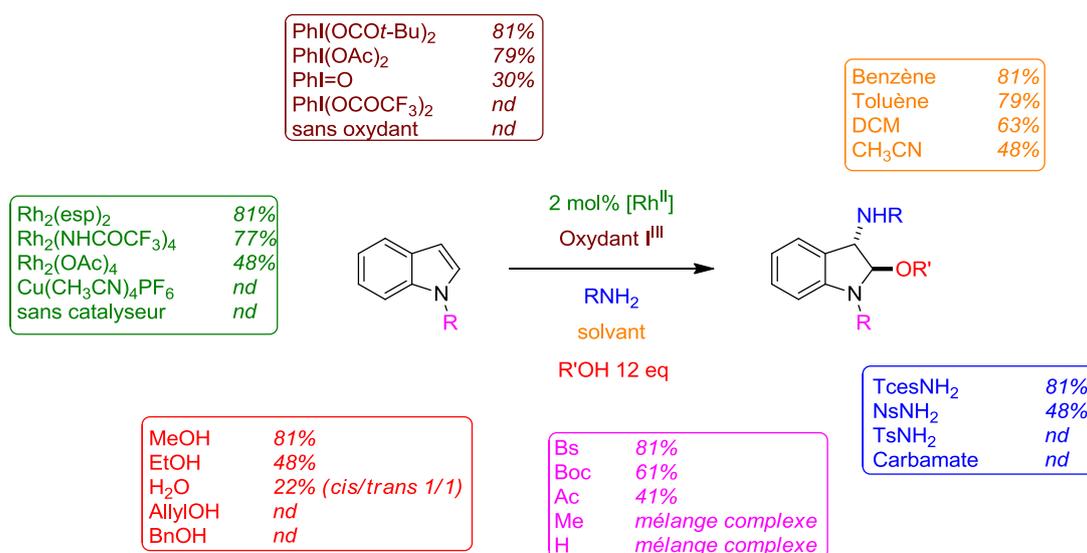


Schéma 79

En parallèle, différents acides carboxyliques ont été envisagés en tant que nucléophiles. Néanmoins, l'acide acétique reste le nucléophile de choix et le produit désiré est obtenu avec un rendement de 76% dans ce cas, en faveur du produit *cis* (schéma 80).

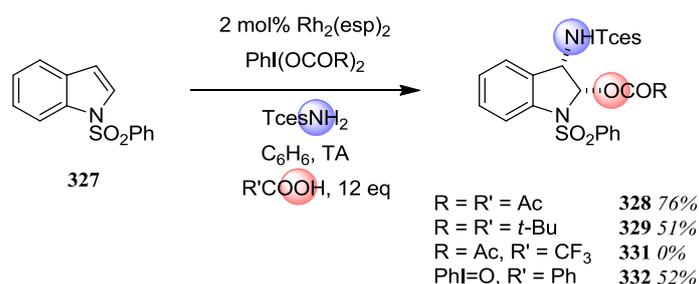


Schéma 80

### Champ d'application

Une fois les conditions optimisées, le champ d'application de cette réaction a été étudié. Dans un premier temps, la substitution sur les positions 5 et 2 de l'indole a pu être modulée avec succès pour cette réaction. Ensuite, de manière très intéressante, si le nucléophile est associé directement à la chaîne latérale de l'indole, la réaction s'opère de manière intramoléculaire exclusivement. Ainsi, si nous préparons des dérivés d'indole substitués en position C3 par un acide carboxylique et une

fonction hydroxyle, les produits tricycliques **336** et **337** peuvent être obtenus avec une régiosélectivité totale (schéma 81). La stéréosélectivité est guidée par la formation d'un système bicyclique 5,5 qui impose une jonction de cycle *cis*. En conséquence, les substituants oxygéné et aminé sont en *trans* l'un de l'autre comme le montre la structure élucidée par diffraction de rayons X.

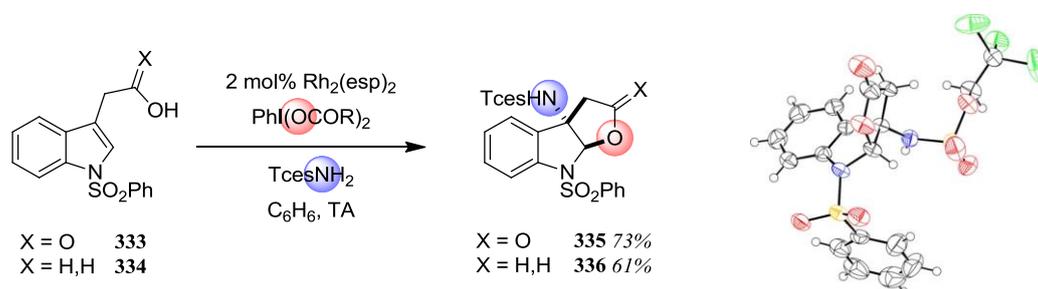


Schéma 81

Il a également été étudié le comportement de différents composés homologues de ces substrats. Malheureusement, dans ces cas, un mélange de régioisomères a été obtenu et ce indépendamment des conditions de la réaction (schéma 82).

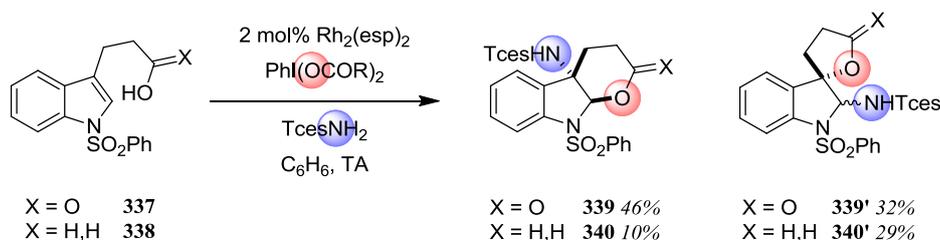


Schéma 82

Cette réaction avait donc largement été étudiée au laboratoire et à l'occasion du début de ma thèse, l'objectif a été de poursuivre l'étude du champ d'application de cette réaction avant d'envisager une version asymétrique, puis de tenter d'élucider son mécanisme.

## II. 3. a. Travaux personnels

### II. 3. a. 1. Champ d'application

Différents dérivés indoliques ont été tout d'abord protégés par un groupement benzènesulfonyle qui donne généralement les meilleurs résultats pour cette méthodologie. Les différents produits protégés sont obtenus avec des rendements moyens mais néanmoins suffisants pour envisager d'appliquer nos conditions (schéma 83). Cependant, dans tous les cas, nous n'avons pas pu isoler les produits attendus après application des conditions d'oxyamination. Ainsi, le 7-bromoindole, dans les conditions de l'oxyamination, se dégrade assez rapidement. Il en est de même pour le 3-méthylindole pour lequel on peut toutefois observer le produit d'oxyamination dans le brut réactionnel. Mais ce dernier se dégrade lors de sa purification sur colonne de silice. Les composés substitués en position 2 de l'indole conduisent à la formation de mélanges complexes sans qu'il ne soit possible d'isoler ou de mettre en évidence la formation du produit attendu.

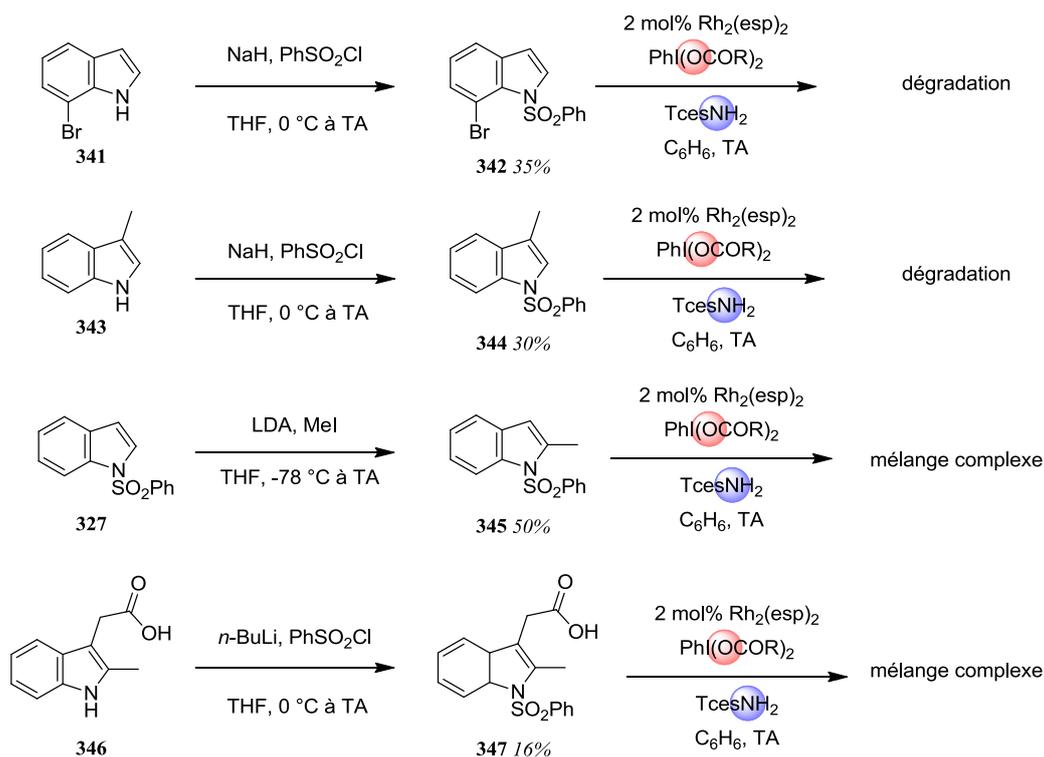
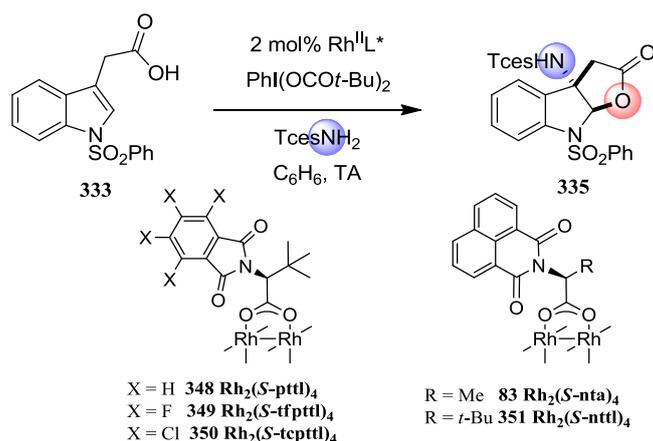


Schéma 83

## II. 3. a. 2. Oxyamination asymétrique: premiers tests

Nous nous sommes inspirés des travaux d'Iwabuchi<sup>88</sup> dans le but de développer une version énantiosélective de la réaction d'oxyamination d'indoles. Différents complexes de rhodium(II) chiraux disponibles au laboratoire ou commerciaux ont été testés, dans un premier temps, dans la réaction intramoléculaire à partir de l'acide **333** (tableau 1).



Entrée	Catalyseur	Rendement	ee
1	$Rh_2(S-nta)_4$	34%	0%
2	$Rh_2(S-nttl)_4$	44%	0%
3	$Rh_2(S-pttl)_4$	51%	40%
4	$Rh_2(S-tfpttl)_4$	25%	0%
5	$Rh_2(S-tcpttl)_4$	8%	40%

Tableau 1

Les différents catalyseurs chiraux étudiés portent des ligands de type acide aminé protégé sur la fonction amine. Dans le cas de groupement protecteur de type naphthoyle, le produit désiré est obtenu avec des rendements moyens mais aucune énantiosélectivité n'est observée (entrées 1 et 2). Dans le cas de groupement protecteur de type phtaloyle perhalogéné, les résultats ne sont pas très convaincants non plus. En effet, dans le cas du ligand fluoré, le rendement est moyen et l'énantiosélectivité nulle (entrée 4). Dans le cas du ligand chloré, cette fois-ci, l'énantiosélectivité n'est pas nulle mais le rendement est extrêmement faible (entrée 5). Finalement, le  $\text{Rh}_2(\text{S-pttl})_4$  **348** donne les meilleurs résultats de cette étude avec un rendement dépassant les 50% et un ee de 40% (entrée 3).

Ce dernier exemple permet de démontrer qu'il est possible d'élaborer une version énantiosélective de cette réaction en utilisant un catalyseur chiral. Néanmoins, un problème récurrent avec les catalyseurs dinucléaires de rhodium(II) réside dans leur capacité à subir des réactions d'échange de ligand. Dans notre cas, cela est d'autant plus problématique que les ions carboxylates portés par l'oxydant ainsi que le substrat peuvent servir de ligand au catalyseur de rhodium. Nous avons donc étudié l'évolution du complexe  $\text{Rh}_2(\text{S-pttl})_4$  en présence du substrat seul (schéma 84) par RMN.

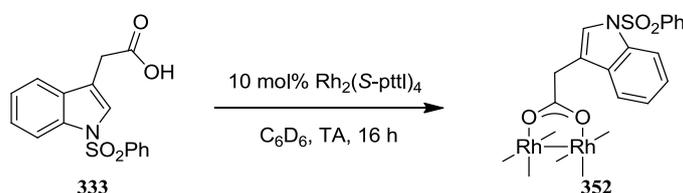


Schéma 84

Il a été difficile de démontrer la formation du composé **352** par ce biais. Finalement, en injectant le brut réactionnel en CL-SMHR, la présence de ce dernier a pu être démontrée. Cela suggère donc qu'un échange de ligand s'opère entre le substrat et le catalyseur lors de la réaction, ce qui peut constituer une première explication aux faibles énantiosélectivités observées.

De plus, le problème peut toujours se poser en présence d'oxydant portant des ligands de type carboxylate, ce qui complique également la tâche. En effet, Du Bois a démontré en 2009 qu'un échange de ligand avait lieu entre le  $\text{PhI}(\text{OCOt-Bu})_2$  et le  $\text{Rh}_2(\text{OCOn-Pr})_4$ .<sup>93</sup> Un suivi RMN montre clairement que cet échange a lieu au bout de seulement quelques minutes de réaction (schéma 85).

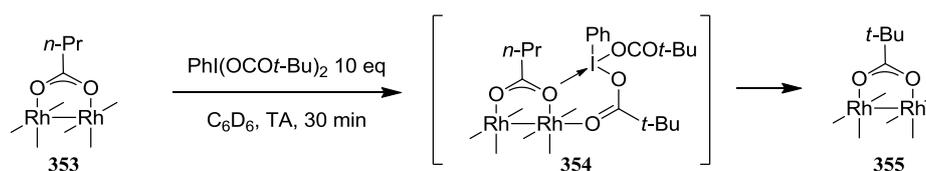


Schéma 85

Ces différents constats nous ont amenés à prendre du recul et à mettre de côté cette problématique.

### II. 3. a. 3. Etudes mécanistiques

Pour postuler un mécanisme, il est nécessaire de prendre en compte deux informations capitales concernant cette réaction: la régiosélectivité et la stéréosélectivité. Comme nous l'avons

<sup>93</sup> Zalatan, D.N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7558-7559.

précédemment commenté, concernant le premier point, celle-ci dépend de la substitution du noyau indolique. Avec les dérivés d'indole substitués en C-3, la chaîne sulfamate est introduite en C-2 tandis qu'avec les dérivés d'indoles non substitués, la chaîne sulfamate est introduite en C-3. Concernant la stéréosélectivité, il a été démontré que cette dernière dépendait du nucléophile utilisé mais également du catalyseur. En effet, un nucléophile de type acide carboxylique conduit majoritairement au produit *cis* au contraire du méthanol, qui donne majoritairement le produit *trans*. De même, en présence uniquement d'acide carboxylique et du  $Rh_2(esp)_2$  comme catalyseur, le produit *cis* est majoritaire tandis qu'avec le  $Rh_2(NHCOCF_3)_4$ , le produit *trans* devient majoritaire (schéma 86).

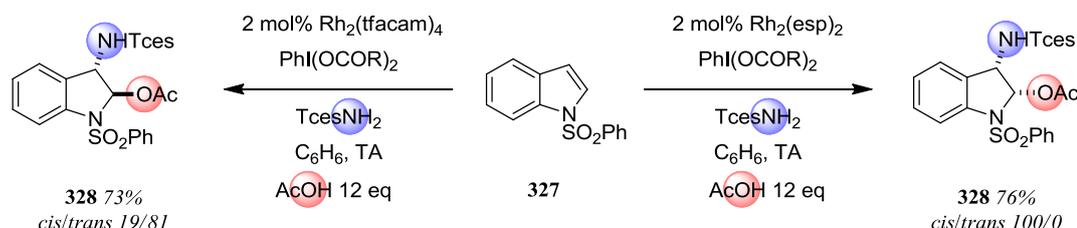


Schéma 86

En comparant nos résultats à ceux de Padwa, il semble intéressant de noter que son mécanisme n'est pas en accord avec nos résultats puisque le méthanol conduit à la formation du produit *trans*. Le fait de ne pas observer le produit *trans* avait permis à l'époque à Padwa d'affirmer que l'aziridine ne se formait pas (*cf* schéma 73).

Sur la base de cette proposition, une hypothèse serait que la formation du produit *trans* pourrait être le résultat d'une épimérisation dans les conditions de la réaction *via* l'iminium intermédiaire **357** (schéma 87). En collaboration avec le Dr Valérie Pons, nous avons démontré qu'aucun des composés obtenus ne s'épimérisait dans les conditions de la réaction. De manière intéressante, le composé *cis* minoritaire dans le cas du méthanol comme nucléophile est totalement stable dans les conditions de la réaction. Cette observation semble donc davantage aller dans le sens d'une possible formation de l'aziridine.

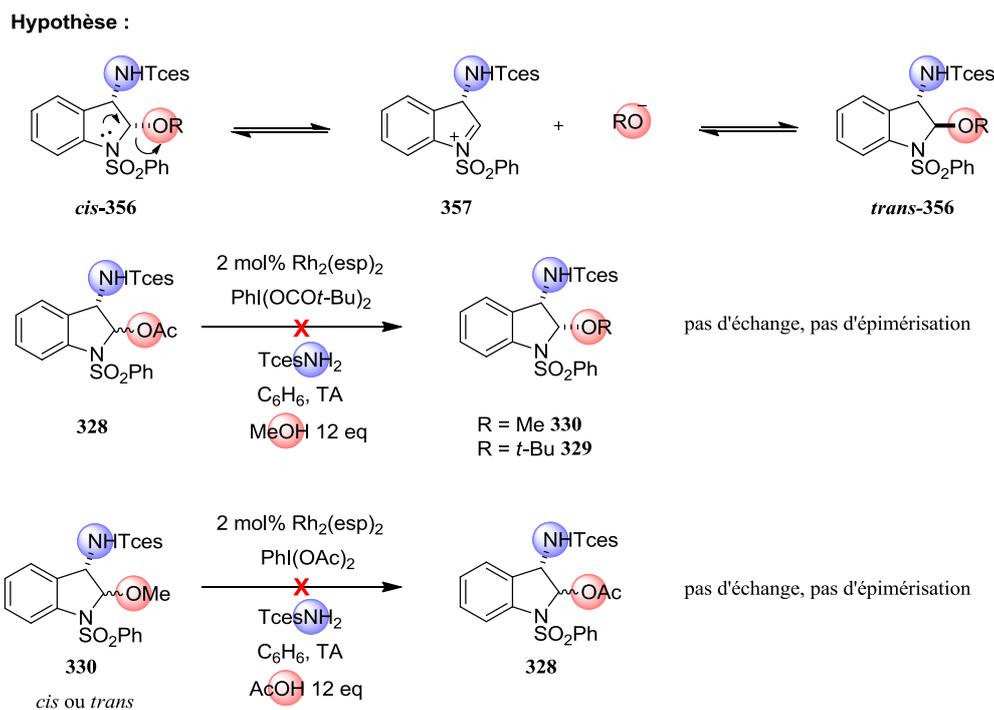
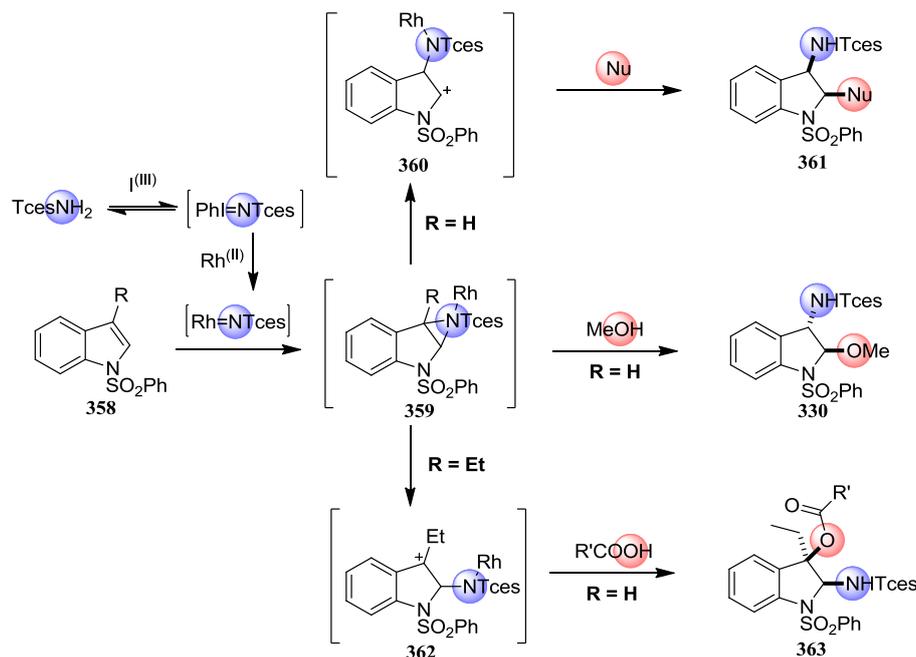


Schéma 87

Sur la base des différentes observations, il a été proposé le mécanisme suivant afin de rationaliser l'ensemble des résultats (schéma 88).



En premier lieu, il semble acquis que le métallanitrène est généré *in situ* par réaction entre l'iminoiodane dérivé du TcesNH<sub>2</sub> et le catalyseur de rhodium(II). Comme mentionné précédemment, le métallanitrène peut ensuite s'additionner sur la double liaison C=C de l'indole pour former l'aziridine **359**. En fonction de la nature du catalyseur, du nucléophile et de la substitution de l'indole, la suite du mécanisme différerait.

Dans le cas du méthanol, ce dernier pourrait piéger directement l'aziridine pour former le produit *trans* selon un processus de type S<sub>N</sub>2. Le même processus permet également de justifier la stéréosélectivité observée lors des réactions intramoléculaires.

Dans le cas où le nucléophile est un acide carboxylique, nous supposons que celui-ci étant peut-être moins réactif, l'aziridine évoluerait vers la formation d'un carbocation dont la nature dépend de la substitution de l'indole. En effet, dans le cas où R = H, la formation de l'iminium **360** serait favorisée car il peut y avoir une stabilisation du carbocation par effet mésomère électrodonneur. Dans le cas où R = Et, l'ouverture de l'aziridine fournirait préférentiellement le carbocation tertiaire benzylique **362** probablement plus stable. Enfin, l'attaque du nucléophile s'opérerait selon un processus de type S<sub>N</sub>1 cette fois-ci. Statistiquement, un mélange 50/50 de produit *cis* et *trans* devrait donc être isolé dans ce cas. Cependant, nous pouvons supposer que des effets conformationnels ainsi qu'une possible assistance par l'atome d'azote de la chaîne sulfamate peuvent favoriser la formation du produit *cis* comme constaté expérimentalement.

Il a également été constaté que le complexe de rhodium avait également une influence sur le ratio *cis/trans*. En effet, dans l'aziridine intermédiaire **359**, nous pouvons supposer que le catalyseur reste coordonné à l'atome d'azote de l'aziridine, ce qui pourrait moduler la vitesse d'ouverture de l'aziridine. Ainsi, le Rh<sub>2</sub>(NHCOCF<sub>3</sub>)<sub>4</sub> est réputé moins électrophile que le Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>; par conséquent, l'aziridine évoluerait moins rapidement vers un carbocation, ce qui favoriserait son ouverture par un processus de type S<sub>N</sub>2 et donc, la formation du produit *trans* même dans le cas de l'acide carboxylique (schéma 89).

Nous avons donc naturellement envisagé de mettre en évidence la formation de l'aziridine intermédiaire par RMN. Afin de faciliter cette étude, il était nécessaire de s'affranchir de la présence de nucléophile dans le milieu réactionnel. C'est pourquoi nous nous sommes tournés vers l'utilisation d'un iminoiodane préformé qui permet d'éviter la libération de l'acide carboxylique dans le milieu lors de sa génération *in situ*. Le  $\text{PhI}=\text{NTces}$  peut être préparé selon les conditions classiques connues (schéma 89).<sup>94</sup> Ce composé instable peut être stocké au congélateur trois semaines maximum sous atmosphère inerte. Nous avons vérifié que le  $\text{PhI}=\text{NTces}$  est compatible avec les conditions de la réaction pour donner le produit attendu. La réaction a été réalisée en présence de nucléophile comme l'acide acétique et ce test s'est avéré concluant puisque le produit d'oxyamination a également été isolé dans ce cas.

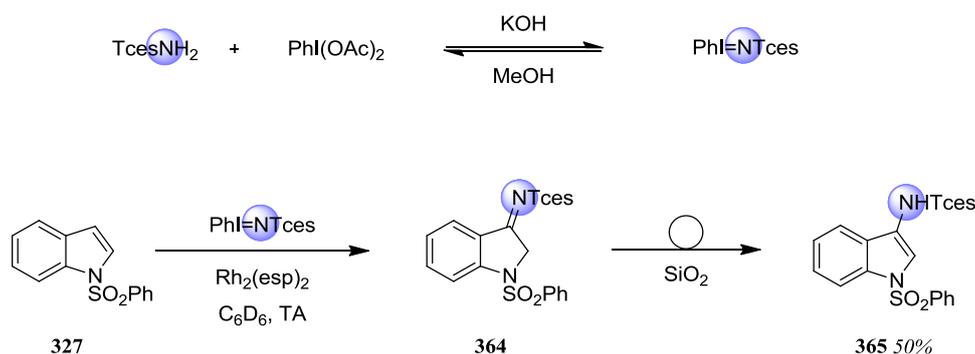


Schéma 89

En effectuant la réaction dans le benzène deutéré, la réaction peut être suivie par RMN. Cependant, de manière surprenante, il est observé un produit qui s'apparente à l'imine **364** qui n'est pas isolable (2 singulets intégrant pour 2H chacun à 4,58 et 4,77 ppm). En effet, elle se réaromatise après passage sur gel de silice pour former le produit C-3 aminé **365** avec un rendement de 50%.

Ainsi, l'aziridine n'est pas isolée ou observée dans ces conditions. L'imine n'est toutefois pas incompatible avec sa possible formation. En effet, en 2002, Nakayama a démontré que certaines aziridines portant un groupement électroattracteur sur l'atome d'azote peuvent subir un réarrangement de type aza-pinacolique pour former l'imine correspondante (schéma 90).<sup>95</sup>

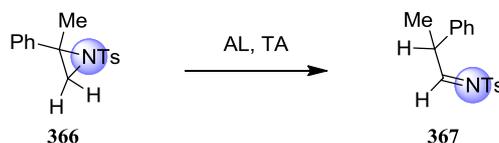


Schéma 90

Dans notre cas, l'aziridine est peut-être trop labile et subirait donc ce type de réarrangement également. D'une manière générale, les aziridines d'indole ne sont quasiment pas décrites dans la littérature si l'on excepte les travaux de Kumar décrivant la synthèse d'une *N*-aminoaziridine indolique.<sup>96</sup>

<sup>94</sup> Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3610-3619.

<sup>95</sup> Sugihara, Y.; Iimura, S.; Nakayama, J. *Chem. Commun.* **2002**, 134-135.

<sup>96</sup> Kumar, P.R. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1257-1262.

Pour essayer démontrer la formation de l'imine, nous avons entrepris d'ajouter un nucléophile de type hydrure ou organomagnésien afin de la piéger *in situ* et former une indoline disubstituée en C-3.<sup>57</sup> Malheureusement, dans ce cas, le produit formé se dégrade très rapidement et aucun composé n'a pu être isolé.

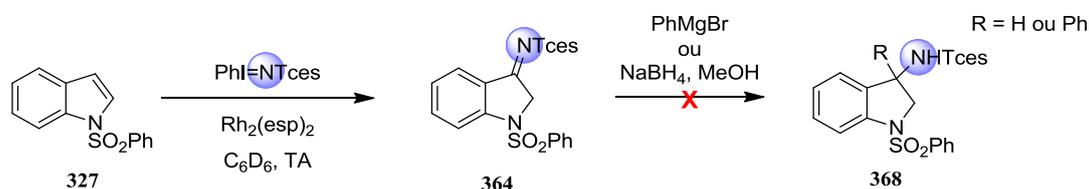
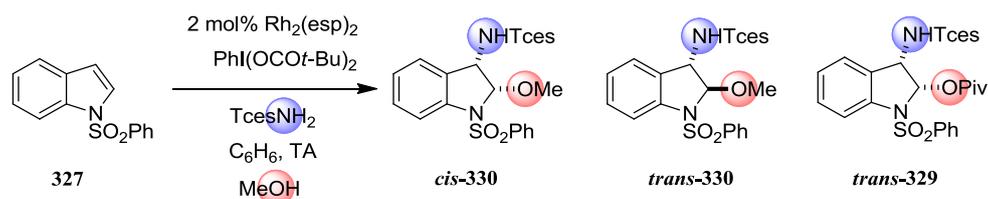


Schéma 91

En conclusion, le passage par l'aziridine n'a pas pu être démontré jusqu'alors malgré d'autres expériences RMN conduites à basse température.

### Compétition de nucléophile: alcool vs acide carboxylique

Afin d'obtenir quelques indices supplémentaires concernant le mécanisme de cette réaction, il a été envisagé de réaliser des réactions impliquant la présence simultanée des deux types de nucléophiles (alcool et acide). Pour cela, le nombre d'équivalent de méthanol, qui avait initialement été optimisé à 12, a été modifié (tableau 2).



Entrée	MeOH	Produit <i>cis</i>	Produit <i>trans</i>	Produit OPiv	Ratio <i>cis/trans</i>
1	12 éq	16%	81%	nd	16/84
2	10 éq	23%	55%	13%	30/70
3	5 éq	22%	40%	16%	35/65
4	2 éq	16%	17%	35%	48/52
5	1 éq	10%	8%	32%	55/45

Tableau 2

De manière très intéressante, dès que l'on descend en-dessous de 12 équivalents, le produit issu de l'attaque par les ions pivalate est observé avec des rendements isolés de plus en plus importants au fur et à mesure que la quantité de méthanol diminue.

De plus, si le nombre d'équivalent en méthanol diminue, le rapport *cis/trans* pour le produit issu de l'attaque du méthanol s'équilibre. Ceci peut se justifier par des considérations cinétiques. En effet, si on considère que l'aziridine se forme dans ces conditions, moins le nucléophile sera en excès, moins il pourra réagir et plus l'aziridine pourra s'ouvrir pour former l'intermédiaire cationique conduisant au produit *cis*. Cette étude tend donc à prouver qu'il n'y a pas de sélectivité vis-à-vis d'un nucléophile lorsque ceux-ci sont présents en proportion quasi équivalente.

### Tentatives de cycloaddition [3+2] pour mettre en évidence un éventuel dipôle

Le mécanisme postulé fait intervenir un intermédiaire zwitterionique. Ce dernier pourrait également jouer le rôle de dipôle-1,3 lors de réactions de cycloaddition [3+2]. C'est pourquoi nous avons entrepris d'effectuer la réaction en présence de dipolarophiles riche ou pauvre en électrons comme le méthylène cyclohexane ou l'anhydride maléique (schéma 92).

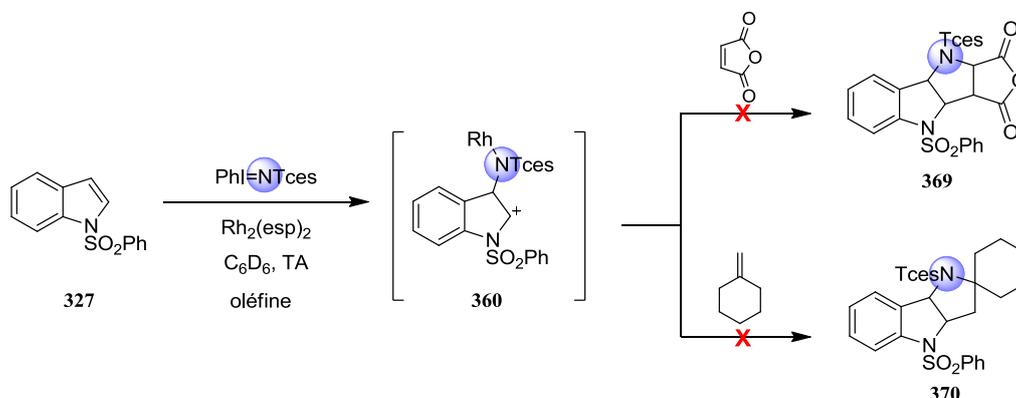


Schéma 92

Malheureusement, dans les deux cas, aucun produit espéré n'a pu être isolé. Dans le cas du méthylène cyclohexane, la présence d'une oléfine peut poser problème car celle-ci est également susceptible de réagir avec le métallanitrene; ce qui conduirait à la formation d'un mélange complexe.

Malgré ces différentes expériences, il semble difficile de prouver le mécanisme postulé. Des calculs théoriques pourraient être envisagés. Néanmoins, dans le contexte des transferts de nitrène catalysés par des complexes de rhodium, les calculs devraient nécessiter un temps significatif.

### III. Diamination intramoléculaire d'indole à l'aide de nitrène

De manière très intéressante, lors de l'étude du champ d'application de la réaction d'oxyamination, le Dr Valérie Pons a pu mettre en évidence une réaction de diamination à partir de dérivés de la tryptamine. Le choix du groupement protecteur de la fonction amine s'est avéré déterminant pour la faisabilité de cette réaction. Ainsi, il a été démontré que des amides ou des amines primaires n'étaient pas compatibles avec la formation du métallanitrene. En revanche, l'utilisation de carbamates s'est révélée concluante. Le substrat **372** peut-être synthétisé en deux étapes à partir de l'acide carboxylique **337** avec un rendement de 83% (schéma 93).

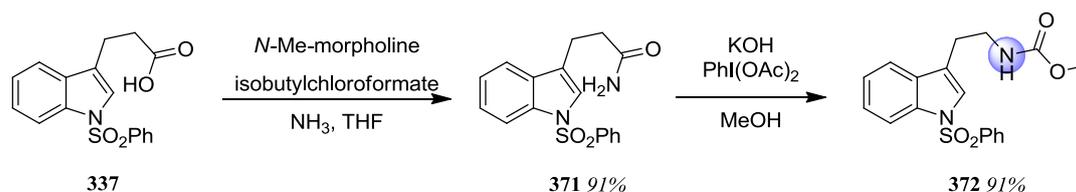


Schéma 93

Le composé **372** est alors engagé dans les conditions optimisées de la réaction d'oxyamidation et le produit diaminé a pu être isolé avec un bon rendement de 61% (schéma 94). Comme précédemment lors des réactions intramoléculaires d'oxyamination, la configuration relative du motif diaminé est *trans*.

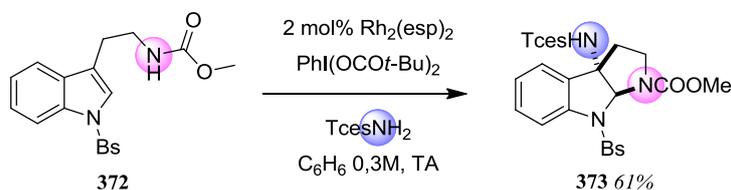
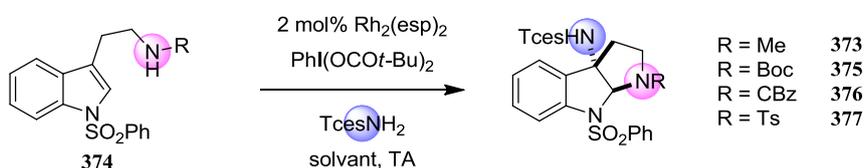


Schéma 94

L'objectif suivant de ma thèse a donc été dans un premier temps d'optimiser les conditions de cette réaction, puis d'étudier le champ d'application et enfin d'aborder la synthèse totale de la pestalazine B qui possède ce motif diaminé.

### III. 1. Optimisation des conditions (en collaboration avec le Dr Amanda Jarvis)

Même si un premier travail de criblage des paramètres de la réaction avait été réalisé lors des travaux sur l'oxyamination, une rapide optimisation a été envisagée avant d'étendre le champ d'application à d'autres substrats. Pour ce faire, nous avons entrepris de faire varier la concentration, le solvant et le groupement protecteur de la chaîne latérale (tableau 3).



Entrée	Solvant	Concentration	R =	Rendement
1	Benzène	0.3 mol.L <sup>-1</sup>	COOMe	61%
2	AcOi-Pr	0.3 mol.L <sup>-1</sup>	COOMe	70%
3	Benzène	0.1 mol.L <sup>-1</sup>	COOMe	80%
4	AcOi-Pr	0.1 mol.L <sup>-1</sup>	COOMe	82%
5	AcOi-Pr	0.05 mol.L <sup>-1</sup>	COOMe	82%
6	AcOi-Pr	0.1 mol.L <sup>-1</sup>	Boc	80%
7	AcOi-Pr	0.1 mol.L <sup>-1</sup>	CBz	79%
8	AcOi-Pr	0.1 mol.L <sup>-1</sup>	Ts	59%*

\*Mélange d'isomères

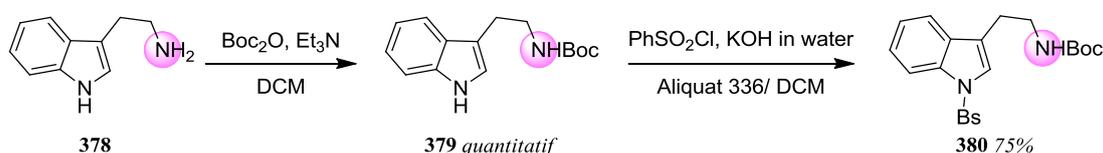
Tableau 3

Comme l'avait constaté Du Bois et Murry, l'acétate d'isopropyle (AcOi-Pr) apparaît comme un solvant de choix lors des transferts de nitrène.<sup>97</sup> Expérimentalement, un meilleur résultat est observé

<sup>97</sup> (a) Chan, J.; Baucom, K.D.; Murry, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14106-14107. (b) Kurokawa, T.; Kim, M.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777-2779.

avec ce solvant moins toxique que le benzène; le rendement passe de 61% à 70% (entrée 2). Une diminution de la concentration a également un effet bénéfique sur le rendement (entrée 3). En effet, il n'est pas rare que les réactions intramoléculaires soient favorisées à des concentrations basses pour des raisons cinétiques. En cumulant ces deux effets, le rendement passe à 82% ce qui constitue le meilleur résultat pour cette réaction (entrée 4). En effet, si la concentration est à nouveau diminuée ou si le groupement protecteur est modifié, le rendement n'évolue plus (entrées 5, 6, 7 et 8). Enfin, la réaction tolère également la présence d'un groupement tosylé mais cette fois-ci, un mélange d'isomères difficiles à séparer et à analyser clairement est obtenu avec un rendement plus faible.

Il est à noter que la synthèse des dérivés de la tryptamine ne s'est pas avérée triviale. L'obtention du composé **380** a pu être possible uniquement en tirant profit de la catalyse par transfert de phase (schéma 95). En effet, d'autres conditions conduisent à la formation d'un mélange de produits multiprotégés délicats à séparer. Finalement, les autres produits protégés ont été obtenus à partir du composé **380** (R = CBz **381**; R = Ts **382**).

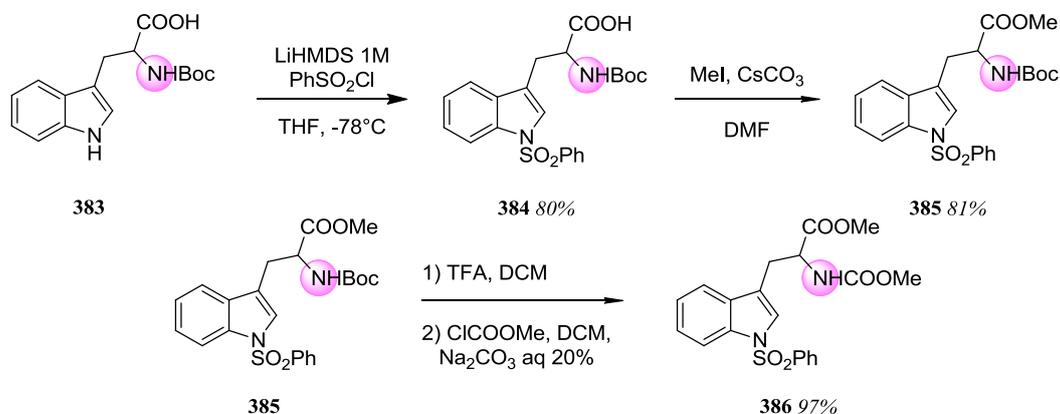


Une fois ces conditions optimisées en main, l'application à d'autres substrats azotés a été envisagée.

## III. 2. Extension du champ d'application

### Application aux dérivés de tryptophane

En premier lieu, il a été logiquement envisagé d'appliquer nos conditions à des dérivés du tryptophane. Pour cela, les composés protégés ont pu être obtenus en quelques étapes. Notamment, les conditions décrites par Movassaghi<sup>98</sup> pour protéger l'indole par un groupement phénylsulfonyle ont été utilisées en partant du tryptophane racémique (schéma 96).



<sup>98</sup> Kim, J.; Ashenhurst J.A.; Movassaghi, M. *Science*, **2009**, 324, 238-241.

Une fois les différents composés protégés en main, nous avons pu appliquer les conditions optimisées de la diamination (schéma 97).

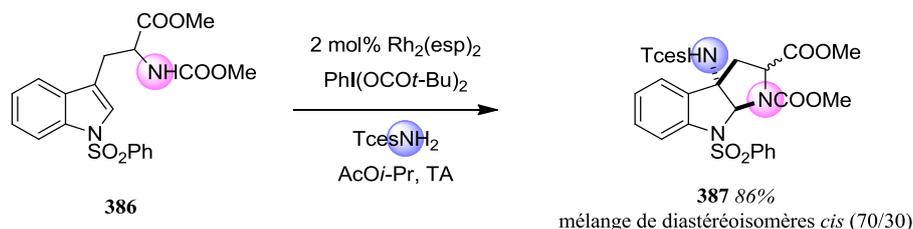


Schéma 97

En premier lieu, en partant du tryptophane portant un groupement méthylcarbamate sur l'atome d'azote de la chaîne latérale, un mélange de diastéréoisomères difficiles à séparer a été obtenu. En lien avec les travaux précédents, les diastéréoisomères isolés semblent correspondre aux produits comportant une jonction de cycle *cis*. La diastéréosélectivité faciale n'est donc pas totale dans ce cas. Néanmoins, avec le groupement protecteur de type Boc sur la chaîne latérale, ce problème n'est plus rencontré; en effet, un seul diastéréoisomère est isolé avec un rendement de 80%. Une analyse par diffraction des rayons X nous a permis de confirmer la jonction de cycle *cis* (schéma 98) mais également que l'attaque du nucléophile suivait le modèle décrit par Crich précédemment commenté (schéma 52, page 42).

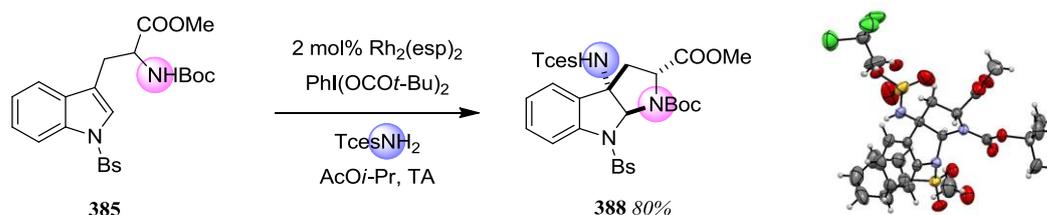


Schéma 98

La réaction de diamination est donc également compatible avec des dérivés de tryptophane et le choix du groupement protecteur a une influence importante sur la diastéréosélectivité de la réaction.

### Application aux dérivés de dicétopipérazine

De la même manière que précédemment, l'application de la diamination aux dérivés de dicétopipérazine a été étudiée. Dans un premier temps, en reprenant les conditions décrites par Movassaghi,<sup>98</sup> la dicétopipérazine **390** est obtenue avec un rendement modeste de 50% sur les 2 étapes (schéma 99). Un couplage peptidique dans des conditions classiques permet d'obtenir quantitativement le dipeptide qui cyclise dans des conditions basiques après déprotection du groupement Boc.

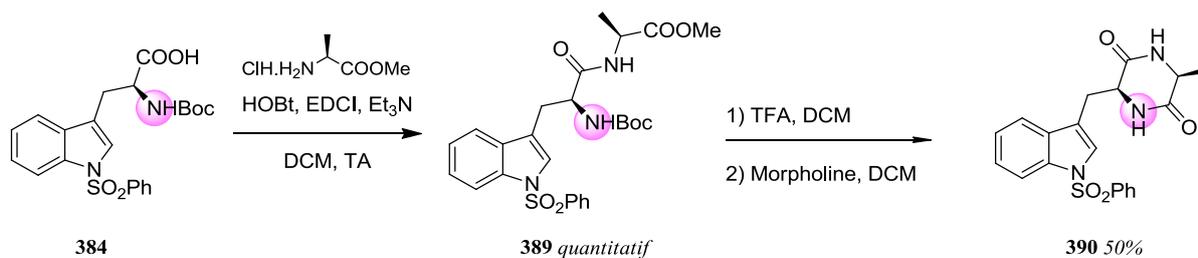


Schéma 99

Malheureusement, dans les conditions optimisées de la réaction de diamination, le produit de départ est récupéré quantitativement. Expérimentalement, nous avons constaté que le produit de départ n'est pas soluble dans le solvant de la réaction (CH<sub>3</sub>CN, DCM, benzène, AcO*i*-Pr ou trifluorotoluène). Nous avons envisagé de changer la voie de synthèse du substrat pour cibler des dérivés monoprotégés au niveau du cycle dicétopipérazine (schéma 100). Ainsi, nous pouvons espérer modifier la solubilité du substrat mais également s'affranchir d'une éventuelle compétition entre les deux fonctions amides nucléophiles.

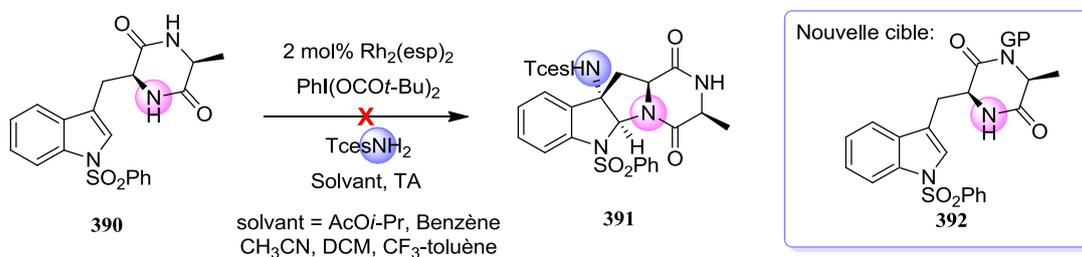


Schéma 100

Pour ce faire, il a été nécessaire de commencer la synthèse par un couplage peptidique impliquant cette fois-ci l'alanine benzylée sur la fonction amine. Le couplage peptidique est moins facile dans ce cas et par conséquent, il a été nécessaire de changer l'agent de couplage. En effet, avec l'HOBt, la conversion est nulle au contraire de l'HOAt avec lequel le dipeptide est obtenu avec un rendement de 66%. Ensuite, une déprotection du groupement Boc et une cyclisation dans les conditions de Schotten-Baumann permettent d'isoler le produit **394** avec un rendement de 79% sur les deux étapes (schéma 101).

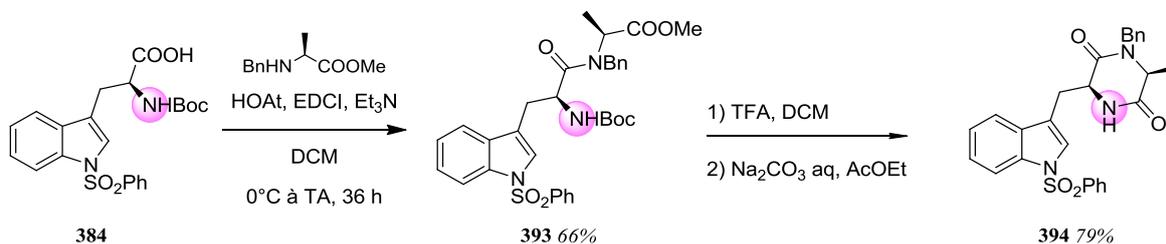


Schéma 101

Dans les conditions optimisées de la réaction, cette fois-ci, le substrat est soluble dans l'AcO*i*-Pr et le produit diaminé est isolé avec un rendement de 60% (schéma 102).

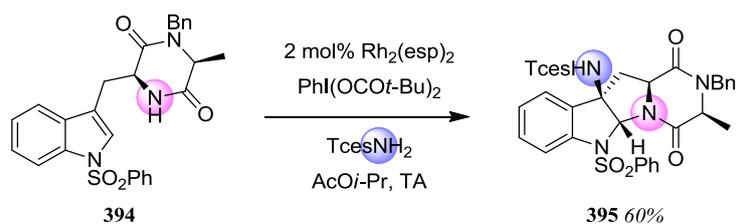


Schéma 102

Ce résultat est intéressant dans le sens où il prouve que la réaction de diamination est possible avec des fonctions amides secondaires comme nucléophile. Par ailleurs, le produit diaminé est obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère; ce qui laisse suggérer que la chiralité du tryptophane permet d'induire une sélectivité faciale lors de l'attaque du nucléophile. Cependant, le produit isolé n'a pas pu être recristallisé pour déterminer avec certitude la configuration absolue de chaque carbone asymétrique.

De plus, cette réaction permet l'obtention rapide d'un squelette hétérocyclique présent dans certains produits naturels comme notamment la Pestalazine B **1** (figure 6).<sup>99</sup> Partant de ce constat, cette dernière réaction nous a conduits à envisager la synthèse totale de cette molécule.

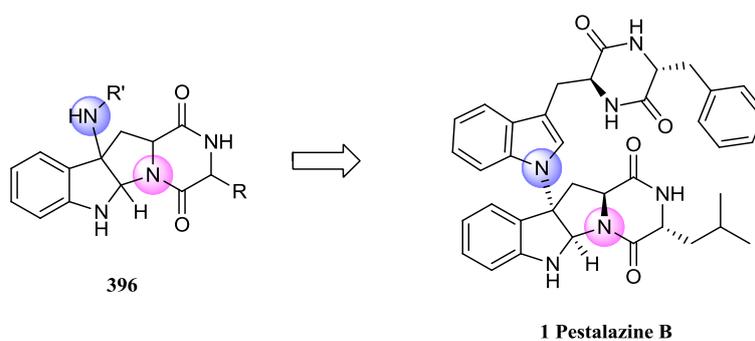


Figure 6

<sup>99</sup> Ding, G.; Jiang, L.; Guo, L.; Chen, X.; Zhang, H.; Che, Y. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1861-1865.

## III. 3. Application en synthèse totale: la Pestalazine B

La Pestalazine B a été isolée pour la première fois en 2008 d'une souche de champignon pathogénique *Pestalotiopsis theae*.<sup>99</sup> Elle appartient à la famille des alcaloïdes hétérodimériques de dicétopipérazine qui comportent 2 unités tryptophane dont l'une est présente sous forme de pyrrolidinoindoline fusionnée avec le noyau dicétopipérazine (figure 6). A ce jour, elle ne possède pas d'activité biologique reconnue. Une seule synthèse totale a été publiée en 2010 par le groupe de de Lera<sup>100</sup> qui a permis de déterminer de manière univoque la structure exacte de la Pestalazine B (schéma 103).

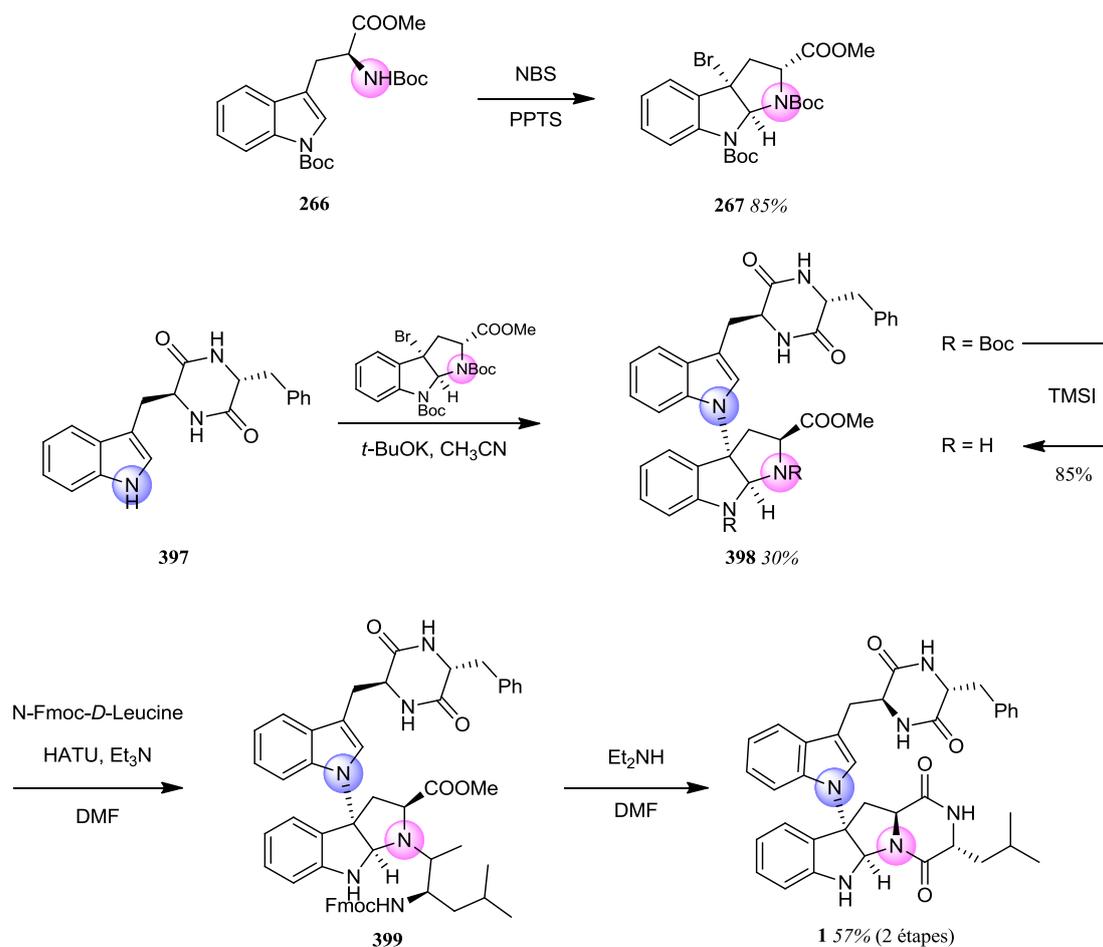


Schéma 103

Dans un premier temps, de Lera a repris les conditions mises au point pour obtenir le motif indoline C-2,C-3 difonctionnalisé.<sup>101</sup> En s'inspirant des travaux de Rainier présentés précédemment, le motif indolique supérieur peut être incorporé avec un rendement moyen de 30%. Finalement, un couplage peptidique et une cyclisation en milieu basique permettent de former la Pestalazine B **1** avec un rendement global de 12% en 5 étapes.

<sup>100</sup> Perez-Balado, C.; de Lera, A.R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5179-5186.

<sup>101</sup> Lopez, C.S.; Perez-Balado, C.; Rodriguez-Grana, P.; de Lera, A.R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 77-80.

En se reposant sur notre méthodologie présentée précédemment, nous avons pu définir le schéma rétrosynthétique suivant pour espérer mener à terme cette synthèse (schéma 104).

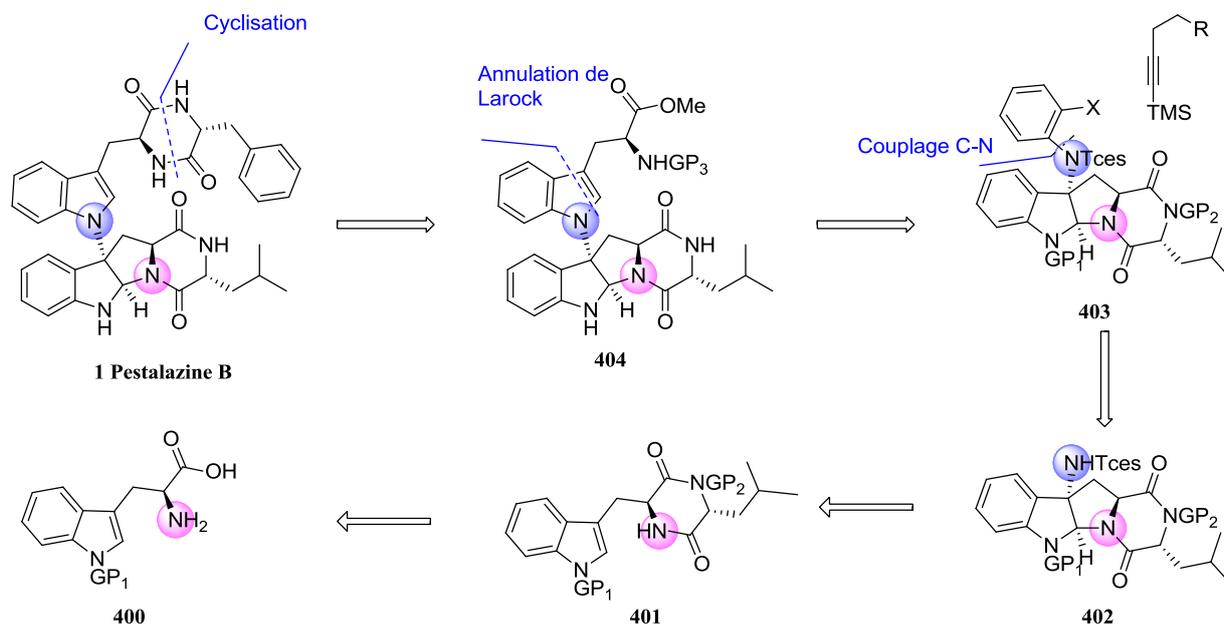
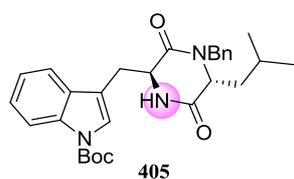


Schéma 104

En premier lieu, en partant du *L*-tryptophane protégé **400**, il est possible d'obtenir en quelques étapes la dicétopipérazine **401**. Cette dernière constituera le candidat idéal pour appliquer nos conditions de diamination. Suite à cette étape nous pouvons espérer former le motif indoline C-2,C-3 diaminé **402**. Il se pose néanmoins la question de la stéréosélectivité faciale et il est raisonnable d'espérer que la chaîne latérale *iso*-butyle puisse interférer pour induire la stéréochimie inverse de celle prédite par le modèle de Crich. Un couplage C-N pourrait permettre la formation du motif intermédiaire **403** pour la réaction d'annulation de Larock conduisant au cycle indolique supérieur **404**.<sup>79</sup> Enfin, en utilisant les conditions classiques de cyclisation des dicétopipérazines, la Pestalazine B **1** pourrait être obtenue.

Dans un premier temps, nous avons donc entrepris d'effectuer la synthèse du premier motif **405** en choisissant les groupements protecteurs comme suit:



En effet, il a été démontré au préalable par le Dr Valérie Pons que les groupements protecteurs de type arènesulfonyle sont délicats à déprotéger lorsqu'ils sont portés par un cycle indoline. Le groupement Boc étant l'autre groupement protecteur toléré par la réaction de difonctionnalisation d'indole, il a logiquement été choisi. Quant au groupement protecteur de la dicétopipérazine, il reste toutefois modulable en fonction de la facilité de sa déprotection (PMB ou autre par exemple).

En partant de la *D*-leucine **406** commerciale, cette dernière a pu être estérifiée puis benzylée en utilisant une réaction d'amination réductrice (schéma 105).<sup>102</sup> En effet, si on utilise des conditions de substitution nucléophile en présence de bromure de benzyle, un mélange difficilement séparable de produits de départ, mono et diprotégé, est obtenu.

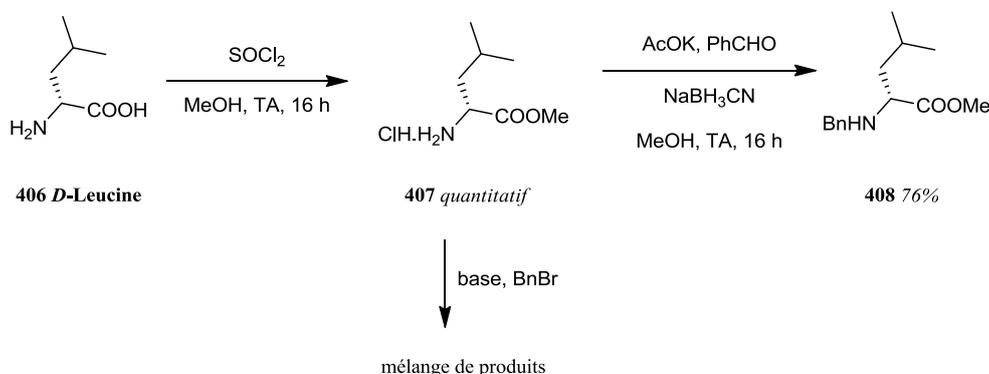


Schéma 105

Une fois la *D*-leucine benzylée en main, le couplage peptidique peut être réalisé en utilisant comme précédemment l'HOAt comme agent de couplage et le tryptophane **409** commercial (schéma 106). Le produit **410** est obtenu avec un rendement de 55%. Le traitement par la pipéridine dans le DMF conduit alors à la dicétopipérazine attendue **405** avec un rendement de 91%.

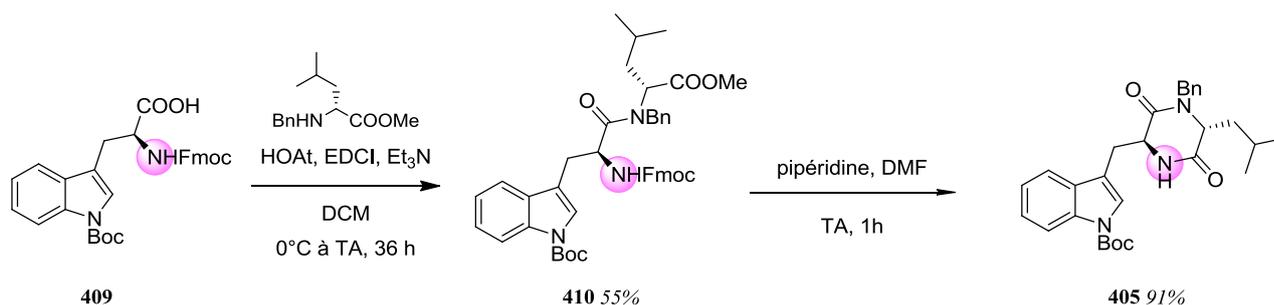


Schéma 106

Ensuite, la dicétopipérazine a été soumise aux conditions de la diamination. Un mélange de stéréoisomères délicats à séparer et à analyser a été obtenu. Compte tenu de l'analyse RMN de ce mélange, nous avons supposé la formation de deux diastéréoisomères résultant de l'attaque de la chaîne latérale sur la face  $\alpha$  ou  $\beta$  du substrat (schéma 107). Les contraintes stériques s'exerçant entre le noyau indolique et le carbonyle porté par la dicétopipérazine pourraient induire une stéréosélectivité faciale. Malheureusement, la configuration absolue des différents carbones asymétriques n'a pas pu être déterminée; les diastéréoisomères formés étant difficiles à séparer.

<sup>102</sup> Pikul, S.; McDow Dunham, K.L.; Almstead, N.G.; De, B.; Natchus, M.G.; Anastasio, M.V.; McPhail, S.J.; Snider, C.E.; Taiwo, Y.O.; Chen, L.; Dunaway, C.M.; Gu, F.; Mieling, G.E. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 87-94.

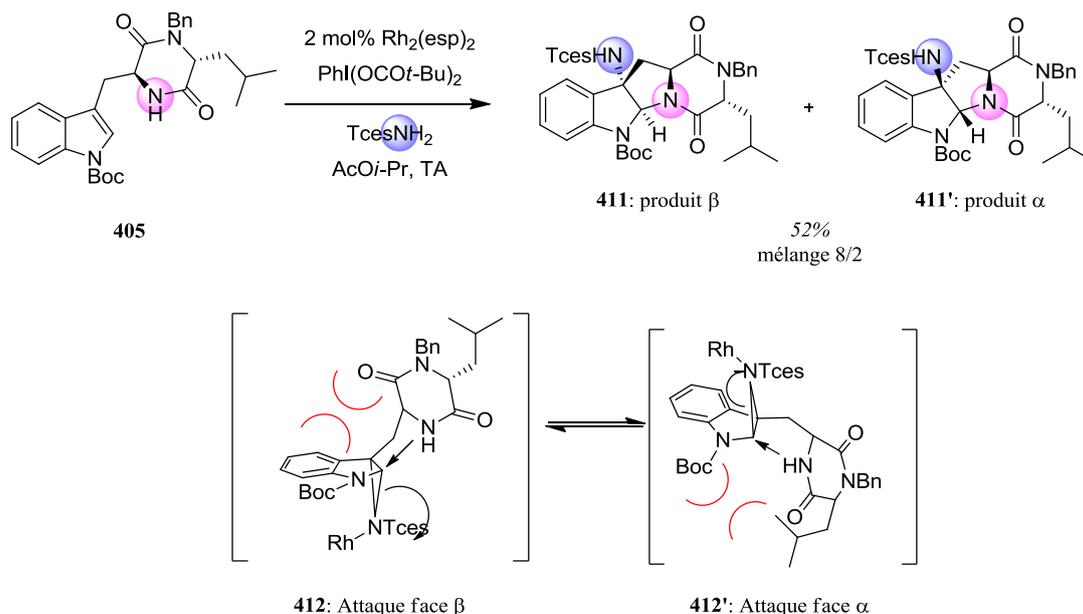


Schéma 107

Nous avons alors modifié les conditions de la diamination. Malheureusement, le ratio  $\alpha/\beta$  n'a pas pu être amélioré que ce soit par ajout de MgO ou par modification de la concentration. De plus, une diminution de la charge catalytique entraîne une chute de la conversion tandis qu'une diminution de la température d'addition de l'oxydant conduit à la formation d'un mélange complexe (tableau 4).

Entrée	Additif	Concentration	Charge catalytique	Résultat
1	-	0,1 mol.L <sup>-1</sup>	2% mol	52% (8/2)
2	MgO	0,1 mol.L <sup>-1</sup>	2% mol	Mélange complexe
3	-	0,05 mol.L <sup>-1</sup>	2% mol	37% (1/1)
4	-	0,1 mol.L <sup>-1</sup>	1% mol	Pas de conversion
5	-	0,1 mol.L <sup>-1</sup>	2% mol	Mélange complexe

Tableau 4

En conclusion, la réaction clé de cette synthèse totale reste encore à optimiser. Le choix du groupement protecteur de l'indole apparaît comme étant une première limite ici. En effet, le groupement benzènesulfonyle apparaît clairement comme le groupement de choix lors de nos réactions de difonctionnalisation d'indole. De plus, la sélectivité faciale n'est pas totale et semble délicate à améliorer.

## IV. Oxyamination d'énamides à l'aide de nitrène

### IV. 1. Résultats bibliographiques

Jusqu'à très récemment, les énamides avaient fait l'objet de peu d'études étant donnée leur faible nucléophilie en comparaison de celles des énamines. Ainsi, les premiers développements ont essentiellement concerné des réactions d'hydrogénation catalytique pour former des amines énantiopures.<sup>103</sup> Récemment, ces composés ont également démontré d'excellentes aptitudes en tant qu'agents nucléophiles impliqués dans des réactions radicalaires ou péricycliques.<sup>104</sup> Enfin, l'utilisation des métaux de transition a également permis la mise au point de réactions sélectives de cyclopropanation ou de dihydroxylation.<sup>105</sup> Partant de ce constat, l'oxyamination d'énamides, de manière générale, reste aujourd'hui une méthodologie peu développée. Si le noyau indolique peut être considéré comme possédant formellement une fonction énamide, les travaux décrits précédemment peuvent être cités en tant qu'exemple dans ce domaine. En parallèle de ces travaux, le groupe de Robert Dodd s'est également intéressé à l'oxyamination d'énamides.<sup>106</sup> En effet, ce dernier a démontré que les énamides peuvent être oxyaminés en présence d'un iminoiodane, un catalyseur de cuivre et d'éthanol qui joue le rôle de nucléophile. Le produit désiré est obtenu de manière diastéréosélective en faveur du produit *syn* (schéma 108).

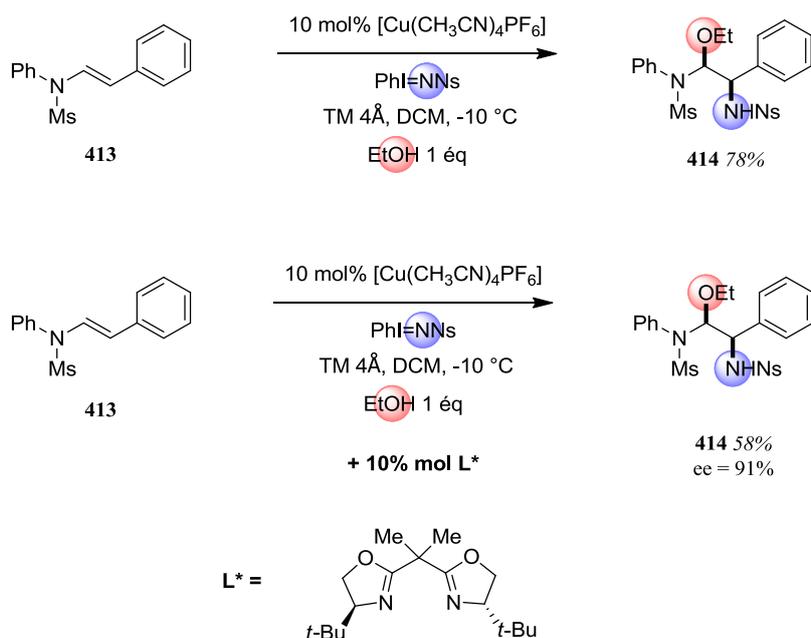


Schéma 108

<sup>103</sup> Gopalaiah, K.; Kagan, H.B. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599-4657.

<sup>104</sup> (a) Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292-301. (b) Carbery, D.R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455-3460.

<sup>105</sup> Song, Z.; Lu, T.; Hsung, R.P.; Al-Rashid, Z.F.; Ko, C.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4069-4072. (b) Lu, T.; Song, Z.; Hsung, R.T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 541-544. (c) Sunose, M.; Anderson, K.M.; Orpen, A.G.; Gallagher, T.; MacDonald, S.J.F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8885-8888.

<sup>106</sup> Nakanishi, M.; Minard, C.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R.H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5792-5795.

Le champ d'application reste quelque peu limité pour cette réaction; néanmoins, le produit oxyaminé peut être obtenu de manière énantiosélective par ajout d'un ligand chiral de type bisoxazoline (l'ee peut atteindre 91%). Les auteurs proposent un mécanisme similaire à l'oxyamination d'indole. En premier lieu, le catalyseur de cuivre peut réagir avec l'iminoiodane pour former le métallanitrène qui classiquement, s'insère sur la double liaison de l'énamide pour former l'aziridine **415**. Ensuite, cette aziridine (qui n'a pas pu être isolée ou mise en évidence) peut s'ouvrir pour former le zwitterion **416**. L'éthanol jouant le rôle de nucléophile, il peut attaquer l'iminium pour donner l' $\alpha$ -amino aminal (schéma 109).

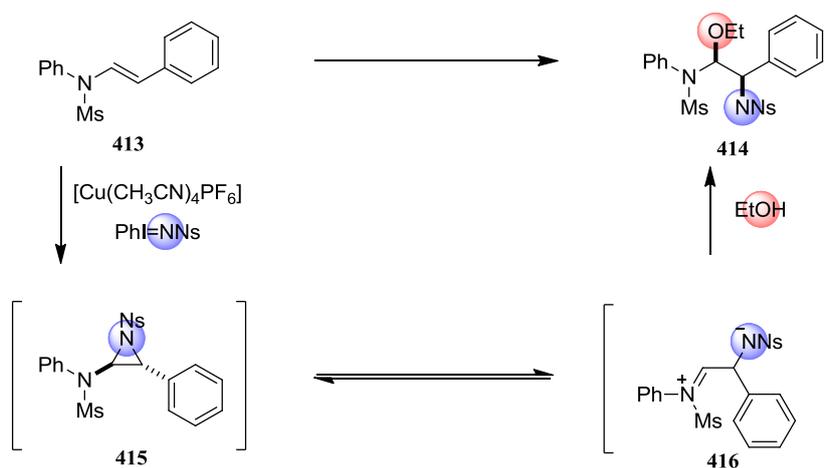


Schéma 109

IV. 2. Oxyamination d'énamides à l'aide de nitrène<sup>107</sup>

En collaboration avec le Professeur Isabelle Gillaizeau et le Dr Nicolas Gigant à l'ICOA d'Orléans, nous avons entrepris d'étendre le champ d'application de l'oxyamination d'indole à différents énamides cycliques. En premier lieu, la réactivité de ces derniers, dans les conditions optimisées précédemment pour l'indole, a été étudiée en présence de différents nucléophiles comme le méthanol ou l'acide acétique. Ainsi en combinant le  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ , le  $\text{TcesNH}_2$  et le  $\text{PhI}(\text{OCOR}^{\prime\prime})_2$  comme oxydant, le produit oxyaminé attendu a pu être isolé à partir d'énecarbamates et d'ènesulfamates (schéma 110).

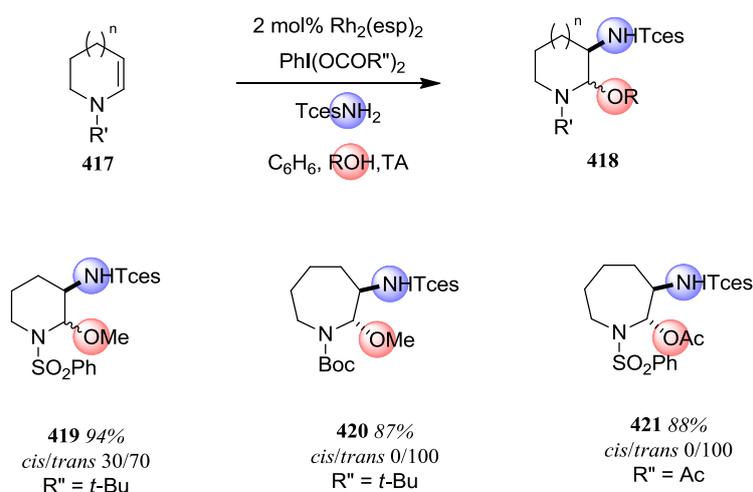


Schéma 110

Dans ce cas, la réaction est très efficace avec des rendements oscillant entre 66 et 94%. De plus, et de la même manière qu'avec les indoles, cette réaction s'effectue avec une totale régiosélectivité avec l'introduction systématique du groupement sulfamate en position C-3. Concernant la stéréosélectivité, le produit *trans* est majoritaire. Cependant, elle est totale uniquement dans le cas de cycle à sept chaînons. Par ailleurs, le produit **421** a pu être recristallisé et étudié par diffraction des rayons X. Un effet stabilisant induit par le recouvrement orbitalaire entre le doublet non liant  $n_{\text{N}}$  de l'atome d'azote et l'orbitale  $\sigma^*$  de la liaison C-O exocyclique peut être observé (figure 7). Nous avons donc suggéré que ce recouvrement orbitalaire pouvait expliquer la stéréosélectivité observée ici.

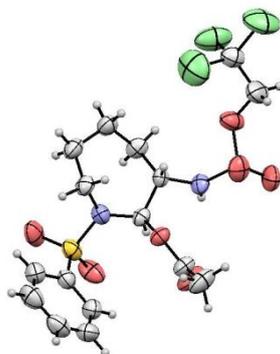
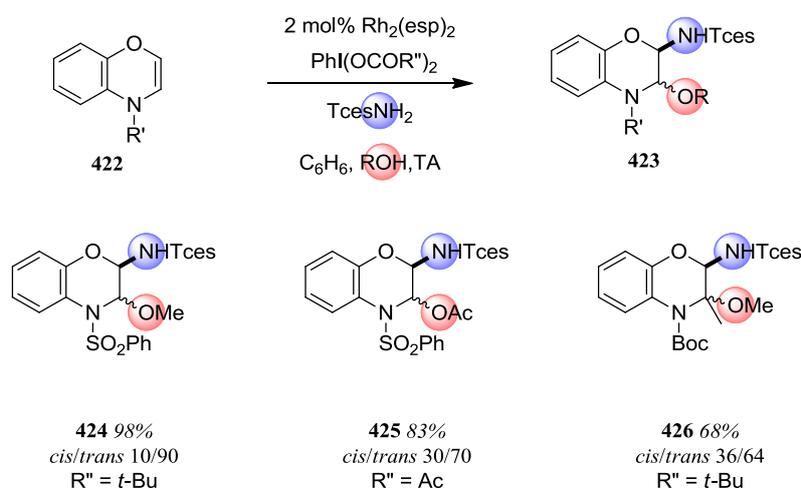


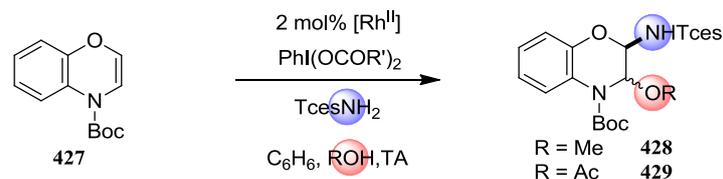
Figure 7

<sup>107</sup> Gigant, N.; Dequierez, G.; Retailleau, P.; Gillaizeau, I.; Dauban, P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 90-94.

Ces excellents résultats nous ont donc amenés à nous intéresser de plus près à des structures hétérocycliques comme les benzoxazines. Ces composés, qui possèdent à la fois une fonction énamide et une fonction énol pose le problème de la régiosélectivité. En effet, lors des travaux de Rojas et Liu, l'oxyamination de glucals dans ces conditions donne lieu à la formation de C-3 amino acétals. De manière très satisfaisante, nous avons observé néanmoins que la réaction s'effectue de manière totalement régiosélective en présence de méthanol ou d'acide acétique. Le régiosiomère obtenu dans ce cas est issu de l'attaque du nucléophile sur la position  $\beta$  de l'énol; le système énamide semble donc prédominant par rapport au système énol. Les différents composés oxyaminés sont obtenus avec des bons rendements oscillant entre 54 et 98% et avec de bonnes stéréosélectivités en faveur du produit *trans* comme précédemment (schéma 111).



Dans le cas de dérivés d'indole, nous avons constaté que le remplacement du  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  par le  $\text{Rh}_2(\text{tfacam})_4$  favorise la formation du produit *trans*. C'est pourquoi, nous avons fait varier le catalyseur dans le but de n'isoler qu'un seul diastéréoisomère. Malheureusement, cette fois-ci, les résultats ont été moins probants (tableau 5).

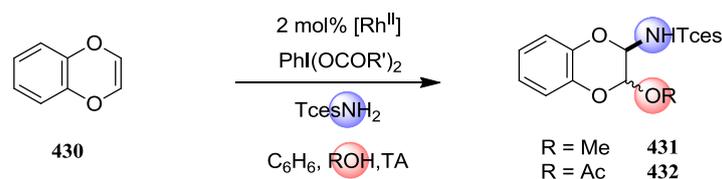


Entrée	R	R'	Catalyseur	Rendement	cis/trans
1	Ac	Ac	$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$	94%	34/66
2	Ac	Ac	$\text{Rh}_2(\text{tfacam})_4$	81%	20/80
3	Me	<i>t</i> -Bu	$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$	92%	23/77
4	Me	<i>t</i> -Bu	$\text{Rh}_2(\text{tfacam})_4$	64%	25/75

Tableau 5

En effet, dans le premier cas, si le changement de catalyseur permet l'obtention d'un meilleur ratio *cis/trans*, le rendement diminue. Dans le deuxième cas, non seulement le rendement est moins bon mais, de plus, le ratio *cis/trans* reste similaire.

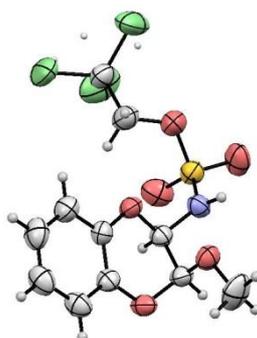
De la même façon, la réaction a également été appliquée avec succès à des benzodioxines, ce qui prouve que la réaction d'oxyamination tolère également des systèmes énol. Comme précédemment, le choix du catalyseur a été modulé dans le but de modifier le ratio *cis/trans* (tableau 6).



Entrée	R	R'	Catalyseur	Rendement	<i>cis/trans</i>
1	Ac	Ac	Rh <sub>2</sub> (esp) <sub>2</sub>	86%	13/87
2	Ac	Ac	Rh <sub>2</sub> (tfacam) <sub>4</sub>	60%	10/90
3	Me	<i>t</i> -Bu	Rh <sub>2</sub> (esp) <sub>2</sub>	89%	26/74
4	Me	<i>t</i> -Bu	Rh <sub>2</sub> (tfacam) <sub>4</sub>	92%	15/85

Tableau 6

De manière similaire, les produits désirés sont obtenus avec de très bons rendements oscillants entre 60 et 92%. La stéréosélectivité observée est en faveur du produit *trans* quel que soit le catalyseur utilisé. Le changement de catalyseur n'implique pas de modification conséquente concernant la diastéréosélectivité ou le rendement, si ce n'est que le composé **431** est isolé avec un ratio de 15/85 avec le Rh<sub>2</sub>(tfacam)<sub>4</sub> contre 26/74 dans le cas du Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>. Il faut souligner aussi que dans le cas du composé **430** isolé avec un ratio *cis/trans* de 10/90, la RMN <sup>1</sup>H du brut de la réaction indique que ce produit est formé avec une complète stéréosélectivité en faveur du composé *trans*. Cette dernière observation laisse à penser une possible épimérisation des différents composés obtenus, soit dans les conditions de la réaction, soit lors de la purification. De plus, dans le but de recrystalliser le composé **431**, ce dernier a été chauffé à reflux du toluène quelques instants. Le cliché rayons X ci-dessous démontre clairement que le composé cristallin est le composé *cis*, issu de la totale épimérisation du composé *trans* lors de la recrystallisation.



Ce phénomène peut s'expliquer là encore par des recouvrements orbitaux. En effet, ce cliché permet de clairement mettre en évidence la présence mutuelle de deux effets anomères favorisés par cette conformation. La combinaison d'un effet anomère dans le système acétal et d'un effet anomère exocyclique dans le même système permettent donc de stabiliser l'édifice. De la même façon, il a également été constaté expérimentalement que les produits oxyaminés issus des dérivés de benzoxazine subissaient également des épimérisations partielles lors de la purification. Ces observations laissent penser que le mécanisme de la réaction impliquerait en premier lieu la formation de l'aziridine puis, l'ouverture de cette dernière par le nucléophile selon un processus de type  $S_N2$  qui conduirait à la formation du produit *trans* uniquement (schéma 112). Ensuite, dans les conditions de la réaction et/ou lors de la purification, le diastéréoisomère s'épimériserait plus ou moins en composé *cis*, en fonction des effets stéréoélectroniques.

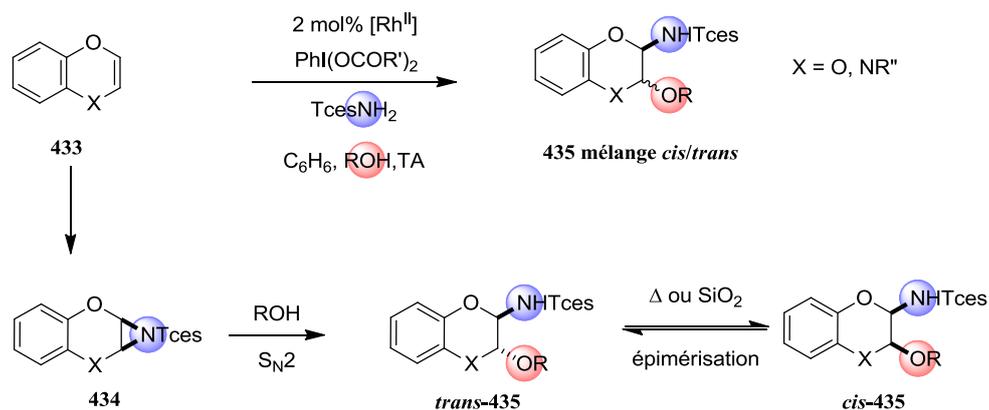


Schéma 112

## IV. Conclusions

Pour conclure, ce chapitre démontre que des réactions d'oxyamination peuvent être réalisées par application des transferts catalytiques de nitrenes. En utilisant les réactifs développés par le groupe de Du Bois, une réaction d'oxyamination intermoléculaire d'indoles conduit à la formation d'indolines 2,3-disubstituées avec une totale régiosélectivité. Cette réaction offre l'opportunité d'introduire en une étape une chaîne sulfamate et un nucléophile de type alcool ou acide carboxylique (schéma 113).



Schéma 113

Des études mécanistiques ont été menées et suggèrent le passage par une aziridine intermédiaire peu stable qui subit l'attaque du nucléophile ou s'ouvre rapidement pour former soit le composé *trans* soit le composé *cis*. Néanmoins, concernant ce type de mécanisme, des doutes subsistent toujours concernant le passage par l'aziridine. En effet, celle-ci n'a pas pu être caractérisée et il semblerait qu'elle se réarrange rapidement en imine si aucun nucléophile n'est présent dans le milieu réactionnel (schéma 114).

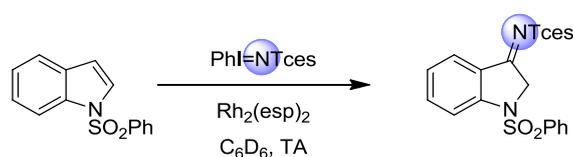


Schéma 114

Il a été démontré que la réaction intramoléculaire de diamination est également applicable à partir de dérivés de tryptophane et dicétopipérazine (schéma 115), ce qui offre la possibilité dans le dernier cas d'envisager la synthèse totale de la pestalazine B.

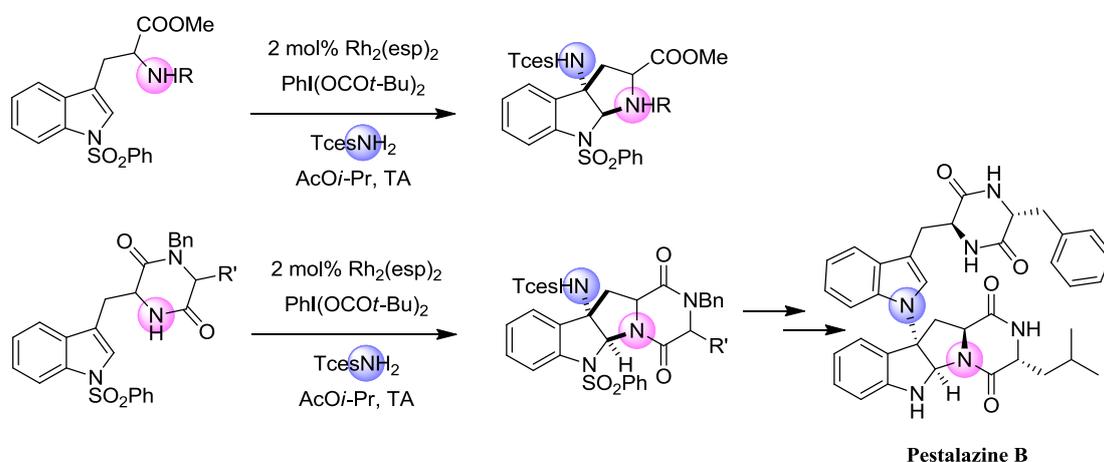


Schéma 115

Enfin, en collaboration avec l'ICOA d'Orléans, cette réaction d'oxyamination a pu être étendue à différents énammides hétérocycliques avec succès. L'addition intermoléculaire de nitrène sur les énammides permet donc de former le produit oxyaminé avec d'excellents rendements (allant jusqu'à 98%) et une bonne diastéréosélectivité (schéma 116).

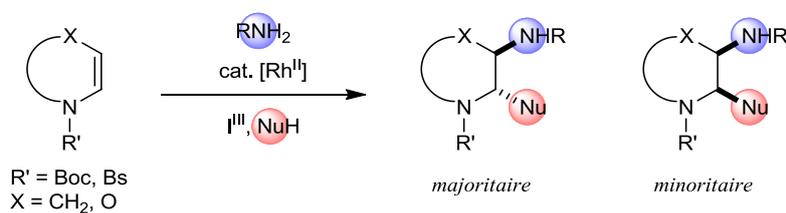


Schéma 116

Ces derniers résultats obtenus avec les énammides nous ont alors amenés à nous poser la question de savoir si cette réaction d'oxyamination pouvait être appliquée à des alcènes simples.



## CHAPITRE 2: Oxyamination d'oléfines à l'aide de nitrène

---



## I. Oxyamination d'oléfines: état de l'art

### I. 1. Introduction

Le motif 1,2-aminoalcool est retrouvé dans un grand nombre de produits naturels et synthétiques aux applications multiples. En effet, celui-ci est présent dans de nombreux produits biologiquement actifs et certains outils chimiques comme des ligands ou des auxiliaires chiraux (figure 8).<sup>108</sup> La Cytosazone peut être citée comme produit naturel et les oxazolidinones d'Evans ont été très utilisées dans le domaine de la synthèse asymétrique. Enfin, les oxazaborolidines décrites par Corey constituent également un dérivé d'aminoalcool important pour effectuer des réactions de réduction asymétriques.

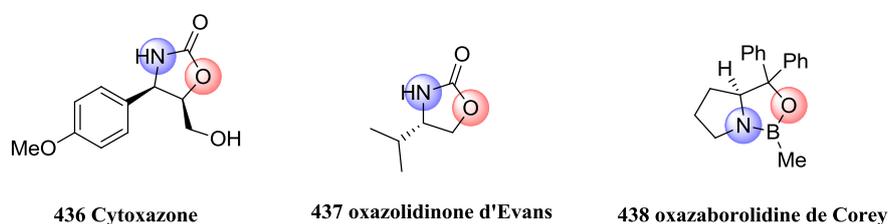


Figure 8

Durant ces dernières décennies, le chimiste organicien s'est donc orienté vers le développement de méthodologies directes pour la préparation d'aminoalcool à partir d'alcènes (schéma 117).

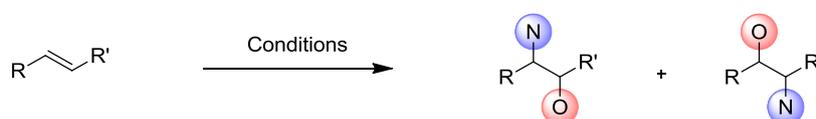


Schéma 117

Dans ce contexte, l'aminohydroxylation de Sharpless apparaît comme la référence historique pour cette transformation.

<sup>108</sup> Revue sur les 1,2-aminoalcools : (a) Bergmeier, S.C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561-2576. (b) Donohoe, T.J.; Callens, C.K.A.; Flores, A.; Lacy, A.R.; Rathi, A.H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 58-76.

## I. 2. Aminohydroxylation de Sharpless

Dans les années 1990, Sharpless a pu s'inspirer de ses propres travaux concernant la dihydroxylation d'alcènes pour développer une méthode d'aminohydroxylation médiée par des complexes d'osmium (VIII), en version intermoléculaire dans un premier temps.<sup>109</sup> Ainsi, en présence d'une quantité catalytique d'osmate de potassium  $[K_2OsO_2(OH)_4]$ , de chloramine T et d'un ligand dérivé de la quinine ( $(DHQ)_2PHAL$  **443**), le produit aminohydroxylé est obtenu avec une bonne énantiosélectivité et une régiosélectivité acceptable de 5/1 (schéma 118).

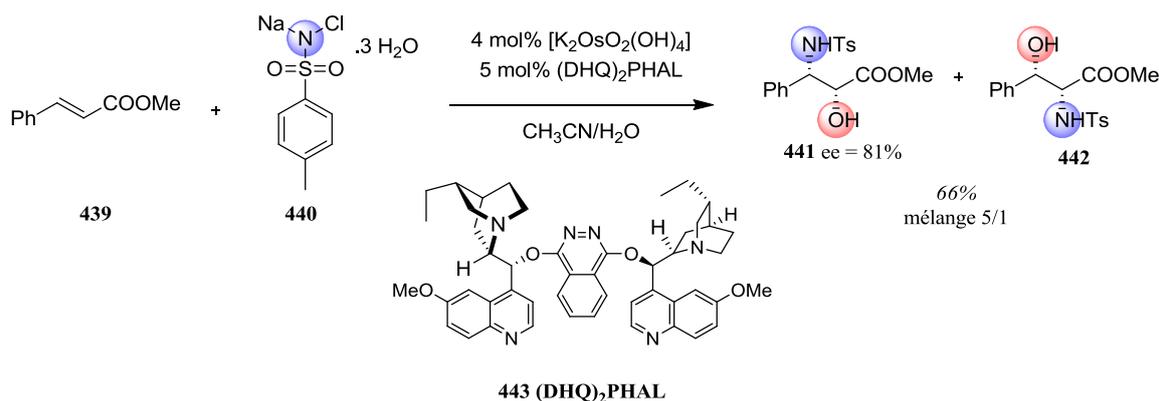


Schéma 118

Très récemment, il a été démontré qu'en premier lieu, le complexe imidotrioxosmium(VIII) **445** s'additionne de manière *syn*-stéréospécifique sur l'alcène pour former l'ester d'osmate (VI) **446** correspondant (schéma 119). Une récente étude par modélisation moléculaire a permis d'exclure un mécanisme impliquant une réaction de cycloaddition [2+2] suivie d'une migration pour la formation de cet ester.<sup>110</sup>

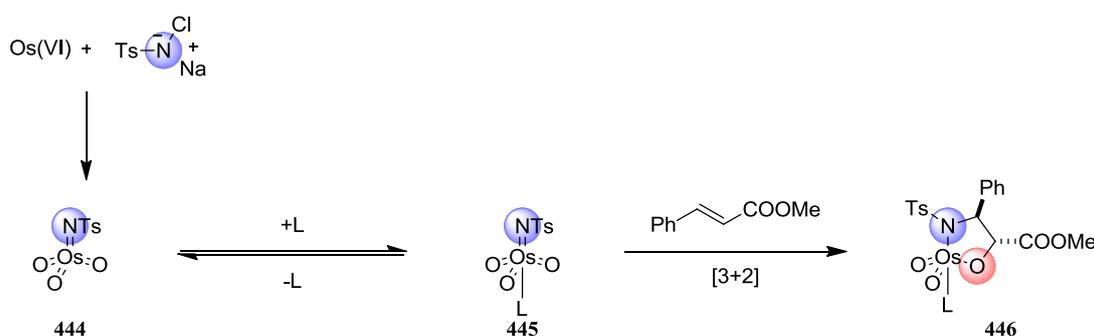


Schéma 119

<sup>109</sup> (a) Li, G.; Chang, H.-T.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 451-454. (b) Rudolph, J.; Sennhenn, P.C.; Vlaar, C.P.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2810-2813.

<sup>110</sup> Munz, D.; Strassner, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1491-1497.

Le mécanisme admis aujourd'hui pour cette réaction implique deux cycles catalytiques (en accord avec les observations expérimentales) sans qu'il soit possible de les discriminer (schéma 120). Le premier cycle catalytique implique la formation du composé **447** issu de l'oxydation du composé **446** par la chloramine T. A partir de cet intermédiaire, le produit hydroxyaminé **441** est libéré par simple hydrolyse pour régénérer le complexe **444**. La fin du premier cycle catalytique est assurée par une cycloaddition entre ce complexe et le substrat **439**, puis une oxydation comme précédemment (schéma 119). Le second cycle catalytique met en jeu une première étape d'addition entre le complexe **447** et le substrat pour former le spirocycle **448**. Comme précédemment, une simple hydrolyse libère le produit attendu et le complexe **447** est régénéré par oxydation.

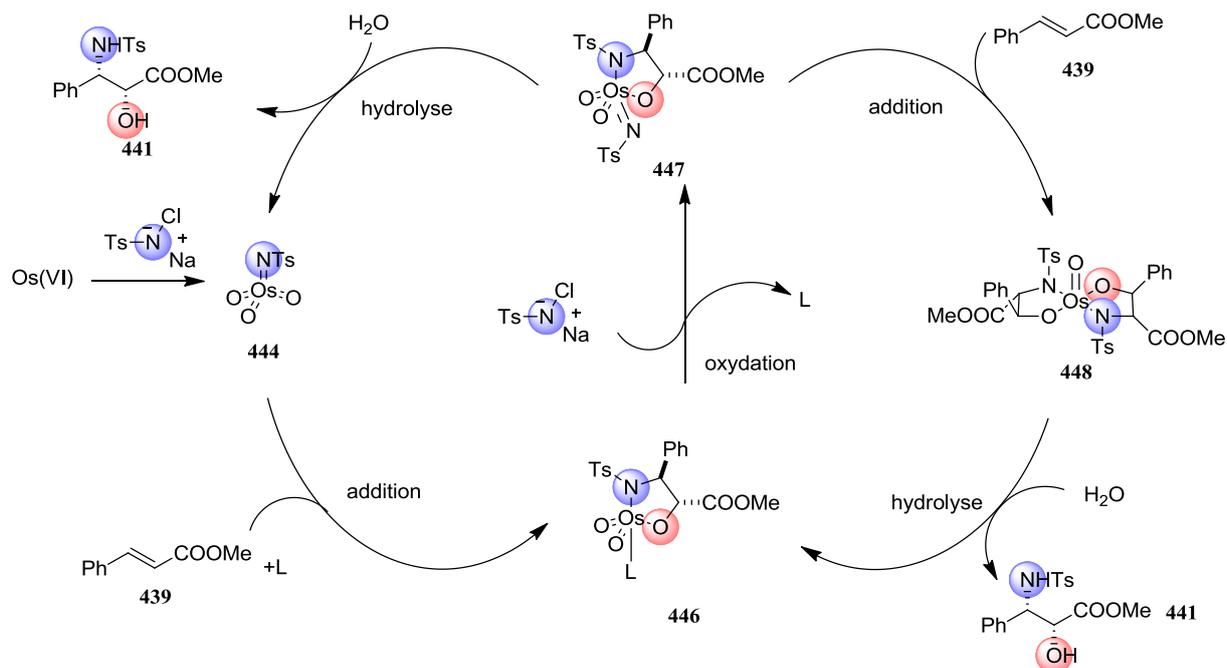


Schéma 120

Cette réaction a été énormément étudiée notamment en ce qui concerne le choix de la chloramine.<sup>2b,111</sup> La chloramine T étant commerciale et bon marché, elle a initialement été utilisée comme oxydant azoté. Cependant, d'autres chloramines sont compatibles avec l'aminohydroxylation catalytique comme la chloramine M (schéma 121).

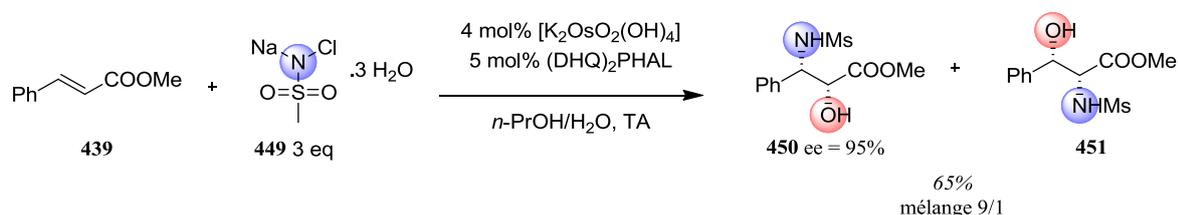
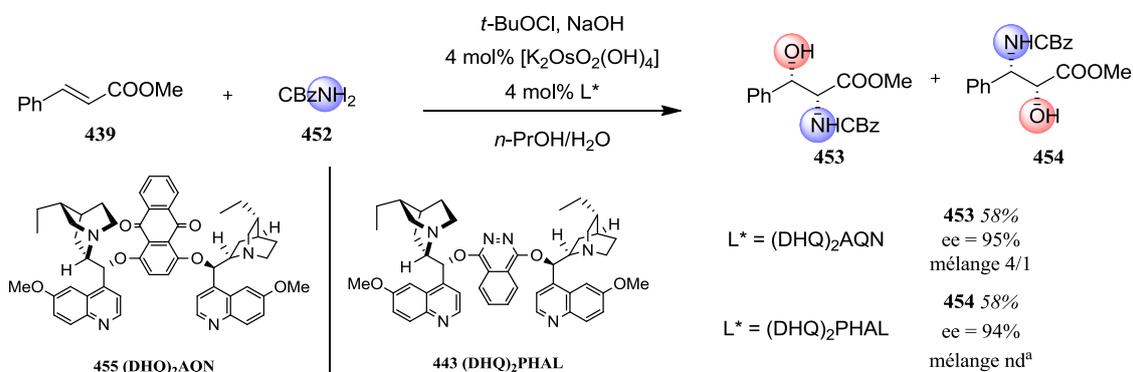


Schéma 121

<sup>111</sup> Reddy, K.L.; Dress, K.R.; Sharpless, K.B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3667-3670.

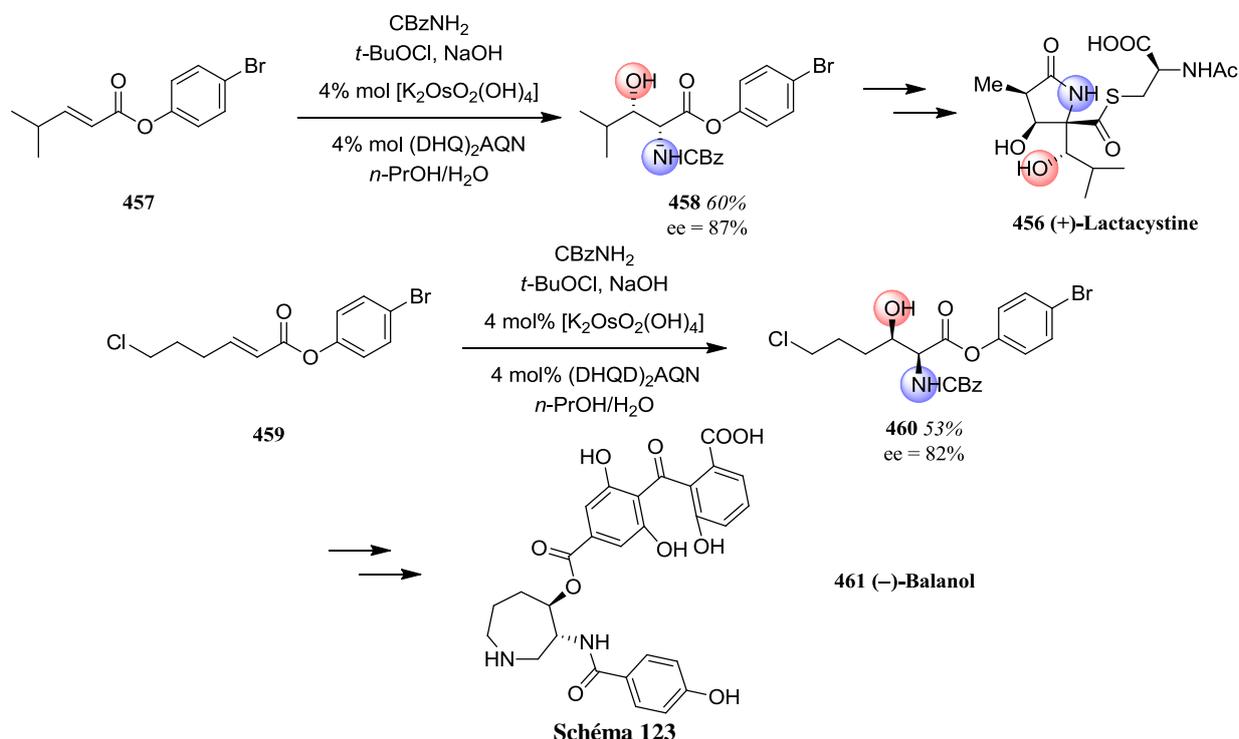
De manière très intéressante, en modifiant légèrement les conditions, la réaction peut s'effectuer avec la régiosélectivité inverse en utilisant un carbamate comme source azotée et en remplaçant la partie phtalazine du ligand chiral par un noyau anthraquinone (schéma 122).<sup>112</sup> Cependant, là encore, la régiosélectivité n'est pas totale et s'élève à 4/1.



<sup>a</sup> Le produit désiré **454** cristallise dans le brut réactionnel

Schéma 122

Cette méthodologie a été utilisée pour la synthèse totale de la (+)-Lactacystine **456** publiée par Panek en 1999.<sup>113</sup> En réalisant la réaction en présence d'un aryl ester **457**, le produit oxyaminé est isolé avec une bonne régiosélectivité (7/1) en faveur de l' $\alpha$ -amino- $\beta$ -hydroxyester **458** et un ee de 87%. Ce composé est ensuite modifié en plusieurs étapes pour conduire à la (+)-Lactacystine **456** (schéma 123). De la même façon, Panek a également démontré l'intérêt de l'aminohydroxylation de Sharpless en décrivant l'accès au squelette oxyaminé du (-)-Balanol **461** en une étape.<sup>114</sup>

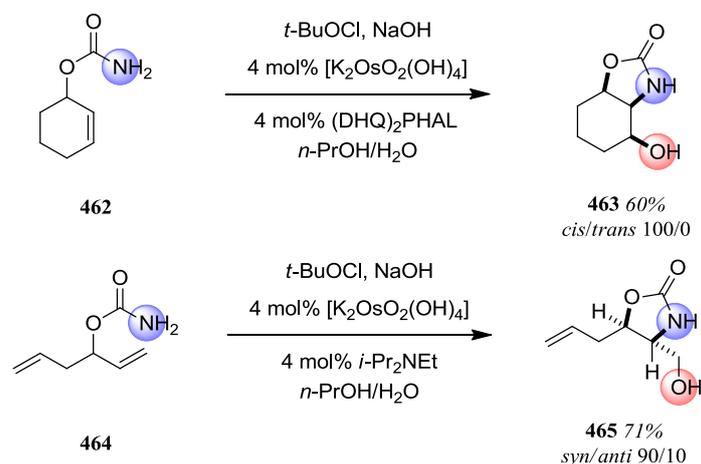


<sup>112</sup> Tao, B.; Schlingloff, G.; Sharpless, K.B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2507-2510.

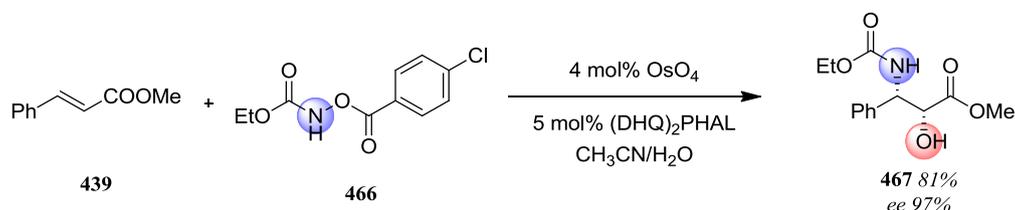
<sup>113</sup> Panek, J.S.; Masse, C.E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 1, 1949-1952.

<sup>114</sup> Masse, C.E.; Morgan, A.J.; Panek, J.S. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2571-2573.

Dans les années 2000, cette réaction a été largement étudiée par l'équipe de Donohoe.<sup>115</sup> En effet, le problème majeur de la réaction de Sharpless concerne la régiosélectivité qui n'est généralement pas totale. Dans ce contexte, Donohoe a développé la version intramoléculaire qui permet d'assurer un contrôle parfait de la régiosélectivité. Ainsi, à partir de carbamates dérivés d'alcools allyliques, le produit hydroxyaminé est obtenu dans les conditions de Sharpless (schéma 124). Dans ce cas, la formation du cycle à 5 chaînons est favorisée par rapport au cycle à 6 chaînons comme en témoigne le substrat **464**.



Récemment, le groupe de Castle a également publié une méthode légèrement différente de celle développée par Sharpless.<sup>116</sup> En effet, celui-ci utilise le *N*-(4-chlorobenzoyloxy)carbamate d'éthyle **466** comme source azotée. Cela permet d'effectuer l'aminohydroxylation de Sharpless en version asymétrique et en l'absence de base et d'oxydant (schéma 125).



L'aminohydroxylation de Sharpless demeure la méthode de choix pour préparer un aminoalcool à partir d'une oléfine. Cependant, bien qu'elle ait été extrêmement étudiée et développée ces dernières années, cette réaction pose toujours le problème de la régiosélectivité dans la plupart des cas et les catalyseurs d'osmium sont généralement jugés trop toxiques en vue d'un développement industriel. De plus, certaines restrictions apparaissent quant aux substrats de la réaction. En effet, dans la majorité des réactions intermoléculaires, la présence d'un groupement électroattracteur de type ester est nécessaire. Naturellement, d'autres méthodologies ont vu le jour afin d'étendre le champ d'application des réactions d'aminohydroxylation d'alcènes.

<sup>115</sup> (a) Donohoe, T.J.; Johnson, P.D.; Cowley, A.; Keenan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12934-12935. (b) Donohoe, T.J.; Johnson, P.D.; Pye, R.J. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2025-2028.

<sup>116</sup> Ma, Z.; Naylor, B.C.; Loertscher, B.M.; Hafen, D.D.; Li, J.M.; Castle, S.L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1208-1214.

## I. 3. Les métaux de transition à haute valence

## I. 3. a. Pd(II)/Pd(IV)

Inspirés par les travaux pionniers de Bäckvall publiés dans les années 1970,<sup>117</sup> de nombreuses méthodes pour l'oxyamination d'oléfines ont été récemment décrites, reposant sur l'utilisation de complexes de palladium(II).<sup>118</sup> L'émergence récente des réactifs de l'iode hypervalent, et en particulier leur aptitude à oxyder les intermédiaires de palladium(II) en palladium(IV) dans des conditions douces, a permis la mise au point de réaction d'aminoacétylation intramoléculaire. L'équipe de Sorensen a décrit un premier procédé en 2005 qui combine l'utilisation de sulfonamide et de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  et ne nécessite pas de précautions particulières pour exclure toute trace d'air et d'humidité (schéma 126).<sup>119</sup>

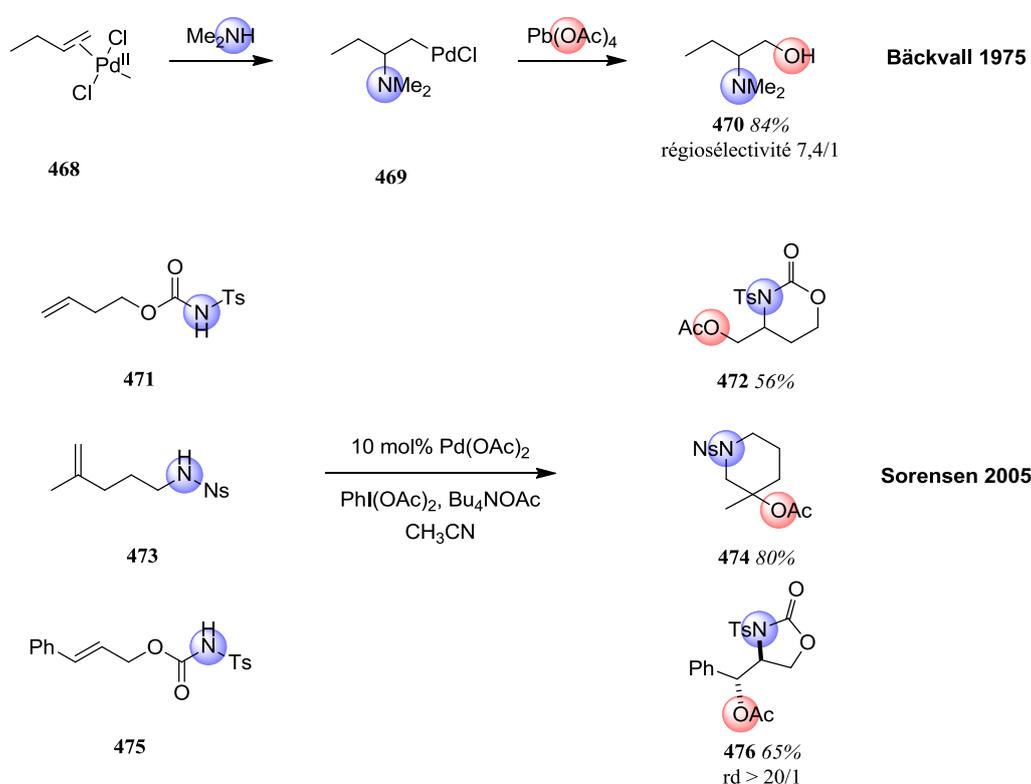


Schéma 126

<sup>117</sup> (a) Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2225-2228. (b) Åkermark, B.; Bäckvall, J.-E.; Siirala-Hansen, K. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1363-1366.

<sup>118</sup> McDonald, R.I.; Liu, G.; Stahl, S.S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2981-3019.

<sup>119</sup> Alexanian, E.J.; Lee, C.; Sorensen, E.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7690-7691.

Le mécanisme postulé commence par une première étape de *trans*-aminopalladation de l'alcène pour former le complexe de palladium(II) **478**. Ce dernier peut être alors oxydé par le  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  pour donner le complexe de palladium(IV) **479**, entité suffisamment électrophile pour libérer le produit aminoacétoxylé par élimination réductrice. Les auteurs supposent que cette dernière étape s'effectue avec rétention de configuration étant donnée la stéréosélectivité observée lors de ces réactions (schéma 127). Toutefois, ils précisent qu'au regard de leurs observations, ils ne peuvent pas exclure une première étape de *cis*-aminopalladation qui impliquerait une élimination réductrice avec inversion de configuration.

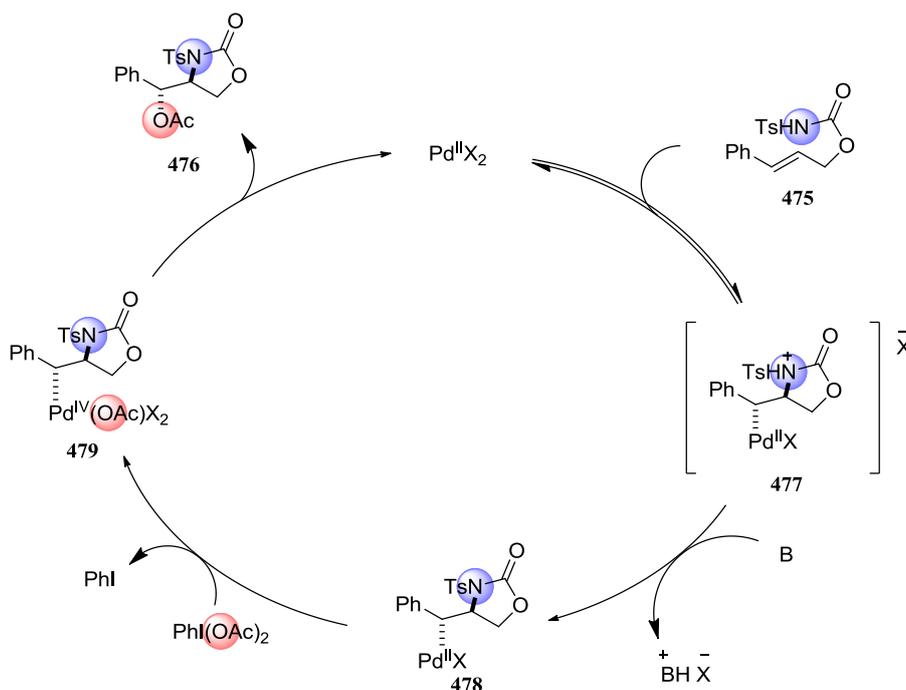


Schéma 127

En s'inspirant de ces travaux, Stahl a également mis au point une réaction d'aminohydroxylation d'alcènes mais en version intermoléculaire cette fois-ci (schéma 128).<sup>120</sup> Ainsi, en prenant le phtalimide comme source azotée, la combinaison  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PhI}(\text{OAc})_2$  est efficace pour difonctionnaliser des alcènes utilisés, cependant, en excès (2 à 3 équivalents).

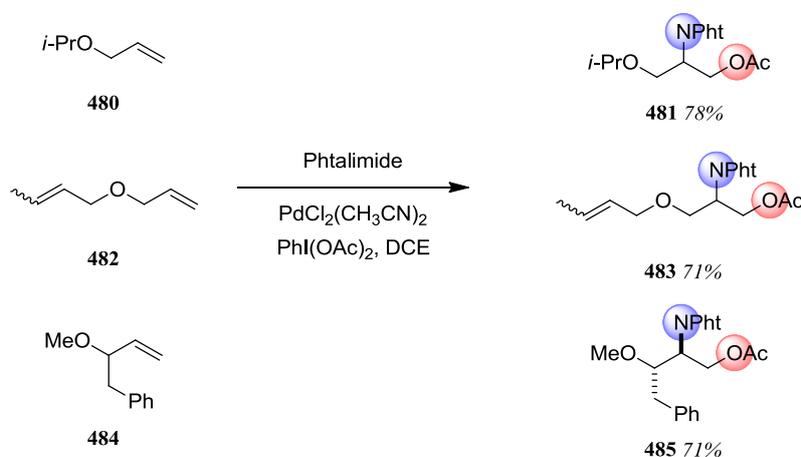


Schéma 128

<sup>120</sup> Liu, G.; Stahl, S.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7179-7181.

Bien que la réaction s'effectue avec une totale régiosélectivité et d'excellentes diastéréosélectivités, le champ d'application reste limité aux substrats allyliques ou homoallyliques.<sup>121</sup>

### I. 3. b. Pt(II)/Pt(IV) et Au(I)/Au(III)

Il est connu que les complexes de platine(II) s'oxydent plus facilement que les complexes de palladium(II).<sup>122</sup> Ainsi, l'utilisation de complexe de platine(II) a permis de développer un procédé d'oxyamination intramoléculaire d'alcènes en milieu aérobie.<sup>123</sup> En présence de  $\text{PtCl}_2$  et  $\text{CuBr}_2$ , l'oxygène peut agir en tant qu'oxydant et assurer la transformation de l'urée **486** en oxazoline **487** (schéma 129).

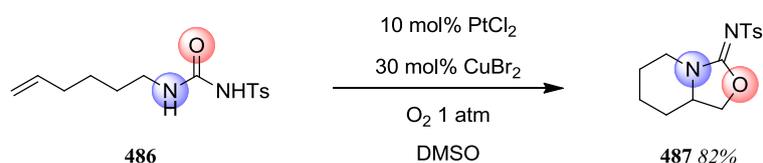


Schéma 129

Ces résultats ont été rationalisés par un mécanisme impliquant la formation d'un complexe  $\pi$ -alcène entre le substrat et le sel de platine(II), qui peut être attaqué par l'atome d'azote de l'urée intramoléculaire pour former l'intermédiaire **488**. Le potentiel d'oxydation du Platine(II) étant relativement bas, l'oxydation en platine(IV) par le  $\text{CuBr}_2$  s'effectue ensuite, et enfin, une attaque nucléophile intramoléculaire permet la formation de la liaison C-O et la régénération du catalyseur par élimination réductrice (schéma 130).

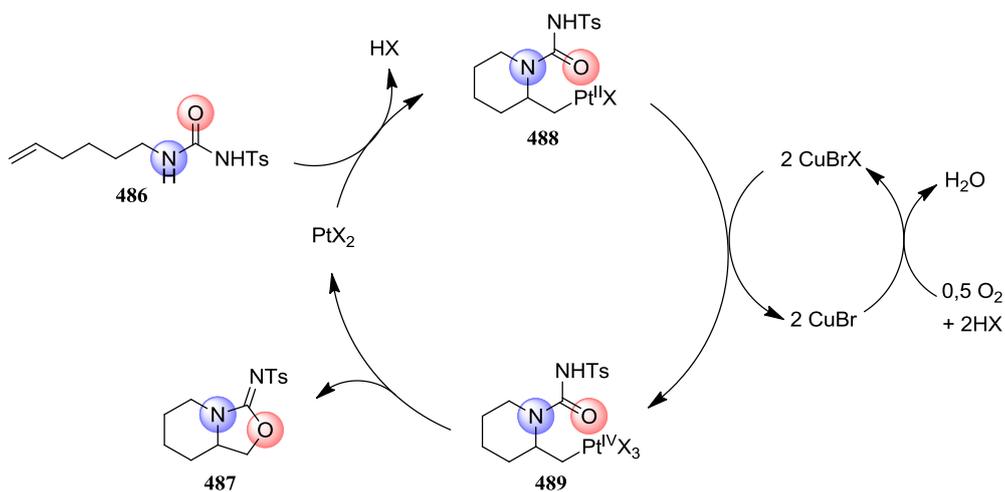


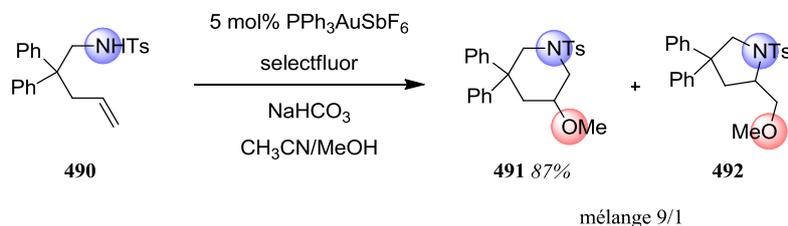
Schéma 130

<sup>121</sup> Desai, L.V.; Sanford, M.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5737-5740.

<sup>122</sup> Sehnal, P.; Taylor, R.J.K.; Fairlamb, I.J.S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 824-889.

<sup>123</sup> Muñiz, K.; Iglesias, A.; Feng, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 5591-5593.

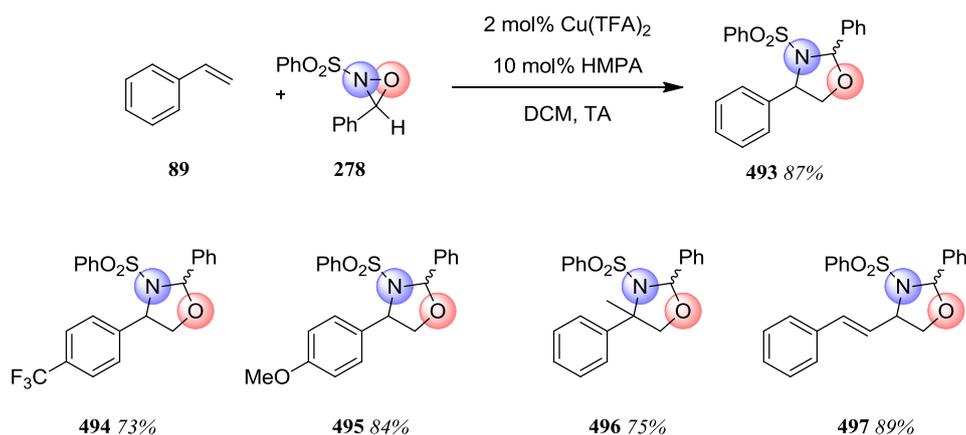
Nevado a démontré qu'en présence de selectfluor, le complexe cationique d'or(I) [(PPh<sub>3</sub>)AuSbF<sub>6</sub>] peut conduire à l'oxyamination intramoléculaire pour former des pipéridines oxygénées en C-3.<sup>124</sup> Toutefois, la réaction conduit ici à un mélange de cycles à 5 et à 6 chaînons, ce dernier étant formé de manière majoritaire (schéma 131). Cette réaction démontre la capacité de l'or à catalyser ce type de réaction *via* un cycle Au(I)/Au(III).



## I. 4. Réactions radicalaires

### I. 4. a. Catalyse au cuivre

Dans ce domaine, le groupe de Yoon a apporté une très grande contribution.<sup>125</sup> Il a démontré récemment que l'oxyamination intermoléculaire d'alcène peut être réalisée à l'aide d'oxaziridines en présence d'un catalyseur de cuivre (schéma 132). Les régiosélectivités observées sont excellentes et la réaction tolère la présence de groupements électroattracteurs ou électrodonneurs pour les substrats dérivés de styrène. Cependant, les groupements électrodonneurs accélèrent considérablement la réaction.



<sup>124</sup> De Haro, T.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 906-910.

<sup>125</sup> (a) Michaelis, D.J.; Shaffer, C.J.; Yoon, T.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1866-1867. (b) Michaelis, D.J.; Ischay, M.A.; Yoon, T.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6610-6615. (c) Michaelis, D.J.; Williamson, K.S.; Yoon, T.P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5118-5124. (d) Benkovics, T.; Du, J.; Guzei, I.A.; Yoon, T.P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5545-5552.

La réaction démontre également une très bonne régiosélectivité lorsqu'elle est appliquée à des diènes conjugués. Notamment, dans le cas du 1-phénylbutadiène, l'oxyamination s'effectue exclusivement sur la double liaison C-C terminale. De manière similaire aux indoles (schéma 64, page 43), le mécanisme radicalaire semble impliquer un cycle catalytique cuivre(II)/cuivre(III).

#### I. 4. b. Catalyse au fer

Plus récemment, Yoon a décrit une méthode d'oxyamination similaire à la précédente,<sup>126</sup> impliquant des complexes de fer comme catalyseur. Le produit oxyaminé possédant la régiosélectivité inverse est isolé. Dans ce cas, la catalyse au fer apparaît donc comme le complément idéal à la catalyse au cuivre (schéma 133).

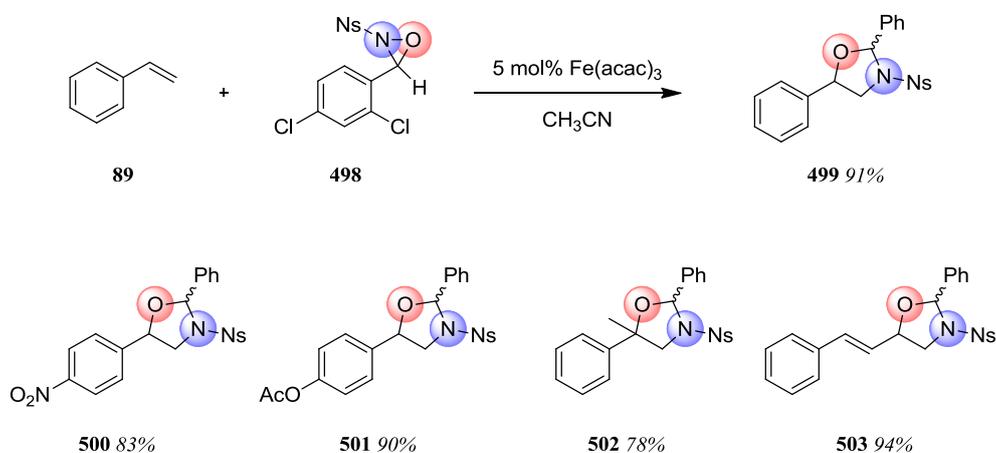


Schéma 133

Comme dans le cas du cuivre, la réaction tolère la présence de groupements électroattracteurs ou électrodonneurs sur le cycle aromatique, tout en étant plus rapide avec des substituants électrodonneurs. Le champ d'application de cette réaction est relativement large mais les rendements sont toutefois plus faibles lorsque la fonction alcène n'est pas conjuguée.

#### I. 5. Oxyamination médiée par des réactifs de l'iode hypervalent

L'utilisation de réactifs de l'iode hypervalent peut permettre de s'affranchir de métaux de transition. Ces réactifs sont généralement peu toxiques et commerciaux. Ce sont donc d'excellents candidats pour le développement de nouvelles réactions.

<sup>126</sup> (a) Williamson, K.S.; Yoon, T.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4570-4571. (b) Williamson, K.S.; Yoon, T.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12370-12373.

Ainsi, l'aminohydroxylation intramoléculaire de *N*-(*p*-méthoxyphényl)benzamides substitués par un groupement allyle ou vinyle est réalisée en présence d'iodosobenzène bis(trifluoroacétate) (PIFA) dans l'acide trifluoroacétique (schéma 134).<sup>127</sup>

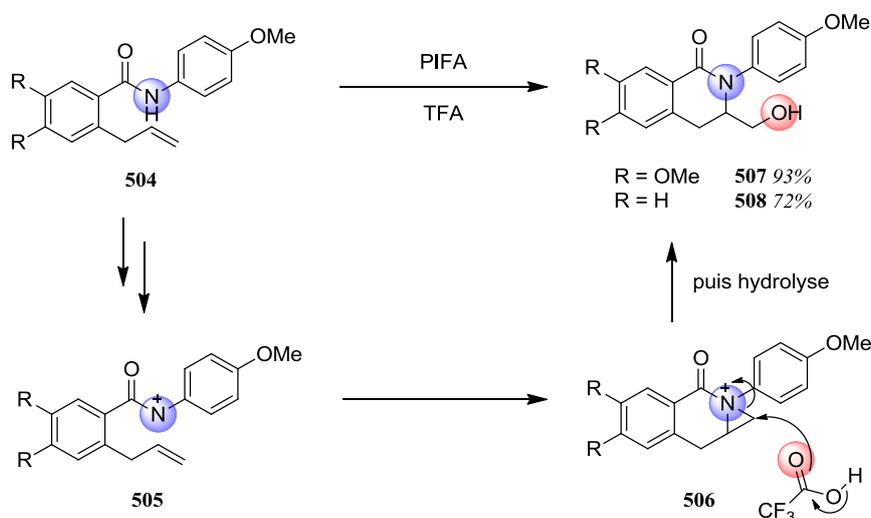


Schéma 134

Le groupe de Tellitu suggère le passage par un intermédiaire acylnitrénium **505** qui réagirait avec l'alcène pour former l'aziridinium correspondant **506**. Ce dernier subirait alors l'attaque de l'acide trifluoroacétique qui serait hydrolysé lors du traitement de la réaction pour libérer le produit hydroxyaminé.

De la même manière, le groupe de Wardrop a également développé une méthodologie impliquant un intermédiaire nitrénium.<sup>128</sup> Celui-ci est formé à partir d'un *O*-méthyl hydroxamate par réaction avec le PIFA. Il s'ensuit la formation de l'aziridinium qui est ouvert selon un mécanisme de type  $S_N2$  par les ions trifluoroacétates. Un traitement à l'ammoniac méthanolique permet l'hydrolyse du groupement trifluoroacétate (schéma 135).

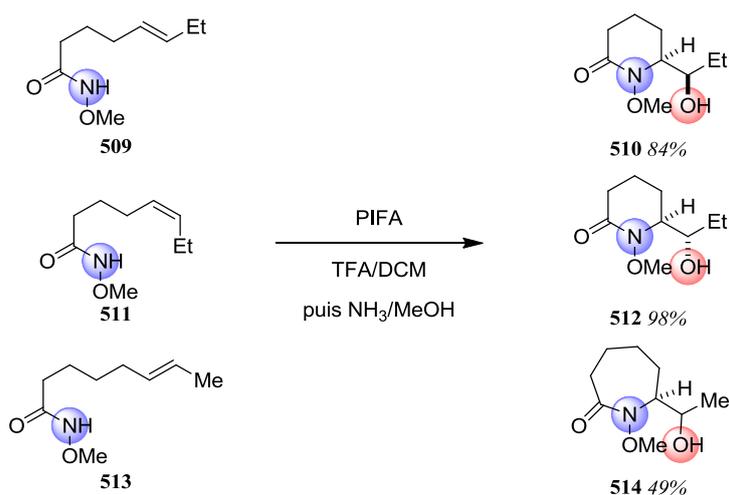


Schéma 135

<sup>127</sup> Tellitu, I.; Urrejola, A.; Serna, S.; Moreno, I.; Herrero, M.T.; Dominguez, E.; SanMartin, R.; Correa, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 437-444.

<sup>128</sup> Wardrop, D.J.; Bowen, E.G.; Forslund, R.E.; Sussman, A.D.; Weerasekera, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1188-1189.

Tirant profit de cette méthodologie, Wardrop a synthétisé la (-)-Swainsonine **515** en utilisant une étape clé d'aminohydroxylation (schéma 136).<sup>129</sup>

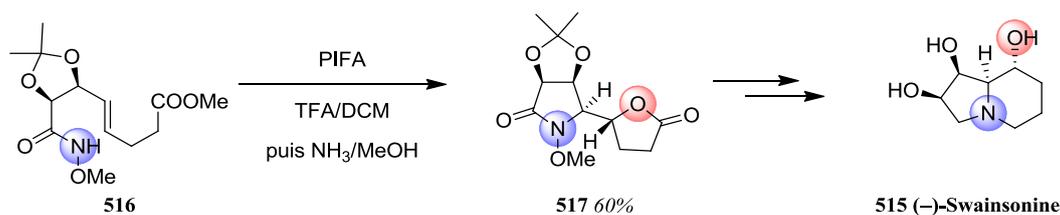


Schéma 136

Dans des conditions similaires, les sulfonamides insaturés sont également capables de cycliser pour former le produit oxyaminé (schéma 137).<sup>130</sup> Dans ce cas, la régiosélectivité n'est pas totale mais reste tout de même élevée. La diastéréosélectivité dépend du substrat; avec des systèmes flexibles, elle sera en faveur de l'addition *anti* et avec des substrats cycliques, elle sera en faveur de l'addition *syn*.

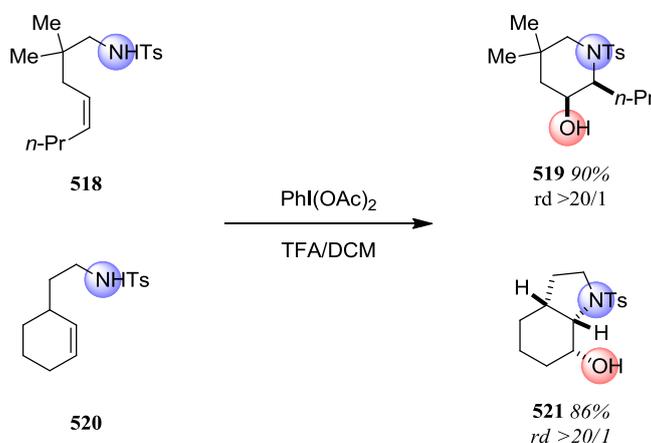


Schéma 137

Depuis les travaux de Sharpless, le nombre de méthodologies liées à l'oxyamination d'oléfines ne cesse d'augmenter; l'apport des métaux de transition ainsi que les travaux portant sur les réactifs de l'iode hypervalent ont grandement contribué à cela. Néanmoins, chaque méthodologie possède sa propre limite que ce soit au niveau du champ d'application, de la toxicité du catalyseur utilisé, de la stéréosélectivité ou de la régiosélectivité. L'ensemble de ces observations suggère que la recherche de nouvelles méthodologies reste nécessaire. Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, l'oxyamination d'oléfines à l'aide de nitrene est déjà décrite dans la littérature mais se limite aux oléfines portant un hétéroatome. C'est pourquoi nous avons entrepris d'étendre le champ d'application de cette réaction à des oléfines plus simples.

<sup>129</sup> Wardrop, D.J.; Bowen, E.G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2376-2379.

<sup>130</sup> Lovick, H.M.; Michael, F.E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1249-1251.

## II. Oxyamination d'oléfines: premiers résultats

Dans un premier temps, nous avons appliqué les conditions optimisées de l'oxyamination d'indole à un substrat simple et commercial, le styrène. De manière très intéressante, le produit oxyaminé est obtenu avec un rendement de 74% et avec une régiosélectivité totale en faveur de l'introduction de la chaîne sulfamate en position  $\beta$  du styrène (schéma 138). La régiosélectivité a été confirmée par étude RMN et suppose qu'une attaque nucléophile sur la position benzylique a lieu.

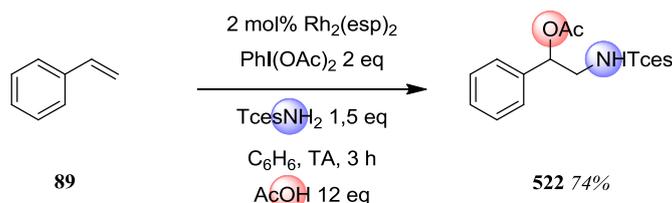
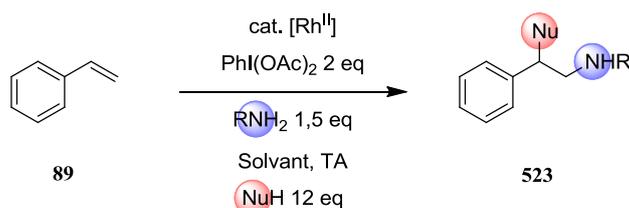


Schéma 138

Ce premier résultat très intéressant prouve que la réaction est possible avec ce type d'oléfine. Nous avons donc criblé les conditions de la réaction pour augmenter le rendement en produit oxyaminé (tableau 9).



Entrée	Source azotée	Nucléophile	Solvant	Temps de réaction	Rendement
1	TcesNH <sub>2</sub>	AcOH	Benzène	3 h	70%
2	TsNH <sub>2</sub>	AcOH	Benzène	3 h	40%
3	TcesNH <sub>2</sub>	AcOH	Benzène	16 h	90%
4	TcesNH <sub>2</sub>	MeOH <sup>a</sup>	Benzène	16 h	74%
5	TcesNH <sub>2</sub>	AcOH	DCM	16 h	82%
6	TcesNH <sub>2</sub>	AcOH	Toluène	16 h	54%
7	TcesNH <sub>2</sub>	AcOH	Trifluorotoluène	16 h	66%
8	TcesNH <sub>2</sub>	AcOH	AcO <i>i</i> -Pr	16 h	mélange <sup>b</sup>
9	TcesNH <sub>2</sub>	AcOH	CH <sub>3</sub> CN	16 h	mélange <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Avec PhI(OCO*t*-Bu)<sub>2</sub> comme oxydant; <sup>b</sup> mélange aziridine-produit oxyaminé

Tableau 9

Dans un premier temps, nous avons pu démontrer que le *N*-tosylamide pouvait également être utilisé comme source azotée (entrée 2). Cependant, le rendement en produit oxyaminé est nettement moins bon et la purification est délicate dans ce cas. Nous avons ensuite entrepris d'allonger le temps de la réaction. Pour une durée de 16 heures, le rendement se trouve nettement amélioré puisque le produit attendu est isolé avec un rendement de 90% (entrée 3). Comme nous l'avons vu, le méthanol peut encore jouer le rôle de nucléophile et permet l'obtention du produit oxyaminé avec un rendement légèrement plus faible de 74% (entrée 4).

Nous avons ensuite entrepris de faire varier le solvant de la réaction pour trouver un substitut au benzène (entrées 5 à 9). Néanmoins, ce dernier apparaît toujours comme étant le solvant de choix pour cette réaction. Le toluène et le trifluorotoluène conduisent au produit désiré avec des rendements respectifs de 54% et 66% (dans le cas du toluène, le produit d'amination C-H du solvant est également observé dans le brut réactionnel). Le dichlorométhane, quant à lui, conduit à un bon rendement de 82%, qui reste acceptable si l'on désire opérer en présence d'un solvant moins toxique que le benzène.

De manière très surprenante, cette étude a permis de démontrer que les solvants de type base de Lewis conduisent à un mélange de produit oxyaminé et d'aziridine (entrées 8 et 9) malgré un temps de réaction plus long ou une température plus élevée (40 °C). Nous proposerons dans la partie dédiée aux études mécanistiques une possible explication à cette observation.

Ces travaux d'optimisation ont donc permis d'obtenir le styrène oxyaminé avec un rendement de 90%. Une fois ces conditions en main, nous avons entrepris d'étudier le champ d'application de cette réaction.

### III. Oxyamination d'oléfines: champ d'application

#### III. 1. Application aux dérivés de styrène

##### III. 1. a. substitués sur le cycle aromatique

Dans un premier temps nous avons fait varier la substitution sur le cycle aromatique (schéma 139).

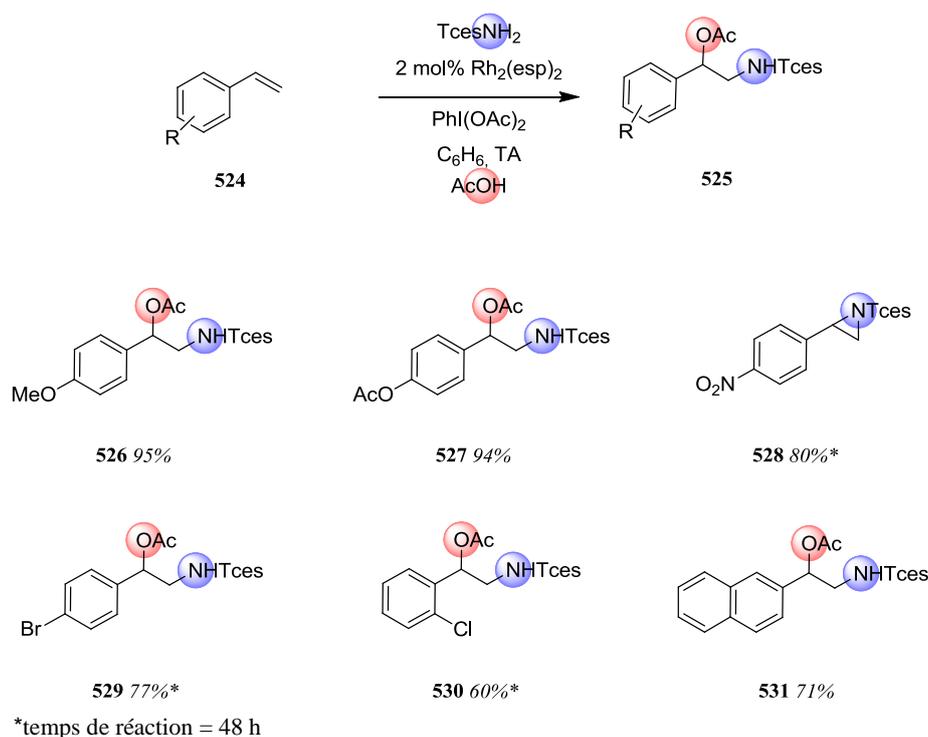


Schéma 139

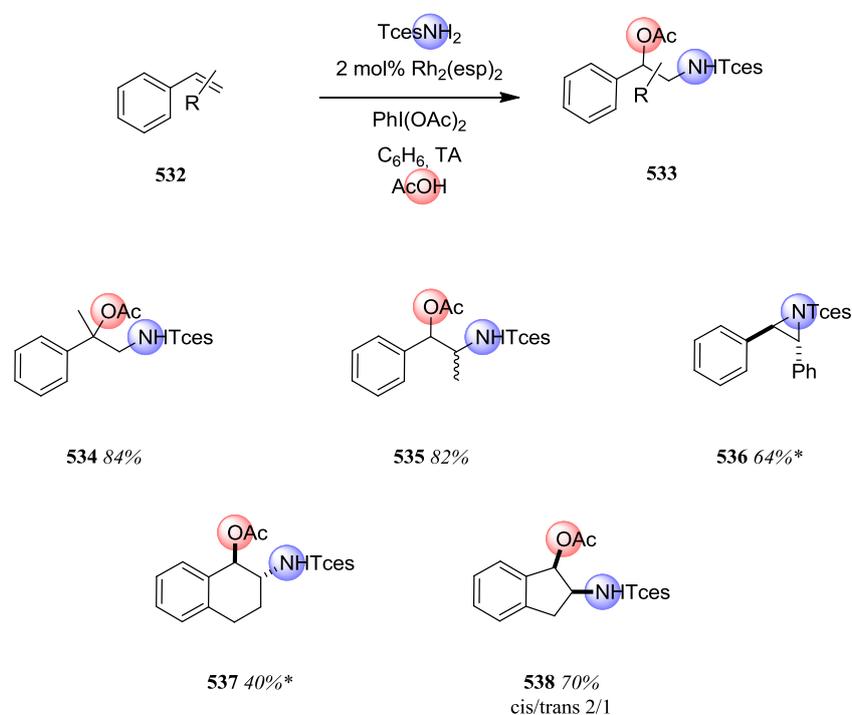
Les substituants électrodonneurs (comme le *p*-méthoxy ou le *p*-acétoxy) permettent l'obtention du produit désiré avec un excellent rendement (supérieur à 90%). A l'opposé, dans le cas d'un groupement fortement électroattracteur (comme le *p*-nitro), seule l'aziridine est isolée et ce malgré des tentatives de chauffage ou un temps de réaction plus long.

La réaction tolère également la présence d'halogène sur le cycle aromatique (*p*-bromo ou *o*-chloro). Dans ce cas, le produit oxyaminé est obtenu avec des rendements allant de 60% à 77% avec un temps de réaction plus long (48 heures nécessaires pour consommer totalement l'aziridine).

Enfin, dans le cas du 2-vinylnaphtalène, le produit désiré est obtenu avec un bon rendement de 71%. La réaction semble donc assez bien tolérer la présence de substituants sur le cycle aromatique; cependant, si ceux-ci sont fortement électroattracteurs, la réaction s'arrête à l'aziridine et *a contrario*, les groupements électrodonneurs facilitent la réaction.

## III. 1. b. substitués sur la double liaison

Dans un second temps, nous avons fait varier la substitution sur la double liaison des dérivés du styrène (schéma 140).



\*temps de réaction = 48 h

Schéma 140

Dans le cas de l' $\alpha$ -méthylstyrène, le produit oxyaminé est obtenu avec un excellent rendement; la présence d'un groupement électrodonneur sur l'oléfine favorise cette réaction. De la même manière, le  $\beta$ -méthylstyrène est oxyaminé avec un très bon rendement. Dans ce cas, un mélange de diastéréoisomères est formé dans un rapport 2/1 mais malheureusement, les deux diastéréoisomères sont trop difficiles à séparer pour déterminer lequel est majoritaire.

Le *cis*-stilbène conduit à la formation unique de l'aziridine même si le temps de réaction est allongé à 48 heures ou si la température de la réaction est augmentée (40 °C). Dans ce cas, l'aziridine symétrique semble stable dans les conditions de la réaction.

La réactivité de l'indène et du dihydronaphtalène a été étudiée et il a ainsi pu être démontré que l'indène réagissait mieux avec un rendement de 70% en faveur du produit désiré contre 40% pour le dihydronaphtalène (et une réaction plus longue). En revanche, dans le second cas, le produit est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère (supposé *trans* d'après les études RMN Noesy). Au contraire, l'indène conduit à un mélange de diastéréoisomères séparables en proportion 2/1 avec le diastéréoisomère *cis* majoritaire. Nous nous sommes alors concentrés sur ce dernier substrat afin de modifier le ratio en diastéréoisomères mais aussi d'obtenir des indices concernant le mécanisme.

De manière surprenante, l'aziridine de l'indène portant un groupement trichloroéthylsulfamoylé n'est pas décrite dans la littérature. Néanmoins, nous avons mené différentes expériences tests afin d'isoler

cette aziridine et étudier son comportement dans les conditions de l'oxyamination. Malgré quelques essais dans des conditions classiques pour générer cet hétérocycle,<sup>42,44a</sup> nous n'avons pas pu isoler l'aziridine (schéma 141). Il semblerait que cette dernière ne soit pas stable et se dégrade rapidement; ce qui corrobore l'observation précédente quant à l'absence de publication à son sujet.

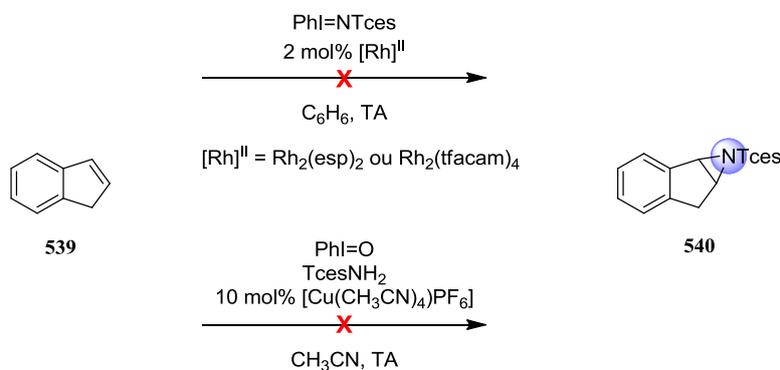


Schéma 141

De même, par suivi RMN, nous avons pu observer que l'aziridine semble se former mais se dégrade très rapidement.

Finalement, en espérant modifier le ratio en diastéréoisomères, nous avons fait varier légèrement les conditions de la réaction (schéma 142). Ainsi, l'ajout de MgO rend la réaction plus longue et le rendement en produit isolé est moins bon. De plus, le ratio *cis/trans* reste le même. En utilisant le  $\text{Rh}_2(\text{tfacam})_4$  comme catalyseur, le ratio n'évolue pas non plus et le rendement est également moins élevé. Si le méthanol est utilisé comme nucléophile, cette fois-ci, la réaction est diastéréosélective en faveur du composé *trans* quel que soit l'oxydant utilisé.

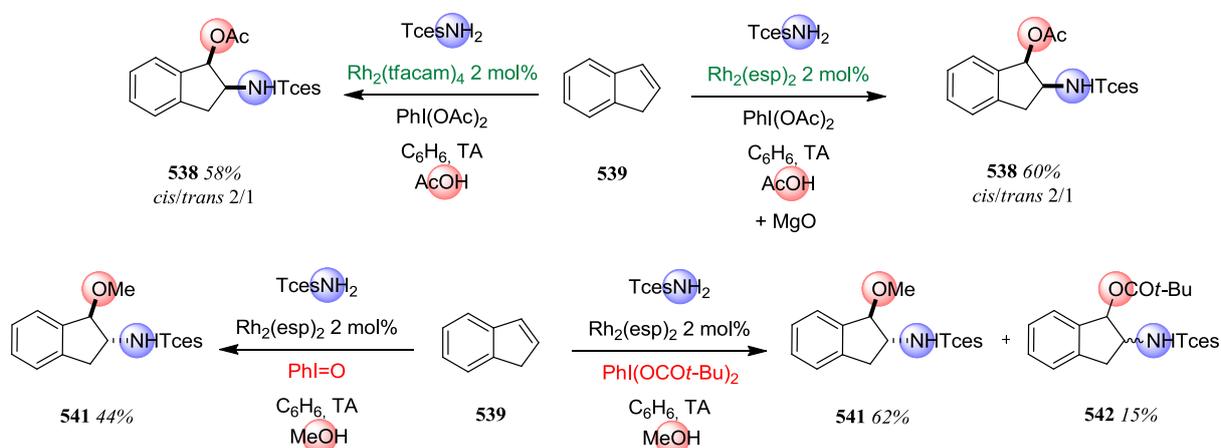


Schéma 142

En conclusion sur les dérivés du styrène en général, nous avons constaté que dans le cas de substrats qui donnent de très bons résultats pour notre méthodologie, l'aziridine correspondante était généralement peu ou pas décrite dans la littérature (par exemple, le *p*-méthoxystyrène et l' $\alpha$ -méthylstyrène).

### III. 2. Application aux alcènes

Les exemples précédents concernent des substrats possédant une double liaison C-C conjuguée à un système aromatique. Pour essayer de comprendre si cette conjugaison est absolument nécessaire pour cette réaction, différents alcènes ont été étudiés (schéma 143).

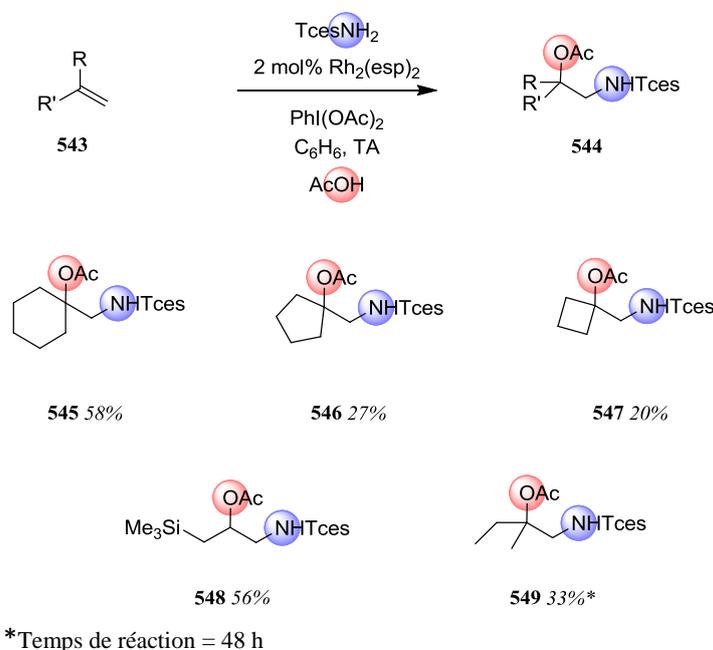


Schéma 143

Dans le cas de méthylèncycloalcanes, la taille du cycle semble avoir une incidence sur le rendement. En effet, avec le méthylèncyclohexane, le rendement est de 58% tandis qu'avec le méthylèncyclopentane et le méthylèncyclobutane, le rendement reste aux alentours de 20%. Pour ces composés, il a également été constaté que le produit final avait tendance à se dégrader après élimination d'une unité acétate; ce qui pourrait expliquer les rendements moins bons.

De manière très intéressante, l'oxyamination de l'allyltriméthylsilane s'effectue avec un rendement de 58%. En conséquence, l'utilisation de ce réactif jugé davantage nucléophile n'est pas incompatible avec nos conditions de réaction. L'effet  $\beta$  du silicium semble ici bénéfique à la réaction.

Enfin, avec un alcène relativement simple, le 2-méthylbut-1-ène, le rendement devient moyen aux alentours de 30% avec une durée de réaction plus longue.

Ces différents exemples permettent de percevoir quelques limites à notre méthodologie qui seront complétées par les substrats suivants (*cf* paragraphe III.5)

### III. 3. Application aux diènes

L'application de la chimie des nitrènes aux diènes est relativement rare dans la littérature.<sup>65</sup> En effet, il peut se poser le problème de la régiosélectivité pour les diènes non symétriques. Néanmoins, nous avons appliqué nos conditions d'oxyamination à un diène non symétrique et un diène symétrique (schéma 144).

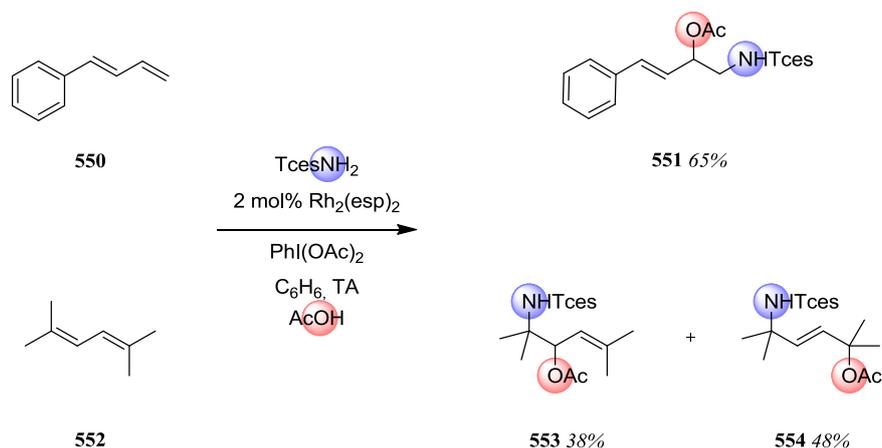


Schéma 144

Dans le cas du 1-phénylbutadiène, l'oxyamination s'effectue avec une totale régiosélectivité en faveur du produit 1,2 sur la double liaison C-C terminale. Comme l'avait également constaté Yoon avec ce même substrat,<sup>125</sup> la double liaison terminale est privilégiée.

Les conditions d'oxyamination ont également été appliquées au 2,5-diméthylhexa-2,4-diène. Cette fois-ci, un mélange de produit 1,2 et 1,4 est obtenu. Malheureusement, le rapport entre ces deux composés n'évolue pas malgré une variation de la température (de 0 °C à 40 °C) ou une variation du catalyseur ( $\text{Rh}_2(\text{tfacam})_4$  ou  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ ). En changeant de nucléophile (PivOH ou MeOH), la conversion est assez faible et on obtient un mélange de nombreux produits délicats à séparer.

L'oxyamination est également applicable à des diènes mais avec un problème supplémentaire concernant la formation de régioisomères.

### III. 4. Oxyamination intramoléculaire

Lorsque la fonction acide carboxylique ou alcool est directement branchée sur le substrat, l'oxyamination peut avoir lieu de manière intramoléculaire. Ainsi, à partir de l'acide *trans*-styrylacétique et du *trans*-styryléthanol, les furocycles sont obtenus avec de bons rendements (schéma 145).

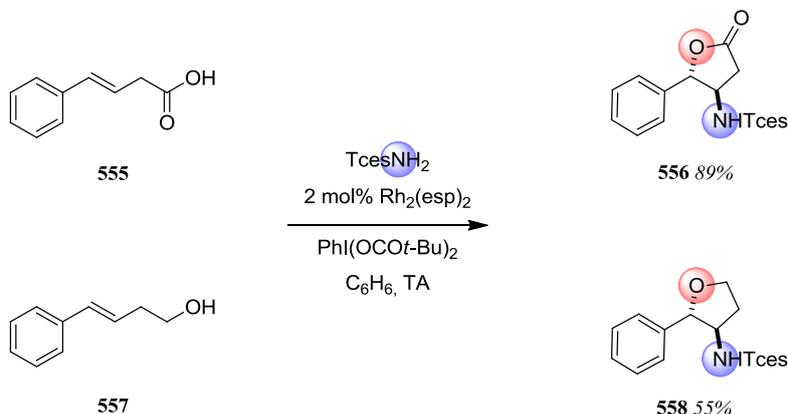
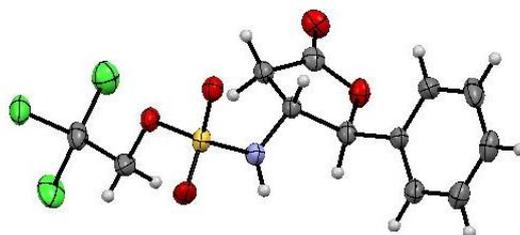


Schéma 145

Dans le cas de la lactone, le produit désiré a pu être recristallisé. Une étude par diffraction des Rayons X a permis de déterminer la configuration relative *trans* du produit isolé:



Une fois encore, la fonction acide apparaît comme le meilleur agent nucléophile en comparaison de la fonction alcool.

## III. 5. Limite du champ d'application

Au cours de cette étude, certains substrats n'ont pas permis d'obtenir le produit désiré. Si nos conditions sont appliquées à des terpènes, un mélange complexe se forme sans qu'il ne soit possible de mettre en évidence la formation d'un produit oxyaminé (schéma 147).

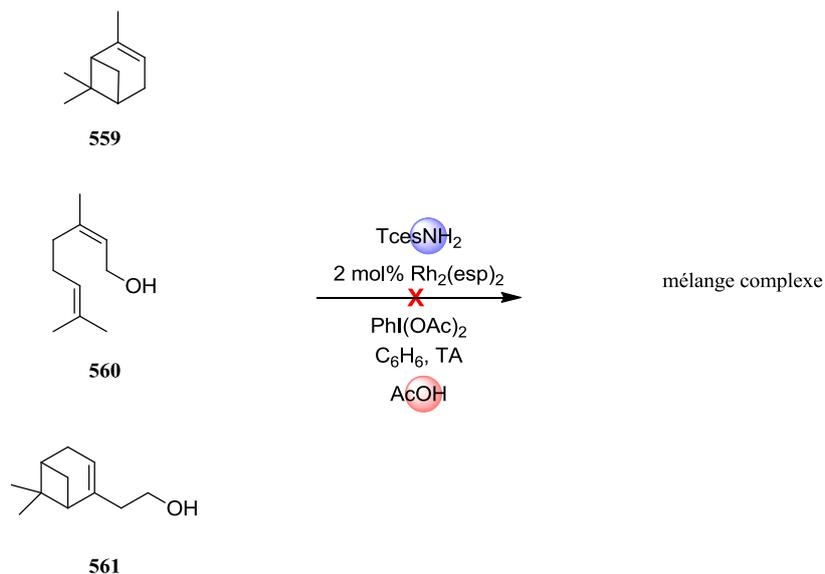


Schéma 147

Le cyclohexadiène, en présence d'oxydant conduit à la formation du benzène et n'est donc pas compatible avec les conditions oxydantes de la réaction (schéma 148).

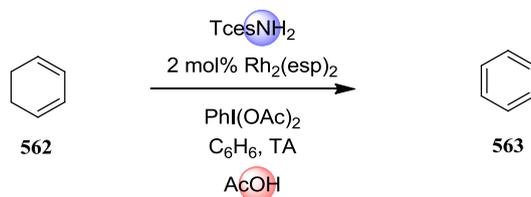


Schéma 148

La réaction ne tolère pas non plus la conjugaison avec un groupement électroattracteur comme par exemple une fonction ester (schéma 149). Dans ce cas, la conversion est nulle; ce qui exclut également la formation de l'aziridine.

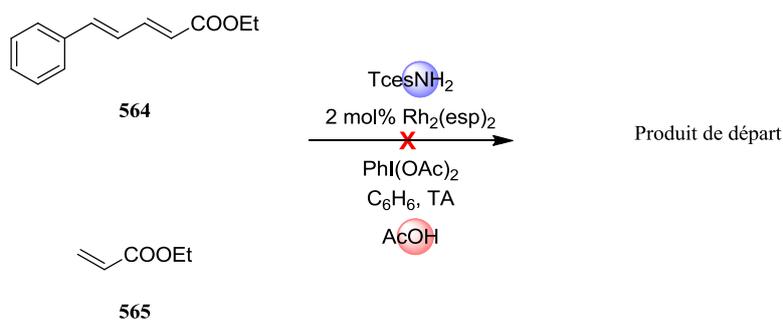


Schéma 149

En conclusion, cette réaction semble sensible à l'encombrement stérique, mais la stabilité du produit final et les propriétés électroniques peuvent aussi être à l'origine des limites de cette réaction. Comme souvent dans le domaine des nitrènes, les oléfines riches en électrons sont largement favorisées.

Comme toute méthodologie, cette réaction comporte donc ses limites. L'étude de ce champ d'application nous a également amenés à étudier et proposer différents mécanismes pour cette réaction.

## IV. Oxyamination d'oléfines: études mécanistiques

### IV. 1. Les transferts de nitrènes catalysés par le rhodium(II)

#### IV. 1. a. Travaux de Du Bois

Les études mécanistiques concernant les transferts de nitrène catalysés par les complexes de rhodium(II) sont relativement récentes. En 1997, Paul Muller a été le premier à s'y intéresser<sup>28</sup> tandis que dix ans plus tard, le groupe de Du Bois a repris la majorité de ces études expérimentales, confirmant les conclusions établies par Paul Müller. Néanmoins, malgré les résultats obtenus, plusieurs questions subsistent concernant cette méthodologie. Comment se forme le métallanitrène ? Réagit-il de manière concertée ou par l'intermédiaire de radicaux ?

Pour la première étape et la génération de l'iminoiodane, Du Bois a tout d'abord démontré que le  $\text{PhI}=\text{NTces}$  était une espèce chimique susceptible d'être générée dans les conditions de la réaction (schéma 150).

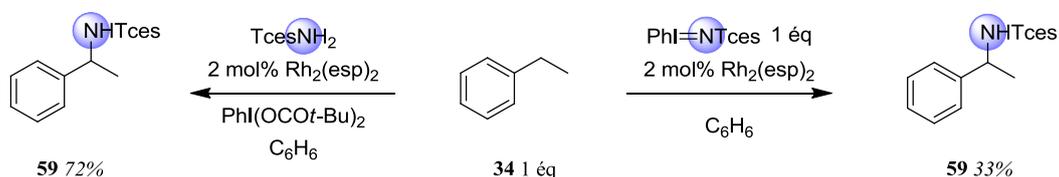


Schéma 150

Cependant, le rendement reste relativement faible; de plus, quand le  $\text{TcesNH}_2$  est mis en présence de  $\text{PhI}(\text{OCOt-Bu})_2$ , un suivi RMN montre une conversion d'environ 10% en faveur de l'iminoiodane. L'équilibre iminoiodane-sulfamate semble donc clairement en faveur du produit de départ. En comparant ce résultat avec celui obtenu par génération *in situ* de l'iminoiodane, il semblerait que le rendement soit meilleur avec une génération *in situ* probablement parce que cet équilibre évite une consommation trop rapide de l'oxydant.

Dans le but de déterminer si le mécanisme est d'ordre radicalaire ou non, la réaction d'amination C-H a été appliquée à un substrat dit « horloge à radical » (schéma 151).

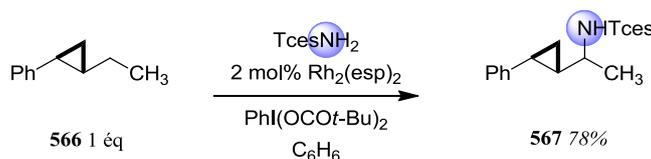


Schéma 151

Le produit aminé a été isolé avec un bon rendement et aucun produit issu de l'ouverture du cyclopropyle n'a été observé. Cette expérience ne permet toutefois pas d'exclure totalement un mécanisme radicalaire, mais si c'est le cas, la durée de vie de l'espèce radicalaire intermédiaire est extrêmement faible (inférieure à 200 fs).

Des analyses de Hammett complémentaires ont été entreprises dans le but de déterminer la nature électronique de l'état de transition. Des dérivés d'éthylbenzène *para*-substitués ont été mis en compétition avec l'éthylbenzène et cela a confirmé une légère préférence pour les substrats riches en électrons (schéma 152).

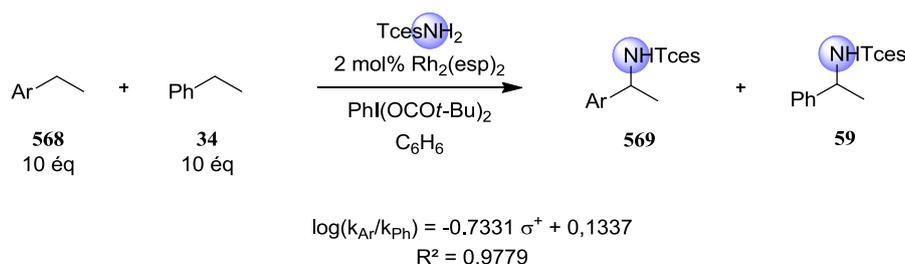


Schéma 152

Grâce à cette étude, la valeur de  $\rho$  a pu être estimée à  $-0.73$ . Cette valeur étant relativement faible et négative, cela semble indiquer que la stabilisation de la charge cationique partielle ( $\delta^+$ ) sur le carbone oxydé est majoritairement due à des effets de résonance. Ce résultat semble davantage aller dans le sens d'une insertion de nitrène concertée asynchrone.

Le groupe de Du Bois a également étudié la façon dont évoluait le  $Rh_2(esp)_2$  lors de cette réaction.<sup>131</sup> Il a été démontré que les catalyseurs de rhodium « classiques » s'oxydent dans les conditions de la réaction pour former un complexe  $[Rh_2(OCOR)_4]^+$  généralement de couleur rouge. D'un point de vue expérimental, il semblerait que le complexe  $[Rh_2(esp)_2]^+$  se forme surtout quand le substrat est peu réactif vis-à-vis de l'addition du nitrène.

De manière très intéressante, le  $Rh_2(esp)_2$  possède un potentiel d'oxydation très similaire au  $Rh_2(OCOn-Pr)_4$  (1130 mV contre 1150 mV, ESC). La comparaison de ces deux catalyseurs par spectrophotométrie UV-visible a permis de démontrer que ce dernier se dégradait plus vite (ligne jaune, schéma 153). Bien que le mécanisme de cette dégradation soit inconnu, cela prouve l'importance des ligands bidentates qui confèrent une plus grande robustesse à ce complexe, probablement parce que l'échange de ligands est défavorisé.

<sup>131</sup> Zalatan, D.N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7558-7559.

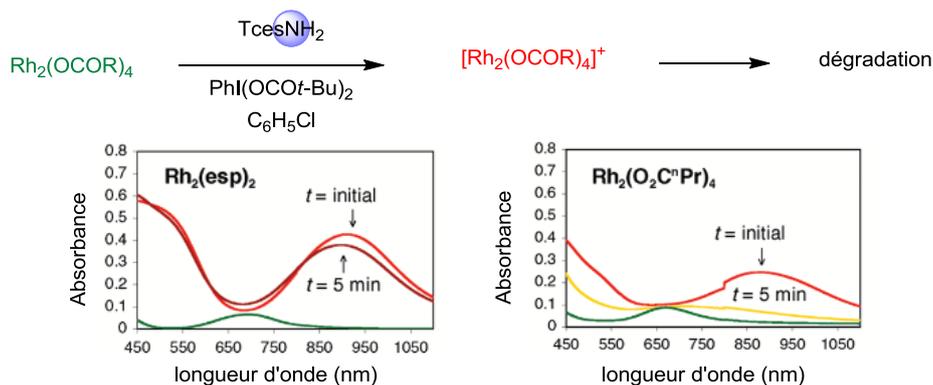


Schéma 153

A ce stade de l'étude, Du Bois n'a pas pu déterminer clairement quelle était l'espèce catalytiquement active entre le  $[\text{Rh}_2(\text{esp})_2]^+$  et  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ . Néanmoins, il a postulé que le complexe de  $[\text{Rh}_2(\text{esp})_2]^+$  pouvait à nouveau être réduit en  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ . En effet, la diméthylaziridine **573** a pu être isolée lors de cette réaction et Du Bois a proposé le mécanisme suivant pour justifier sa formation (schéma 154), qui met en évidence le rôle du ligand de l'oxydant dans la régénération du catalyseur initial.

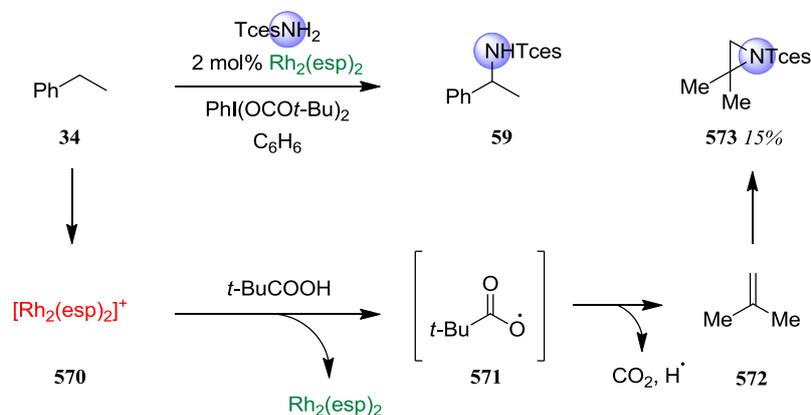


Schéma 154

Cette hypothèse a été corroborée par une expérience complémentaire. En faisant varier le ligand carboxylate, Du Bois a observé que l'acide carboxylique le plus réducteur conduit au meilleur rendement (schéma 155). Malgré tout, de nombreuses incertitudes subsistent quant à ce mécanisme et notamment l'identité exacte du complexe oxydé  $[\text{Rh}_2(\text{esp})_2]^+$ .

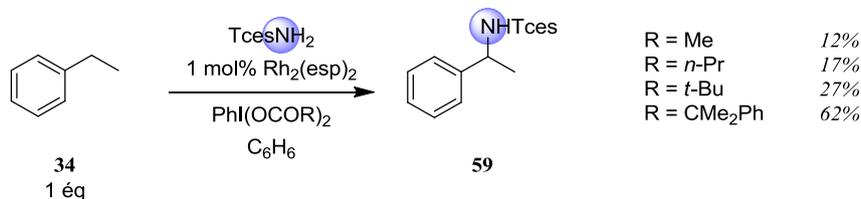


Schéma 155

## IV. 1. b. Travaux de Berry

Le groupe de Berry s'est également intéressé au mécanisme de cette réaction et plus particulièrement à la génération du métallanitrène.<sup>132</sup> Par des études de spectroscopie UV-visible ainsi que des expériences d'électrochimie, il a pu démontrer que deux cycles catalytiques étaient en compétition lors de cette réaction (schéma 156).

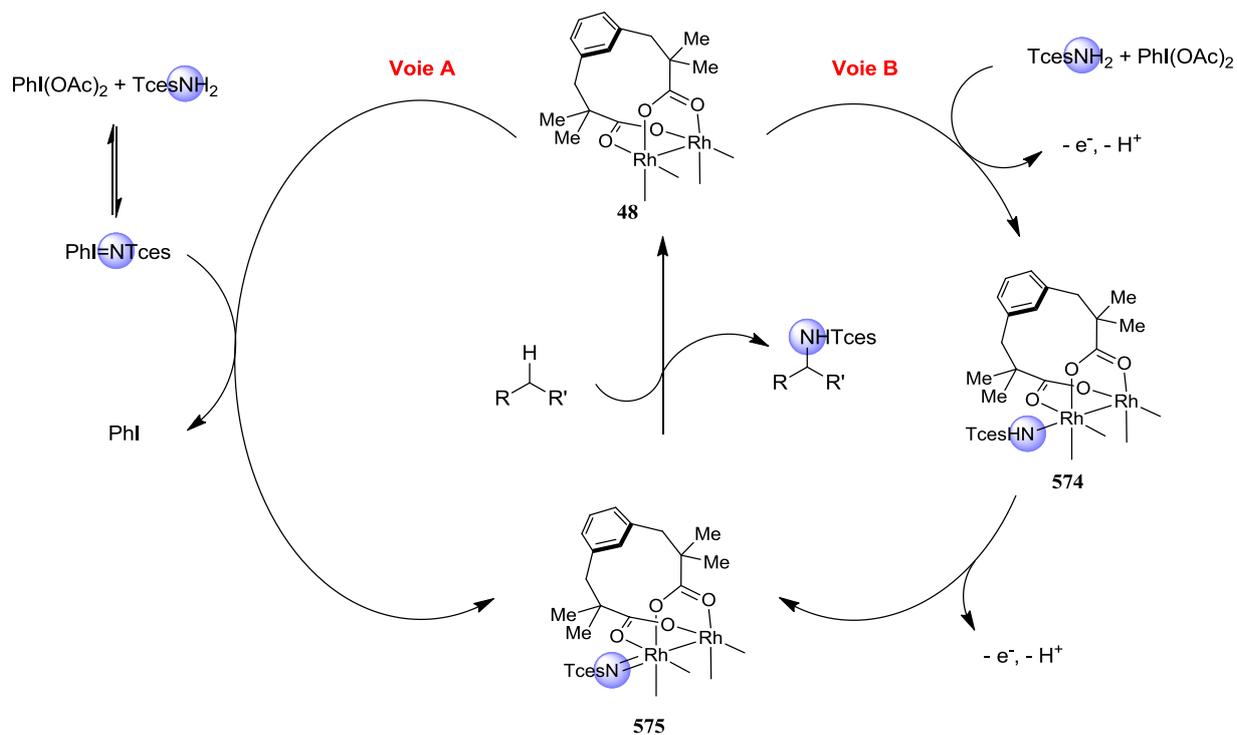


Schéma 156

Ainsi, alors que la voie A semblait être la voie unique de formation du métallanitrène, Berry a mis en évidence un deuxième mécanisme mettant en jeu deux étapes successives de transfert d'électron couplé à un proton (TECP) et un intermédiaire de rhodium(II,III). Le premier mécanisme s'opérerait lors des premières minutes de la réaction puis le second, avec une cinétique plus lente, prendrait le relais. En utilisant le sulfate de césium comme oxydant à un électron, le produit aminé peut également être obtenu avec un rendement de 40%. Avec cet oxydant, seule la voie B est possible ce qui valide l'hypothèse des deux mécanismes parallèles et suppose que la voie A est responsable de la formation de 30% du produit aminé dans le cas de l'éthylbenzène (schéma 157).

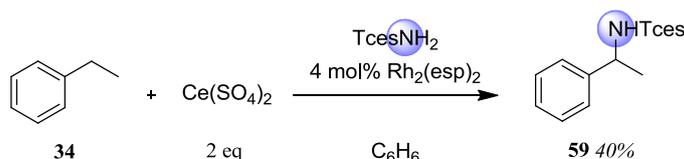


Schéma 157

<sup>132</sup> (a) Kornecki, K.P.; Berry, J.F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5827-5832. (b) Kornecki, K.P.; Berry, J.F. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12097-12099.

Très récemment, le groupe de Berry a développé un catalyseur dinucléaire de rhodium(II,III)<sup>132b</sup> stable à température ambiante, le [2,2]-Rh<sub>2</sub>(espn)<sub>2</sub>Cl (schéma 158). Ce complexe rouge foncé correspond à l'isomère majoritaire, chaque atome de rhodium étant lié à 2 atomes d'azote et deux atomes d'oxygène comme l'ont montré les études par diffraction des Rayons X.

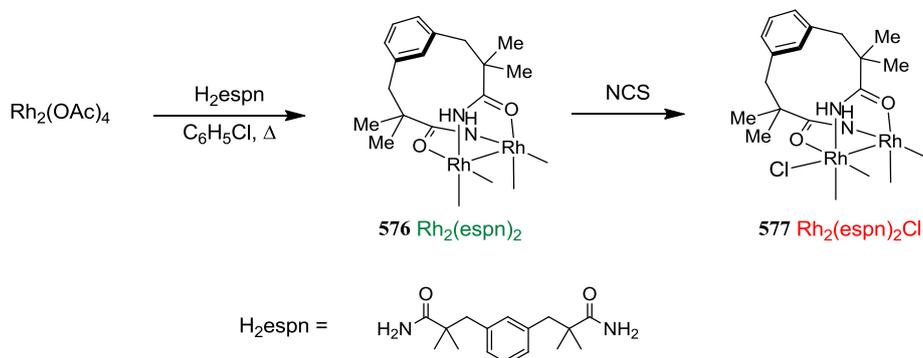


Schéma 158

Une fois ce complexe en main, Berry a testé ses capacités en catalyse pour l'amination C-H. A des concentrations faibles, il a observé que ce complexe dissociait un chlorure Cl<sup>-</sup> pour libérer le [Rh<sub>2</sub>(espn)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> catalytiquement actif. Ainsi, la réaction d'amination C-H peut s'effectuer avec une efficacité catalytique plus de deux fois supérieure au Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> en fonction du substrat (schéma 159).

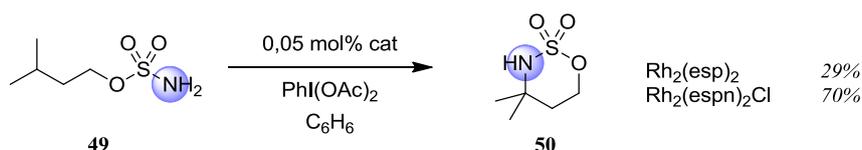


Schéma 159

Les travaux de Berry ainsi que ceux de Du Bois<sup>133</sup> ont clairement prouvé qu'un complexe de rhodium(II,III) pouvait être impliqué dans le cycle catalytique conduisant à la formation du métallanitrène. Cependant, quelques questions restent toujours en suspens, à savoir: est-ce que le catalyseur cationique de rhodium(II,III) est impliqué dans le transfert de nitrène ? Comment s'opère le transfert de nitrène ? Dans ce dernier cas, l'ensemble des observations expérimentales semblent aller dans le sens d'un mécanisme concerté asynchrone.

Dans notre cas, bien que la réaction soit différente, la mise en lumière de cet intermédiaire de rhodium(II,III) peut constituer une piste pour expliquer la formation du produit oxyaminé.

<sup>133</sup> Perry, R.H.; Cahill, T.J.; Roizen, J.L.; Du Bois, J.; Zare, R.N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *45*, 18295-18299.

## IV. 2. Suivi de la réaction par RMN

Afin de mieux comprendre la réaction d'oxyamination, nous avons entrepris un suivi RMN dans le cas du styrène. En effet, contrairement à l'indène, l'aziridine correspondante est stable et décrite dans la littérature. Cela nous permettra donc de plus facilement mettre en évidence le passage par cette dernière lors de la réaction. Nous avons donc repris les conditions de notre méthodologie (schéma 160) mais en ajoutant seulement 2 équivalents d'acide acétique et en faisant la réaction dans le dichlorométhane deutéré.

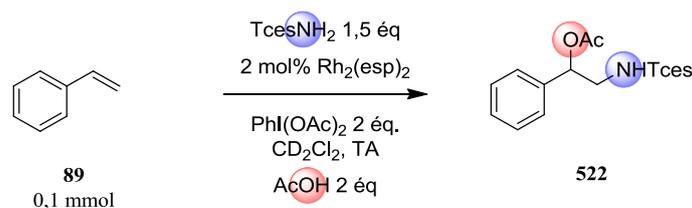


Schéma 160

Avant addition de l'oxydant, les pics aromatiques du styrène (7,2 à 7,6 ppm) et les éthyléniques (6,8 ; 5,8 et 5,3 ppm) sont clairement visibles. Le TcesNH<sub>2</sub> est caractérisé par un singulet vers 4,8 ppm et un singulet large vers 5,5 ppm. L'acide acétique donne un singulet large vers 11,0 ppm et un singulet vers 2,2 ppm (figure 9).

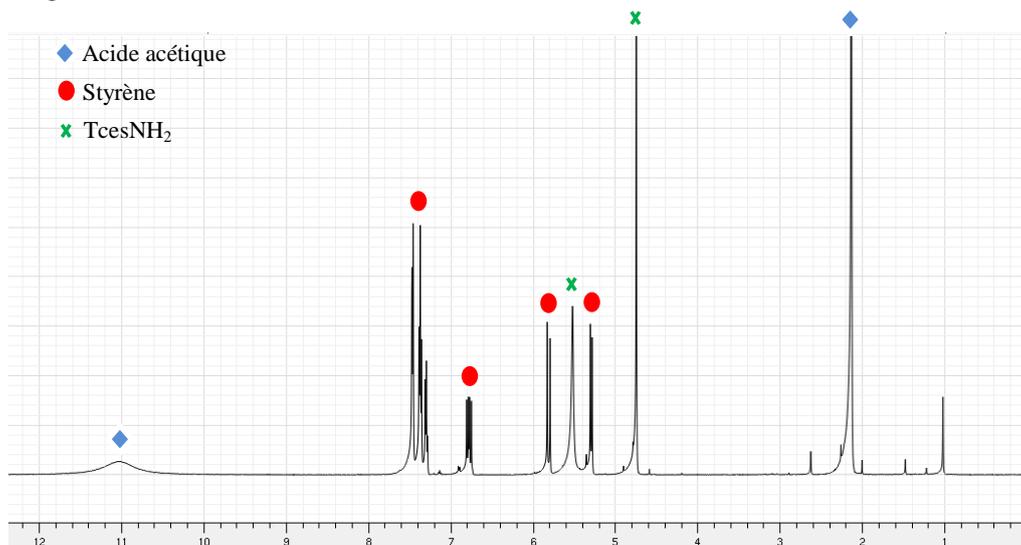


Figure 9

L'oxydant est alors rapidement introduit dans le tube RMN. Après 5 minutes de réaction, le spectre indique clairement que le styrène est quasiment consommé (figure 10). De plus, seule l'aziridine du styrène (deux doublets du sulfamate vers 5,0 ppm, un proton benzylique vers 4,0 ppm et les 2 autres protons aliphatiques vers 2,7 et 3,2 ppm) est visible, le produit oxyaminé n'est pas présent dans le milieu réactionnel.

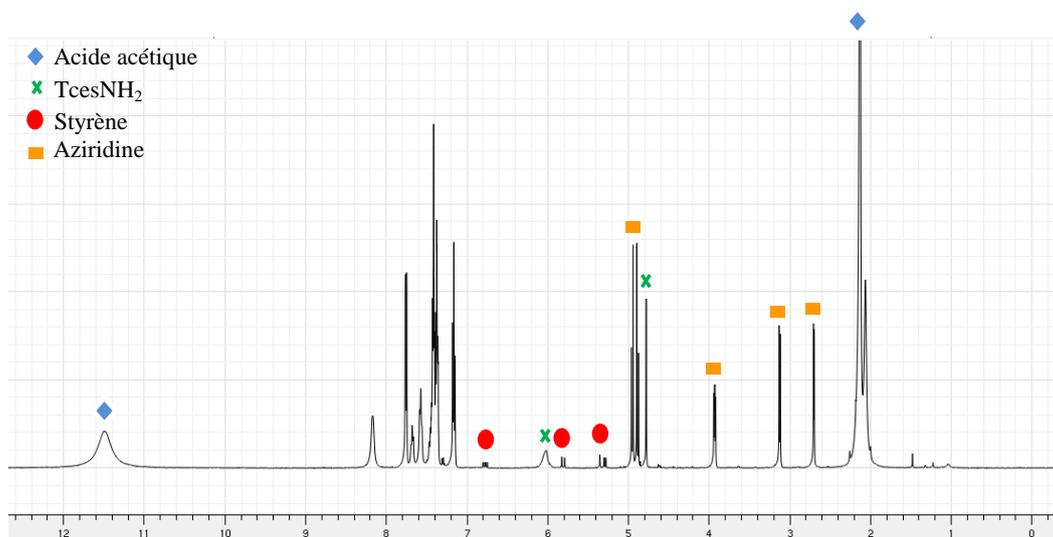


Figure 10

Une autre acquisition est réalisée après 1 heure de réaction (figure 11). Le styrène est totalement consommé et seule l'aziridine est présente dans le milieu réactionnel.

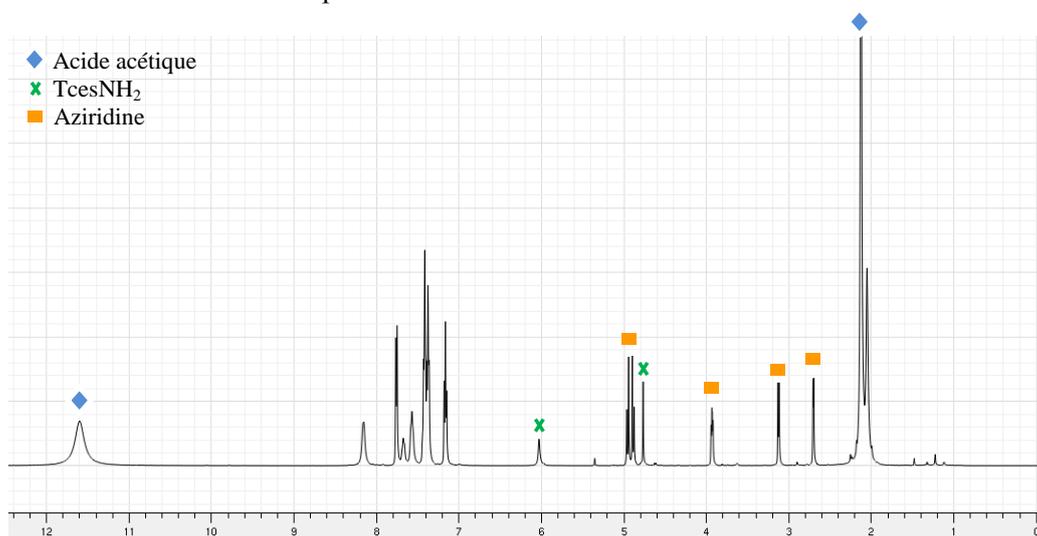


Figure 11

Finalement après une nuit de réaction, l'aziridine a commencé à évoluer vers le produit oxyaminé mais la conversion n'est pas encore totale. Elle le sera après 24 heures de réaction (figure 12).

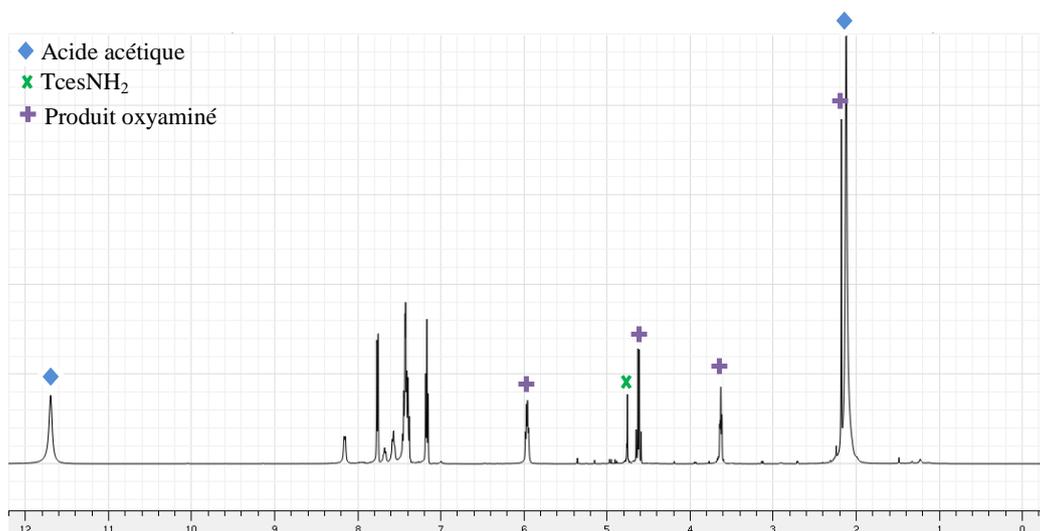


Figure 12

Cette étude RMN confirme que, dans le cas des alcènes, la réaction d'oxyamination s'effectue en deux étapes distinctes. La première met en jeu la formation de l'aziridine après addition du métallanitrene et la seconde implique l'ouverture de l'aziridine par attaque du nucléophile présent dans le milieu (schéma 161).



Schéma 161

La première étape constitue une réaction classique d'aziridation d'alcène bien décrite dans le cas du styrène. C'est pourquoi, nous avons concentré nos efforts sur la seconde étape, l'ouverture de l'aziridine.

### IV. 3. Etude de l'ouverture de l'aziridine

Contrairement à l'indène, l'aziridine du styrène est décrite dans la littérature (par Du Bois), elle a donc pu être synthétisée et isolée dans des quantités acceptables (schéma 162).

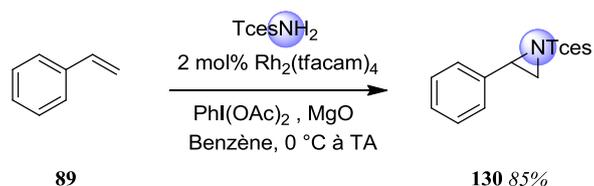
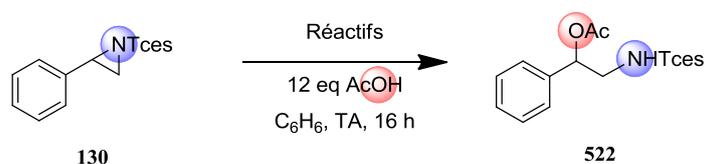


Schéma 162

Nous avons effectué différentes expériences afin de mieux comprendre cette étape (tableau 7). La conversion RMN a été déterminée par intégration en mesurant le rapport entre le produit attendu et la somme des produits de départ et attendu.



Entrée	TcesNH <sub>2</sub>	Rh <sub>2</sub> (esp) <sub>2</sub>	PhI(OAc) <sub>2</sub>	Résultat
1				Conversion nulle
2		X		Conversion nulle
3	X			Conversion nulle
4			X	Conversion = 0.1
5	X		X	Conversion = 0.1
6	X	X		Conversion nulle
7		X	X	Conversion = 0.1
8	X	X	X	Conversion = 1 (96%)

Tableau 7

Initialement, nous avons pensé que la présence d'acide acétique pouvait être suffisante pour ouvrir l'aziridine. Des exemples de cette transformation sont décrits dans la littérature.<sup>134</sup> Cependant, dans ce cas, la conversion est nulle (entrée 1). Nous avons alors supposé que le Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> portant une case vacante sur chaque atome de rhodium, il pouvait potentiellement jouer le rôle d'acide de Lewis et activer l'aziridine pour permettre l'attaque du nucléophile. Malheureusement, en présence d'acide acétique et du catalyseur de rhodium, la conversion est nulle (entrée 2). La présence de l'oxydant n'est pas suffisante non plus, les conversions restent très faibles (aux alentours de 10%, entrée 4). Des tests où au moins deux des réactifs sont présents, ont été aussi réalisés, sans plus de succès une fois encore (entrées 5, 6 et 7). Finalement, et de manière surprenante, la conversion est totale uniquement si tous les agents responsables de la formation du nitrène sont présents (entrée 8).

En conclusion de cette étude, nous pouvons donc affirmer que la présence du métallanitrène est nécessaire pour assurer l'ouverture de l'aziridine. Mais comment est-il impliqué dans cette étape clé de l'oxyamination ?

<sup>134</sup> (a) Dauban, P.; Dubois, L.; Tran Huu Dau, M.E.; Dodd, R.H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2035-2043 (b) Hu, X.E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701-2743.

Dans un premier temps, nous avons entrepris de réaliser la réaction d'ouverture de l'aziridine en générant une quantité catalytique de métallanitrène (schéma 163). Le produit oxyaminé est généré à hauteur de 79%.

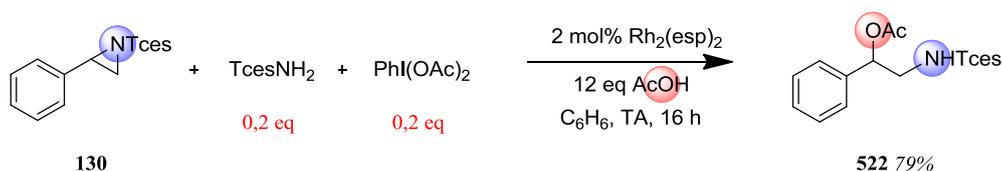


Schéma 163

En regardant la littérature, nous nous sommes intéressés aux travaux de Hutchings portant sur la métathèse d'aziridine pouvant se dérouler lors de réaction d'aziridination d'alcènes.<sup>135</sup> Une réaction témoin a permis en effet de démontrer que l'aziridine **90** peut être convertie en aziridine **579** en présence de l'iminoiodane correspondant et d'un catalyseur de cuivre supporté. Cette réaction impliquerait l'intermédiaire **578** et expliquerait les variations des excès énantiomériques lors de la réaction (schéma 164).

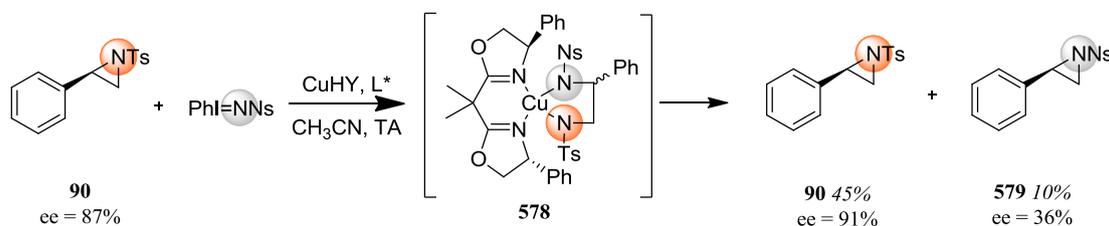


Schéma 164

Afin de tester cet hypothétique mécanisme, nous avons effectué des essais dans des conditions proches, en faisant varier la source azotée (schéma 165). Aucun échange de groupement protecteur n'a lieu et différents métallanitrènes peuvent conduire à l'ouverture de l'aziridine. Néanmoins, le nitrène portant le groupement trichloroéthylsulfamoylé reste le plus efficace ici.

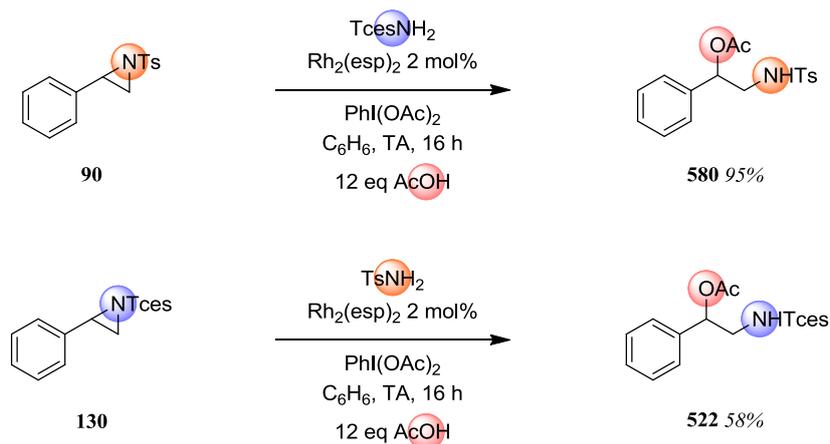


Schéma 165

<sup>135</sup> Gullick, J.; Taylor, S.; Ryan, D.; McMorn, P.; Coogan, M.; Bethell, D.; Page, P.C.B.; Hancock, F.E.; King, F.; Hutchings, G.J. *Chem. Commun.* **2003**, 2808-2809.

Des essais ont été menés en présence de l'iminoiodane  $\text{PhI}=\text{NTces}$  isolé afin de vérifier qu'il s'agit d'un précurseur viable pour cette réaction. Tout d'abord, il convient de noter qu'en présence de  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  et de  $\text{PhI}=\text{NTces}$ , le styrène conduit à l'aziridine correspondante avec un très bon rendement de 80% (schéma 166).

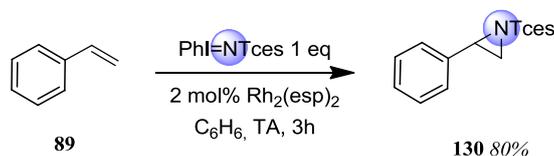


Schéma 166

Lorsque l'acide acétique est ajouté au milieu réactionnel, seul le produit oxyaminé est obtenu. Curieusement, en faisant varier le nombre d'équivalent d'iminoiodane, plus celui-ci est élevé, moins le rendement est bon ce soit avec le styrène ou l'indène (schéma 167).

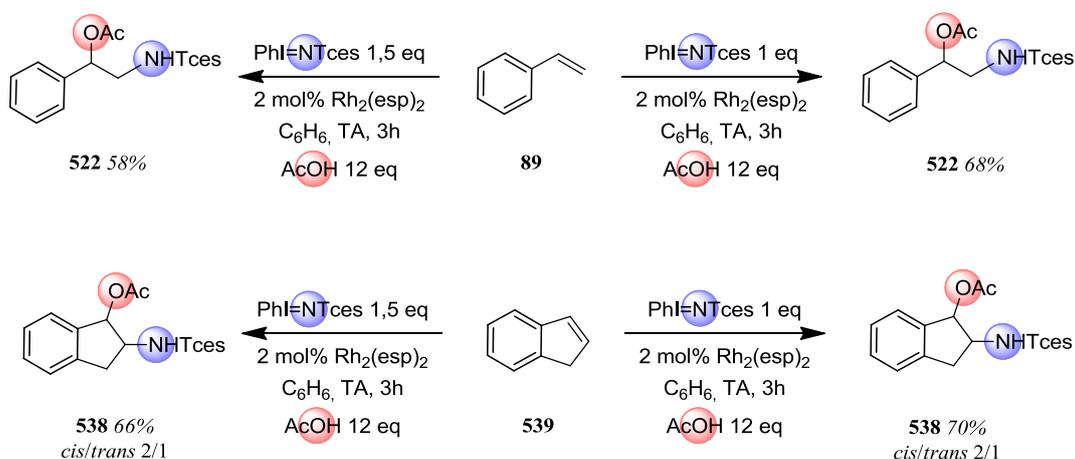


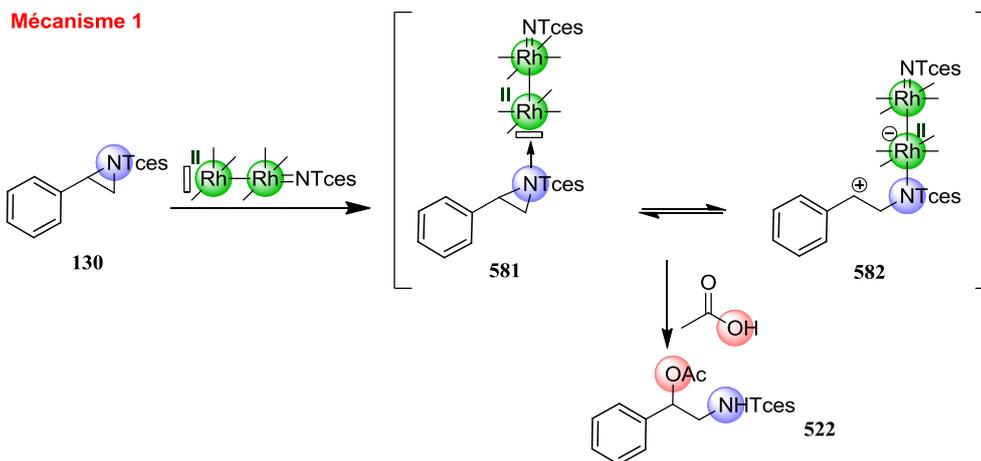
Schéma 167

Même si les différences de rendement sont peu marquées, le constat est similaire à celui de Du Bois. L'iminoiodane généré *in situ* permet d'éviter une consommation trop rapide de l'oxydant et conduit généralement à de meilleurs rendements. Cependant, le  $\text{PhI}=\text{NTces}$  peut également conduire à la formation du produit oxyaminé.

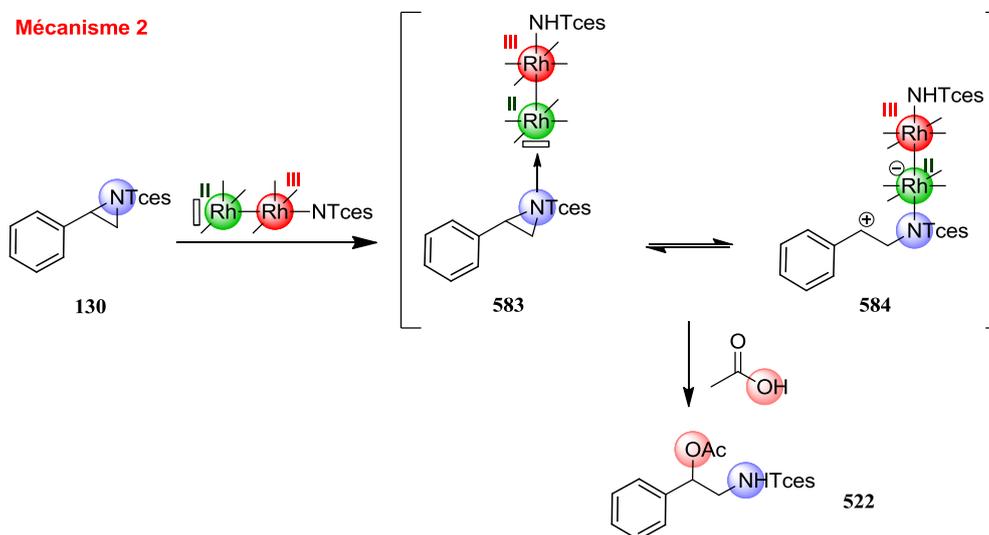
Sur la base de ces différentes observations, nous avons proposé différents mécanismes pour expliquer la formation du produit désiré.

## IV. 4. Proposition de mécanismes

L'examen de la structure de l'intermédiaire métallannitrène montre que ce dernier possède toujours une case vacante sur le deuxième atome de rhodium. Ceci lui confère un caractère acide de Lewis qui peut être à l'origine de l'activation de l'aziridine. Cette activation permet alors l'attaque du nucléophile présent dans le milieu, généralement l'acide acétique (schéma 168).



Cependant, d'après les travaux de Berry, un complexe de rhodium(II,III) constitue un autre intermédiaire possible pour le cycle catalytique. Ce dernier peut également jouer le rôle d'acide de Lewis comme précédemment (schéma 169).



Les complexes cationiques de rhodium(II,III) ont déjà démontré des aptitudes à jouer le rôle d'acide de Lewis. En effet, Doyle a publié récemment des travaux sur l'influence bénéfique de ce type de complexe sur la sélectivité et l'efficacité d'une réaction de cycloaddition [3+2] (schéma 170). Cet intérêt est d'autant plus marqué que les complexes de rhodium(II,II) sont inefficaces dans ce cas.<sup>136</sup> Ces travaux suggèrent également la possible utilisation de ce type de complexe en catalyse.

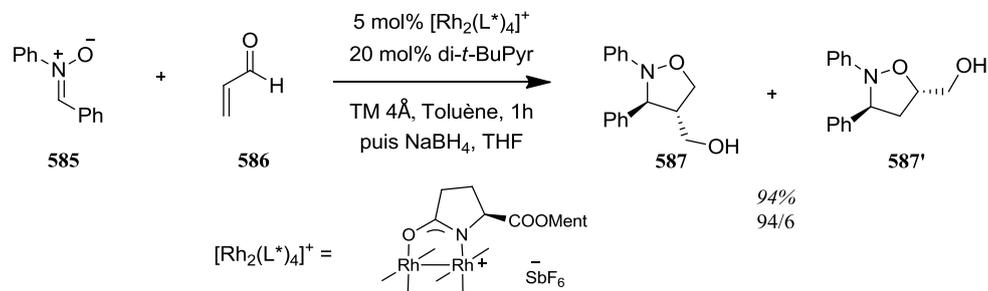


Schéma 170

Le complexe  $[Rh_2(esp)_2]^+$  supposé par Du Bois lors de cette réaction peut donc également jouer le rôle d'acide de Lewis pour une voie réactionnelle similaire au mécanisme 2. En effet, ce dernier avait démontré qu'en présence d'un oxydant, un complexe de rhodium(II,III) cationique se formait et différait légèrement de l'intermédiaire postulé par Berry. Ce dernier possède également une case vacante sur l'atome de rhodium(II) et peut donc comme précédemment jouer le rôle d'acide de Lewis pour conduire au produit attendu *via* le mécanisme 2.

Finalement, un mécanisme radicalaire peut aussi être envisagé pour cette réaction. En effet, en se basant sur les travaux de Berry, un premier transfert couplé d'électron et de proton permet la formation du complexe de rhodium(II,III). Ce dernier peut à nouveau céder un électron et un proton pour générer le métallanitrène. L'aziridine présente dans le milieu pourrait alors capter cet électron et ce proton pour former le radical benzylique X. Ensuite, Du Bois suppose la formation d'un radical carboxylate dans le milieu de la réaction; ce dernier pourrait assurer la formation du produit oxyaminé (schéma 171).

## Mécanisme 3

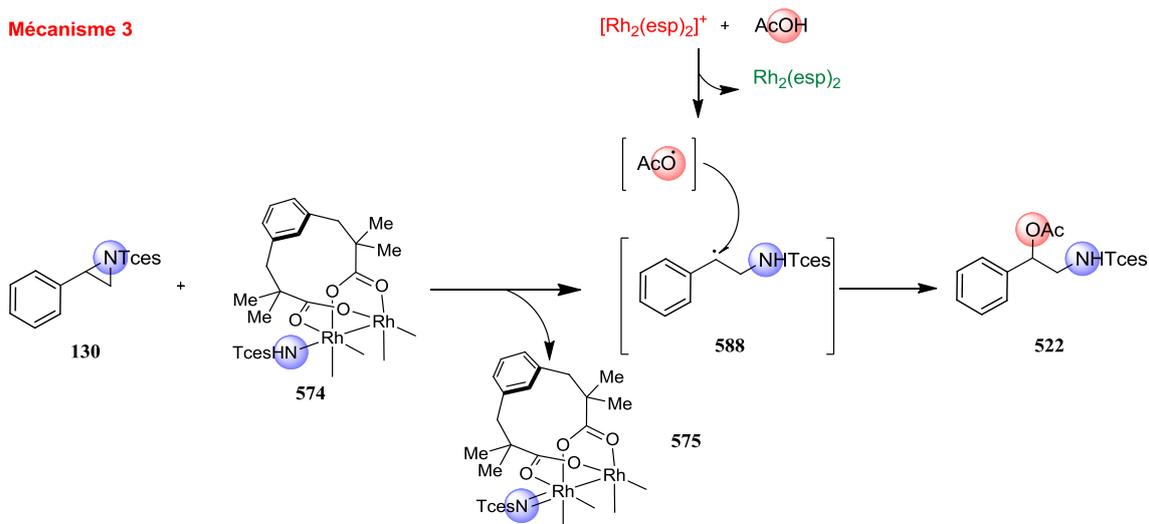


Schéma 171

<sup>136</sup> (a) Wang, Y.; Wolf, J.; Zavalij, P.; Doyle, M.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1439-1442. (b) Wang, X.; Weigl, C.; Doyle, M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9572-9579.

Dans le but d'envisager cet éventuel mécanisme, nous avons appliqué nos conditions à des horloges radicalaires que sont l' $\alpha$ -cyclopropylstyrène et l' $\alpha$ -bromométhylstyrène. Dans ce cas, ni ouverture de cycle, ni déplacement de l'atome de brome ne sont observés (schéma 172).

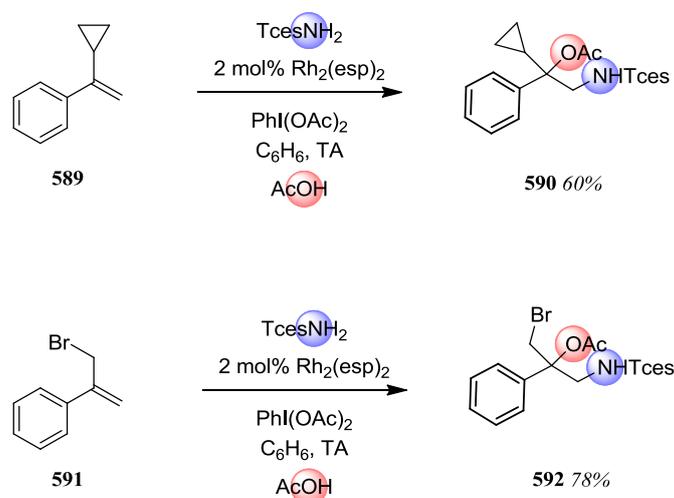


Schéma 172

Ce constat ne permet pas d'éliminer le mécanisme radicalaire. En effet, il subsiste l'hypothèse d'un intermédiaire radicalaire d'une durée de vie extrêmement courte. Cependant, comme nous l'avons constaté lors de l'optimisation des conditions de cette réaction, les solvants de type base de Lewis conduisent à des moins bons résultats. Ce constat semble davantage aller dans le sens d'une catalyse de type acide de Lewis car dans ce cas, le solvant peut masquer le caractère acide de Lewis du complexe de rhodium et donc défavoriser l'ouverture de l'aziridine.

Différents mécanismes sont envisageables pour l'étape d'ouverture de l'aziridine. D'autres études pour discriminer ces différents mécanismes doivent néanmoins être réalisées dans les prochains mois.

## V. Conclusion

La réaction d'oxyamination d'indoles a pu être appliquée avec succès à différentes oléfines. Elle permet la difonctionnalisation de la double liaison en une étape avec une régiosélectivité totale (schéma 173). Les diastéréosélectivités observés sont assez variables en fonction du substrat. Le nucléophile introduit peut être soit de type alcool ou de type acide carboxylique, et cette addition peut se faire de manière intra ou intermoléculaire.

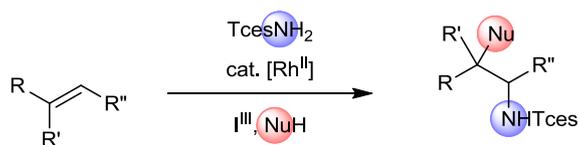


Schéma 173

Les études mécanistiques réalisées ont permis de mettre en évidence un mécanisme en deux étapes. Une première étape implique une addition de métallanitrène sur la double liaison pour donner l'aziridine. Cette dernière est alors ouverte dans les conditions de la réaction par attaque du nucléophile. De manière intéressante, l'ouverture de l'aziridine s'effectue uniquement en présence de tous les constituants nécessaires à la formation du métallanitrène (schéma 174). De tels exemples d'ouverture d'aziridine à l'aide de nitrène ne sont pas connus dans la littérature.

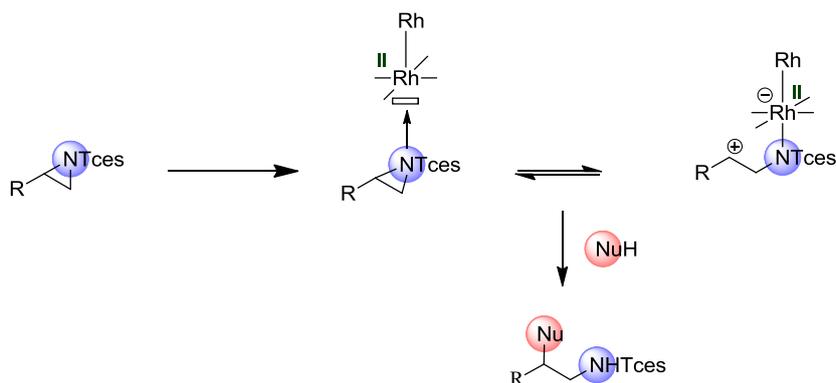


Schéma 174

Néanmoins, des doutes subsistent encore quant à la nature exacte de l'acide de Lewis impliqué.

Nous avons alors entrepris de faire varier le nucléophile afin de mettre au point d'autres réactions de difonctionnalisation d'alcènes. Nous nous sommes intéressés particulièrement à l'utilisation de nucléophiles azotés dans le but d'effectuer une réaction de diamination intermoléculaire à laquelle le prochain chapitre est consacré.

## CHAPITRE 3: Diamination d'oléfines à l'aide de nitrène

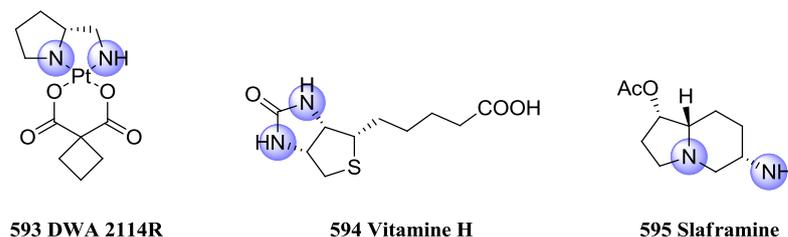
---



## I. Diamination d'oléfines: état de l'art

### I. 1. Introduction

L'importance du motif 1,2-diaminé est comparable à celle des aminoalcools tant au niveau de sa présence dans la nature que de son intérêt synthétique. Par exemple, les diamines vicinales sont utilisées en tant que ligands pour des complexes de platine efficaces en chimiothérapie (comme le DWA 2114R **593**). De plus, certains produits naturels ou composés biologiquement actifs possèdent ce motif comme la vitamine H **594** (ou biotine) ou la slaframine **595** (figure 13).<sup>137</sup>



**Figure 13**

D'un point de vue synthétique, de nombreuses méthodologies ont été développées ces dernières années. Cependant, la majorité d'entre elles nécessite au préalable une fonctionnalisation. L'ouverture d'aziridine par un nucléophile azoté ou l'oxyamination suivie d'un déplacement de la fonction oxygénée par une amine peuvent être cités comme exemple. Cependant, la formation monotope de diamines vicinales est un objectif important en chimie organique notamment afin de diminuer le nombre d'étapes pour leur préparation. Dans ce contexte, le nombre de méthodes permettant l'accès rapide à ce motif n'a cessé de croître au cours de ces dix dernières années.

Dans le cadre de ce chapitre, nous nous intéresserons uniquement aux méthodes permettant la diamination d'oléfine en une étape.<sup>138</sup>

<sup>137</sup> Revue sur les 1,2-diamines: (a) Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew Chem Int Ed.* **1998**, *37*, 2581–2627. (b) Muñoz, K. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 1371–1385. (c) de Figueiredo, R.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1190–1193.

<sup>138</sup> (a) Cardona, F.; Goti, A. *Nat. Chem.* **2009**, 269-275. (b) de Jong, S.; Nosal, D.G.; Wardrop, D.J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4067-4105.

## I. 2. Diamination médiée par les métaux de transition

## I. 2. a. Réaction stoechiométrique

De la même manière que pour les travaux concernant l'oxyamination, Sharpless a publié les premiers travaux sur la diamination intermoléculaire d'oléfine dans les années 1970.<sup>139</sup> En effet, des complexes d'osmium bis et tris-imido peuvent réagir avec des alcènes pour conduire à une diamine après réduction de l'osmaindazolidine intermédiaire (schéma 175).

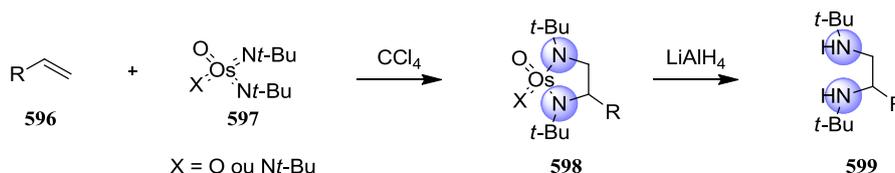


Schéma 175

Récemment, une version énantiosélective a été développée<sup>140</sup> mais bien que cette réaction intermoléculaire donne de bons résultats, son intérêt est limité par la nécessité d'utiliser une quantité stoechiométrique de complexe d'osmium toxique.

La première réaction de diamination médiée par des sels de cuivre implique également une quantité stoechiométrique de métal.<sup>141</sup> L'acétate de cuivre(II) en présence d'une base permet la formation de sulfamides bicycliques à partir de sulfamides insaturés. Un traitement par une source d'hydrure permet d'isoler l'indoline correspondante (schéma 176). La réaction conduit à des motifs diaminés originaux mais le champ d'application reste limité du fait du caractère intramoléculaire de la réaction.

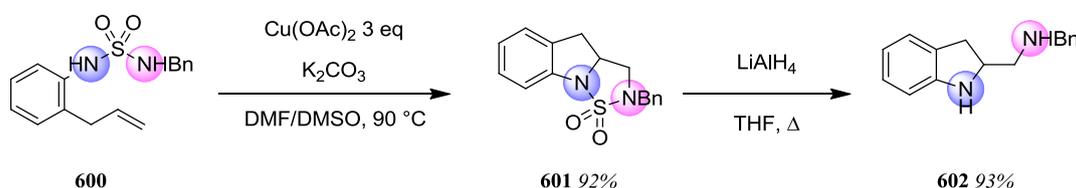


Schéma 176

<sup>139</sup> Chong, A.O.; Oshima, K.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *101*, 3420-3426.

<sup>140</sup> Muñiz, K.; Nieger, M. *Chem. Commun.* **2005**, 2729-2731.

<sup>141</sup> Zabawa, T.P.; Kasi, D.; Chemler, S.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11250-11251.

## I. 2. b. Réaction catalytique

## I. 2. b. 1. Catalyse au palladium

En 1978, Bäckvall a démontré que les complexes de palladium pouvaient être utilisés pour réaliser une réaction de diamination.<sup>142</sup> Ainsi, en présence d'un complexe de palladium, d'un oxydant et de diméthylamine, l'alcène peut être directement diaminé *via* une première étape d'aminopalladation. Une oxydation du palladium et une substitution nucléophile avec la diméthylamine s'ensuivent pour libérer le produit désiré (schéma 177).

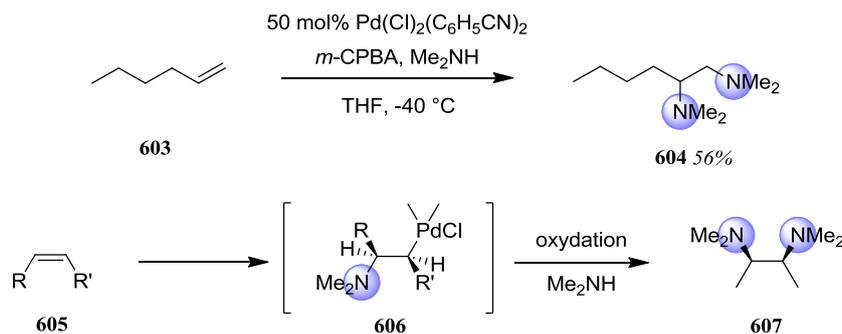


Schéma 177

Finale­ment, il faudra attendre les années 2000 pour que Muñiz reprenne ce concept.<sup>143</sup> Ainsi, la diamination intramoléculaire d'oléfines à l'aide d'urées s'effectue en présence de Pd(OAc)<sub>2</sub> et de PhI(OAc)<sub>2</sub> (schéma 178).

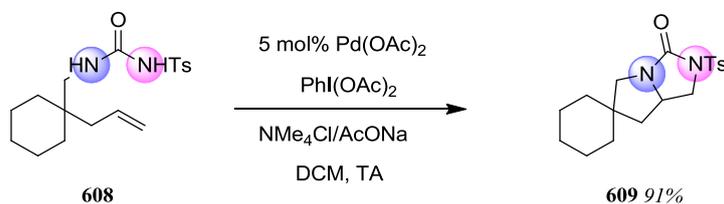


Schéma 178

<sup>142</sup> Bäckvall, J.-E.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, 163-166.

<sup>143</sup> (a) Streuff, J.; Hovelman, C.H.; Nieger, M.; Muñiz, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14586-14587. (b) Muñiz, K.; Hovelman, C.H.; Streuff, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 763-773.

Des études mécanistiques suggèrent l'implication d'un cycle catalytique palladium(II)/palladium(IV). En premier lieu, une *syn*-aminopalladation favorisée par la présence d'une base permet la formation du palladacycle **612**. Le  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  permet alors l'oxydation en palladium(IV) **614** puis s'ensuit une réaction de  $\text{S}_{\text{N}}2$  intramoléculaire après dissociation de l'amide pour libérer le produit attendu **616** (schéma 179).

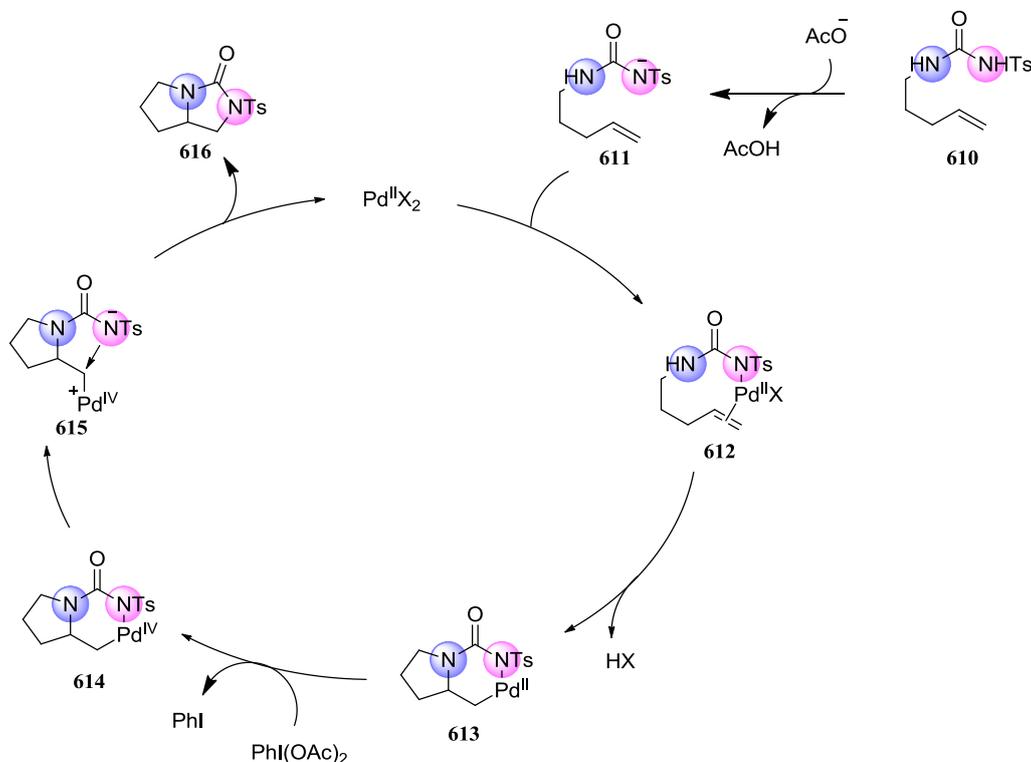


Schéma 179

Le champ d'application de cette méthodologie est généralement limité aux oléfines terminales. Néanmoins, la diamination intramoléculaire d'alcènes a été décrite récemment à partir de dérivés de stilbène pour conduire à des bis-indolines (schéma 180).<sup>144</sup> La diastéréosélectivité observée (en faveur du composé *cis*) suggère une première étape d'*anti*-aminopalladation tandis que la suite du mécanisme serait similaire à celui présenté précédemment.

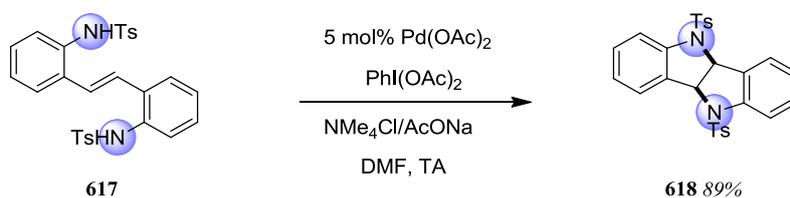
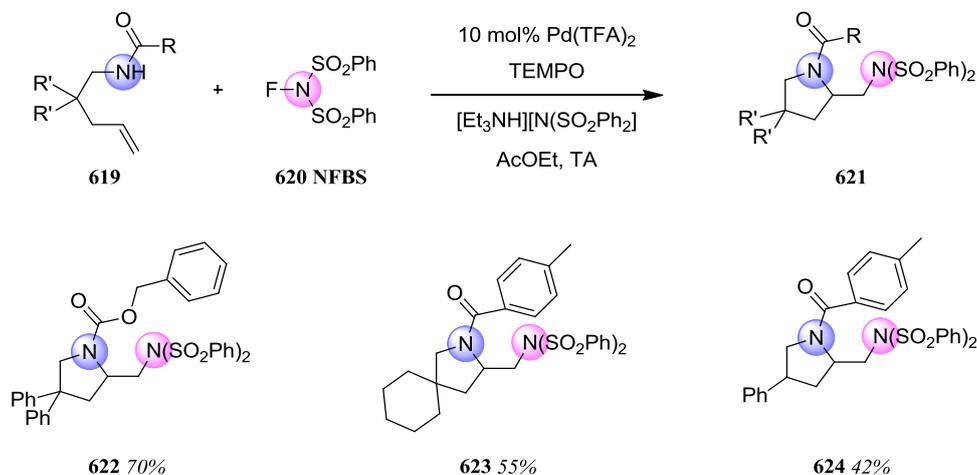


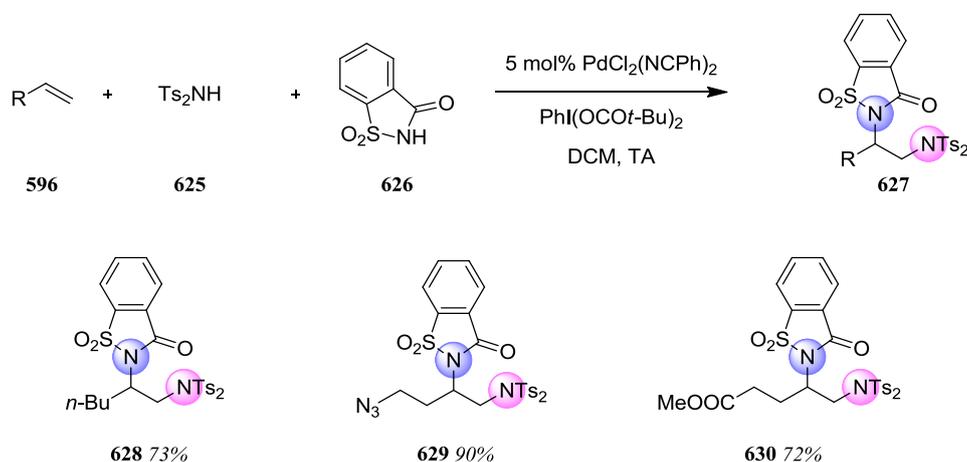
Schéma 180

<sup>144</sup> Muñiz, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14542-14543.

Le groupe de Michael a également développé une réaction de diamination catalytique en palladium.<sup>145</sup> Dans le but d'effectuer une réaction d'haloamination, en utilisant le *N*-fluorobenzènesulfonimide **620** (NFBS) comme oxydant, le produit diaminé **621** a été isolé avec des bons rendements sans formation du produit fluoré attendu (schéma 181).



De manière générale, la majorité des réactions de diamination implique au moins une étape intramoléculaire pour la formation d'une des liaisons C-N. Concernant les réactions catalysées au palladium, la première méthode de diamination totalement intermoléculaire a été publiée par Muñiz en 2010.<sup>146</sup> En combinant deux composés azotés différents, la saccharine **626** et le bis(tosyl)imide **625** ( $\text{Ts}_2\text{NH}$ ), le produit diaminé est obtenu avec de très bons rendements et, surtout, d'excellentes régiosélectivités (schéma 182).



<sup>145</sup> (a) Sibbald, P.A.; Rosewall, C.F.; Swartz, R.D.; Michael, F.E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15945-15951. (b) Ingalls, E.L.; Sibbald, P.A.; Kaminsky, W.; Michael, F.E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8854-8856.

<sup>146</sup> Iglesias, A.; Perez, E.G.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8109-8111.

L'addition de NFBS ou de *tert*-butylcatéchol (TBC) a permis d'étendre le champ d'application de cette réaction intermoléculaire (schéma 183).<sup>147</sup> Dans le premier cas, la méthode s'applique avec succès à des éthers allyliques et dans le second cas, elle permet la diamination d'oléfines non terminales. En effet, dans les conditions de la réaction, les alcènes ont tendance à polymériser; l'ajout de TBC permet alors d'éviter leur polymérisation.

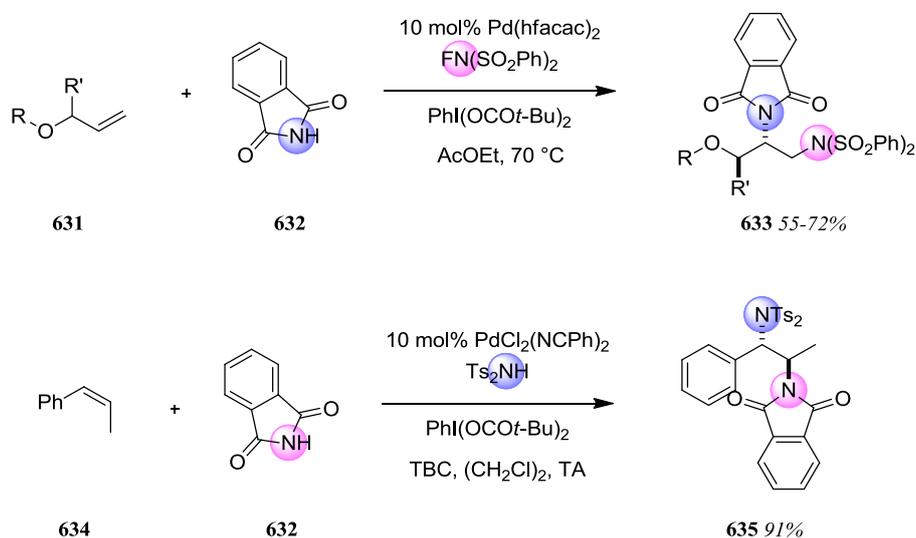


Schéma 183

### I. 2. b. 2. Catalyse au cuivre

Après avoir publié leurs travaux sur les réactions de diamination stœchiométriques en cuivre,<sup>140</sup> le groupe de Chemler a mis au point une méthode énantiosélective nécessitant une quantité catalytique de complexe de cuivre.<sup>148</sup> Ainsi, le triflate de cuivre(II) permet la formation énantiosélective d'indoline **637** en présence de ligands chiraux de type *bis*-oxazoline (schéma 184).

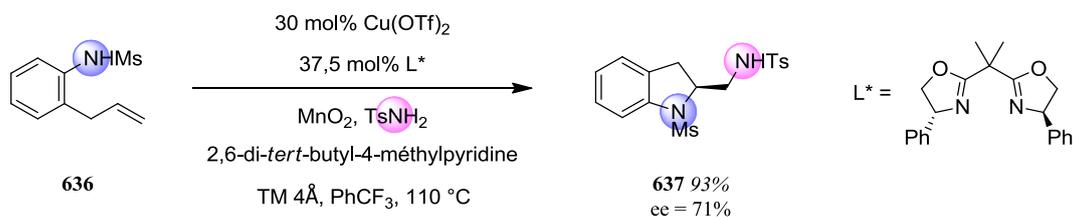
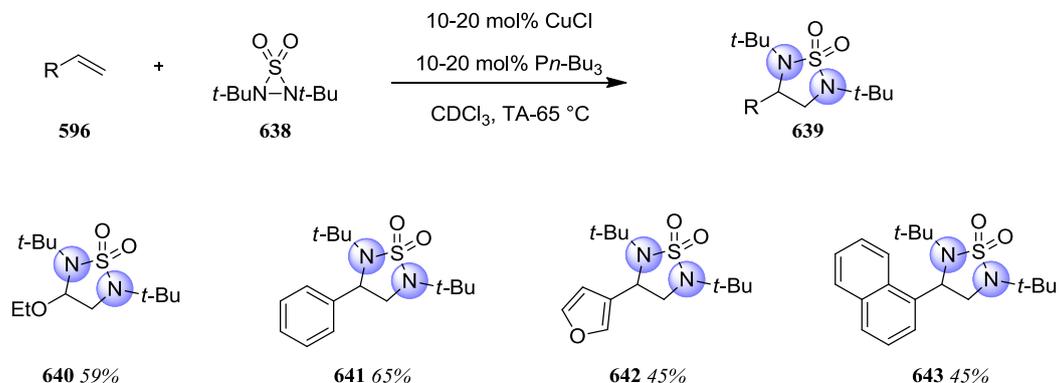


Schéma 184

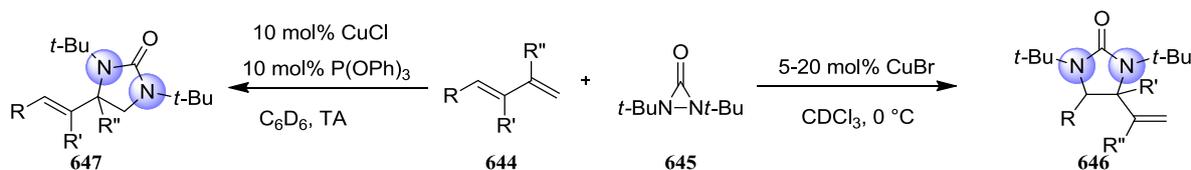
<sup>147</sup> (a) Muñiz, K.; Kirsch, J.; Chavez, P. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 689-694. (b) Martinez, C.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7031-7034.

<sup>148</sup> Sequeira, F.C.; Turnpenny, B.W.; Chemler, S.R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6365-6368.

Le groupe de Shi a également travaillé sur la diamination d'oléfines catalysée au cuivre, mais en version intramoléculaire. Le produit désiré est obtenu avec des rendements allant de 45 à 91% en présence d'une source azotée **638**, de phosphine et de CuCl (schéma 185).<sup>149</sup> Le champ d'application de cette réaction est assez large et tolère des noyaux aromatiques ou une fonction éinol.



Shi a également démontré qu'en faisant varier la phosphine, la source azotée et le catalyseur, la réaction pouvait s'appliquer à des diènes ou des triènes.<sup>150</sup> En présence de diaziridinone **645** et de CuCl, la diamination s'effectue avec une totale régiosélectivité en faveur de la double liaison C=C terminale. En présence de CuBr, la régiosélectivité complémentaire est observée (schéma 186).



<sup>149</sup> Zhao, B.; Yuan, W.; Du, H.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4943-4945.

<sup>150</sup> (a) Zhao, B.; Du, H.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1087-1090. (b) Zhao, B.; Peng, X.; Cui, S.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11009-110110. (c) Cornwall, R.G.; Zhao, B.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 434-437.

Concernant le mécanisme de cette réaction, deux hypothèses sont proposées (schéma 187) avec comme même point de départ la coupure de la liaison N-N par le complexe de cuivre **649** pour former le métallacycle **650** en équilibre avec le radical **651**. Ensuite, deux mécanismes sont en compétition en fonction du substrat et des conditions de la réaction. Le radical **651** peut s'additionner sur la double liaison terminale pour former le métallacycle **653** en équilibre avec le radical allylique **654**. Le produit diaminé est alors libéré et le catalyseur de cuivre est régénéré. Si le diène est peu substitué, le complexe **650** peut se coordiner à ce dernier pour former un nouveau complexe **656**. Il s'ensuit alors une insertion [1,2] et une dernière étape d'élimination réductrice pour former le produit désiré **658**.

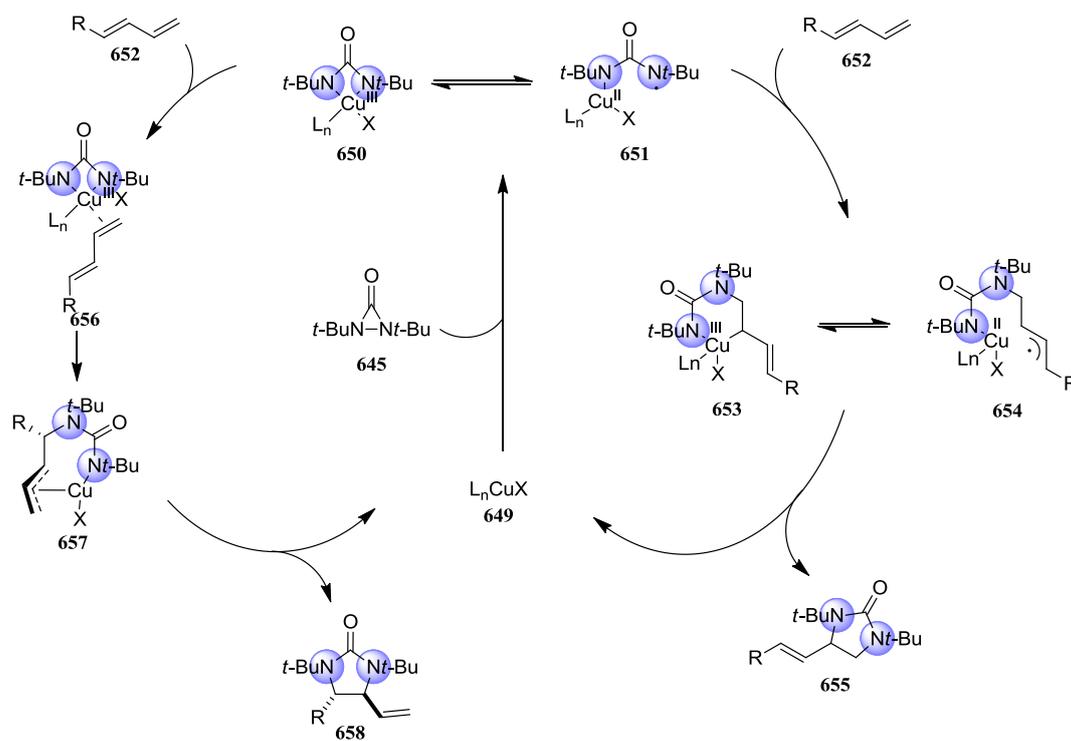


Schéma 187

### I. 2. b. 3. Catalyse à l'or

Les exemples de diaminations catalysées à l'or sont relativement rares. Néanmoins, les travaux de Nevado peuvent être cités. En 2011, ce groupe a travaillé sur une aminoamidation en utilisant l'acétonitrile comme seconde source azotée.<sup>151</sup> Après son addition, le produit diaminé est hydrolysé dans les conditions de la réaction pour donner le *N*-pipéridin-3-yl carboxamide **660** (schéma 188).

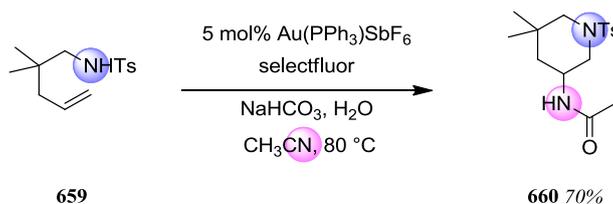


Schéma 188

<sup>151</sup> De Haro, T.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 906-910.

## I. 3. Diamination sans métal

## I. 3. a. Réactions impliquant des haloniums

Dans un contexte de chimie durable, quelques méthodes de diamination d'oléfines sans métal de transition ont été décrites. Dans ce cas, un problème fréquemment rencontré concerne la chimiosélectivité. En effet, les réactifs utilisés peuvent également permettre la formation du produit haloaminé ou oxyaminé non désiré. Mais le groupe de Chang a démontré qu'en générant *in situ* l'acétate d'halonium **661** à partir de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  et de chlorure de tetra(*n*-butyl)ammonium, la formation du produit diaminé est favorisée.<sup>152</sup> L'halonium **662** généré permet alors l'activation de la double liaison C-C et la formation de la bis-indoline **618** attendue (schéma 189).

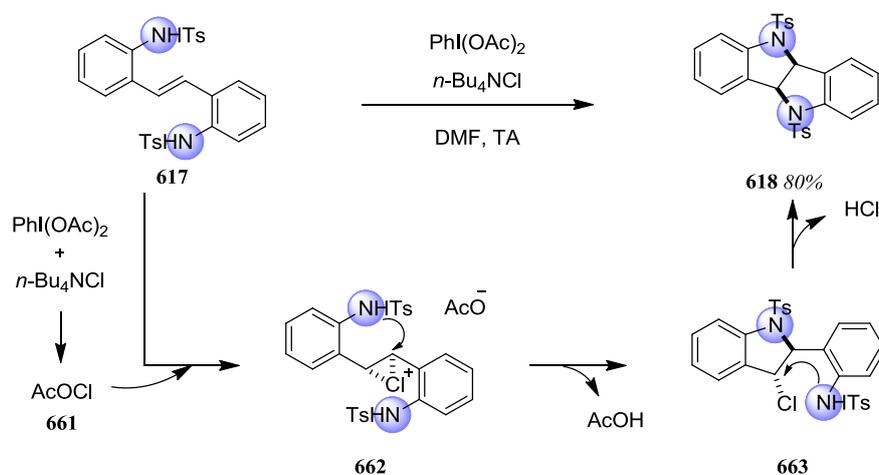


Schéma 189

Cette méthode implique l'utilisation stœchiométrique de la source d'halonium. Pour contourner ce problème, une méthode catalytique en brome a été développée par le groupe de Muñiz.<sup>153</sup> En combinant des réactifs commerciaux et bons marchés ( $\text{KBr}$ ,  $\text{NaClO}_2$  et  $\text{AcONa}$ ), le produit attendu est également isolé avec d'excellents rendements et de bonnes chimiosélectivités (schéma 190).

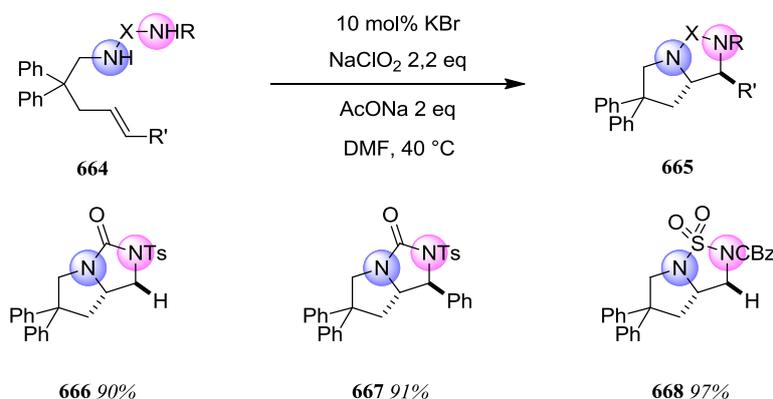


Schéma 190

<sup>152</sup> Kim, H.J.; Cho, S.H.; Chang, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1424-1427.

<sup>153</sup> Chavez, P.; Kirsch, J.; Hovelmann, C.H.; Streuff, J.; Martinez-Belmonte, M.; Escudero-Adan, E.C.; Martin, E.; Muñiz, K. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2375-2385.

Enfin, en utilisant le NBS pour activer la double liaison C-C et avec une guanidine protégée comme source azotée, le produit diaminé peut être obtenu. Le groupe de Tepe a ainsi utilisé cette stratégie pour synthétiser en quelques étapes la dibromophakelline **669**.<sup>154</sup> Le rendement observé pour la réaction de diamination est relativement faible mais elle permet d'obtenir le produit naturel après une simple étape d'hydrolyse acide du groupement Boc (schéma 191).

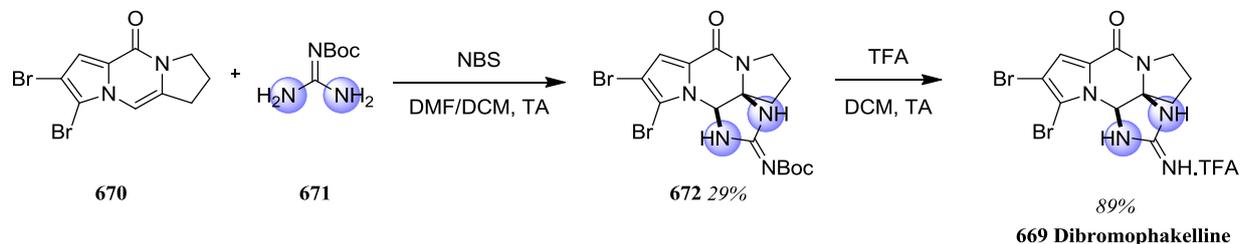


Schéma 191

### I. 3. b. Réactions médiées par l'iode(III) hypervalent

Le groupe de Muñiz a également mis au point une méthodologie sans métal en utilisant la chimie de l'iode hypervalent.<sup>155</sup> Cette réaction, très efficace, constitue une contribution significative au domaine des réactions de diamination. En effet, le champ d'application est important et inclut des dérivés du styrène et des alcènes aliphatiques. Ainsi, en présence de *bis*(tosyl)imide **625** (Ts<sub>2</sub>NH), de PhI(OAc)<sub>2</sub> et d'une oléfine, le produit diaminé est obtenu avec de bons rendements (schéma 192). Le problème de régiosélectivité ne se pose pas ici car les deux fonctions aminées portent le même groupement.

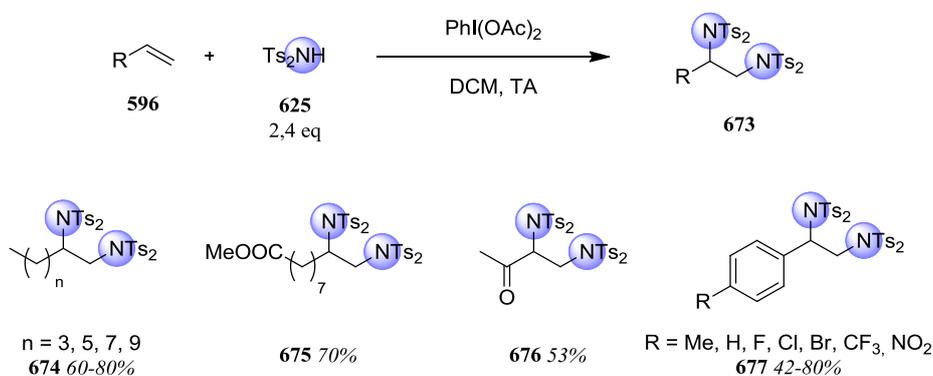


Schéma 192

<sup>154</sup> Hewlett, N.M.; Tepe, J.J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4550-4553.

<sup>155</sup> Souto, J.A.; Gonzalez, Y.; Iglesias, A.; Zian, D.; Lishchynskiy, A.; Muñiz, K. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1103-1111.

Pour les alcènes disubstitués, il est nécessaire d'utiliser un nouveau réactif de l'iode hypervalent, le  $\text{PhI}(\text{OAc})(\text{NTs}_2)$  développé par Muñiz. Dans ce cas, le produit attendu de configuration relative *trans* peut être obtenu à partir d'alcènes cycliques, d'indène ou d'alcènes aliphatiques (schéma 193).

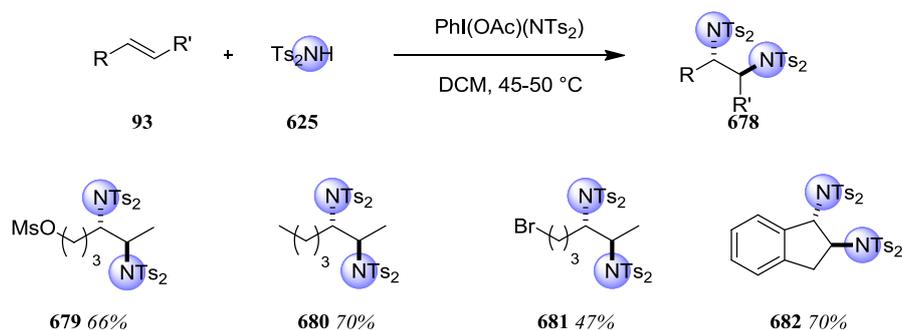


Schéma 193

Les diènes non symétriques posent le problème de la régiosélectivité entre les deux doubles liaisons. Ainsi, en partant du diène monosubstitué **683**, la réaction s'effectue préférentiellement sur la double liaison terminale.<sup>156</sup> Au contraire, avec des diènes disubstitués **685**, la régiosélectivité semble dépendre de propriétés électroniques du substrat (schéma 194). En effet, avec un groupement ester, la réaction s'effectue sur les positions  $\gamma,\delta$  tandis qu'avec un groupement méthyle, elle s'effectue en position  $\alpha,\beta$ .

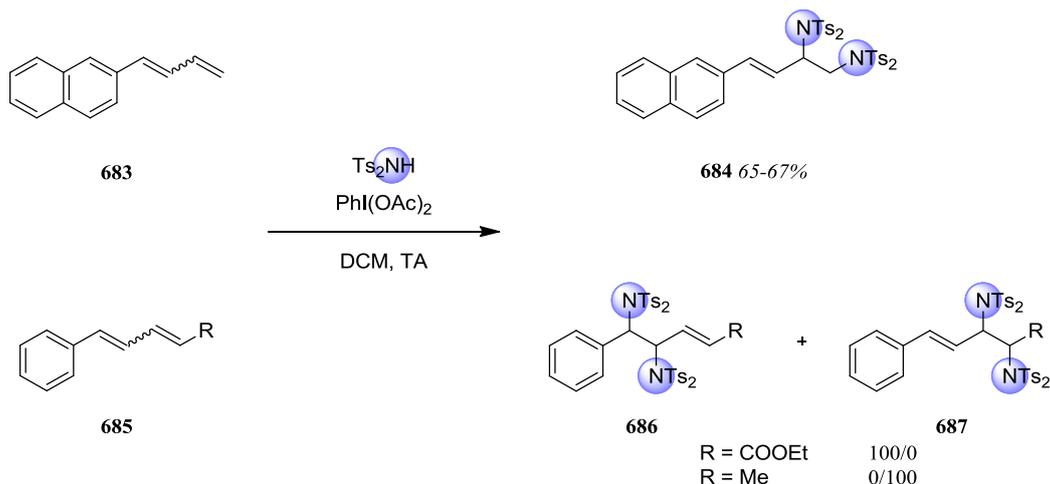


Schéma 194

Depuis ces dernières années, la recherche de méthodes pour la diamination directe d'alcènes a reçu une attention toute particulière. Différentes stratégies ont été mises en place basées sur l'utilisation de métaux de transition ou de réactifs oxydants. De manière générale, le plus gros challenge concernant cette problématique réside dans la mise au point de méthodes intermoléculaires. En lien avec nos travaux sur l'oxyamination, il apparaît évident que l'acétate étant le seul nucléophile dans le milieu de la réaction, le produit attendu sera oxygéné. Cependant, nous avons supposé que l'ajout d'un nucléophile azoté pouvait permettre la formation du produit diaminé ce qui constituerait une application nouvelle de la chimie des nitrènes.

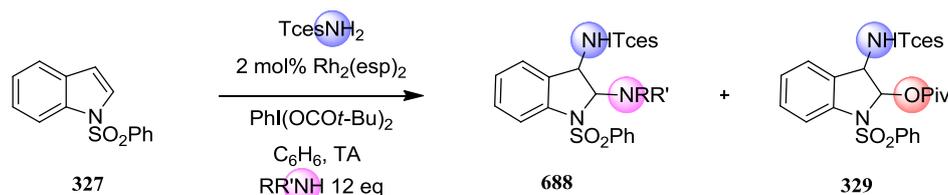
<sup>156</sup> Lishchynskyi, A.; Muñiz, K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2212-2216.

## II. Diamination d'oléfines à l'aide de nitrène

### II. 1. Premiers tests: criblage de nucléophiles azotés

#### II. 1. a. Sur l'indole (en collaboration avec le Dr Amanda Jarvis)

Dans un premier temps, nous nous sommes basés sur les résultats obtenus lors de nos travaux sur la diamination intramoléculaire d'indoles (*cf.* schéma 95) et avons donc envisagé d'effectuer la diamination sur l'indole **327** protégé par un groupement phénylesulfonyle. Nous avons ainsi testé de nombreuses conditions, tout d'abord, en ajoutant un nucléophile azoté en large excès (tableau 8).



Entrée	RR'NH	Additif	Résultat
1	Benzylamine	-	Produit oxyaminé (52%)
2	Phtalimide	-	Produit oxyaminé (53%)
3	Phtalimide	MgO (4 eq)	Produit oxyaminé (48%)
4	<i>N</i> -méthylacétamide	-	Dégradation
5	Diisopropylamine	-	Produit de départ
6	<i>N</i> -méthoxyméthylamine	-	Produit de départ
7	<i>N</i> -méthyl- <i>O</i> -éthylcarbamate	-	Traces de produit diaminé (<5%)/ produit oxyaminé (54%)
8	Saccharine	-	Produit oxyaminé (50%)
9	Naphtalimide	-	Produit oxyaminé (54%)
10	Naphtalimide*	-	Produit oxyaminé (50%)

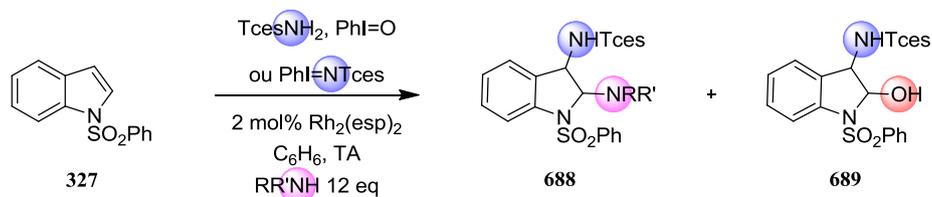
\*Réaction à -35 °C dans le DCM pendant 24 h

Tableau 8

Ces premiers tests ne se sont pas montrés convaincants. En effet, dans le cas de la benzylamine, la saccharine et du phtalimide (entrées 1, 2, 3 et 8), seul le produit oxyaminé est isolé avec un rendement aux alentours de 50%. Le ligand pivalate porté par l'oxydant constitue en soi un nucléophile oxygéné et de fait, la formation du produit oxyaminé est favorisée. Avec un amide primaire, l'indole se dégrade rapidement (entrée 4). Dans le cas de la diisopropylamine et de la *N*-méthoxyméthylamine, seul le produit de départ est isolé malgré un temps de réaction plus long (entrées 5 et 6). Le *N*-méthyl-*O*-éthylcarbamate conduit essentiellement au produit oxyaminé (entrée 7). Mais dans le brut réactionnel,

des traces de produit diaminé semblent visibles en RMN sans qu'il soit pour autant possible de l'isoler et le caractériser. Enfin, le naphthalimide n'est pas non plus le nucléophile de choix pour cette réaction. En effet, le produit diaminé n'est pas observé et quelle que soit la température de la réaction, le produit oxyaminé est isolé à hauteur de 50% (entrées 9 et 10).

Ces différents résultats démontrent clairement qu'un oxydant portant des ligands carboxylates n'est pas compatible avec la réaction de diamination. Nous avons donc entrepris d'utiliser d'autres oxydants tels que l'iodosylbenzène ou le  $\text{PhI}=\text{NTces}$  (tableau 9).



Entrée	RR'NH	Oxydant	Additif	Résultat
1	<i>N</i> -méthyl- <i>O</i> -éthylcarbamate	$\text{PhI}=\text{NTces}^\dagger$	-	Dégradation
2	<i>N</i> -méthyl- <i>O</i> -éthylcarbamate	$\text{PhI}=\text{NTces}^{*\dagger}$	-	Dégradation
3	<i>N</i> -méthyl- <i>O</i> -éthylcarbamate	$\text{PhI}=\text{O}$	-	Produit oxyaminé (<10%)
4	<i>N</i> -méthyl- <i>O</i> -éthylcarbamate (2 eq)	$\text{PhI}=\text{O}$	-	Produit oxyaminé (<10%)
5	<i>N</i> -méthyl- <i>O</i> -éthylcarbamate	$\text{PhI}=\text{O}$	TM 4Å	Produit oxyaminé (<10%)
6	Oxazolidinone	$\text{PhI}=\text{O}$	TM 4Å	Produit oxyaminé (<10%)
7	Morpholine	$\text{PhI}=\text{O}$	TM 4Å	Produit de départ
8	Succinimide	$\text{PhI}=\text{O}$	TM 4Å	Mélange complexe

\*Addition de l'oxydant à 0 °C †Réaction sans  $\text{TcesNH}_2$

Tableau 9

En premier lieu, l'emploi de l'iminoiodane conduit à une dégradation quasi immédiate de l'indole (entrées 1 et 2). En effet, la réaction est exothermique et même si l'addition de l'oxydant est réalisée à 0 °C, le même résultat est observé. En utilisant l'iodosylbenzène ( $\text{PhI}=\text{O}$ ), comme précédemment, le produit oxyaminé est isolé avec un rendement faible tandis que le produit diaminé n'est jamais observé (entrées 3, 4 et 5) malgré l'ajout de tamis moléculaire pour empêcher la formation du produit oxyaminé. Nous avons ensuite testé d'autres nucléophiles azotés mais sans succès encore une fois (entrées 6, 7 et 8). La présence de l'oxazolidinone conduit à la formation du produit oxyaminé avec un faible rendement, la morpholine n'induit aucune conversion et le succinimide permet la formation d'un mélange complexe sans qu'il ne soit possible de mettre en évidence le produit attendu.

Ces différents résultats nous ont conduits à considérer un autre précurseur de nitrène potentiel et nous avons entrepris de synthétiser le composé **690** protégé qui pourrait générer le métallanitrène **691** mais également jouer le rôle de nucléophile (schéma 195).

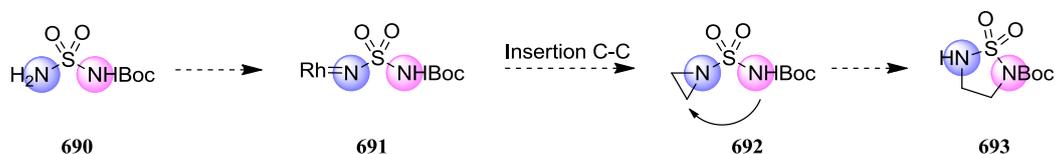


Schéma 195

Nous avons synthétisé ce composé par sulfamoylation du *tert*-butylcarbamate **694** dans les conditions connues au laboratoire puis nous avons appliqué nos conditions pour générer le métallanitrène (schéma 196).

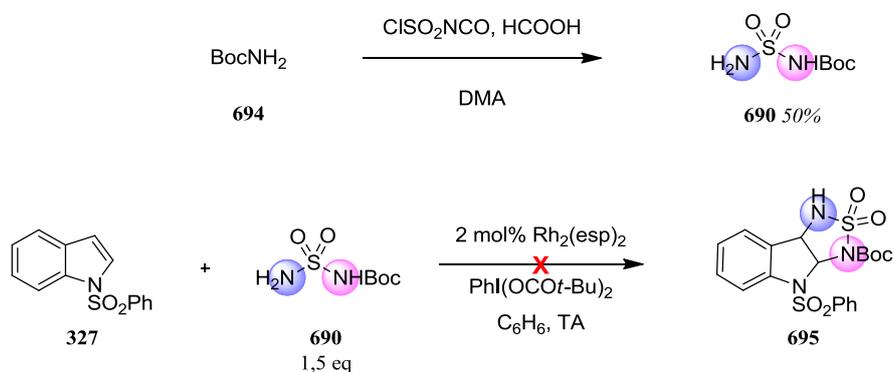
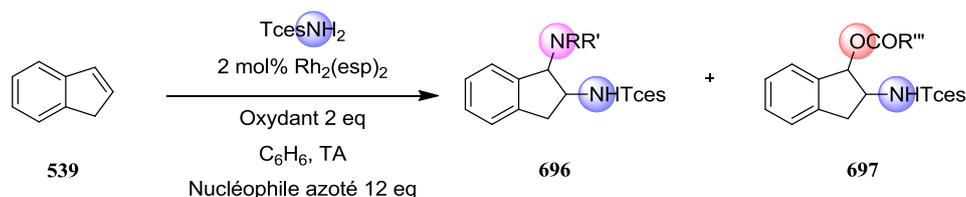


Schéma 196

Le composé **690** peut être obtenu avec un rendement moyen de 50%. Cependant, dans les conditions de la réaction, seul le produit de départ est isolé. Il semblerait donc que le diamide sulfurique **690** ne constitue pas un précurseur de nitrène efficace.

## II. 1. b. Sur l'indène (en collaboration avec le Dr Amanda Jarvis)

En parallèle de ces différents travaux, nous nous sommes également intéressés à la diamination d'alcènes aromatiques. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la réactivité de ces composés est différente de celles des indoles et donc nous pouvions espérer avoir une sélectivité en faveur du produit diaminé cette fois-ci. Ainsi, comme précédemment, différents nucléophiles azotés ont été criblés (tableau 10).



Entrée	Nucléophile azoté	Oxydant	Résultat
1	NaN <sub>3</sub>	PhI(OAc) <sub>2</sub>	Produit oxyaminé (50%)
2	NaN <sub>3</sub>	PhI(OCOR-Bu) <sub>2</sub>	Produit oxyaminé (48%)
3	NaN <sub>3</sub>	PhI(OCOCMe <sub>2</sub> Ph) <sub>2</sub>	Produit oxyaminé (51%)
4	TMSN <sub>3</sub>	PhI(OCOR-Bu) <sub>2</sub>	Produit oxyaminé (60%)
5	NaN <sub>3</sub>	PhI=NTces†	Dégradation
6	<i>N</i> -méthyl- <i>O</i> -éthylcarbamate	PhI=NTces†	Dégradation
7	<i>N</i> -méthyl- <i>O</i> -éthylcarbamate*	PhI=NTces†	Dégradation
8	Phtalimide de potassium	PhI=O	Mélange complexe

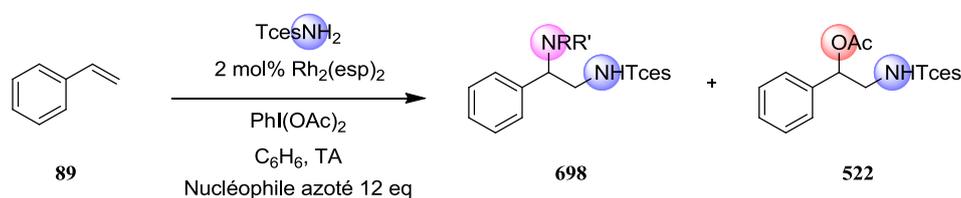
\*Addition de l'oxydant à 0 °C †Réaction sans TcesNH<sub>2</sub>

Tableau 10

Avec des nucléophiles de type azoture, en aucun cas le produit désiré n'est obtenu quel que soit l'oxydant employé (entrées 1, 2, 3, 4 et 5). De même, l'utilisation du PhI=NTces conduit à une dégradation du substrat même si l'ajout de l'oxydant s'effectue à basse température. Enfin, le phtalimide n'est pas non plus compatible avec cette réaction car dans ce cas, un mélange complexe est obtenu sans qu'il ne soit possible de mettre en évidence la formation du produit désiré.

## II. 1. c. Sur le styrène

Afin de simplifier l'étude, nous nous sommes alors intéressés au styrène en faisant varier la température d'addition et le nucléophile azoté.



Entrée	Nucléophile azoté	Température	Résultat
1	NaN <sub>3</sub>	TA	Produit oxyaminé (48%)
2	NaN <sub>3</sub>	-35 °C	Aziridine (50%)
3	Naphtalimide	-35 °C	Aziridine (50%)
4	(PhSO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH*	TA	Produit diaminé (21%)

\*Réaction avec le PhI=O comme oxydant

Tableau 10

La réaction à basse température conduit à la formation de l'aziridine intermédiaire quelle que soit la durée de la réaction (entrées 2 et 3). De manière surprenante, le bis-benzènesulfonimide commercial permet la formation d'une faible quantité de produit attendu avec un rendement de 21% (entrée 4). Ces premiers résultats intéressants nous ont donc amenés à modifier les conditions de la réaction et notamment l'oxydant. Malheureusement, en utilisant l'iminoiodane comme oxydant, le produit diaminé n'est jamais observé (schéma 197). Il semblerait donc que l'iminoiodane préformé ne soit pas compatible avec les conditions de la réaction.

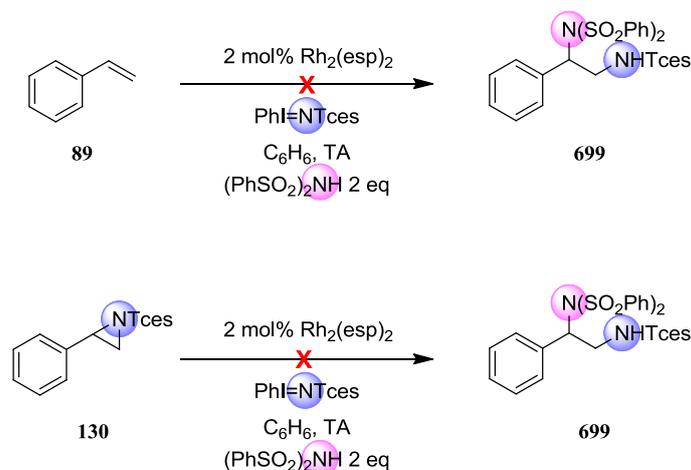


Schéma 197

En conclusion de ces premiers travaux nous pouvons affirmer que:

- la présence de nucléophiles oxygénés est à éviter car elle conduit systématiquement à la formation du produit oxyaminé.

- l'iminoiodane isolé ne semble pas compatible avec la formation du produit de diamination.

Partant de ces différents constats et dans le but de définir des conditions pour la réaction, nous avons donc décidé de moduler l'oxydant. D'autant plus qu'en parallèle de nos travaux, le groupe de Muñiz a développé des nouveaux réactifs de l'iode hypervalent. Ces composés dont les ligands sont du type sulfonimide, peuvent être considérés comme les analogues azotés de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ .<sup>157</sup>

Dans le but de mettre au point une méthode efficace de diamination d'oléfines sans métal, Muñiz a travaillé sur le développement de nouveaux oxydants. Les méthodologies de diamination sans métal impliquent généralement la présence d'acétate ou d'halogénure dans le milieu réactionnel qui peuvent conduire à des réactions secondaires. Récemment, de nouveaux oxydants ont ainsi été décrits par Muñiz (schéma 198). Leur préparation s'effectue en deux étapes. Dans un premier temps, le ligand azoté réagit avec le  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  pour former le dimère intermédiaire **701**. Ensuite, une dernière étape de substitution de ligand permet de générer l'oxydant souhaité **702** ou **703**.

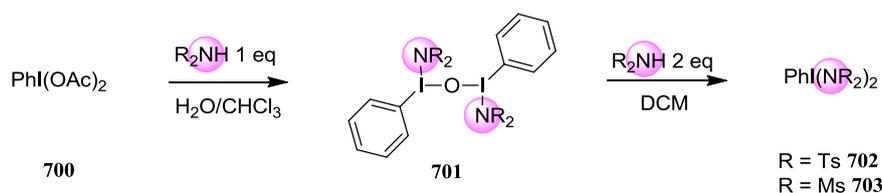


Schéma 198

De manière très intéressante, ces composés ont démontré une excellente aptitude à promouvoir la diamination d'oléfines dans des conditions faciles à mettre en œuvre. Le champ d'application est assez large et la réaction très rapide (schéma 199). Cependant, la diamine formée est symétrique ; les groupements protecteurs des deux fonctions azotées sont identiques et ne sont donc pas différenciés, ce qui constitue une limite d'un point de vue synthétique.

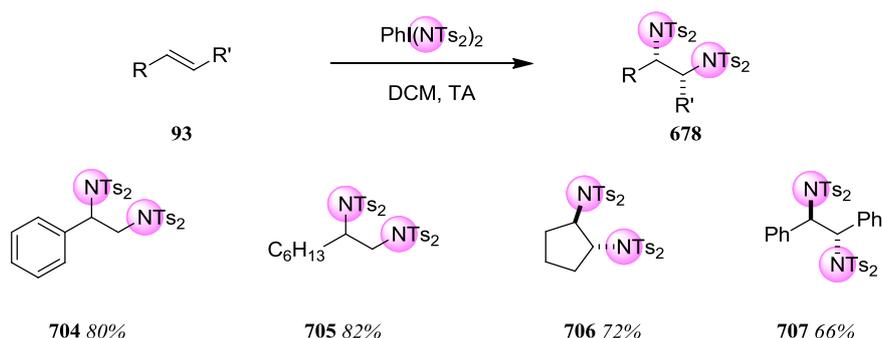


Schéma 199

<sup>157</sup> (a) Souto, J.A.; Martinez, C.; Velilla, I.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1324-1328. (b) Roben, C.; Souto, J.A.; Escudero-Adan, E.C.; Muñiz, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1008-1011.

Le mécanisme proposé par Muñiz met en jeu une première étape d'aminiodation de l'oléfine.<sup>158</sup> L'intermédiaire **709** formé peut ensuite conduire à l'aziridinium **711** ou au composé bicyclique **710** par élimination réductrice de l'iodobenzène. Enfin, l'imide présent dans le milieu réactionnel assure l'ouverture de l'aziridinium pour donner le produit désiré **706** (schéma 200).

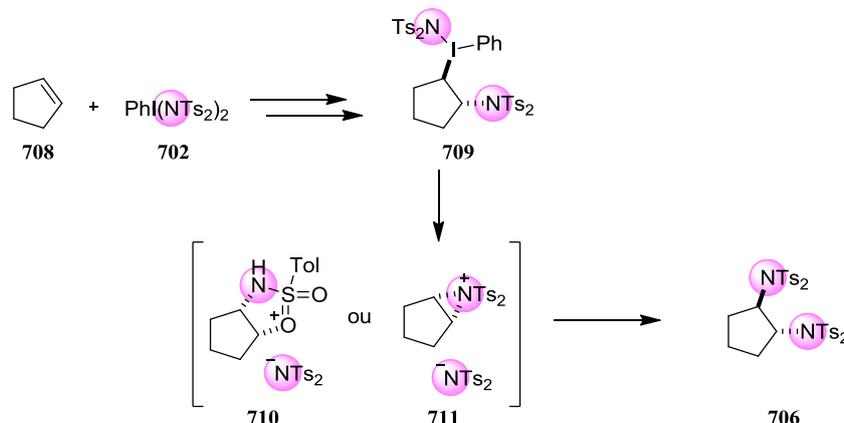


Schéma 200

## II. 2. Diamination médiée par PhI(NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

### II. 2. a. Premiers tests

En s'inspirant de ces travaux, nous avons donc vérifié dans un premier temps si ces oxydants étaient aptes à générer un métallanitrène. Pour cela, nous avons utilisé le bisbenzènesulfonimide commercial (au contraire du bistosylimide) et avons synthétisé le PhI(N(SO<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>)<sub>2</sub> **713** en reprenant les conditions décrites par Muñiz (schéma 201).

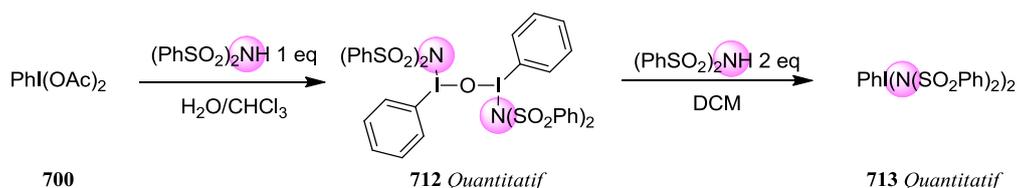


Schéma 201

Le produit **713** est obtenu avec un rendement quantitatif mais expérimentalement, nous avons constaté que ce composé est hygroscopique. Par précaution, il convient donc de le stocker sous atmosphère inerte à basse température. De plus, un problème de reproductibilité a été détecté lors de l'utilisation de cet oxydant. En effet, dans certains cas, l'intermédiaire **712** est contaminé par la présence d'acétate visible en RMN. Il est nécessaire de bien éliminer cette quantité résiduelle d'acétate pour augmenter la reproductibilité de la réaction. Pour cela, un mélange ternaire H<sub>2</sub>O/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/cyclohexane est utilisé en tant que solvant de la réaction. Après deux heures de réaction, le solvant est évaporé puis l'opération (solubilisation dans le mélange ternaire puis évaporation) est répétée 2 fois. Ainsi, l'acide acétique est totalement éliminé.

<sup>158</sup> Souto, J.A.; Gonzalez, Y.; Iglesias, A.; Zian, D.; Lishchynskiy, A.; Muñiz, K. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1103-1111.

Nous avons ensuite engagé cet oxydant dans la réaction de diamination (schéma 202). Le produit diaminé désiré est obtenu avec un rendement de 50%. Cependant, nous avons également isolé le produit secondaire issu de la réaction décrite par Muñiz<sup>156</sup> avec un rendement de 20%. Il faut préciser que la durée de la réaction est d'environ 16 heures pour que le styrène soit entièrement consommé.

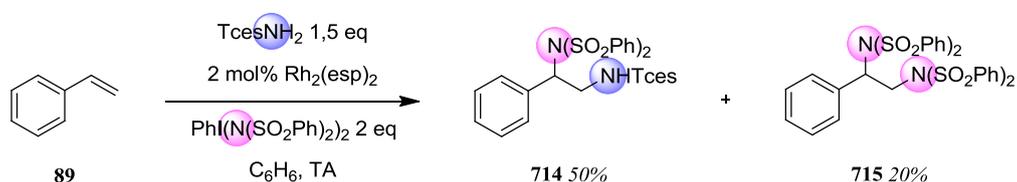


Schéma 202

Ce premier résultat encourageant nous a cependant conduits à poser la question de la réelle implication du nitrène lors de cette transformation. Nous avons donc repris ces conditions mais cette fois-ci sans catalyseur de rhodium(II) (schéma 203).

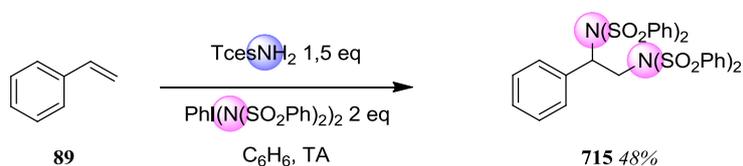


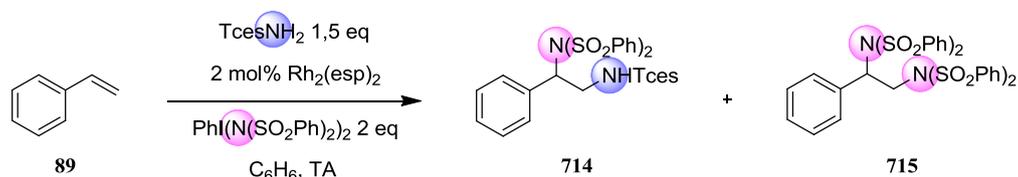
Schéma 203

Même si le rendement est relativement faible en produit diaminé dit de Muñiz, nous n'avons pas observé dans le brut de la réaction le produit mixte obtenu en présence de rhodium. Il semblerait donc que le nitrène soit responsable de la formation de ce dernier. Le produit **714** présente un intérêt synthétique non négligeable dans le sens où les deux fonctions azotées sont directement différenciées. De plus, ces expériences confirment que les oxydants développés par Muñiz sont compatibles avec nos conditions de transfert de nitrènes.

Nous avons donc ensuite criblé différents paramètres de la réaction afin d'améliorer le rendement et de modifier favorablement le rapport entre produit mixte et produit de Muñiz.

II. 2. b. Mode et température d'addition de  $\text{PhI}(\text{NR}_2)_2$ 

Dans un premier temps, nous espérons pouvoir améliorer ce rapport en jouant sur les conditions d'addition de l'oxydant (tableau 11).



Entrée	Mode d'addition	Température d'addition	Additif	Rapport mixte/Muñiz
1	Une portion	TA	-	65/35
2	Une portion	TA	$(\text{PhSO}_2)_2\text{NH}$ 2 eq	35/65
3	Pousse seringue (2 h)	TA	-	65/35
4	Pousse seringue (2 h)	0 °C	-	35/65
5	Pousse seringue (2 h)	50 °C	-	dégradation
6	Pousse seringue (10 h)	TA	-	55/45

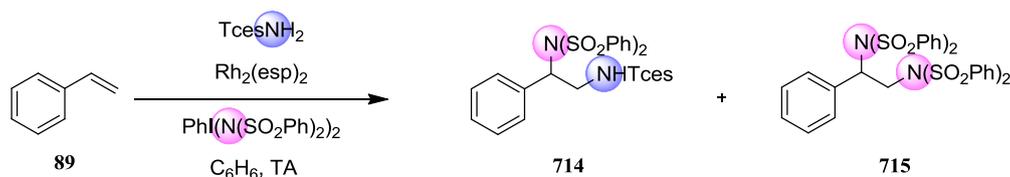
Tableau 11

Malheureusement, ces expériences n'ont pas été convaincantes car le rapport n'évolue pas favorablement. L'ajout d'une quantité supplémentaire de bis-benzènesulfonimide favorise la formation du produit Muñiz (entrée 2) en comparaison avec l'expérience référence (entrée 1). Une addition lente au pousse-seringue n'entraîne pas de modification significative du rapport mixte/Muñiz (entrée 3). Une baisse de la température d'addition de l'oxydant est défavorable tandis qu'un chauffage conduit à une dégradation du milieu réactionnel. Enfin, si la durée d'addition est augmentée à 10 heures, le rapport n'est toujours pas favorable (entrée 6).

En définitive, ces travaux sur l'addition de l'oxydant nous ont conduits à définir comme optimale l'addition de l'oxydant en une portion à température ambiante. De plus, contrairement au cas précédent, l'addition d'un excès de nucléophile (le bis-benzènesulfonimide) ne favorise pas la formation du produit attendu.

## II. 2. c. Stœchiométrie des différents réactifs

La stœchiométrie des différents réactifs a été modulée afin d'étudier leur importance sur le ratio produit mixte/produit Muñiz (tableau 12).



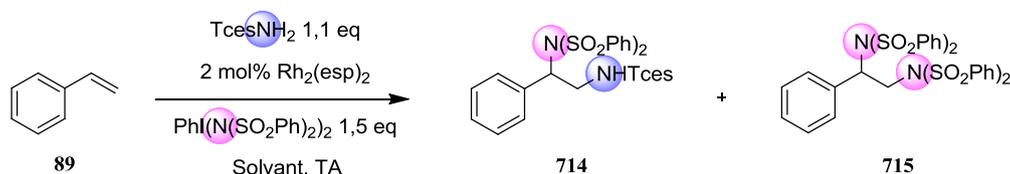
Entrée	$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$	$\text{PhI}(\text{N}(\text{SO}_2\text{Ph})_2)_2$	$\text{TcesNH}_2$	Rapport mixte/Muñiz
1	2 mol%	2 eq	1,5 eq	65/35
2	3 mol%	2 eq	1,5 eq	65/35
3	2 mol%	1,5 eq	1,5 eq	66/34
4	2 mol%	1,5 eq	1,1 eq	65/35
5	5 mol%	1,5 eq	1,1 eq	80/20

Tableau 12

Le nombre d'équivalent de sulfamate et d'oxydant a peu d'influence sur ce ratio (entrées 1, 3 et 4). En revanche, une charge catalytique plus élevée semble favoriser la formation du produit mixte. Alors qu'un ratio 65/35 en faveur du produit attendu est obtenu avec 2 mol% de  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  (entrée 4), l'utilisation de 5 mol% permet d'augmenter significativement le rapport qui est alors de 80/20 (entrée 5). Cette charge catalytique élevée favorise donc sans surprise l'addition du nitrène; mais elle n'est pas suffisante pour éviter la formation du produit issu de la réaction non catalytique. Elle n'est, par ailleurs, pas forcément satisfaisante en raison du coût du catalyseur de rhodium. C'est pourquoi nous avons poursuivi l'étude en examinant l'influence éventuelle du solvant.

## II. 2. d. Criblage de solvants

Nous nous sommes alors intéressés à l'influence du solvant sur le rapport entre les deux produits diaminés (tableau 13).



Entrée	Solvant	Rapport mixte/Muñiz
1	Benzène	65/35
2	DCM	50/50
3	$\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_5$	25/75
4	$\text{CH}_3\text{CN}$	0/100
5	Acétone	Mélange complexe

Tableau 13

Malheureusement, ces différents tests démontrent que le benzène apparaît toujours comme étant le meilleur solvant pour favoriser la formation du produit mixte. L'acétone conduit à la formation d'un mélange complexe (entrée 5) tandis que le DCM, le trifluorotoluène et l'acétonitrile favorisent la formation du produit de Muñiz (entrées 2, 3 et 4).

## Cas particulier de l'acétate d'isopropyle (AcOi-Pr)

En testant l'acétate d'isopropyle, nous nous sommes aperçus que le rapport évoluait très majoritairement en faveur du produit désiré. Cependant, ce dernier était contaminé par un second produit. Ces deux composés ne sont pas séparables mais l'analyse du spectre RMN indique que le produit secondaire correspond parfaitement au produit oxyaminé **522** (schéma 204). L'origine de ce dernier demeure incertaine aujourd'hui. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la synthèse de l'oxydant a été optimisée pour s'affranchir de la présence d'acétate et l'AcOi-Pr est fraîchement distillé avant son utilisation de manière à éliminer toute trace d'acide acétique résiduelle.

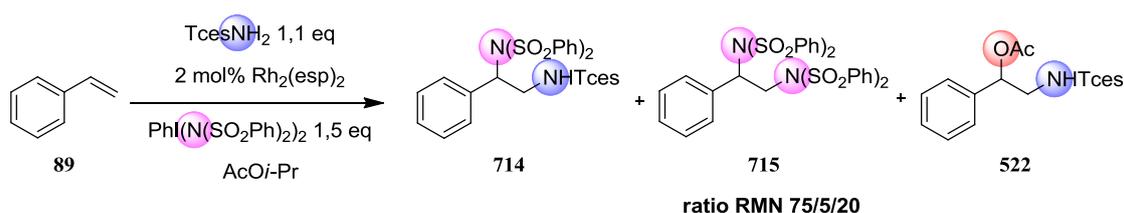
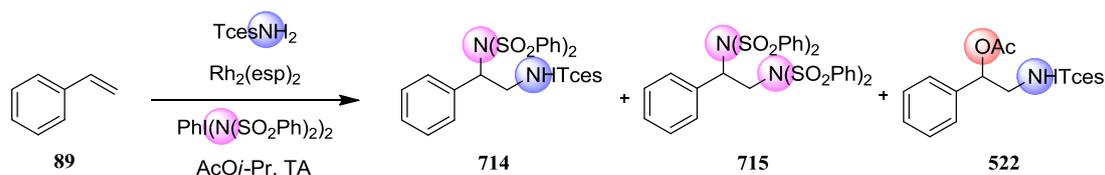


Schéma 204

Le produit de Muñiz étant présent en relativement faible quantité, nous avons alors décidé de faire varier les conditions pour diminuer la quantité de produit oxyaminé (tableau 14).



Entrée	Rh <sub>2</sub> (esp) <sub>2</sub>	PhI(N(SO <sub>2</sub> Ph) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	TcesNH <sub>2</sub>	Concentration	Rapport mixte/Muñiz/Oxyaminé
1	2 mol%	1,5	1,1	0,3 mol.L <sup>-1</sup>	75/5/20
2	2 mol%	2	1,5	0,3 mol.L <sup>-1</sup>	70/7/23
3	3 mol%	2	1,5	0,3 mol.L <sup>-1</sup>	75/7/18
4	3 mol%	1,5	1,1	0,3 mol.L <sup>-1</sup>	67/6/27
5*	2 mol%	1,5	1,1	0,3 mol.L <sup>-1</sup>	80/10/10 + aziridine (43%)
6	2 mol%	1,5	1,1	0,6 mol.L <sup>-1</sup>	63/10/27
7	2 mol%	1,5	1,1	0,1 mol.L <sup>-1</sup>	86/0/14

\*Avec ajout de MgO (4 eq)

Tableau 14

La stœchiométrie des réactifs (Rhodium, oxydant ou sulfamate) a peu d'influence sur la sélectivité de la réaction (entrées 1, 2, 3 et 4). L'ajout de MgO semble ralentir la réaction dans la mesure où l'aziridine est isolée avec un rendement de 43% (entrée 5). Finalement, une diminution de la concentration permet d'augmenter la sélectivité de la réaction en faveur du produit désiré (entrées 5, 6 et 7) sans toutefois s'affranchir de la formation du produit oxyaminé.

En supposant que le transfert d'acétate, responsable de la formation du produit oxyaminé non désiré, provienne du solvant, nous avons envisagé de faire varier la partie alkyle de l'ester (schéma 205).

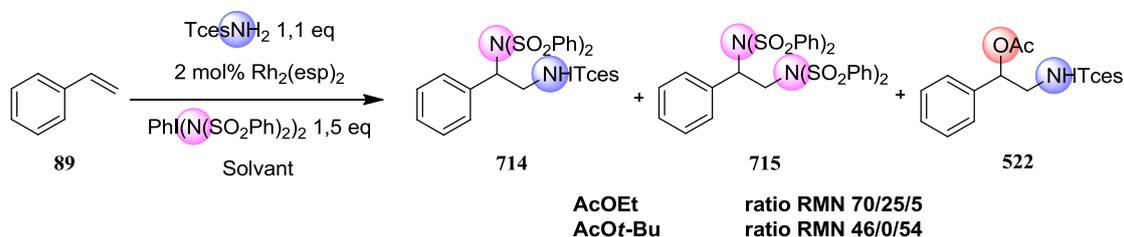


Schéma 205

Le transfert d'acétate est moindre avec l'acétate d'éthyle mais le produit de Muñiz devient plus important. Au contraire, avec l'acétate de *tert*-butyle, une quantité plus importante de produit oxyaminé est obtenue.

Malheureusement, face à ces différents essais, il apparaît clairement que la formation du produit de Muñiz est délicate à éviter. Finalement, nous avons décidé de modifier l'oxydant et notamment la nature des ligands azotés pour étudier leur influence sur la sélectivité de la réaction.

## II. 2. e. Modification de l'oxydant

Nous avons envisagé de remplacer le bis-benzènesulfonimide par son analogue tosylé. Le  $\text{Ts}_2\text{NH}$  n'étant pas commercial, nous avons donc commencé par optimiser sa synthèse. Différents essais ont été entrepris et finalement, ce dernier est obtenu avec un rendement de 71% dans les conditions décrites par Muñiz<sup>156</sup> (schéma 206).

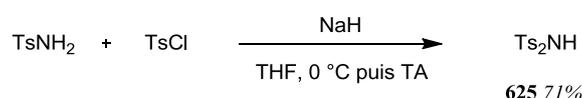
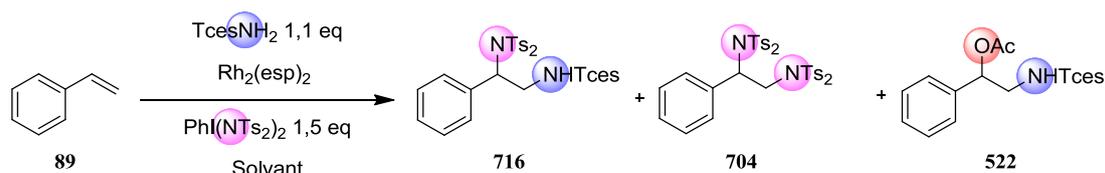


Schéma 206

Le  $\text{PhI}(\text{NTs}_2)_2$  est ensuite synthétisé dans les mêmes conditions que précédemment. Ensuite, nous avons testé différentes conditions afin d'étudier le rapport produit mixte/produit Muñiz (tableau 15).



Entrée	$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$	Solvant	Rapport mixte/Muñiz/Oxyaminé	Rendement en produit mixte
1	2 mol%	Benzène	90/10/0	65%
2	2 mol%	AcOi-Pr	75/0/25	-
3	-	Benzène	0/100/0	65%
4	5 mol%	Benzène	95/5/0	66%

Tableau 15

De manière surprenante, le fait de changer les ligands azotés permet d'améliorer significativement la sélectivité en produit diaminé mixte. Ainsi, dans le benzène, la sélectivité est de 90/10 avec une charge catalytique de 2% alors qu'elle est de 65/35 avec le  $\text{PhI}(\text{N}(\text{SO}_2\text{Ph})_2)_2$  (entrée 1). Dans l'AcOi-Pr, le produit de Muñiz n'est pas observé mais comme précédemment, le produit oxyaminé est présent et inséparable du produit désiré (entrée 2). Sans catalyseur de rhodium, seul le produit de Muñiz est isolé avec un rendement de 65% (entrée 3). Enfin, si on augmente la charge catalytique à 5%, le rapport atteint 95/5 avec un rendement isolé de 66% en produit attendu (entrée 4). Ce dernier test très intéressant constitue le meilleur résultat obtenu jusqu'à présent.

### III. Conclusion

En conclusion, nous avons démontré qu'en présence d'un réactif de l'iode hypervalent avec un ligand carboxylate, la diamination ne s'effectue jamais quel que soit le substrat ou le nucléophile utilisé (schéma 207). De plus, avec l'iminoiodane, une dégradation du milieu réactionnel est généralement observée.

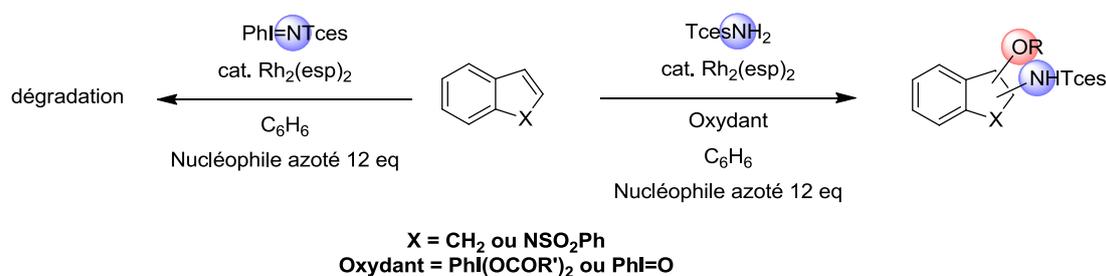


Schéma 207

En faisant varier l'oxydant et en s'appuyant sur les travaux de Muñiz, nous avons montré que le PhI(N(SO<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>)<sub>2</sub> est capable d'assurer le transfert de nitrène et conduire au produit diaminé d'intérêt. Malheureusement, celui-ci est également accompagné du produit diaminé dit de Muñiz malgré un criblage des conditions de la réaction (schéma 208).

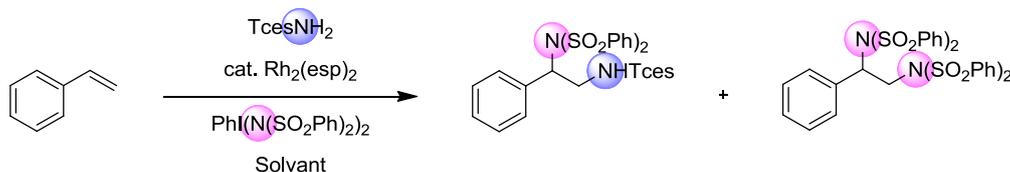


Schéma 208

Finalement, en modifiant les ligands azotés, nous avons pu démontrer leur influence sur le déroulement de la réaction et obtenir le produit diaminé mixte avec un rendement de 66% et une sélectivité de 95/5 (schéma 209).

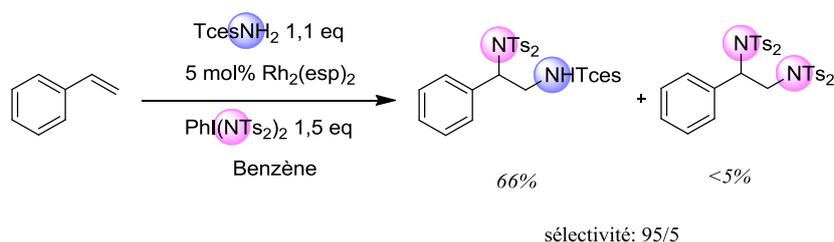


Schéma 209

Ce dernier chapitre tend en définitive à prouver qu'en modulant les ligands de l'oxydant, il est possible d'envisager d'autres réactions de difonctionnalisation d'alcènes.



## CONCLUSION GENERALE

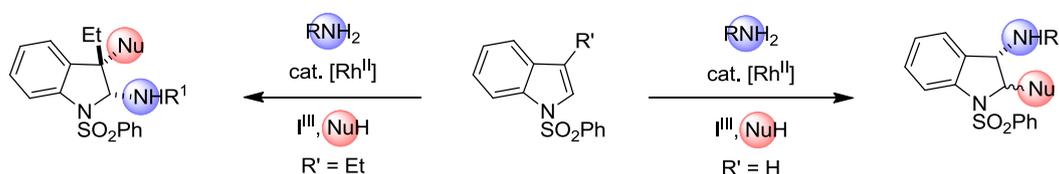
---



## Conclusion générale et perspectives

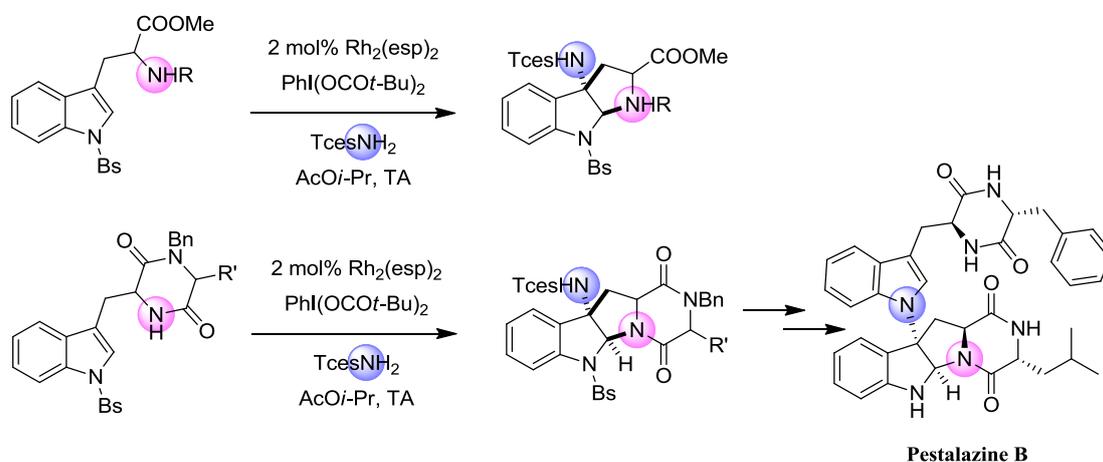
De manière générale, ces travaux de thèse ont permis de confirmer que le champ d'application des transferts de nitrène catalytiques ne se limite pas aux seules réactions d'aziridination d'alcènes et d'amination C-H. Nous avons ainsi pu développer des réactions originales de difonctionnalisation d'oléfines grâce à l'utilisation de conditions et de réactifs préalablement mis au point par le groupe de Du Bois. Nous avons aussi mis en évidence le rôle clé joué par le réactif oxydant dans le déroulement de ces transformations.

La première partie de ma thèse a été consacrée au développement de réactions de difonctionnalisation d'indoles catalysées par des complexes de rhodium et médiées par des réactifs de l'iode hypervalent.

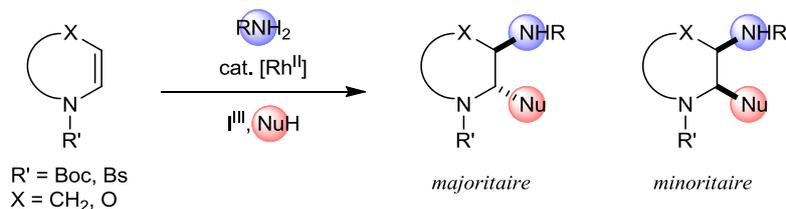


La réaction d'oxyamination avait été largement étudiée avant mon arrivée au laboratoire. Notamment, les conditions expérimentales avaient été optimisées et le champ d'application avait été en partie défini. Mes travaux personnels se sont orientés autour de trois axes. Le premier axe concernait l'extension du champ d'application mais malheureusement, il ne s'est pas montré fructueux. Le deuxième but était de mettre au point une version énantiosélective de la réaction par l'utilisation de complexes de dirhodium(II) chiraux mais jusqu'à présent, les excès énantiomériques enregistrés ne dépassent pas 40%. Enfin, différentes expériences ont permis de proposer un mécanisme rationalisant l'ensemble des observations expérimentales.

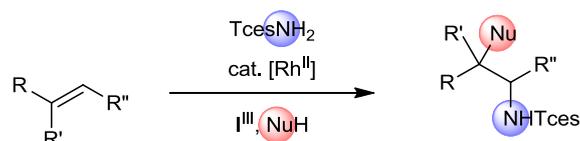
La réaction de diamination intramoléculaire à partir de dérivés tryptamine a été étendue avec succès au tryptophane et à certaines dicétopipérazines. Dans ce dernier cas, les résultats obtenus permettent d'envisager la synthèse totale de la Pestalazine B en cours au laboratoire.



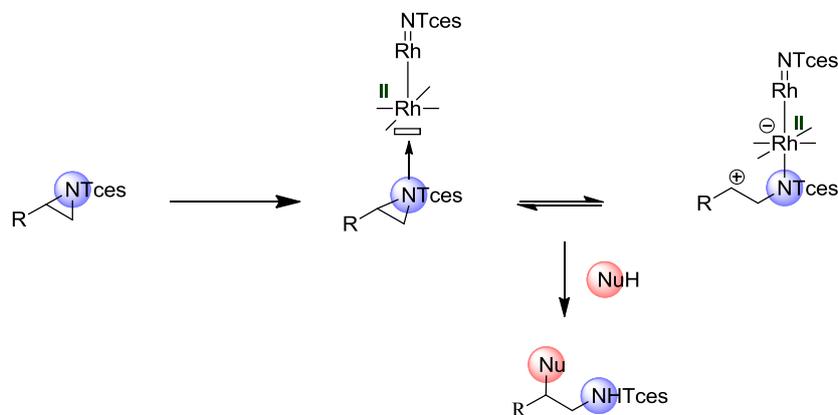
En collaboration avec le groupe du Pr. Isabelle Gillaizeau et le Dr. Nicolas Gigant, nous avons aussi pu appliquer avec succès cette méthodologie à des énammides cycliques et d'autres hétérocycles azotés.



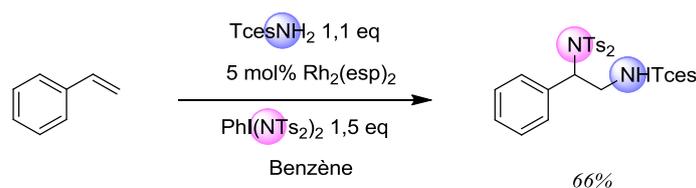
Dans le deuxième chapitre de ce manuscrit, la réaction d'oxyamination a pu être étendue à différents alcènes comme les dérivés de styrène, les alcènes trisubstitués ou les diènes avec des rendements compris entre 21 et 95%.



Différentes expériences témoins tendent à montrer que la réaction est séquentielle. Une première étape d'insertion du nitrène sur la double liaison C=C donne l'aziridine puis cette dernière est ouverte par action du métallanitrène pour former le produit désiré. Toutefois, cette seconde étape reste sujette à de nombreuses questions même si l'implication du métallanitrène a été démontrée.

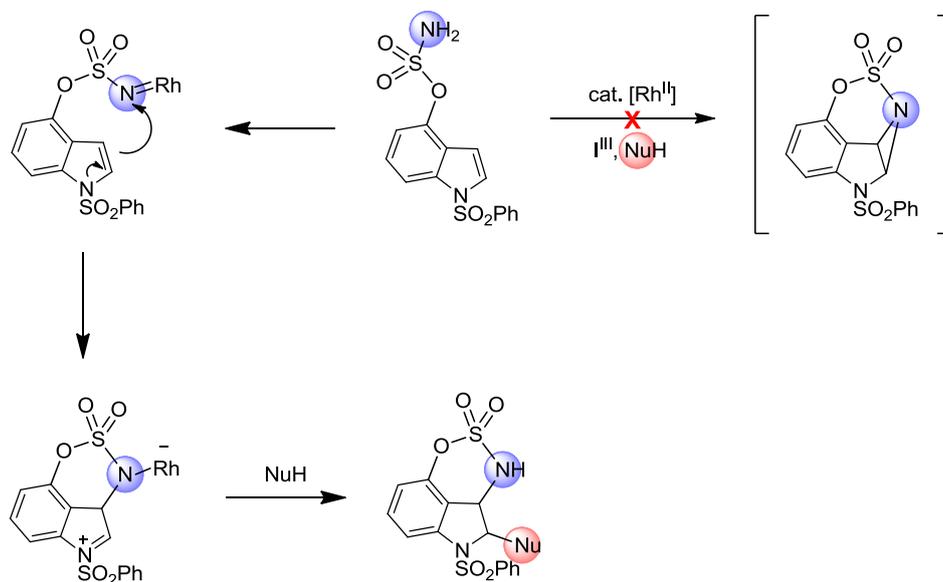


En dernier lieu, nous avons entrepris d'effectuer une réaction de diamination intermoléculaire à l'aide de nitrène. Nous avons pu démontrer que la réaction de diamination était possible en modifiant l'oxydant. En effet, en utilisant un oxydant portant des ligands azotés, il est possible d'obtenir le produit désiré avec un rendement non optimisé de 66%.

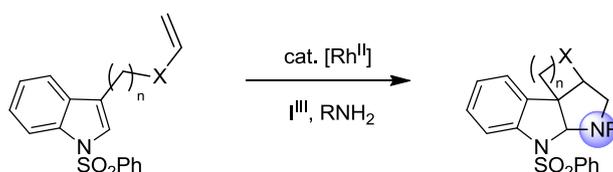


**Perspectives:**

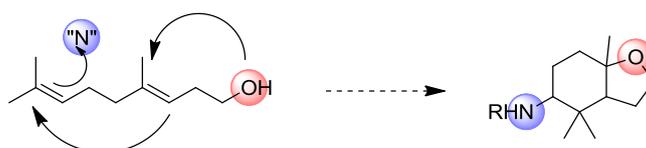
Les études mécanistiques concernant l'oxyamination d'indole ont mis en lumière certains doutes concernant la formation de l'aziridine intermédiaire. En vue d'élucider cette question, d'autres réactions pourraient être entreprises. A partir d'un composé indolique substitué en C-4 par la fonction sulfamate, la réaction de difonctionnalisation, si celle-ci s'avère être possible, permettrait d'exclure l'implication d'une éventuelle aziridine.



Il serait également intéressant de brancher une oléfine directement sur la position 3 de l'indole dans le but d'effectuer des réactions de cycloaddition [3+2] intramoléculaire qui permettraient de mettre en évidence la participation d'un intermédiaire zwitterionique.



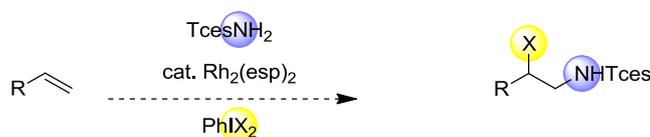
De plus, nous pouvons également espérer effectuer des réactions en cascade en se reposant sur cette méthodologie. En effet, à partir de cet homologue du géraniol, on pourrait envisager de piéger l'aziridine issue de l'addition du nitrene sur l'oléfine gem-diméthyle, par l'alcène interne. Le carbocation tertiaire ainsi généré pourrait alors être attaqué par la fonction alcool primaire pour donner le bicyclic.



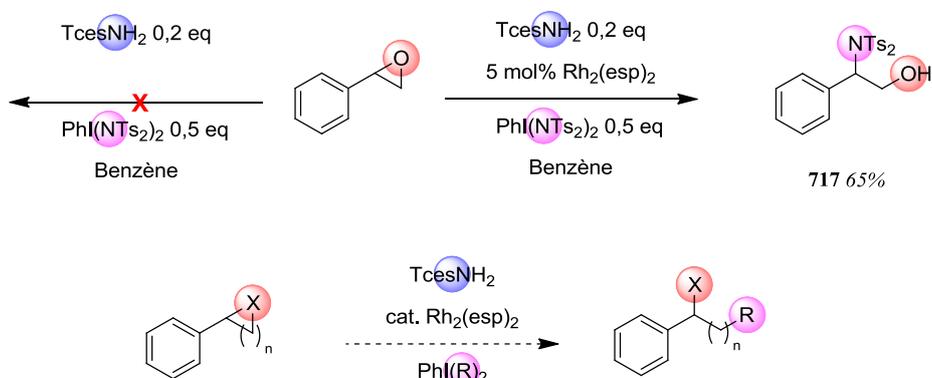
Enfin, concernant la dernière partie de ce manuscrit, il pourra être envisagé de moduler les ligands azotés de l'oxydant  $\text{PhI}(\text{NR}_2)_2$ . En effet, nous avons constaté qu'une légère modification de ces ligands entraînait une importante modification de la sélectivité de la réaction. Ainsi, en utilisant un oxydant dérivé de  $\text{Boc}_2\text{NH}$  ou de  $\text{Ns}_2\text{NH}$ , nous pouvons espérer diminuer la quantité de produit de Muñiz formé.



De même, il apparaît maintenant évident que le fait de moduler l'oxydant permet de difonctionnaliser différemment l'oléfine. Ainsi, en utilisant des oxydants de type  $\text{PhIX}_2$  (où X correspond à un halogène), nous pouvons espérer obtenir le produit haloaminé.



En lien avec l'oxyamination d'oléfines, nous avons mis au point récemment des conditions d'ouverture d'époxyde à l'aide d'une quantité catalytique de nitrène. Dans ce cas, le produit oxyaminé est obtenu avec un rendement non optimisé de 65% et une régiosélectivité totale et inverse à la réaction présentée dans le chapitre 2. Si le catalyseur de rhodium est absent aucune réactivité n'est observée, ce qui suggère que le métallanitrène est directement impliqué et que ce dernier est capable d'ouvrir un certain nombre d'hétérocycle.



## Partie Expérimentale

---



## General Remarks

---

### Instrumental

- Melting points (**M.p.**) were measured in capillary tubes on a Büchi B-540 apparatus and are uncorrected. Melting points were measured, even if the compounds were not crystallized.

- Infrared spectra (**I.R.**) were recorded on a Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR spectrometer.

- Proton ( $^1\text{H}$ ) and carbon ( $^{13}\text{C}$ ) NMR spectra were recorded on Bruker spectrometers: Avance 300 MHz (QNP - C13, P31, F19 - probe or Dual C13 probe) and Avance 500 MHz (BB0 - ATM probe or BBI - ATM probe). Carbon NMR ( $^{13}\text{C}$ ) spectra were recorded at 125 or 75 MHz, using a broadband decoupled mode with the multiplicities obtained using a JMOD or DEPT sequence. NMR experiments were carried out in deuteriochloroform ( $\text{CDCl}_3$ ), (d-) methanol ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), acetonitrile ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) and dimethylsulfoxide (DMSO). Chemical shifts ( $\delta$ ) are reported in parts per million (ppm) with reference to  $\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H}$ : 7.26;  $^{13}\text{C}$ : 77.00),  $\text{CD}_3\text{CN}$  ( $^1\text{H}$ : 1.94;  $^{13}\text{C}$ : 1.32),  $\text{CD}_3\text{OD}$  ( $^1\text{H}$ : 3.31;  $^{13}\text{C}$ : 49.00) and DMSO- $\text{D}_6$  ( $^1\text{H}$ : 2.50;  $^{13}\text{C}$ : 39.50). The following abbreviations are used for the proton spectra multiplicities: s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, quint: quintuplet, m: multiplet, br: broad. Coupling constants ( $J$ ) are reported in Hertz (Hz). Values in italics refer to the minor diastereomer/atropoisomer, where applicable.

- Mass spectra (**MS**) were obtained either with a LCT (Micromass) instrument using electrospray ionization (ES), or from a Time of Flight analyzer (ESI-MS) for the high resolution mass spectra (HRMS).

-Elemental analyses (**Anal.**) were performed on a Perkin Elmer CHN 2400 analyzer with a detection by catharometry.

-Optical rotation ( $[\alpha]_D^{22}$ ) were determined with a Anton Paar MCP 300 polarimeter.

### Chromatography

- Thin-layer chromatography was performed on silica gel 60 F254 on aluminium plates (Merck) and visualized under a UVP Mineralight UVLS-28 lamp (254 nm) and with ninhydrin, *p*-anisaldehyde or phosphomolybdic acid in ethanol.

- Flash chromatography was conducted on Merck silica gel 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ) at medium pressure (300 mbar) or on Spot II Flash (Interchim).

### Solvents and reagents

All reagents were obtained from commercial suppliers unless otherwise stated. Where necessary, organic solvents were routinely dried and/or distilled prior to use and stored over molecular sieves under argon.

Organic extracts were generally dried over magnesium sulfate ( $\text{MgSO}_4$ ).



## Partie Expérimentale (Chapitre 1)

### Difonctionnalisation d'indoles et d'énamides

---

#### ***General experimental procedure for intermolecular oxyamidation***

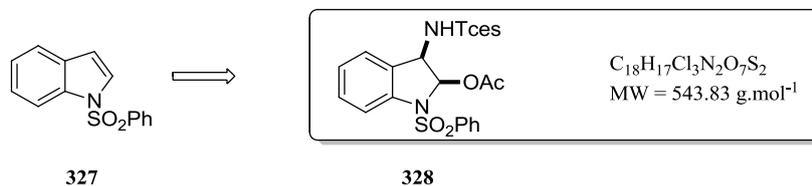
A flask containing a solution of TcesNH<sub>2</sub> (206 mg, 0.900 mmol, 1.5 eq) in benzene (1.7 mL) was charged with Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (9 mg, 12 μmol, 0.02 eq), the substrate (0.600 mmol, 1 eq) and the nucleophile (7.20 mmol, 12 eq). To this mixture was added PhI(O<sub>2</sub>CR)<sub>2</sub> (1.20 mmol, 2 eq). During the addition of PhI(O<sub>2</sub>CR)<sub>2</sub> a color change from green to brown was generally observed. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (3 mL) was then added. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 10 mL) and the combined organic extracts were stirred 30 minutes with a saturated aqueous thiourea solution (5 mL). The organic phase was decanted, washed with brine (10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The isolated material was purified by flash chromatography on silica gel, affording the desired product.

#### ***General Experimental procedure for intramolecular oxyamidation***

A flask containing a solution of TcesNH<sub>2</sub> (206 mg, 0.900 mmol, 1.5 eq) in *i*-PrOAc (C = 0.10 mol.L<sup>-1</sup>) was charged with Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (9 mg, 12 mmol, 0.02 eq) and the substrate (0.600 mmol, 1 eq). To this mixture was added PhI(O<sub>2</sub>CR)<sub>2</sub> (1.20 mmol, 2 eq). During the addition of PhI(O<sub>2</sub>CR)<sub>2</sub> a color change from green to brown was generally observed. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (3 mL) was then added. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 10 mL) and the combined organic extracts were stirred 30 minutes with a saturated aqueous thiourea solution (5 mL). The organic phase was decanted, washed with brine (10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The isolated material was purified by flash chromatography on silica gel, affording the desired product.

**1-(Phenylsulfonyl)-3-[(2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl]amino}-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl acetate**

*Cis*-diastereoisomer:



Prepared from *N*-phenylsulfonylindole **327** (155 mg, 0.602 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu$ L, 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as a white solid (76%, 248 mg).

**Features :**

**M.p.** 123-123.5 °C (recrystallized in  $\text{CHCl}_3$ )

**Rf** 0.51 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3275, 1753, 1604, 1462, 1364, 1167, 1008, 721

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.85 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.62 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.50 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.18-5.09 (m, 2H), 4.70 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 2.03 (s, 3H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 168.7 (CO), 139.8 (C), 138.6 (C), 133.9 (CH), 130.6 (CH), 129.5 (2CH), 127.2 (C), 126.9 (2CH), 125.0 (CH), 124.9 (CH), 114.9 (CH), 93.1 ( $\text{CCl}_3$ ), 82.1 (CH), 78.6 ( $\text{CH}_2$ ), 57.0 (CH), 20.7 ( $\text{CH}_3$ )

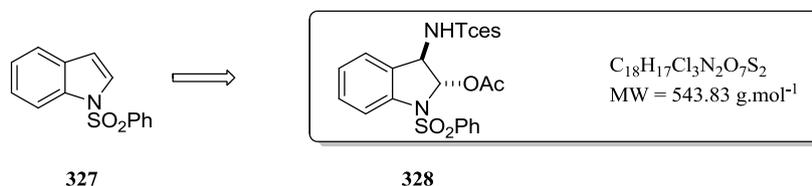
**MS**  $m/z$  505 $[(\text{M}-\text{Cl})^+]$ , 507 $[(\text{M}-\text{Cl})^+]$ , 565 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ , 567 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$

**HRMS**  $m/z$   $[(\text{M}+\text{Na})^+]$  calcd for  $C_{18}H_{17}N_2O_7NaS_2^{35}\text{Cl}_3$  564.9440 found 564.9437,  $[(\text{M}+\text{Na})^+]$  calcd for  $C_{18}H_{17}N_2O_7NaS_2^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}$  566.9411 found 566.9414,  $[(\text{M}+\text{Na})^+]$

**Anal.** Calcd (%) for  $C_{18}H_{17}Cl_3N_2O_7S_2$  : C, 39.75; H, 3.15; N, 5.15; found C, 40.18; H, 3.02; N, 5.08.

**1-(Phenylsulfonyl)-3-[(2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl]amino}-2,3-dihydro-1*H*-indol-2-yl acetate**

*Trans*-diastereoisomer:



Prepared from *N*-phenylsulfonylindole **327** (155 mg, 0.602 mmol, 1 eq),  $Rh_2(NHCOF_3)_4$  (8 mg, 12  $\mu$ mol, 0.02 eq), acetic acid (411  $\mu$ L, 7.20 mmol, 12 eq) and  $PhI(OAc)_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as a white solid (59%, 193 mg).

**Features :**

**M.p.** 135-135.5 °C (recrystallized in  $CHCl_3$ )

**R<sub>f</sub>** 0.53 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $cm^{-1}$ ) 3211, 1735, 1607, 1464, 1376, 1167, 721

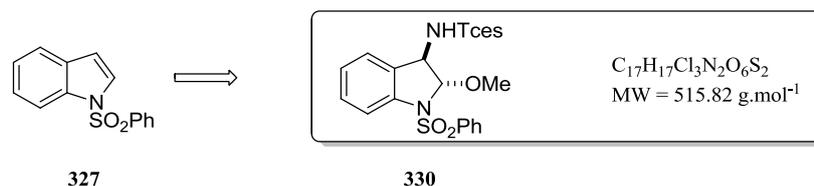
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )** 7.87 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.69 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.64 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.19 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.68 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.00 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 2.03 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO)** 168.6 (CO), 140.5 (C), 138.0 (C), 134.2 (CH), 129.7 (CH), 129.7 (2CH), 127.2 (2CH), 126.9 (CH), 126.8 (C), 124.1 (CH), 113.0 (CH), 93.8 ( $CCl_3$ ), 88.3 (CH), 77.5 ( $CH_2$ ), 59.5 (CH), 20.6 ( $CH_3$ )

**MS**  $m/z$  565[(M+Na)<sup>+</sup>], 567[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for  $C_{18}H_{17}N_2O_7NaS_2^{35}Cl_3$  564.9440 found 564.9451, [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for  $C_{18}H_{17}N_2O_7NaS_2^{35}Cl_2^{37}Cl$  566.9411 found 566.9433

**Anal.** Calcd (%) for  $C_{18}H_{17}Cl_3N_2O_7S_2$ : C, 39.75; H, 3.15; N, 5.15; found C, 39.28; H, 3.13; N, 4.98.

**2,2,2-Trichloroethyl (2-methoxy-1-(phenylsulfonyl)indolin-3-yl)sulfamate***Trans*-diastereoisomer:

Prepared from *N*-phenylsulfonylindole **327** (155 mg, 0.602 mmol, 1 eq), methanol (292  $\mu$ L, 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$  (488 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as a white solid (81%, 250 mg).

**Features :**

**M.p.** 138-138.5 °C (recrystallized in  $\text{CHCl}_3$ )

**R<sub>f</sub>** 0.57 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3322, 1603, 1463, 1353, 1169, 995, 756

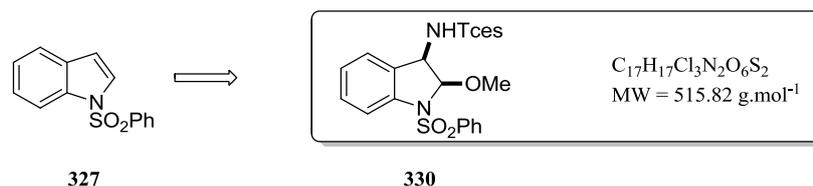
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.73 (m, 3H), 7.59 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.9$  Hz, 3H), 7.29 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.13 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.64 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.18 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 141.4 (C), 137.9 (C), 134.2 (CH), 131.5 (CH), 129.6 (2CH), 128.9 (C), 127.3 (2CH), 126.6 (CH), 126.2 (CH), 118.6 (CH), 97.3 (CH), 93.4 ( $\text{CCl}_3$ ), 78.4 ( $\text{CH}_2$ ), 60.3 (CH), 56.4 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  537 $[(M+\text{Na})^+]$ , 539 $[(M+\text{Na})^+]$

**HRMS**  $m/z$   $[(M+\text{Na})^+]$  calcd for  $C_{17}H_{17}N_2O_6NaS_2^{35}\text{Cl}_3$  536.9491 found 536.9484,  $[(M+\text{Na})^+]$  calcd for  $C_{17}H_{17}N_2O_6NaS_2^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}$  538.9462 found 538.9467

**Anal.** Calcd (%) for  $C_{17}H_{17}Cl_3N_2O_6S_2$ : C, 39.58; H, 3.32; N, 5.43; found C, 39.57; H, 3.16; N, 5.29.

**2,2,2-Trichloroethyl (2-methoxy-1-(phenylsulfonyl)indolin-3-yl)sulfamate***Cis*-diastereoisomer:

Prepared from *N*-phenylsulfonylindole **327** (155 mg, 0.602 mmol, 1 eq), methanol (292  $\mu$ L, 7.20 mmol, 12 eq) and  $PhI(OPiv)_2$  (488 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding *cis* oxyamidation product was also obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as a pale oil (16%, 49.5 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.59 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3273, 1604, 1461, 1446, 1166, 720

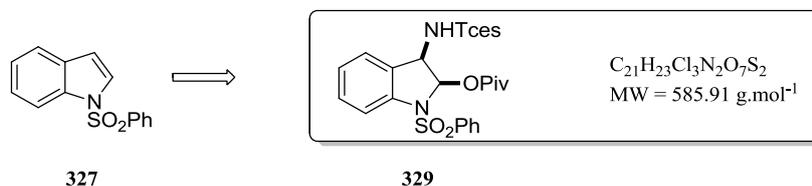
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 139.0 (C), 138.4 (C), 133.7 (CH), 130.4 (C), 130.2 (CH), 129.4 (2CH), 126.6 (2CH), 126.0 (CH), 124.8 (CH), 118.2 (CH), 93.3 (CCl<sub>3</sub>), 91.5 (CH), 78.1 (CH<sub>2</sub>), 58.2 (CH), 56.6 (CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 537[(M+Na)<sup>+</sup>], 539[(M+Na)<sup>+</sup>], 541[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>NaS<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> 536.9491 found 536.9490, [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>NaS<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub><sup>37</sup>Cl 538.9462 found 538.9473

**Anal.** Calcd (%) for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> : C, 39.58; H, 3.32; N, 5.43; found C, 39.51; H, 3.31; N, 5.34.

**1-(Phenylsulfonyl)-3-[[[(2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl]amino]-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl] trimethylacetate***Cis-diastereoisomer:*

Prepared from *N*-phenylsulfonylindole **327** (155 mg, 0.602 mmol, 1 eq), pivalic acid (735 mg, 7.20 mmol, 12 eq) and  $PhI(OPiv)_2$  (488 mg, 1.20 mmol, 2 eq), the corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as a white solid (51%, 179 mg).

**Features :**

**M.p.** 128-128.5 °C (recrystallized in  $CHCl_3$ )

**R<sub>f</sub>** 0.65 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $cm^{-1}$ ) 3274, 1738, 1604, 1462, 1366, 1169, 721

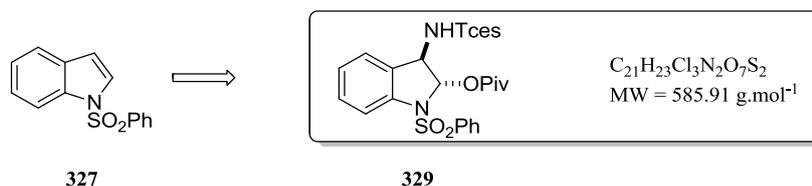
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )** 7.86 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.49 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.94 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 1.21 (s, 9H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )** 175.9 (CO), 139.9 (C), 138.5 (C), 133.9 (CH), 130.7 (CH), 129.5 (2CH), 127.2 (C), 127.0 (2CH), 125.1 (CH), 125.0 (CH), 115.0 (CH), 93.2 ( $CCl_3$ ), 81.6 (CH), 78.6 ( $CH_2$ ), 57.0 (CH), 39.1 (C), 26.9 (3 $CH_3$ )

**MS**  $m/z$  583[(M-H)<sup>-</sup>], 585[(M-H)<sup>-</sup>], 587[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $C_{21}H_{22}N_2O_7S_2^{35}Cl_3$  582.9934 found 582.9940, [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $C_{21}H_{22}N_2O_7S_2^{35}Cl_2^{37}Cl$  584.9905 found 584.9921, [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $C_{21}H_{22}N_2O_7S_2^{35}Cl^{37}Cl_2$  586.9866 found 586.9875

**Anal.** Calcd (%) for  $C_{21}H_{23}Cl_3N_2O_7S_2$  : C, 43.05 ; H, 3.96; N, 4.78 ; found C, 43.05 ; H, 3.94 ; N, 4.51.

**1-(Phenylsulfonyl)-3-[[[(2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl]amino]-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl] trimethylacetate***Trans*-diastereoisomer:

Prepared from *N*-phenylsulfonylindole **327** (155 mg, 0.602 mmol, 1 eq), pivalic acid (735 mg, 7.20 mmol, 12 eq) and  $PhI(OPiv)_2$  (488 mg, 1.20 mmol, 2 eq), the corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as a colorless oil (42%, 179 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.65 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3271, 1736, 1604, 1362, 1170, 720

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.64 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.75 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.17 (s, 9H)

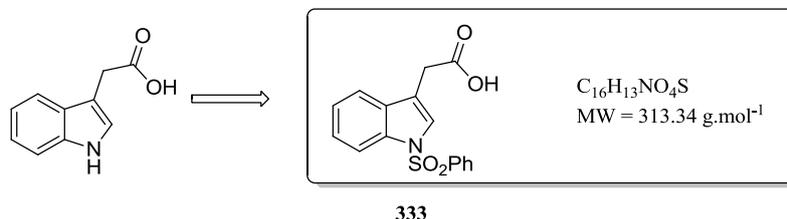
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 176.6 (CO), 141.4 (C), 138.0 (C), 134.0 (CH), 131.4 (CH), 129.5 (2CH), 127.2 (2CH), 126.7 (C), 126.5 (CH), 125.4 (CH), 115.8 (CH), 93.3 (CCl<sub>3</sub>), 88.9 (CH), 78.6 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 38.8 (C), 26.8 (3CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 607[(M+Na)<sup>+</sup>], 609[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>NaS<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub><sup>37</sup>Cl 608.9880 found 608.9910

**1-(Phenylsulfonyl)indole-3-acetic acid**

Roy, S.; Gribble, G.W. *Synth Commun.* **2007**, *37*, 1879-1886.



To a stirred solution of indole-3-acetic acid (1.31 g, 7.50 mmol, 1 eq) in dry THF (40 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1.6M *n*-BuLi in hexane (10.1 mL, 16.0 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at the same temperature for 1 h. A solution of benzenesulfonyl chloride (970  $\mu\text{L}$ , 7.50 mmol, 1 eq) in THF (12.5 mL) was added very slowly to the reaction mixture at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The mixture was allowed to come to rt and stirred for 16h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved with DCM (30 mL), washed with 1N HCl (30 mL) then brine (50 mL). The combined organic layers were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered, concentrated *in vacuo* and the resulting crude was recrystallized from EtOAc/heptane (1/1) affording the desired product as a off-white solid (73%, 1.72 g).

**Features :**

**M.p.** 180-182  $^{\circ}\text{C}$  (recrystallized in EtOAc/heptane 1/1)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1705, 1446, 1360, 1170, 723

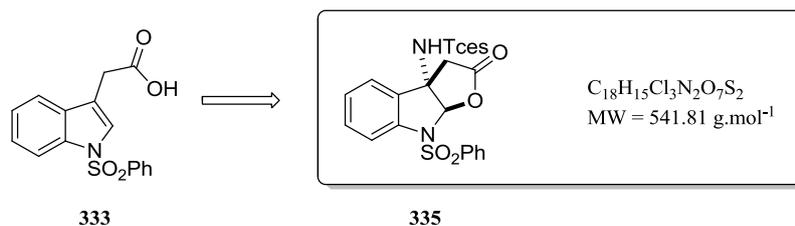
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)** 12.5 (brs, 1H), 8.00-7.90 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.72-7.52 (m, 4H), 7.36 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.27 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.71 (s, 2H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)** 172.3 (CO), 137.6 (C), 135.1 (CH), 134.7 (C), 131.0 (C), 130.3 (2CH), 127.0 (2CH), 125.3 (2CH), 123.7 (CH), 120.7 (CH), 117.0 (CH), 113.5 (CH), 30.7 ( $\text{CH}_2$ )

**MS**  $m/z$  314[(M-H) $^-$ ]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H) $^-$ ] calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{S}$  314.0487 found 314.0492

**Anal.** Calcd (%) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ : C, 60.94; H, 4.16; N, 4.44; found C, 61.13; H, 4.38; N, 4.38.

**2,2,2-Trichloroethyl[2-oxo-8-(phenylsulfonyl)-3,3a,8,8a-tetrahydrofuro[2,3,b]-2H-indol-3a-yl]sulfamate**

Prepared from *N*-phenylsulfonylindole-3-acetic acid **333** (189 mg, 0.599 mmol, 1 eq) and  $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$  (488 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as a white solid in (71%, 231 mg).

**Features:**

**M.p.** 168-171 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.16 (heptane/EtOAc 7/3)

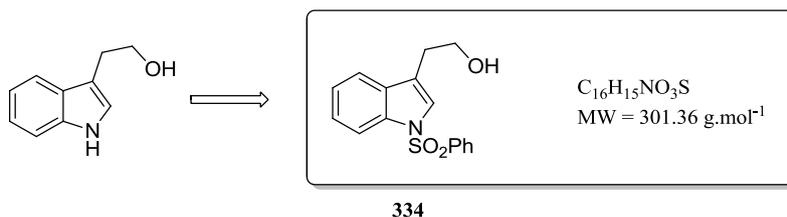
**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3240, 1794, 1602, 1447, 1363, 1167, 722

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 8.00 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.65 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.19 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.35 (brs, 1H), 4.64 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.78 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 3.14 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 170.3 (CO), 139.8 (C), 137.9 (C), 134.3 (CH), 132.4 (CH), 129.6 (2CH), 128.8 (C), 127.7 (2CH), 125.6 (CH), 125.5 (CH), 114.8 (CH), 95.9 (CH), 92.8 ( $\text{CCl}_3$ ), 78.7 ( $\text{CH}_2$ ), 66.6 (C), 37.8 ( $\text{CH}_2$ )

**MS**  $m/z$  563[(M+Na)<sup>+</sup>], 565[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_7\text{NaS}_2^{35}\text{Cl}_3$  562.9284 found 562.9282, [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_7\text{NaS}_2^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}$  564.9254 found 564.9226.

***N*-(Phenylsulfonyl)tryptophol**

A solution of tryptophol (2.49 g, 15.5 mmol) in DMF (15 mL) was treated with imidazole (2.32 g, 34.0 mmol) and cooled at 0 °C. *tert*-Butyldimethylsilyl chloride (2.57 g, 17.0 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 16 h. The mixture was then diluted with EtOAc (50 mL) and washed with water (2 × 50 mL). The aqueous layers were extracted with EtOAc (2 × 100 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated *in vacuo* affording the desired product as a red oil in quantitative yield.

A solution of benzenesulfonyl chloride (736 µL, 6.35 mmol, 1.1 eq) in DCM (1.5 mL) was added to a solution of 1-(*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-2-(3-indoyl)ethanol (1.60 g, 5.77 mmol, 1 eq), aliquat 336 (132 µL, 0.290 mmol, 0.05 eq) in DCM (10 mL) and KOH 50% w/w (10 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 24 h. The aqueous layer was extracted with DCM (2 × 20 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo* affording the desired product as a yellow oil in quantitative yield.

Tetrabutylammonium fluoride (15.5 mL, 1M in THF, 15.5 mmol) was added to a solution of 1-(*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-2-[3(1-*N*-phenylsulfonyl)indoyl]ethanol (6.78 g, 16.3 mmol, 1.05 eq) in dry THF (50 mL) and the reaction was stirred at room temperature for 16 h. The mixture was then diluted with EtOAc (50 mL) and washed with water (2 × 50 mL). The aqueous layer were extracted with EtOAc (2 × 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 8/2 to 0/100) affording the desired product as a pale yellow oil (80%, 3.74 g).

**Features :**

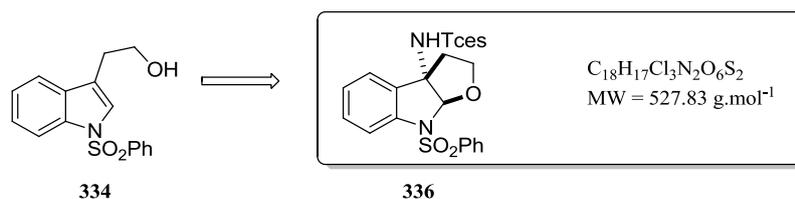
**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3366, 1445, 1360, 1170, 1117, 720

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 8.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.40-7.29 (m, 3H), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.31 (brs, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 138.0 (C), 135.3 (C), 133.8 (CH), 131.0 (C), 129.3 (2CH), 126.7 (2CH), 124.9 (CH), 123.7 (CH), 123.3 (CH), 119.8 (C), 119.6 (CH), 113.7 (CH), 61.7 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>)

**MS** *m/z* 324[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>NaS 324.0670 found 324.0666

**2,2,2-Trichloroethyl[8-(phenylsulfonyl)-3,3a,8,8a-tetrahydrofuro[2,3,b]-2H-indol-3a-yl]sulfamate**

Prepared from *N*-(phenylsulfonyl)tryptophol **334** (181 mg, 0.600 mmol, 1 eq) and  $PhI(OPiv)_2$  (488 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 8/2 then 7/3) as a white solid (62%, 196 mg).

**Features :**

**M.p.** 75-80 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.38 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $cm^{-1}$ ) 3251, 1601, 1446, 1353, 1158, 1015, 752, 719

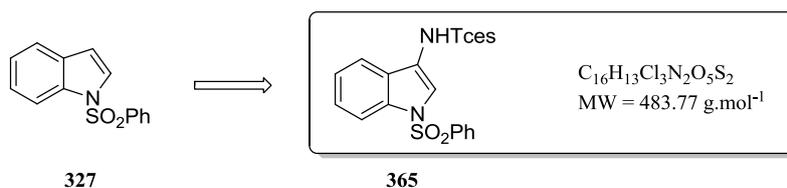
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.27-7.13 (m, 4H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.85 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.04 (brs, 1H), 4.18 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.98 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.24-3.10 (m, 1H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 141.7 (C), 138.7 (C), 133.6 (CH), 131.1 (CH), 129.1 (2CH), 128.7 (C), 127.6 (2CH), 125.4 (CH), 124.4 (CH), 113.4 (CH), 98.9 (CH), 93.0 (CCl<sub>3</sub>), 78.5 (CH<sub>2</sub>), 72.4 (C), 67.1 (CH<sub>2</sub>), 39.2 (CH<sub>2</sub>)

**MS**  $m/z$  525[(M-H)<sup>-</sup>], 527[(M-H)<sup>+</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $C_{18}H_{16}N_2O_6S_2^{35}Cl_3$  524.9515 found 524.9496

**Anal.** Calcd (%) for  $C_{18}H_{17}Cl_3N_2O_6S_2$ : C, 40.96; H, 3.25; N, 5.31; found C, 40.84; H, 3.39; N, 5.35.

**2,2,2-Trichloroethyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-ylsulfamate**

A solution of *N*-phenylsulfonylindole **327** (51.4 mg, 0.200 mmol) in 0.6 mL of  $C_6D_6$  was charged with  $Rh_2(esp)_2$  (3 mg, 4  $\mu\text{mol}$ , 0.02 eq). To this mixture was added  $PhI=NTces$  (284 mg, 0.220 mmol, 1.1 eq) in one portion. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous  $NaHCO_3$  solution (4 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous thiourea solution (5 mL), brine (10 mL), dried over  $MgSO_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The isolated material was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 8/2) on silica gel, affording this product as a white solid (50%, 48.4 mg)

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.50 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $cm^{-1}$ ) 3273, 1609, 1447, 1366, 1171

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )** 8.02 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.45 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.76 (brs, 1H), 4.58 (s, 2H)

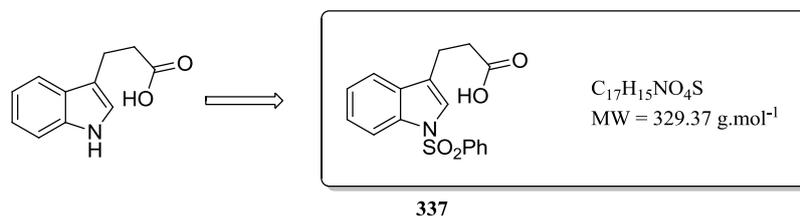
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )** 137.6 (C), 134.3 (CH), 133.7 (C), 129.4 (2CH), 126.8 (2CH), 126.0 (CH), 125.9 (C), 124.0 (CH), 120.5 (CH), 118.2 (CH), 117.7 (C), 114.0 (CH), 92.9 ( $CCl_3$ ), 79.0 ( $CH_2$ )

**MS**  $m/z$  505[(M+Na)<sup>+</sup>], 507[(M+Na)<sup>+</sup>], 509[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for  $C_{16}H_{13}N_2O_5NaS_2^{35}Cl_3$  504.9229 found 504.9233, [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for  $C_{16}H_{13}N_2O_5NaS_2^{35}Cl_2^{37}Cl$  506.9200 found 506.9199

## 1-(Phenylsulfonyl)indole-3-propionic acid

Roy, S.; Gribble, G.W. *Synth Commun.* **2007**, *37*, 1879-1886.



To a stirred solution of indole-3-propionic acid (2.01 g, 10.6 mmol, 1 eq) in dry THF (57 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1.6M *n*-BuLi in hexane (14.2 mL, 22.7 mmol, 2.44 eq) was added dropwise. The mixture was stirred at the same temperature for 1h. Benzenesulfonyl chloride (1.36 mL, 10.6 mmol, 1 eq) was added very slowly to the reaction mixture at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The mixture was warm up to rt and stirred for 16h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and washed with 1N HCl. The aqueous layer were extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered, concentrated *in vacuo* and the resulting crude was recrystallized from EtOAc/heptane (1/1) affording the desired product as an off-white solid in (82%, 2.86 g).

**Features :**

**M.p.**  $178\text{ }^{\circ}\text{C}$  (recrystallized in EtOAc/heptane 1/1)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1698, 1445, 1362, 1172

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)** 12.2 (brs, 1H), 7.94-7.90 (m, 3H), 7.67 (t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.62-7.55 (m, 4H), 7.35 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.27 (t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 1H), 2.88 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 2H), 2.64 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 2H)

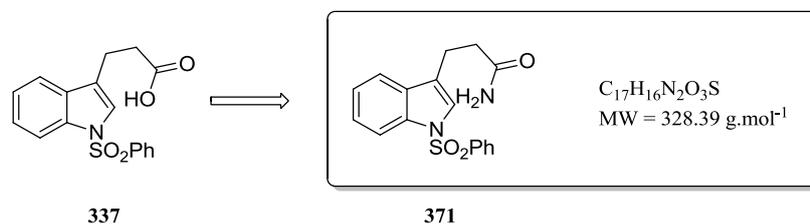
**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)** 173.7 (CO), 137.0 (C), 134.4 (CH), 134.4 (C), 130.4 (C), 129.7 (2CH), 126.5 (2CH), 124.8 (CH), 123.3 (CH), 123.2 (CH), 122.2 (C), 119.8 (CH), 113.2 (CH), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 19.7 ( $\text{CH}_2$ )

**MS**  $m/z$  352[(M+Na) $^+$ ]

**HRMS**  $m/z$  [(M+Na) $^+$ ] calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{NaS}$  352.0619 found 352.0617

**3-(1-(Phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)propanamide**

Gaudron, S.; Adeline, M.T.; Potier, P.; Thierry, J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3963-3968.



1-(Phenylsulfonyl)indole-3-propionic acid **337** (0.500 g, 1.52 mmol) was dissolved in THF (40 mL). The solution was cooled to -15 °C and *N*-methylmorpholine (0.168 mL, 1.52 mmol) followed by isobutylchloroformate (0.198 mL, 1.52 mmol) were added. After 10 min, the temperature was lowered to -20 °C and a cooled 32% aqueous solution of NH<sub>3</sub> (1.5 mL, 76 mmol) was added. This mixture was stirred for 1h between -20 °C and -10 °C and 1 h between -10 °C and 0 °C. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and the residue was taken up with EtOAc (20 mL) and acidified with HCl 10% until pH = 1. The organic layer was washed with water (10 mL) and a 1 M aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 × 10 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting solid was triturated with Et<sub>2</sub>O, filtered and dried, affording the desired product as an off-white powder in (91%, 454 mg).

**Features :**

**M.p.** 156 °C (amorphous)

**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3503, 3382, 3206, 1658, 1591, 1172, 723

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD)** 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H)

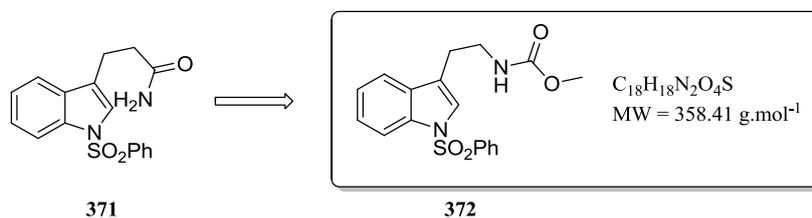
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, MeOD)** 178.8 (CO), 140.3 (C), 137.7 (C), 136.0 (CH), 133.2 (C), 131.4 (2CH), 128.8 (2CH), 126.8 (CH), 125.5 (CH), 125.5 (CH), 124.8 (C), 121.6 (CH), 115.8 (CH), 36.9 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>)

**MS** *m/z* 351[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>NaS 351.0779 found 351.0770

**Methyl 2-(1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)ethylcarbamate**

Moriarty, R.M.; Chany II, C.J.; Vaid, R. K.; Prakash, O.; Tuladhar, S.M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2478-2482.



To a stirred solution of potassium hydroxide (0.171 g, 3.05 mmol) in methanol (8 mL) was added 3-(1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)propanamide **371** (0.401 g, 1.22 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 15 min followed by cooling to 0 °C. The diacetoxyiodobenzene (0.392 g, 1.22 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min followed by warming up to room temperature while stirring for an additional 45 min. The solvent was removed *in vacuo*. DCM (10 mL) and H<sub>2</sub>O (20 mL) were added. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The isolated material was purified by flash chromatography on silica gel (two column volumes of heptane to remove iodobenzene, followed by elution with DCM/MeOH 99/1) affording the desired product as a pale oil (91%, 398 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.66 (DCM/MeOH 98/2)

**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3294, 3112, 1710, 1682, 1553, 1171

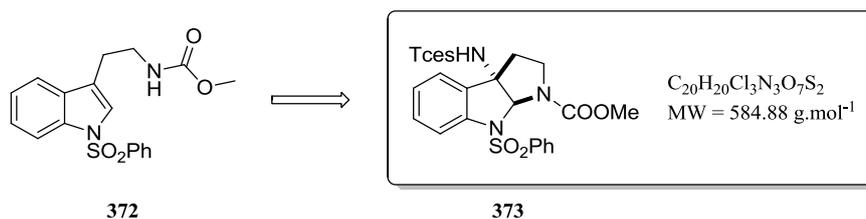
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD)** 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, MeOD)** 159.6 (CO), 139.4 (C), 136.7 (C), 135.0 (CH), 132.4 (C), 130.4 (2CH), 127.8 (2CH), 125.8 (CH), 124.9 (CH), 124.4 (CH), 122.0 (C), 120.6 (CH), 114.8 (CH), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>)

**MS** *m/z* 381[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>NaS 381.0885 found 381.0877

**Methyl 8-(phenylsulfonyl)-3a-(2,2,2-trichloroethoxysulfonylamino)-3,3a,8,8a tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate**



Prepared from methyl 2-(1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)ethylcarbamate **372** (161 mg, 0.450 mmol, 1 eq) and  $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$  (366 mg, 0.900 mmol, 2 eq). The resulting crude was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) and the isolated material was washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  affording the desired product as a white solid (61%, 263 mg).

**Features :**

**M.p.** 189-190 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.33 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3175, 1677, 1443, 1383, 1362, 1170, 1088, 1015

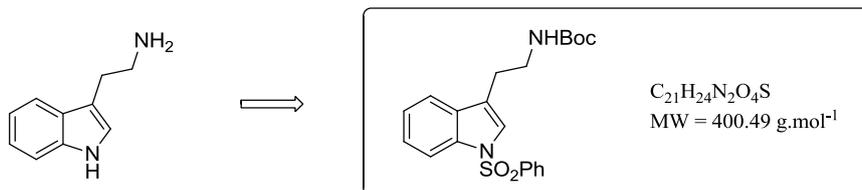
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)** 7.91-7.81 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.52-7.34 (m, 3H), 7.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.78-2.52 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO)** 154.0 (CO), 141.3 (C), 138.6 (C), 133.6 (CH), 130.5 (CH), 129.8 (C), 129.3 (2CH), 126.8 (2CH), 125.8 (CH), 124.5 (CH), 115.0 (CH), 93.5 (CCl<sub>3</sub>), 82.6 (CH), 77.4 (CH<sub>2</sub>), 71.4 (C), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 44.7 (CH<sub>2</sub>), 15.4 (CH<sub>2</sub>)

**MS** *m/z* 606[(M+Na)<sup>+</sup>], 608[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_7\text{NaS}_2^{35}\text{Cl}_3$  605.9706 found 605.9712; [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_7\text{NaS}_2^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}$  607.9676 found 607.9687

**Anal.** Calcd (%) for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_7\text{NaS}_2$ : C, 41.07; H, 3.45; N, 7.18; found C, 40.97; H, 3.57; N, 6.95.

***tert*-Butyl (2-(1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)ethyl)carbamate**

To a solution of tryptamine (993 g, 6.20 mmol, 1 eq) and Et<sub>3</sub>N (1.77 mL, 13.1 mmol, 2.1 eq) in DCM (5 mL) was added a solution of Boc<sub>2</sub>O (1.49 g, 6.82 mmol, 1.1 eq) in DCM (5 mL). The resulting solution was stirred for 2 h. The crude material was washed twice with HCl 1M (10 mL), with water (10 mL) and then washed with brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered through a short pad of silica gel and concentrated, affording the desired product in quantitative yield.

A solution of benzenesulfonyl chloride (530 μL, 4.13 mmol, 1.1 eq) in DCM (1 mL) was added to a solution of *tert*-butyl (2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)carbamate (0.975 g, 3.75 mmol, 1 eq) and aliquat 336 (86 μL, 0.19 mmol, 0.05 eq) in DCM (6 mL) and KOH 50% w/w (6 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 24 h. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 20 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was purified by flash chromatography on silica gel (DCM) affording the desired product as a white solid (75%, 2.48 g).

**Features :**

**M.p.** 97.5-98 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.42 (DCM)

**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3275, 1758, 1688, 1447, 1379, 1137

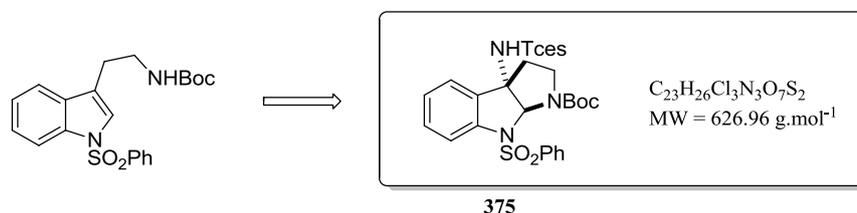
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.54 (brs, 1H), 3.41 (brq, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 155.8 (CO), 138.0 (C), 135.3 (C), 133.7 (CH), 130.7 (C), 129.2 (2CH), 126.7 (2CH), 124.9 (CH), 123.4 (CH), 123.2 (CH), 120.2 (C), 119.5 (CH), 113.7 (CH), 79.4 (C), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (3CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>)

**MS** *m/z* 423[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>NaS 423.1354 found 423.1346

***tert*-Butyl 8-(phenylsulfonyl)-3a-(2,2,2-trichloroethoxysulfonylamino)-3,3a,8,8a tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate**



Prepared from *tert*-Butyl 2-(1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)ethylcarbamate (240 mg, 0.600 mmol, 1 eq) and  $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$  (488 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The resulting crude was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) and the isolated material was washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  affording the desired product as a white solid (80%, 301 mg).

**Features :**

**M.p.** 193.5-194 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.39 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3144, 1646, 1415, 1385, 1364, 1166, 1149, 1089, 764

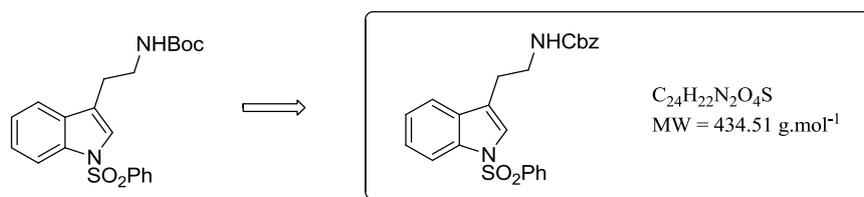
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)** 9.12 (s, 1H), 7.95-7.80 (m, 2H), 7.67 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.61 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.89-3.74 (m, 1H), 2.57-2.45 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO)** 152.8 (CO), 141.4 (C), 138.8 (C), 133.6 (CH), 130.4 (CH), 129.9 (C), 129.3 (2CH), 126.8 (2CH), 125.7 (CH), 124.4 (CH), 114.9 (CH), 93.6 ( $\text{CCl}_3$ ), 82.8 (CH), 80.3 (C), 80.2 (C), 77.4 ( $\text{CH}_2$ ), 44.6 ( $\text{CH}_2$ ), 36.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $3\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  624[(M-H)<sup>-</sup>], 626[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2^{35}\text{Cl}_3$  624.0199 found 624.0176; [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}$  626.0170 found 626.0150

## Benzyl (2-(1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)ethyl)carbamate



To a stirred solution of *tert*-butyl (2-(1H-indol-3-yl)ethyl)carbamate (0.113 g, 0.280 mmol, 1 eq) in DCM (1.5 mL) was added slowly trifluoroacetic acid (500  $\mu$ L). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The crude mixture was concentrated *in vacuo*. DCM (5 mL) and a solution of aqueous sodium carbonate 5% w/w (5 mL) were added and benzyl chloroformate (40  $\mu$ L, 0.28 mmol, 1 eq) was added slowly. The resulting solution was vigorously stirred for 1 h. The organic layer was recovered, acidified to pH = 1 and extracted with DCM (10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford directly the desired product (as a pale oil) sufficiently pure for the next steps.

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.34 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3413, 2929, 1697, 1446, 1365, 1243, 1181, 1119, 974

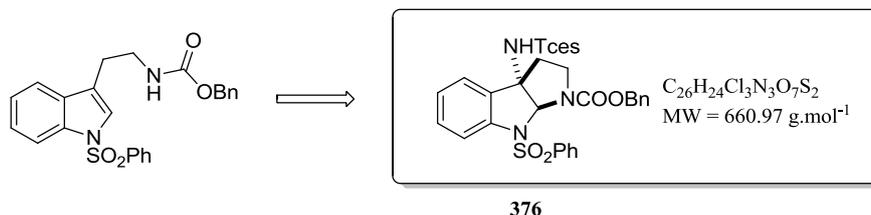
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 9H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.79 (brs, 1H), 3.49 (brq, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 156.2 (CO), 138.0 (C), 135.3 (C), 133.7 (CH), 130.6 (C), 129.2 (2CH), 128.6 (2CH), 128.2 (2CH), 128.1 (CH), 127.5 (C), 126.7 (2CH), 125.0 (CH), 123.5 (CH), 123.3 (CH), 119.9 (C), 119.4 (CH), 113.8 (CH), 66.7 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>)

**MS** *m/z* 435[(M+H)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 435.1386 found 435.1379

**Benzyl 8-(phenylsulfonyl)-3a-(2,2,2-trichloroethoxysulfonylamino)-3,3a,8,8a tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate**



Prepared from benzyl 2-(1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)ethylcarbamate (261 mg, 0.600 mmol, 1 eq) and  $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$  (488 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The resulting crude was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) and the isolated material was washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  affording the desired product as a white solid (79%, 313 mg).

**Features :**

**M.p.** 194.5-195 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.15 (heptane/EtOAc 6/4)

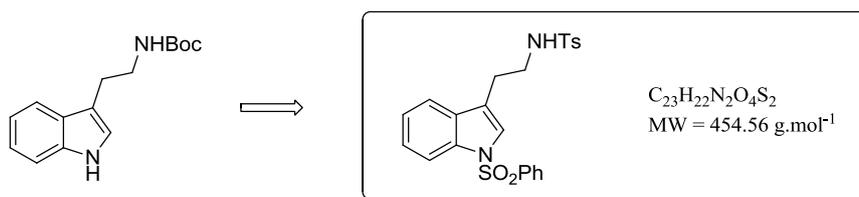
**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3289, 1704, 1448, 1404, 1376, 1330, 1182, 1158, 1090, 1019, 744

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)** 9.12 (s, 1H), 7.92-7.73 (m, 2H), 7.65 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.45-7.33 (m, 7H), 7.16 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.17 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J = 10.7$  Hz,  $J' = 7.8$  Hz, 1H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.32 (dd,  $J = 12.4$  Hz,  $J' = 5.2$  Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO)** 153.6 (CO), 141.2 (C), 138.3 (C), 136.4 (C), 133.7 (CH), 130.5 (CH), 129.7 (C), 129.3 (2CH), 128.4 (2CH), 128.0 (CH), 127.8 (2CH), 126.9 (2CH), 125.7 (CH), 124.5 (CH), 114.9 (CH), 93.5 ( $\text{CCl}_3$ ), 82.8 (CH), 77.4 ( $\text{CH}_2$ ), 66.8 ( $\text{CH}_2$ ), 59.8 (C), 44.8 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 ( $\text{CH}_2$ )

**MS**  $m/z$  662[(M+H)<sup>+</sup>], 664[(M+H)<sup>+</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}_2^{35}\text{Cl}_3$  660.0199 found 660.0215; [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}$  662.0170 found 662.0200

**4-Methyl-N-(2-(1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)ethyl)benzenesulfonamide**

To a stirred solution of *tert*-butyl (2-(1H-indol-3-yl)ethyl)carbamate (0.112 g, 0.280 mmol, 1 eq) in DCM (1.5 mL) was added slowly trifluoroacetic acid (0.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The crude mixture was concentrated *in vacuo*. DCM (5 mL) and Et<sub>3</sub>N (41 μL, 0.30 mmol, 1.1 eq) were added, then tosyl chloride (36 μL, 0.28 mmol, 1eq) was added slowly. The resulting solution was vigorously stirred for 16 h. The resulting solution was acidified to pH = 1 and extracted with DCM (2 x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Heptane 5/95) affording the desired product as an off-white solid (59%, 75 mg)

**Features :**

**M.p.** 151-151.5 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.27 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3271, 2921, 1445, 1365, 1160, 1135, 992

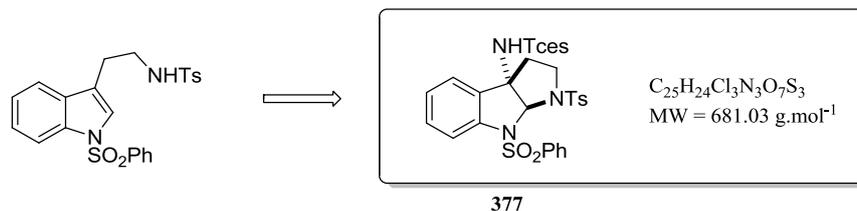
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (tt, *J* = 7.5 Hz, *J'* = 2.5 Hz, 1H), 7.44 (tt, *J* = 7.8 Hz, *J'* = 1.8 Hz, 2H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 3H), 4.44 (brt, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.26 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 143.5 (C), 138.0 (C), 136.7 (C), 135.3 (C), 133.8 (CH), 130.2 (C), 129.7 (2CH), 129.3 (2CH), 126.9 (2CH), 126.7 (2CH), 125.0 (CH), 123.8 (CH), 123.3 (CH), 119.2 (CH), 118.8 (C), 113.8 (CH), 42.3 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 455[(M+H)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 455.1099 found 455.1120

***tert*-Butyl 8-(phenylsulfonyl)-3a-(2,2,2-trichloroethoxysulfonylamino)-3,3a,8,8a tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate**



Prepared from 4-methyl-*N*-(2-(1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)ethyl)benzenesulfonamide (273 mg, 0.600 mmol, 1 eq) and  $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$  (488 mg, 1.20 mmol, 2 eq, ). The resulting crude was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) and the isolated material was washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  affording the desired product as a white solid (59%, 241 mg).

**Features :**

**M.p.** 140-141 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.29 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1758, 1380, 1180, 1024, 857

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )** 7.86-7.75 (m, 4H), 7.60 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.42-7.32 (m, 5H), 7.17 (dt,  $J = 6.6$  Hz,  $J' = 1.8$  Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.52 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J = 11.7$  Hz,  $J' = 7.3$  Hz, 1H), 2.73 (dt,  $J = 11.7$  Hz,  $J' = 5.0$  Hz, 1H), 2.48 (dt,  $J = 12.2$  Hz,  $J' = 7.3$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (dd,  $J = 12.2$  Hz,  $J' = 5.0$  Hz, 1H)

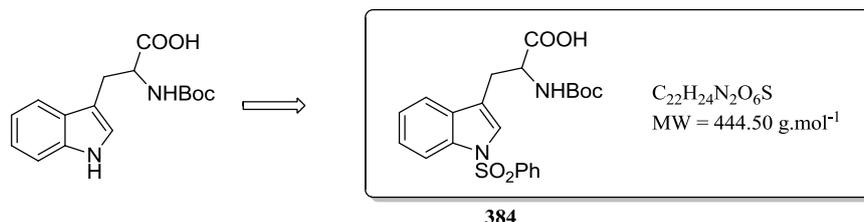
**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )** 144.9 (C), 142.4 (C), 138.7 (C), 137.4 (C), 134.4 (CH), 131.7 (CH), 130.5 (C), 130.3 (2CH), 130.0 (2CH), 128.1 (4CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 117.2 (CH), 93.9 ( $\text{CCl}_3$ ), 84.7 (CH), 78.6 ( $\text{CH}_2$ ), 73.4 (C), 47.7 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  680[(M+H)<sup>+</sup>], 682[(M+H)<sup>+</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_3^{35}\text{Cl}_3$  679.9920 found 679.9952; [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_3^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}_1$  681.9891 found 681.9902

**2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-3-(1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)propanoic acid**

Movassaghi, M.; Schmidt, M.A.; Ashenurst, J.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1485-1487.



To a solution of *N*-Boc-tryptophan (2.50 g, 8.21 mmol, 1 eq) in THF (17 mL) was added LiHMDS 1M in THF (25.0 mL, 25.0 mmol, 3.05 eq) over 5 min at -78 °C. The reaction mixture was allowed to stir for 1 h before benzenesulfonyl chloride (1.25 mL, 10.0 mmol, 1.2 eq) was added in one portion. The solution became red and the mixture was stirred for an additional 3 h at -78 °C. The excess of base was quenched at this temperature by addition of a solution of acetic acid in EtOAc (1:1 v/v, 5 mL) and the resulting mixture was warmed up to room temperature. The mixture was diluted with aqueous HCl 1M (100 mL) and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford a yellow–orange residue. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5% AcOH, 45% heptane, 50% DCM). Fractions containing the product were combined, concentrated down to approximately 10% of the volume, then diluted with toluene (300 mL) and concentrated. This process was repeated two more times to afford the product as an off-white solid (80%, 2.9 g).

**Features :**

**M.p.** 171-171.5 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.28 (AcOH/heptane/DCM 5/45/50)

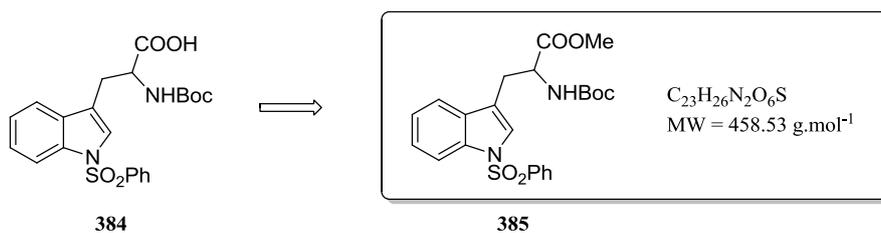
**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3426, 2973, 1741, 1720, 1661, 1174, 1155, 1118

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)** 12.12 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 3H), 7.67 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 4H), 7.34 (t, *J* = 8.1 Hz, *J'* = 7.3 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) 4.22-4.13 (m, 1H), 3.12 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J'* = 4.3 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J'* = 10.3 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO)** 173.4 (COOH), 155.4 (C), 137.0 (C), 134.5 (CH), 134.3 (C), 130.6 (C), 129.8 (2CH), 126.6 (2CH), 124.8 (CH), 124.5 (C), 123.4 (CH), 119.8 (CH), 119.1 (CH), 113.2 (CH), 78.2 (C), 53.3 (CH), 28.2 (3CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>)

**MS** *m/z* 467[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>NaS 467.1253 found 467.1261

Methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)propanoate

To a solution of 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)propanoic acid **384** (540 mg, 1.21 mmol, 1 eq) and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (788 mg, 2.42 mmol, 2 eq) in DMF (10 mL) was added under argon methyl iodide (83  $\mu$ L, 1.3 mmol, 1.1 eq). The resulting solution was stirred for 16 h at room temperature. The crude material was concentrated, diluted in DCM (10 mL), washed twice with water (10 mL) and then with brine (20 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered through a short pad of silica gel (eluted with 20 mL of DCM), and concentrated, affording the desired product as a pale oil (81%, 555 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.26 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 2980, 1774, 1708, 1447, 1365, 1184, 1120, 1097, 1020, 975

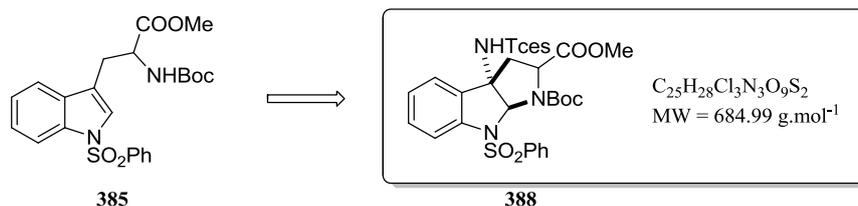
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (dt, *J* = 7.3 Hz, *J*' = 1.2 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (dt, *J* = 7.2 Hz, *J*' = 1.1 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.05 (brd, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.29-3.11 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 172.0 (CO), 160.3 (CO), 138.0 (C), 133.8 (CH), 129.3 (2CH), 127.9 (C), 126.6 (2CH), 125.0 (CH), 124.4 (CH), 123.3 (CH), 122.5 (C), 119.5 (CH), 117.5 (C), 113.7 (CH), 77.2 (C), 53.5 (CH), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (3CH<sub>3</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>)

**MS** *m/z* 481[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>NaS 481.1409 found 481.1410

**1-*tert*-Butyl 2-methyl 8-(phenylsulfonyl)-3a-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-1,2(2*H*)-dicarboxylate**



Prepared from methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)propanoate **385** (276 mg, 0.600 mmol, 1 eq) and  $PhI(OPiv)_2$  (487 mg, 1.20 mmol, 2 eq), the desired product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as a pale oil (80%, 411 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.31 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $cm^{-1}$ ) 3182, 1739, 1366, 1176, 1084, 1020

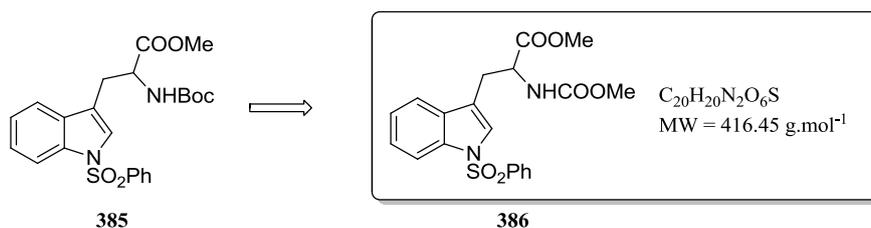
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN)** 8.04-7.82 (brs, 2H), 7.63-7.22 (m, 4H), 7.39 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.19 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.43 (brs, 1H), 4.66 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.72 (brs, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.81-2.65 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 169.7 (CO), 153.0 (CO), 140.9 (C), 137.9 (CH), 133.8 (CH), 131.3 (CH), 130.8 (C), 129.6 (CH), 129.3 (2CH), 127.7 (2CH), 127.2 (C), 124.3 (CH), 93.0 (CCl<sub>3</sub>), 83.0 (C), 79.2 (CH), 78.4 (CH<sub>2</sub>), 77.2 (C), 59.0 (CH), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (3CH<sub>3</sub>)

**MS**  $m/z$  684[(M+H)<sup>+</sup>], 686[(M+H)<sup>+</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for  $C_{25}H_{28}N_3O_9S_2^{35}Cl_3$  684.0411 found 684.0403; [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for  $C_{25}H_{28}N_3O_9S_2^{35}Cl_2^{37}Cl$  686.0381 found 686.0356

**Methyl 2-((methoxycarbonyl)amino)-3-(1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)propanoate**



To a solution of methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)propanoate **385** (200 mg, 0.440 mmol, 1 eq) in DCM (2 mL) was slowly added TFA (500  $\mu$ L). The resulting solution was stirred for 2 h at room temperature. The crude material was concentrated and solubilized in DCM (2 mL) and a solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in water (10% w/w, 2 mL). Methyl chloroformate (37  $\mu$ L, 0.48 mmol, 1.1 eq) was then slowly added. The resulting solution was vigorously stirred for 1 h. The crude mixture was acidified (pH = 1 with HCl 1M) then extracted with DCM (5 x 10 mL), and washed with brine (20 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered through a short pad of silica gel (eluted with 20 mL of DCM), and concentrated affording the desired product as a white solid (97%, 178 mg).

**Features :**

**M.p.** 142.5-143 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.25 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 2978, 1780, 1714, 1457, 1369, 1185, 1020, 971

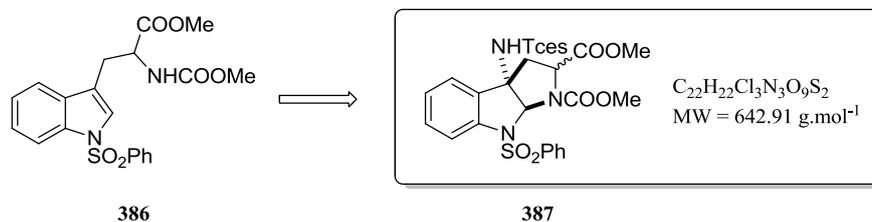
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 3.69 (brs, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.23-3.18 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 171.7 (CO), 154.4 (CO), 138.0 (C), 135.1 (C), 133.8 (CH), 129.2 (2CH), 127.6 (C), 126.7 (2CH), 125.0 (CH), 124.4 (CH), 123.4 (CH), 119.3 (CH), 117.2 (C), 113.7 (CH), 53.8 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH), 27.9 (CH<sub>2</sub>)

**MS** *m/z* 417[(M+H)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S 417.1120 found 417.1122

**Dimethyl 8-(phenylsulfonyl)-3a-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-1,2(2*H*)-dicarboxylate**



Prepared from methyl 2-((methoxycarbonyl)amino)-3-(1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)propanoate (250 mg, 0.600 mmol, 1 eq) and  $PhI(O\text{Piv})_2$  (487 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The desired product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as a pale oil (60%, 282 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.30 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 2942, 1748, 1369, 1178, 1080, 1016

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD)** 7.94-7.80 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.20 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.52 (brs, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (brs, 3H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.84 (brd, *J* = 7.8 Hz, 2H)

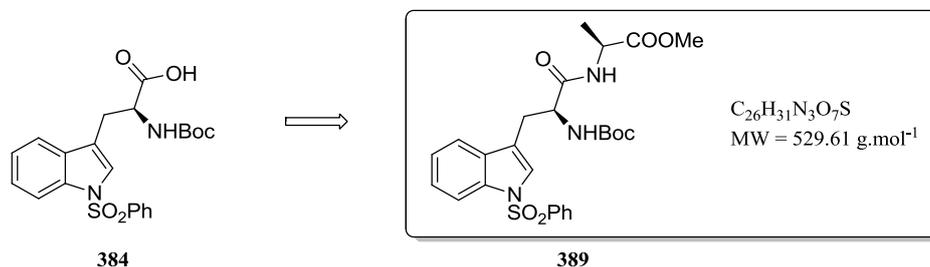
**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, MeOD)** 171.6 (CO), 157.6 (CO), 140.8 (C), 138.2 (C), 135.3 (CH), 134.8 (2CH), 130.8 (CH), 130.4 (2CH), 128.9 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 117.6 (C), 94.8 (CCl<sub>3</sub>), 79.9 (CH), 79.3 (CH<sub>2</sub>), 71.6 (C), 60.2 (CH), 53.4 (CH<sub>3</sub>), 53.1 (CH<sub>3</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>)

**MS** *m/z* 642[(M+H)<sup>+</sup>], 644[(M+H)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> 641.9941 found 641.9947; [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub><sup>37</sup>Cl 643.9912 found 643.9927

**(S)-Methyl 2-(-(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)propanamido)propanoate**

Kim, J.; Ashenhurst, J.A.; Movassaghi, M. *Science* **2009**, *324*, 238-241.



A round-bottomed flask was charged sequentially with (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)propanoic acid **384** (500 mg, 1.12 mmol, 1 eq), HOBt (353 mg, 1.64 mmol, 1.5 eq), L-alanine methyl ester hydrochloride (229 mg, 1.64 mmol, 1.5 equiv), and EDCI (353 mg, 1.72 mmol, 1.5 equiv) and placed under an atmosphere of argon. DCM (12 mL) was added and the resulting mixture was placed in an ice-water bath. After 30 min, Et<sub>3</sub>N (688  $\mu$ L, 4.93 mmol, 4.5 eq) was added and the mixture was allowed to warm slowly to room temperature. After 16 h, aqueous KHSO<sub>4</sub> (1M, 15 mL) was added, and the mixture was decanted. The organic layer was successively washed with saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution (15 mL), and water (15 mL), dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting colorless foam was purified by flash column chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 8/2) to provide dipeptide as a colorless oil in quantitative yield.

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.20 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3378, 2978, 1654, 1367, 1175

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.15 (brs, 1H), 4.40-4.54 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.16 (brd, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)

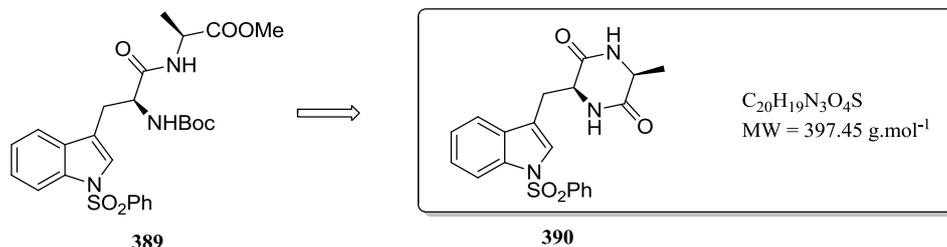
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 173.0 (CO), 170.7 (CO), 155.5 (CO), 138.4 (C), 135.4 (C), 134.1 (CH), 130.9 (C), 129.5 (2CH), 127.0 (2CH), 125.3 (CH), 124.8 (CH), 123.6 (CH), 119.9 (CH), 117.9 (C), 113.9 (CH), 80.7 (C), 54.5 (CH), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 48.4 (CH), 28.5 (3CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 530[(M+H)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S 530.1961 found 530.1984

**(3*S*,6*S*)-3-Methyl-6-((1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)methyl)piperazine-2,5-dione**

Kim, J.; Ashenurst, J.A.; Movassaghi, M. *Science* **2009**, *324*, 238-241.



TFA (1 mL) was added to a solution of (*S*)-methyl 2-((*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)propanamido)propanoate **389** (400 mg, 0.760 mmol, 1 eq.) in DCM (3 mL) at 0 °C. After 3 h at 0 °C, the resulting orange solution was concentrated, and the residue was dissolved in DCM (10 mL) and morpholine (3 mL) at room temperature. After 48 h, the resulting thick white suspension was concentrated under reduced pressure. The resulting paste was dissolved in *N,N*-dimethylformamide (10 mL) at 65 °C and slowly poured into deionized water (3 mL) at room temperature. After 12 h, the resulting suspension was filtered and was dried for 12 h at 50 °C under reduced pressure to afford the diketopiperazine as a white solid in 55% yield.

**Features :**

**M.p.** 255-256 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.38 (MeOH/DCM 1/9)

**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3178, 2828, 1658, 1442, 1372

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.21-4.26 (m, 1H), 3.67 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 14.5 Hz, *J'* = 4.1 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 14.5 Hz, *J'* = 4.7 Hz, 1H), 0.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)

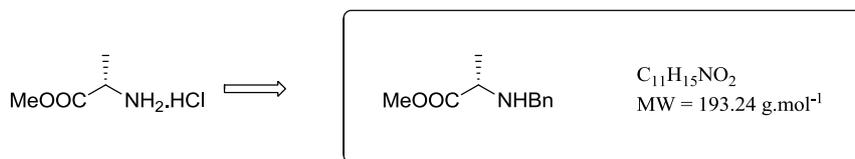
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** 167.8 (CO), 166.5 (CO), 137.0 (C), 134.5 (CH), 133.9 (C), 130.9 (C), 129.9 (2CH), 126.6 (2CH), 125.4 (CH), 124.7 (CH), 123.2 (CH), 120.5 (CH), 117.3 (C), 112.8 (CH), 54.3 (CH), 49.6 (CH), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 19.3 (CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 510[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SNa 420.0994 found 420.0982

**(S)-Methyl 2-(benzylamino)propanoate**

Pikul, S. *et al. J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 87-94.



To a stirred solution of L-alanine methyl ester hydrochloride (500 mg, 3.58 mmol, 1 eq) and potassium acetate (1.23 g, 12.5 mmol, 3.5 eq) in MeOH (10 mL) was added freshly distilled benzaldehyde (365  $\mu\text{L}$ , 3.58 mmol, 1 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. Then,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (135 mg, 2.15 mmol, 0.6 eq) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The crude mixture was concentrated *in vacuo*. EtOAc (25 mL) and water (15 mL) were added. The organic layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The isolated material was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Heptane 2/8) to afford the desired product as a pale yellow oil in 87% yield.

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.52 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2956, 1758, 1197, 1148, 738, 701

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.45-7.33 (m, 5H), 3.73 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.33 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 1.25 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H)

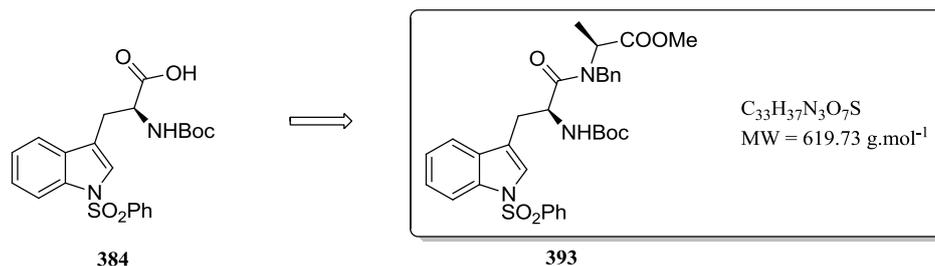
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, MeOD)** 176.5 (CO), 139.4 (C), 128.4 (2CH), 128.2 (2CH), 127.1 (CH), 55.9 (CH), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 51.7 (CH<sub>2</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>)

**MS**  $m/z$  194[(M+H)<sup>+</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2$  194.1181 found 194.1158

**$[\alpha]_{\text{D}}^{21}$** : -40.8 (c = 1.84, MeOH) (-41.0 in litterature<sup>159</sup>)

<sup>159</sup> Szilagyi, L.; Gyorgydeak, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 427-432.

**(S)-Methyl 2-((S)-N-benzyl-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)propanamido)propanoate**

To a stirred solution of (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)propanoic acid **384** (345 mg, 0.780 mmol, 1 eq) and EDCI (0.164 mg, 0.858 mmol, 1.1 eq) in DCM (4 mL) was added HOAt 0.6M in DMF (130  $\mu$ L, 0.08 mmol, 0.1 eq) and (S)-methyl 2-(benzylamino)-propanoate (226 mg, 1.17 mmol, 1.5 eq) under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 h. A solution of aqueous HCl 1M (10 mL) was added and the organic extract was successively washed with water (2 x 10 mL) with brine (10 mL), dried over  $MgSO_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The isolated material was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/Heptane 1/9 then 2/8) to afford the desired product as a white solid (66%, 319 mg).

**Features :**

**M.p.** 82.5-84 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.36 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $cm^{-1}$ ) 2952, 1748, 1717, 1466, 1375, 1181, 1118, 984

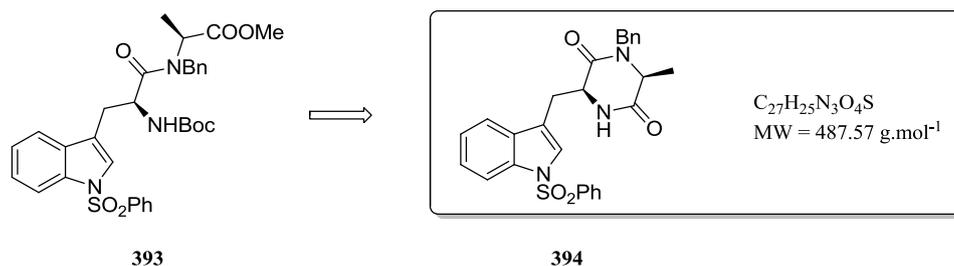
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )** 7.98 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.54-7.43 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.30 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.22-7.15 (m, 4H), 7.03-6.94 (m, 2H), 5.24 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.84 (brq,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.41-4.29 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.16 (dd,  $J = 13.9$  Hz,  $J' = 8.6$  Hz, 1H), 3.01 (dd,  $J = 13.9$  Hz,  $J' = 5.3$  Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.30-1.23 (m, 4H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )** 172.3 (CO), 171.6 (CO), 154.7 (CO), 138.3 (C), 136.1 (C), 135.0 (C), 133.7 (CH), 130.8 (C), 129.2 (2CH), 128.6 (2CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 126.7 (2CH), 126.5 (2CH), 124.8 (CH), 123.4 (CH), 119.6 (CH), 117.4 (CH), 113.5 (C), 79.8 (C), 54.9 (2CH), 52.2 ( $CH_3$ ), 50.6 ( $CH_2$ ), 29.0 ( $CH_2$ ), 28.2 ( $3CH_3$ ), 14.6 ( $CH_3$ )

**MS**  $m/z$  620[(M+H)<sup>+</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for  $C_{33}H_{38}N_3O_7S$  620.2430 found 620.2460

**$[\alpha]_D^{22}$** : -19.4 (c = 1.00, DCM)

**(3*S*,6*S*)-1-Benzyl-6-methyl-3-((1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)methyl)piperazine-2,5-dione**

To a stirred solution of (*S*)-methyl 2-((*S*)-*N*-benzyl-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)propanamido)propanoate **393** (0.310 g, 0.500 mmol, 1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) was added slowly trifluoroacetic acid. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The crude mixture was concentrated *in vacuo*. DCM (5 mL) and a solution of saturated sodium hydrogenocarbonate (5 mL) were added and the resulting solution was stirred for 20 h. The organic extract was washed with brine (10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford directly the desired product (79%, 193 mg) sufficiently pure to be used for the next step.

**Features :**

**M.p.** 77-79 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.17 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 2927, 1698, 1645, 1447, 1365, 1173, 1120, 1095, 980

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN)** 8.01-7.91 (m, 3H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.37 (td, *J* = 7.2 Hz, *J'* = 1.2 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.17 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J'* = 2.2 Hz, 2H), 6.57 (brs, 1H), 4.89 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.95 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.56 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 14.5 Hz, *J'* = 6.0 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 14.5 Hz, *J'* = 4.5 Hz, 1H), 0.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)

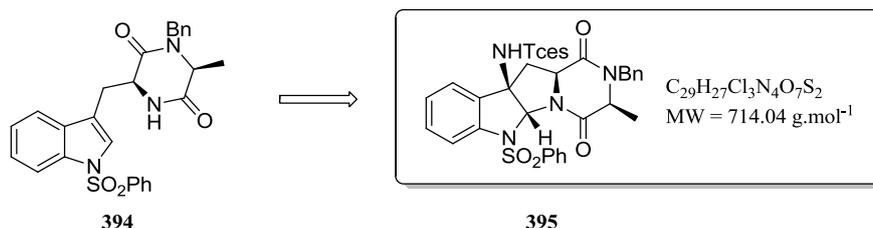
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN)** 167.0 (CO), 165.0 (CO), 137.3 (C), 136.4 (C), 134.5 (C), 134.1 (CH), 130.6 (C), 129.3 (2CH), 128.3 (2CH), 127.4 (2CH), 127.1 (CH), 126.5 (2CH), 125.3 (CH), 124.6 (CH), 123.2 (CH), 120.0 (CH), 117.2 (C), 113.0 (CH), 55.1 (CH), 54.6 (CH), 46.6 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 510 [(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SNa 510.1463 found 510.1466

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>**: -57.0 (c = 0.91, DMF)

**(3*S*,5*aR*,10*bR*,11*aS*)-2,2,2-Trichloroethyl (2-benzyl-3-methyl-1,4-dioxo-6-(phenylsulfonyl)-2,3,4,5*a*,6,10*b*,11,11*a*-octahydro-1*H*-pyrazino[1',2':1,5]pyrrolo[2,3-*b*]indol-10*b*-yl)sulfamate**



Prepared from (3*S*,6*S*)-1-benzyl-6-methyl-3-((1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)methyl)piperazine-2,5-dione **394** (293 mg, 0.600 mmol, 1 eq) and PhI(OPiv)<sub>2</sub> (488 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The desired product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as a colorless oil (60%, 257 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.28 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 2980, 1722, 1664, 1467, 1368, 1180, 1072, 1009

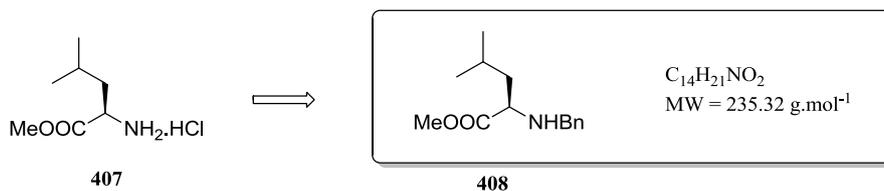
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (dt, *J* = 8.1 Hz, *J*' = 1.5 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 3H), 7.16-7.10 (m, 3H), 5.31 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.72-3.53 (m, 2H), 3.66 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 0.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>CN)** 167.7 (CO), 164.6 (CO), 138.6 (C), 136.4 (C), 135.6 (CH), 131.5 (C), 130.8 (2CH), 129.4 (2CH), 128.9 (2CH), 128.4 (CH), 127.9 (2CH), 126.2 (CH), 124.6 (CH), 121.5 (CH), 115.2 (C), 114.3 (CH), 94.3 (CCl<sub>3</sub>), 79.3 (CH<sub>2</sub>), 74.3 (C), 55.2 (2CH), 48.1 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (C), 18.2 (CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 735[(M+Na)<sup>+</sup>], 737[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub>Na 735.0284 found 735.0309; [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub><sup>37</sup>ClNa 737.0254 found 737.0235

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>**: -14.1 (c = 1.45, DCM)

**(R)-Methyl 2-(benzylamino)-4-methylpentanoate**Pikul, S. *et al. J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 87-94.

To a stirred solution of (*R*)-leucine methyl ester hydrochloride **407** (2.72 g, 15.0 mmol, 1 eq) and potassium acetate (5.15 g, 52.5 mmol, 3.5 eq) in MeOH (50 mL) was added freshly distilled benzaldehyde (1.53 mL, 15.0 mmol, 1 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. Then, NaBH<sub>3</sub>CN (0.559 g, 8.90 mmol, 0.6 eq) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The crude mixture was concentrated *in vacuo*. EtOAc (75 mL) and water (50 mL) were added. The organic layer was extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (100 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The isolated material was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 8/2) to afford the desired product as a colorless oil (76%, 2.68 g).

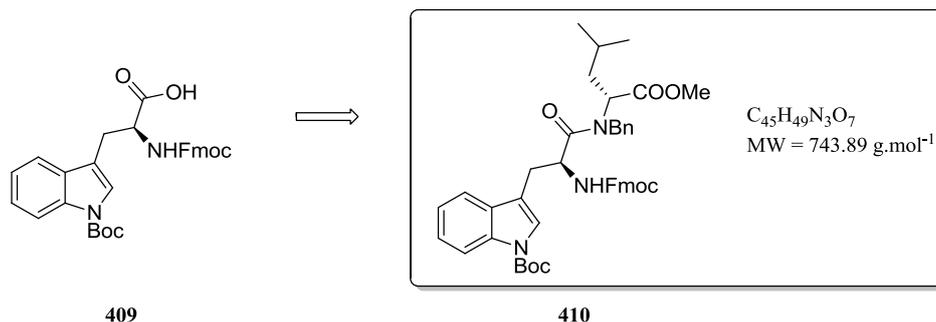
**Features :****R<sub>f</sub>** 0.58 (heptane/EtOAc 6/4)**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 2954, 1754, 1195, 1150, 736, 698

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD)** 7.33-7.28 (m, 4H), 7.28-7.19 (m, 1H), 4.89 (brs, 1H), 3.73 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.69 (n, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.48 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, MeOD)** 177.2 (C), 140.5 (C), 129.6 (2CH), 129.4 (2CH), 128.2 (CH), 59.9 (CH), 52.8 (CH<sub>2</sub>), 52.15 (CH), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 236.2[(M+H)<sup>+</sup>]**HRMS** *m/z* [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> 236.1651 found 236.1647**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>**: +45.0 (c = 1.28, DCM)

***tert*-Butyl 3-((*S*)-2-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-(benzyl(*R*)-1-methoxy-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)-1*H*-indole-1-carboxylate**



To a stirred solution of (*S*)-2-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1*H*-indol-3-yl)propanoic acid **409** (1.59 g, 3.00 mmol, 1 eq) and EDCI (633 mg, 3.30 mmol, 1.1 eq) in DCM (10 mL) was added HOAt 0.6M in DMF (502  $\mu$ L, 0.100 mmol, 0.1 eq) and (*R*)-methyl 2-(benzylamino)-4-methylpentanoate (1.06 g, 4.50 mmol, 3 eq) under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 h. A solution of aqueous HCl 1M (10 mL) was added and the organic extract was extracted with water (2 x 10 mL). The organic extract was washed with brine (10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The isolated material was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 95/5 then 8/2) to afford the desired product as a white solid (55%, 1.23 g).

**Features :**

**M.p.** 91.5-94 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.38 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 1732, 1642, 1445, 1378, 1164, 1065

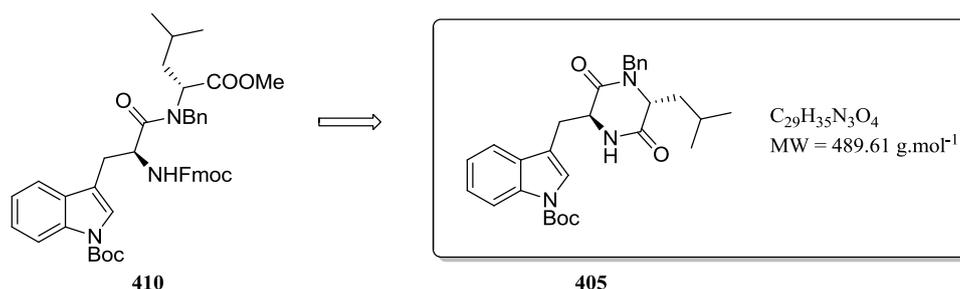
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J'* = 4.9 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 4H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 2H), 4.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.5 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.34-4.24 (m, 2H), 4.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.18 (dd, *J* = 14.3 Hz, *J'* = 7.7 Hz, 1H), 3.05 (brs, 1H), 2.97 (dd, *J* = 14.3 Hz, *J'* = 7.2 Hz, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 1H), 0.83 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 173.5 (CO), 172.3 (CO), 156.8 (CO), 150.5 (CO), 150.0 (C), 144.9 (C), 142.1 (C), 142.0 (C), 138.1 (C), 136.3 (C), 131.3 (C), 129.4 (2CH), 128.7 (2CH), 128.3 (CH), 128.1 (2CH), 127.8 (2CH), 126.2 (2CH), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 123.5 (CH), 120.9 (2CH), 120.0 (CH), 116.0 (CH), 116.7 (C), 84.6 (C), 67.6 (CH<sub>2</sub>), 67.5 (CH), 57.9 (CH), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 51.0 (CH<sub>2</sub>), 48.0 (CH), 38.9 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (3CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH), 22.8 (CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>),

**MS** *m/z* 744[(M+H)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>45</sub>H<sub>50</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> 744.3649 found 744.3642

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>**: -190.9 (c = 0.85, DCM)

**(3*S*,6*R*)-1-Benzyl-6-isobutyl-3-((1-(*tert*-butyloxocarbonyl)-1*H*-indol-3-yl)methyl)piperazine-2,5-dione**

To a stirred solution of (*R*)-methyl 2-((*S*)-2-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-*N*-benzyl-3-(1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)propanamido)-4-methylpentanoate **410** (0.540 g, 0.730 mmol, 1 eq) in DMF (15 mL) was added piperidine (1.45 mL, 14.7 mmol, 20 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 h. The crude mixture was concentrated *in vacuo* to remove DMF. DCM (10 mL) and a solution of aqueous HCl 1M (10 mL) were added and the organic extract was successively washed with water (2x10 mL), and with brine (10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The isolated material was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 8/2) to afford the desired product as a white solid in (90%, 322 mg).

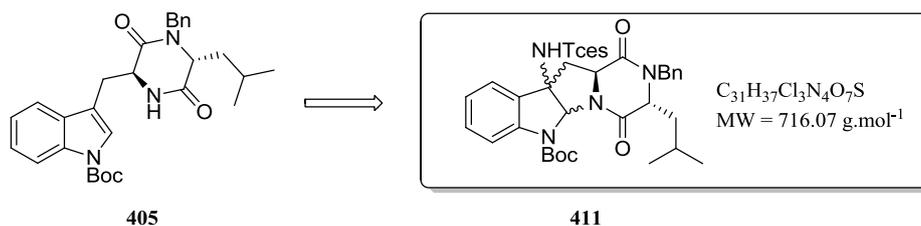
**Features :****M.p.** 146.5-147 °C (amorphous)**R<sub>f</sub>** 0.33 (heptane/EtOAc 6/4)**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 2956, 1732, 1682, 1451, 1368, 1154, 1078, 1017

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (brd, *J* = 7.7 Hz, 5H), 7.54 (brs, 1H), 7.41-7.25 (m, 5H), 7.23-7.18 (m, 2H), 5.72 (brs, 1H), 5.36 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J*' = 3.5 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.84-3.75 (m, 2H), 2.97 (dd, *J* = 14.9 Hz, *J*' = 10.7 Hz, 1H), 1.80-1.63 (m, 1H), 1.68 (s, 9H), 1.60-1.46 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 168.4 (CO), 166.4 (CO), 149.3 (CO), 135.8 (C), 135.6 (C), 129.4 (C), 128.9 (2CH), 128.1 (2CH), 128.0 (CH), 125.1 (CH), 124.7 (CH), 122.9 (CH), 118.7 (CH), 115.6 (CH), 114.6 (C), 84.0 (C), 58.2 (CH), 52.5 (CH), 47.9 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (3CH<sub>3</sub>), 24.4 (CH), 23.2 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 490.3[(M+H)<sup>+</sup>]**HRMS** *m/z* [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 490.2706 found 490.2735**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>**: -46.8 (c = 1.00, DCM)

***tert*-Butyl 2-benzyl-3-isobutyl-1,4-dioxo-10b-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)-3,4,5a,10b,11,11a-hexahydro-1*H*-pyrazino[1',2':1,5]pyrrolo[2,3-*b*]indole-6(2*H*)-carboxylate**



Prepared from *tert*-butyl 3-(((2*S*,5*R*)-4-benzyl-5-isobutyl-3,6-dioxopiperazin-2-yl)methyl)-1*H*-indole-1-carboxylate **405** (48.9 mg, 0.100 mmol, 1 eq), Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (0.8 mg, 0.01 mmol, 0.01 eq) and PhI(OPiv)<sub>2</sub> (81.0 mg, 0.200 mmol, 2 eq). The desired product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as a pale yellow oil (50%, 35.8 mg).

**Features :**

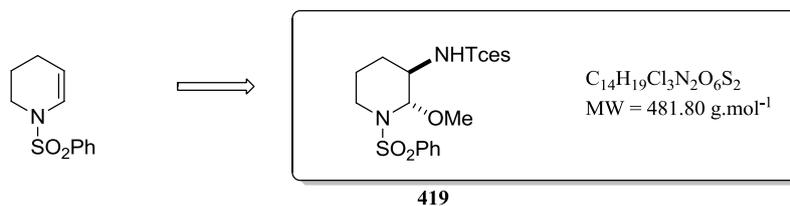
R<sub>f</sub> 0.33 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 2910, 1723, 1648, 1445, 1372, 1171, 1081

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.2H), 7.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.2H), 7.72 (s, 0.2H), 7.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41-7.22 (m, 3.2H), 7.20-7.14 (m, 1.4 H), 7.13-7.06 (m, 2.6H), 6.87 (brs, 1H), 6.70 (d, *J* = 5.7 Hz, 0.2H), 6.58 (brs, 1H), 6.64 (brs, 0.2H), 5.52 (t, *J* = 5.1 Hz, 0.2H), 5.23 (d, *J* = 14.9 Hz, 0.2H), 5.16 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 5.0 Hz, 0.2H), 4.65 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 10.5 Hz, 0.2H), 4.38 (d, *J* = 10.5 Hz, 0.2H), 3.72 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.55-3.48 (m, 0.4H), 3.45-3.39 (m, 0.2H), 3.42 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J*' = 3.0 Hz, 1H), 1.86-1.71 (m, 1.2H), 1.68-1.56 (m, 2.5H), 1.54 (s, 9H), 1.52 (s, 2.2H), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.8H), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.8H), 0.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

**MS** *m/z* 713[(M-H)<sup>-</sup>], 715[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> 713.1370 found 713.1360; [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub><sup>37</sup>Cl 715.1341 found 715.1370

**2,2,2-Trichloroethyl-2-methoxy-1-(phenylsulfonyl)piperidin-3-ylsulfamate***Trans*-diastereoisomer:

Prepared following the general procedure using 1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (200 mg, 0.900 mmol, 1 eq), TcesNH<sub>2</sub> (305 mg, 1.34 mmol, 1.5 eq), Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (13 mg, 0.018 mmol, 0.02 eq), MeOH (430 μL, 10.8 mmol, 12 eq) and PhI(OPiv)<sub>2</sub> (731 mg, 1.80 mmol, 2 eq) in benzene (4 mL). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as a colourless oil (57%, 247 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.37 (heptane/EtOAc 7/3)

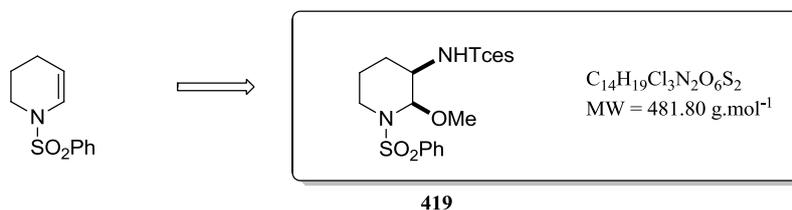
**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3278, 2948, 1732, 1332, 1074, 852, 717

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.63-7.52 (m, 3H), 5.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.97 (td, *J* = 12.5 Hz, *J'* = 3.2 Hz, 1H), 1.92-1.55 (m, 4H)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 139.7 (C), 133.3 (CH), 129.4 (2CH), 127.4 (2CH), 93.7 (CCl<sub>3</sub>), 86.0 (CH), 78.3 (CH<sub>2</sub>), 56.2 (CH<sub>3</sub>), 50.4 (CH), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>)

**MS** *m/z* 449[(M+H-OCH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>NaS<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> 502.9642 found 502.9643

**2,2,2-Trichloroethyl-2-methoxy-1-(phenylsulfonyl)piperidin-3-ylsulfamate***Cis-diastereoisomer:*

Prepared following the general procedure using 1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (200 mg, 0.900 mmol, 1 eq), TcesNH<sub>2</sub> (305 mg, 1.34 mmol, 1.5 eq), Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (13 mg, 0.018 mmol, 0.02 eq), MeOH (430 μL, 10.8 mmol, 12 eq) and PhI(OCOC*t*-Bu)<sub>2</sub> (731 mg, 1.8 mmol, 2 eq) in benzene (4 mL). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as a colourless oil (28%, 121 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.39 (heptane/EtOAc 7/3)

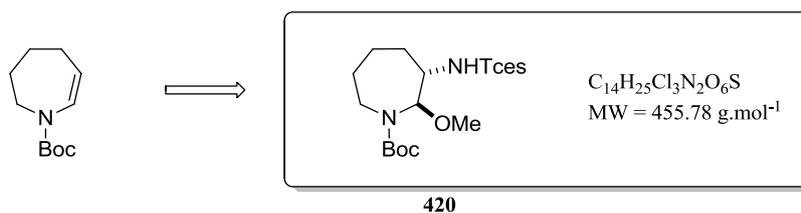
**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3262, 2949, 1723, 1377, 1164, 849, 716

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.60-7.50 (m, 3H), 5.30 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.51 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J'* = 3.4 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.01 (td, *J* = 13.5 Hz, *J'* = 2.2 Hz, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.81-1.54 (m, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 140.8 (C), 133.1 (CH), 129.6 (2CH), 126.9 (2CH), 93.5 (CCl<sub>3</sub>), 84.2 (CH), 78.3 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 54.2 (CH), 39.2 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>)

**MS** *m/z* 449[(M+H-OCH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>NaS<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> 502.9642 found 502.9644

***tert*-Butyl 2-methoxy-3-(2,2,2-trichloro-ethoxysulfonylamino)-azepane-1-carboxylate**

Prepared following the general procedure using *tert*-butyl 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-azepine-1-carboxylate (500 mg, 2.53 mmol, 1 eq), TcesNH<sub>2</sub> (868 mg, 3.80 mmol, 1.5 eq), Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (38 mg, 0.05 mmol, 0.02 eq), MeOH (1.23 mL, 30.4 mmol, 12 eq) and PhI(OPiv)<sub>2</sub> (2.06 g, 5.06 mmol, 2 eq) in benzene (11 mL). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as a colourless oil (87%, 1.00 g).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.27 (heptane/EtOAc 8/2)

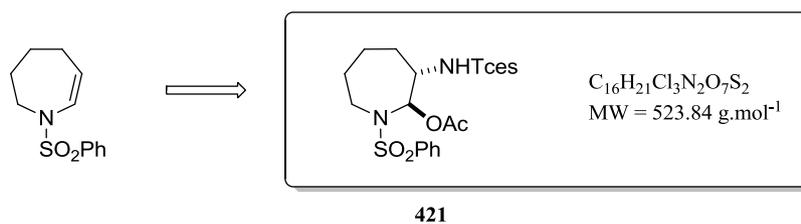
**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3215, 2934, 1670, 1454, 1367, 1156, 850

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 6.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.84 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 156.5 (C), 93.7 (CCl<sub>3</sub>), 88.4 (CH), 81.2 (C), 78.4 (CH<sub>2</sub>), 61.9 (CH), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (3CH<sub>3</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>)

**MS** *m/z* 478.5[(M+H)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>NaS<sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> 477.0397 found 477.0414

**1-(Phenylsulfonyl)-3-(2,2,2-trichloroethoxysulfonylamino)azepan-2-yl acetate**

Prepared following the general procedure using 1-(phenylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-azepine (54 mg, 0.23 mmol, 1 eq), TcesNH<sub>2</sub> (78 mg, 0.34 mmol, 1.5 eq), Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (4 mg, 0.005 mmol, 0.02 eq), AcOH (158 μL, 2.76 mmol, 12 eq) and PhI(OPiv)<sub>2</sub> (187 mg, 0.460 mmol, 2 eq) in benzene (1 mL). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 7/3) as a colourless oil (74%, 89 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.56 (heptane/EtOAc 7/3)

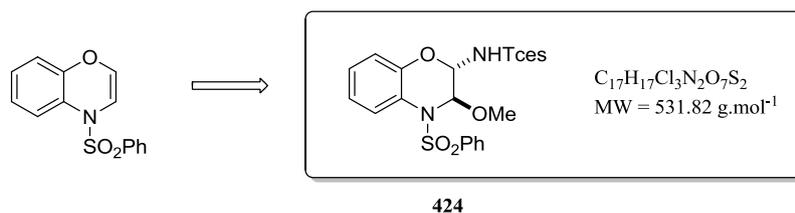
**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3263, 2942, 1733, 1199, 1120, 858, 722

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.80-7.78 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 3H), 6.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.10 (td, *J* = 12.0 Hz, *J*' = 8.1 Hz, 1H), 2.04-1.80 (m, 5H), 1.79 (s, 3H), 1.58 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 170.3 (CO), 139.6 (C), 133.4 (CH), 129.4 (2CH), 127.4 (2CH), 93.6 (CCl<sub>3</sub>), 82.5 (CH), 78.3 (CH<sub>2</sub>), 60.7 (CH), 44.8 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 463[(M+H-OAc)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>NaS<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> 544.9748 found 544.9750

**2,2,2-Trichloroethyl 2-methoxy-4-(phenylsulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-ylsulfamate**

Prepared following the general procedure using 4-(phenylsulfonyl)-4H-benzo[b][1,4]oxazine (50 mg, 0.18 mmol, 1 eq), TcesNH<sub>2</sub> (63 mg, 0.27 mmol, 1.5 eq), Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (3 mg, 0.004 mmol, 0.02 eq), MeOH (87 μL, 2.2 mmol, 12 eq) and PhI(OPiv)<sub>2</sub> (146 mg, 0.36 mmol, 2 eq) in benzene (1 mL). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 7/3) as an inseparable mixture of diastereoisomers (*cis:trans* ratio 10:90, <sup>1</sup>H NMR evaluation) as a colourless oil (98%, 84 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.47 (heptane/EtOAc 8/2)

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3280, 2956, 1710, 1374, 1169, 854, 721

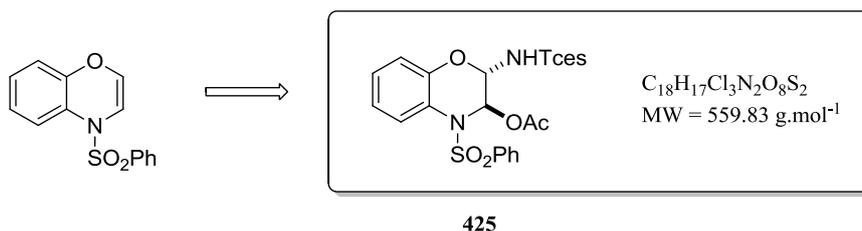
**<sup>1</sup>H NMR (diastereomers *cis* and *trans*) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.99 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J'* = 1.2 Hz, 0.1H), 7.93 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J'* = 1.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J'* = 1.2 Hz, 0.1H), 7.66-7.48 (m, 5.4H), 7.14-7.02 (m, 2.2H), 6.95 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 0.1H), 6.80 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J'* = 1.2 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J'* = 1.9 Hz, 0.1H), 5.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.1H), 5.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 0.1H), 4.72 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 10.8 Hz, 0.1H), 4.52 (d, *J* = 10.8 Hz, 0.1H), 4.42 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J'* = 2.2 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.45 (s, 0.3H)

**<sup>13</sup>C NMR (diastereomers *cis* and *trans*) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 145.3 (C), 141.3 (C), 138.7 (C), 137.4 (C), 134.6 (CH), 134.4 (CH), 130.1 (2CH), 130.0 (2CH), 127.6 (2CH), 127.3 (CH), 127.0 (2CH), 126.4 (CH), 125.1 (CH), 123.1 (CH), 122.5 (CH), 121.6 (C), 121.1 (CH), 119.4 (C), 118.8 (CH), 117.2 (CH), 93.2 (CCl<sub>3</sub>), 93.1 (CCl<sub>3</sub>), 82.7 (CH), 81.5 (CH), 78.8 (CH<sub>2</sub>), 78.5 (CH<sub>2</sub>), 77.4 (2CH), 56.0 (2CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 499[(M+H-OCH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>NaS<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> 552.9435 found 552.9437

**4-(Phenylsulfonyl)-2-(2,2,2-trichloroethoxysulfonylamino)-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4] oxazin-3-yl acetate**



Prepared following the general procedure using 4-(phenylsulfonyl)-4H-benzo[*b*][1,4]oxazine (50 mg, 0.18 mmol, 1 eq), TcesNH<sub>2</sub> (63 mg, 0.27 mmol, 1.5 eq), Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (3 mg, 0.004 mmol, 0.02 eq), AcOH (124 μL, 2.16 mmol, 12 eq) and PhI(OPiv)<sub>2</sub> (146 mg, 0.36 mmol, 2 eq) in benzene (1 mL). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 7/3) as an inseparable mixture of diastereoisomers (*cis:trans* ratio 30:70, <sup>1</sup>H NMR evaluation) as a white solid (80%, 81 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.37 (heptane/EtOAc 8/2)

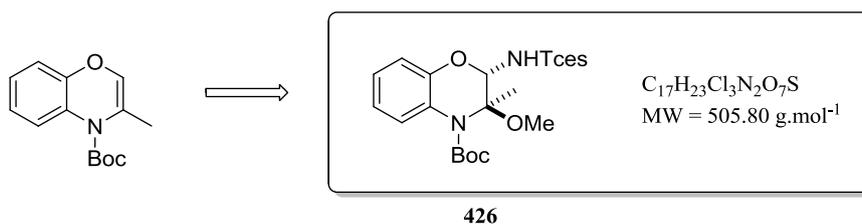
**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3124, 2921, 1733, 1461, 1370, 1133, 865, 721

**<sup>1</sup>H NMR (diastereomers *cis* and *trans*) (400 MHz, DMSO)** 10.29 (brs, 1H), 10.16 (d, *J* = 9.5 Hz, 0.3H), 8.04-7.96 (m, 1.3H), 7.79-7.56 (m, 6.5H), 7.15-6.96 (m, 4.2H), 6.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.3H), 4.86 (d, *J* = 11.24 Hz, 0.3H), 4.76 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 11.4 Hz, 0.3H), 4.62 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.03 (s, 0.9H), 1.94 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (diastereomers *cis* and *trans*) (100 MHz, DMSO)** 169.0 (C), 168.7 (C), 144.1 (C), 140.7 (C), 138.1 (C), 137.2 (C), 134.6 (CH), 134.5 (CH), 130.1 (2CH), 129.9 (2CH), 129.9 (2CH), 127.3 (2CH), 126.9 (2CH), 126.4 (CH), 125.1 (CH), 123.0 (C), 122.6 (CH), 122.3 (CH), 122.1 (CH), 120.3 (C), 118.4 (CH), 118.2 (CH), 117.4 (CH), 93.5 (CCl<sub>3</sub>), 93.4 (CCl<sub>3</sub>), 78.3 (CH), 77.9 (CH), 77.8 (CH<sub>2</sub>), 77.0 (CH<sub>2</sub>), 75.1 (CH), 72.5 (CH), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 499[(M+H-OAc)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>NaS<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> 580.9384 found 580.9385

**3-Methoxy-3-methyl-2-(2,2,2-trichloroethoxysulfonylamino)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazine-4(3*H*)-carboxylate**

Prepared following the general procedure using *tert*-butyl 3-methyl-4*H*-benzo[*b*][1,4]oxazine-4-carboxylate (50 mg, 0.20 mmol, 1 eq), TcesNH<sub>2</sub> (69 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq), Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (3 mg, 0.004 mmol, 0.02 eq), MeOH (97 μL, 2.4 mmol, 12 eq) and PhI(OPiv)<sub>2</sub> (162 mg, 0.400 mmol, 2 eq) in benzene (0.8 mL). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 7/3) as an inseparable mixture of diastereoisomers (*cis:trans* ratio 36:64, <sup>1</sup>H NMR evaluation) as an orange solid (68%, 69 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.27 (heptane/EtOAc 8/2)

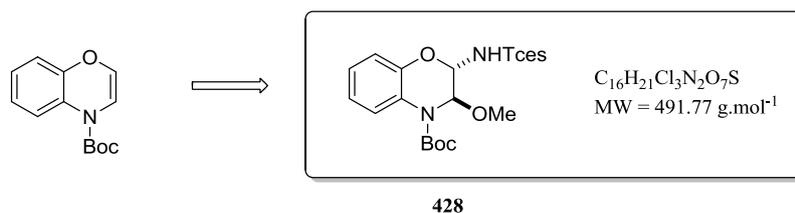
**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3267, 2979, 1717, 1496, 1257, 1148, 854, 750

**<sup>1</sup>H NMR (diastereoisomers *cis* and *trans*) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.32 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J*' = 1.4 Hz, 0.56*H*), 7.25 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J*' = 1.4 Hz, 1*H*), 7.06-6.64 (m, 4.70*H*), 6.02 (d, *J* = 10.6 Hz, 0.56*H*), 5.92 (d, *J* = 10.6 Hz, 0.56*H*), 5.40 (d, *J* = 10.4 Hz, 0.56*H*), 5.30 (d, *J* = 10.4 Hz, 1*H*), 4.86 (d, *J* = 10.6 Hz, 1*H*), 4.78 (d, *J* = 10.6 Hz, 1*H*), 4.71 (d, *J* = 10.7 Hz, 0.56*H*), 4.64 (d, *J* = 10.7 Hz, 0.56*H*), 3.22 (s, 1.9*H*), 3.18 (s, 3*H*), 1.92 (s, 1.9*H*), 1.84 (s, 3*H*), 1.58 (s, 5.1*H*), 1.49 (s, 9*H*)

**<sup>13</sup>C NMR (diastereoisomers *cis* and *trans*) (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 153.1 (C), 152.7 (C), 145.9 (C), 141.8 (C), 125.5 (CH), 125.2 (CH), 125.1 (CH), 125.1 (C), 124.2 (C), 122.7 (CH), 122.0 (CH), 121.4 (CH), 117.8 (CH), 116.2 (CH), 93.4 (CCl<sub>3</sub>), 93.3 (CCl<sub>3</sub>), 85.4 (CH), 85.2 (C), 84.6 (C), 84.0 (CH), 83.9 (C), 82.8 (C), 78.9 (CH<sub>2</sub>), 78.8 (CH<sub>2</sub>), 50.4 (CH<sub>3</sub>), 49.4 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (3CH<sub>3</sub>), 28.3 (3CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>), 20.2 (CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 505[(M+H)<sup>+</sup>], 527[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>NaS<sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> 527.0189 found 527.0204

***tert*-Butyl 3-methoxy-2-(2,2,2-trichloroethoxysulfonylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazine-4(3*H*)-carboxylate**

Prepared following the general procedure using *tert*-butyl 4*H*-benzo[*b*][1,4]oxazine-4-carboxylate (300 mg, 1.29 mmol, 1 eq), TcesNH<sub>2</sub> (441 mg, 1.93 mmol, 1.5 eq), Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (20 mg, 0.026 mmol, 0.02 eq), MeOH (627 μL, 15.5 mmol, 12 eq) and PhI(OPiv)<sub>2</sub> (1.05 mg, 2.58 mmol, 2 eq) in benzene (3.5 mL). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as an inseparable mixture of diastereoisomers (*cis:trans* ratio 34:66, <sup>1</sup>H NMR evaluation) as a white solid (94%, 596 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.58 (heptane/EtOAc 8/2)

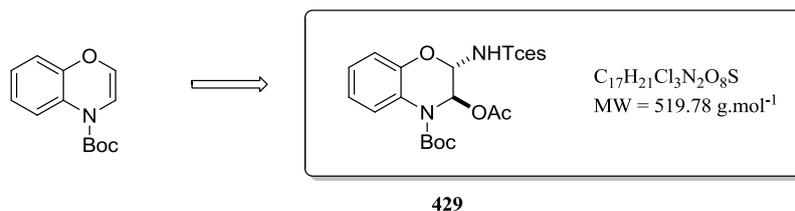
**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3259, 2980, 1706, 1370, 1147, 1017, 850, 722

**<sup>1</sup>H NMR** (diastereomers *cis* and *trans*) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.5H), 7.08-6.86 (m, 4.5H), 6.26 (brs, 1.5H), 5.68 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J*' = 1.8 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J*' = 2.1 Hz, 0.5H), 1.57 (s, 4.5H), 5.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.5H), 4.83 (d, *J* = 10.7 Hz, 0.56H), 4.75 (d, *J* = 10.7 Hz, 0.56H), 4.62 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.38 (s, 1.5H), 3.37 (s, 3H), 1.58 (s, 9H)

**<sup>13</sup>C NMR** (diastereomers *cis* and *trans*) (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 152.5 (C), 151.8 (C), 144.6 (C), 141.5 (C), 125.5 (CH), 125.4 (CH), 123.8 (CH), 122.7 (CH), 122.6 (C), 122.3 (CH), 121.7 (CH), 121.5 (C), 117.9 (CH), 116.6 (CH), 93.4 (CCl<sub>3</sub>), 93.2 (CCl<sub>3</sub>), 84.0 (C), 83.6 (C), 80.1 (CH), 79.4 (CH), 78.9 (CH), 78.8 (CH<sub>2</sub>), 78.7 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (6CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 513[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>NaS<sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> 513.0033 found 513.0046

***tert*-Butyl 3-acetoxy-2-(2,2,2-trichloroethoxysulfonylamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4] oxazine -4(3*H*)-carboxylate**

Prepared following the general procedure using *tert*-butyl 4*H*-benzo[*b*][1,4]oxazine-4-carboxylate (50 mg, 0.21 mmol, 1 eq), TcesNH<sub>2</sub> (73 mg, 0.32 mmol, 1.5 eq), Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (3 mg, 0.004 mmol, 0.02 eq), AcOH (144 μL, 2.52 mmol, 12 eq) and PhI(OPiv)<sub>2</sub> (170 mg, 0.42 mmol, 2 eq) in benzene (0.8 mL). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as an inseparable mixture of diastereoisomers (*cis:trans* ratio 23:77, <sup>1</sup>H NMR evaluation) as a yellow oil (76%, 83 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.28 (heptane/EtOAc 8/2)

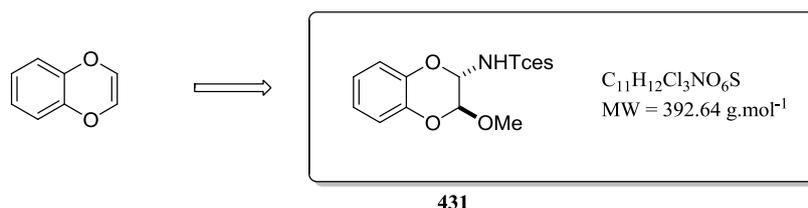
**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3204, 2980, 1712, 1493, 1148, 1044, 853, 722

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, *J*' = 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J*' = 1.1 Hz, 0.25H), 6.92 (d, *J* = 1.5 Hz, 0.25H), 7.10-6.97 (m, 3.8H), 6.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 10.4 Hz, 0.25H), 5.66 (dd, *J* = 9.7 Hz, *J*' = 1.9 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 10.3 Hz, *J*' = 1.8 Hz, 0.25H), 4.77 (d, *J* = 10.7 Hz, 0.25H), 4.70 (d, *J* = 10.7 Hz, 0.25H), 4.60 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.08 (s, 0.75H), 2.05 (s, 3H), 1.57 (s, 2.3H), 1.56 (s, 9H)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 169.3 (CO), 169.2 (CO), 151.4 (C), 150.6 (C), 144.1 (C), 140.8 (C), 125.5 (CH), 125.3 (CH), 123.5 (C), 123.3 (CH), 122.9 (CH), 122.2 (C), 122.1 (CH), 121.6 (CH), 118.2 (CH), 116.8 (CH), 93.2 (CCl<sub>3</sub>), 93.1 (CCl<sub>3</sub>), 84.7 (C), 84.1 (C), 78.9 (CH<sub>2</sub>), 78.9 (CH), 78.8 (CH<sub>2</sub>), 77.7 (CH), 73.8 (CH), 72.9 (CH), 28.3 (6CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 541[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>NaS<sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> 540.9982 found 541.0004

**(3-Methoxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-sulfamic acid 2,2,2-trichloro-ethyl ester**

Prepared following the general procedure using benzo[*b*][1,4]dioxine<sup>160</sup> (50 mg, 0.37 mmol, 1 eq), TcesNH<sub>2</sub> (128 mg, 0.560 mmol, 1.5 eq), Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (6 mg, 0.007 mmol, 0.02 eq), MeOH (180 μL, 4.44 mmol, 12 eq) and PhI(OPiv)<sub>2</sub> (301 mg, 0.740 mmol, 2 eq) in benzene (1 mL). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 7/3) as an inseparable mixture of diastereoisomers (*cis:trans* ratio 26:74, <sup>1</sup>H NMR evaluation) as a white solid (89%, 129 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.16 (heptane/EtOAc 9/1)

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3296, 2955, 1450, 1085, 863

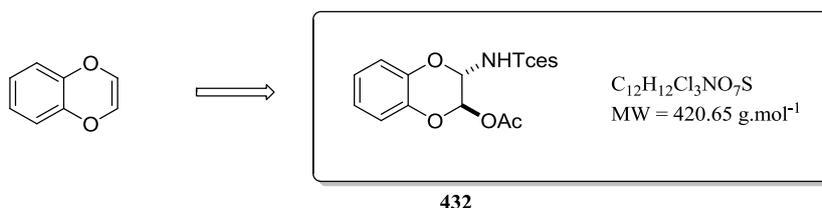
**<sup>1</sup>H NMR (diastereoisomers *cis* and *trans*) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 6.91-6.81 (m, 5.4H), 6.10 (brs, 0.36H), 5.97 (brs, 1H), 5.46 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 10.4 Hz, 0.36H), 5.03 (s, 0.36H), 4.98 (s, 1H), 4.73 (d, *J* = 10.7 Hz, 0.36H), 4.66 (d, *J* = 10.7 Hz, 0.36H), 4.56 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.41 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (diastereoisomers *cis* and *trans*) (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 141.2 (C), 139.4 (C), 138.8 (C), 138.7 (C), 123.8 (CH), 123.3 (CH), 123.1 (CH), 123.0 (CH), 118.3 (CH), 118.2 (CH), 117.8 (CH), 117.3 (CH), 94.5 (CH), 94.2 (CH), 93.3 (CCl<sub>3</sub>), 93.2 (CCl<sub>3</sub>), 78.9 (CH<sub>2</sub>), 78.7 (CH<sub>2</sub>), 77.5 (CH), 77.2 (CH), 56.5 (CH<sub>3</sub>), 56.0 (CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 414[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>6</sub>NaS<sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> 413. 9349 found 413. 9367

<sup>160</sup> G. Coudert, G. Guillaumet, B. Loubinoux, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 12, 1059-1062.

3-(((2,2,2-Trichloroethoxy)sulfonyl)amino)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl acetate

Prepared following the general procedure using benzo[*b*][1,4]dioxine (50 mg, 0.37 mmol, 1 eq), TcesNH<sub>2</sub> (128 mg, 0.560 mmol, 1.5 eq), Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (6 mg, 0.007 mmol, 0.02 eq), AcOH (254 μL, 4.44 mmol, 12 eq) and PhI(OPiv)<sub>2</sub> (301 mg, 0.740 mmol, 2 eq) in benzene (1 mL). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as an inseparable mixture of diastereoisomers (*cis:trans* ratio 13:87, <sup>1</sup>H NMR evaluation) as a colourless oil (79%, 123 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.11 (heptane/EtOAc 9/1)

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3269, 2929, 1750, 1493, 1459, 1190, 1012, 857

**<sup>1</sup>H NMR (diastereoisomers *cis* and *trans*) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.03-6.96 (m, 4.6H), 6.39 (brs, 0.14H), 6.37 (s, 1.14H), 6.36 (brs, 1H), 5.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J'* = 1.2 Hz, 0.14H), 4.80 (d, *J* = 10.7 Hz, 0.14H), 4.73 (d, *J* = 10.7 Hz, 0.14H), 4.64 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 0.4H), 2.08 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (diastereoisomers *cis* and *trans*) (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 169.4 (CO), 169.3 (CO), 140.6 (C), 138.9 (C), 138.8 (C), 124.3 (2CH), 123.6 (CH), 123.4 (CH), 118.5 (CH), 118.3 (CH), 117.9 (CH), 117.5 (CH), 93.2 (CCl<sub>3</sub>), 93.1 (CCl<sub>3</sub>), 84.4 (CH), 86.4 (CH), 79.0 (CH<sub>2</sub>), 78.8 (CH<sub>2</sub>), 77.0 (CH), 76.5 (CH), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 442 [(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>7</sub>NaS<sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> 441. 9298 found 441.9318

## Partie Expérimentale (Chapitre 2)

### Oxyamination d'oléfines à l'aide de nitrène

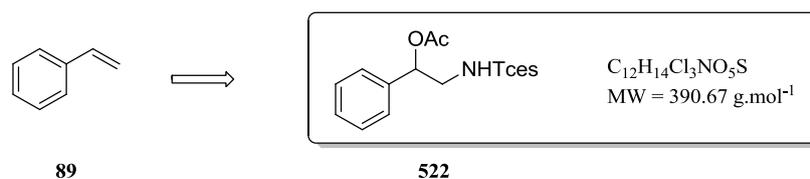
---

#### ***General experimental procedure for intermolecular oxyamidation***

A flask containing a solution of TcesNH<sub>2</sub> (206 mg, 0.900 mmol, 1.5 eq) in benzene (1.7 mL) was charged with Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (9 mg, 12 μmol, 0.02 eq), the substrate (0.600 mmol, 1 eq) and the nucleophile (7.20 mmol, 12 eq). To this mixture was added PhI(O<sub>2</sub>CR)<sub>2</sub> (1.20 mmol, 2 eq). During the addition of PhI(O<sub>2</sub>CR)<sub>2</sub> a color change from green to brown was generally observed. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (3 mL) was then added. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 10 mL) and the combined organic extracts were stirred 30 minutes with a saturated aqueous thiourea solution (5 mL). The organic phase was decanted, washed with brine (10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The isolated material was purified by flash chromatography on silica gel, affording the desired product.

#### ***General Experimental procedure for intramolecular oxyamidation***

A flask containing a solution of TcesNH<sub>2</sub> (206 mg, 0.900 mmol, 1.5 eq) in benzene (2.0 mL) was charged with Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (9 mg, 12 μmol, 0.02 eq) and the substrate (0.600 mmol, 1 eq). To this mixture was added PhI(O<sub>2</sub>CR)<sub>2</sub> (1.20 mmol, 2 eq). During the addition of PhI(O<sub>2</sub>CR)<sub>2</sub> a color change from green to brown was generally observed. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (3 mL) was then added. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 10 mL) and the combined organic extracts were stirred 30 minutes with a saturated aqueous thiourea solution (5 mL). The organic phase was decanted, washed with brine (10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The isolated material was purified by flash chromatography on silica gel, affording the desired product.

**1-Phenyl-2-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)ethyl acetate**

Prepared from styrene **89** (69.0  $\mu\text{L}$ , 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu\text{L}$ , 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 8/2) as a colorless oil (90%, 211 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.49 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3299, 1724, 1369, 1178, 1014, 852, 757, 723

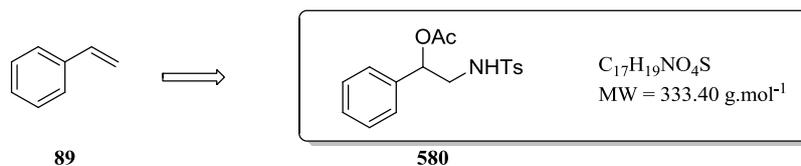
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.39-7.29 (m, 5H), 5.91 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 5.12 (brt,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H) 4.51 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.57 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.13 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 170.4 (CO), 136.5 (C), 129.1 (CH), 129.0 (2CH), 126.4 (2CH), 93.3 ( $\text{CCl}_3$ ), 78.3 ( $\text{CH}_2$ ), 73.9 (CH), 48.6 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  388[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}^{35}\text{Cl}_3$  387.9580 found 387.9589

## 2-(4-Methylphenylsulfonamido)-1-phenylethyl acetate



Prepared from styrene **89** (69.0  $\mu\text{L}$ , 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu\text{L}$ , 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 8/2) as a colorless oil (41%, 82 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.61 (heptane/EtOAc 6/4)

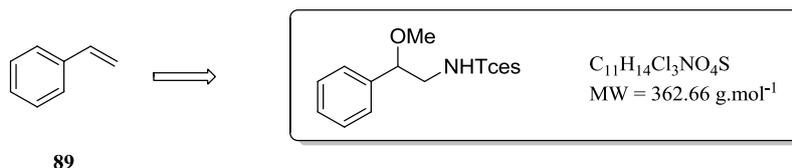
**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3281, 1739, 1327, 1228, 1179, 1092, 814

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.72 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 5H), 7.25-7.20 (m, 2H), 5.72 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.25 (brt,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.31 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 170.0 (CO), 143.5 (C), 137.0 (C), 136.9 (C), 129.7 (2CH), 128.6 (2CH), 128.5 (CH), 126.9 (2CH), 126.3 (2CH), 74.1 (CH), 47.6 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  356[(M+H)<sup>+</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{SNa}$  356.0932 found 356.0947

**2,2,2-Trichloroethyl (2-methoxy-2-phenylethyl)sulfamate**

Prepared from styrene **89** (69.0  $\mu\text{L}$ , 0.600 mmol, 1 eq), methanol (292  $\mu\text{L}$ , 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$  (487 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 8/2) as an off-white solid (74%, 161 mg).

**Features :**

**M.p.** 75.5-76 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.47 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3281, 1736, 1414, 1354, 1175, 1010, 854, 754

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.40 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 5.51 (brd,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.62 (app s, 2H), 4.46 (dd,  $J = 8.9$  Hz,  $J' = 3.0$  Hz, 1H), 3.45 (ddd,  $J = 13.0$  Hz,  $J' = 8.9$  Hz,  $J'' = 3.0$  Hz, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.30 (s, 3H)

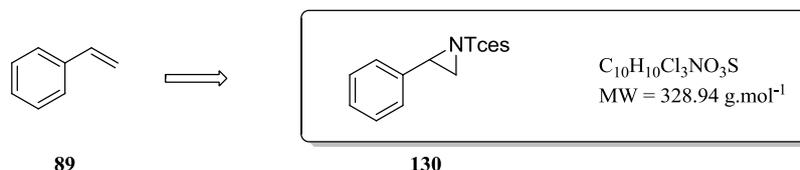
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 137.7 (C), 128.9 (2CH), 128.7 (CH), 126.7 (2CH), 93.4 ( $\text{CCl}_3$ ), 81.4 (CH), 78.2 ( $\text{CH}_2$ ), 56.8 ( $\text{CH}_3$ ), 49.9 ( $\text{CH}_2$ )

**MS**  $m/z$  360[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}^{35}\text{Cl}_3$  359.9631 found 359.9672, calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}$  361.9601 found 361.9574

**2,2,2-Trichloroethyl 2-phenylaziridine-1-sulfonate**

Guthikonda, K.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 13672-13673.



To a solution of TcesNH<sub>2</sub> (126 mg, 0.550 mmol, 1.1 eq) in 1.0 mL of benzene were added sequentially styrene **89** (57.0 μL, 0.500 mmol, 1 eq), MgO (46.3 mg, 1.15 mmol, 2.3 eq), and Rh<sub>2</sub>(tfacam)<sub>4</sub> (3 mg, 5 μmol, 0.01 eq). The resulting purple mixture was cooled to 0 °C and PhI(OAc)<sub>2</sub> (209 mg, 0.650 mmol, 1.3 eq) was added. The suspension was allowed to warm slowly to 20 °C over 2 h. After 6 h of stirring at 20 °C, the reaction was diluted in 10 mL of DCM and filtered through celite. The filter cake was washed thoroughly with DCM and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The isolated material was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 9/1) to afford the desired aziridine as a white solid (90%, 148 mg).

**Features :**

**M.p.** 153.5-155 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.49 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 1389, 1385, 1182, 1088, 1010, 922, 872, 787

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.40-7.34 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 2H), 4.88 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J'* = 4.7 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H)

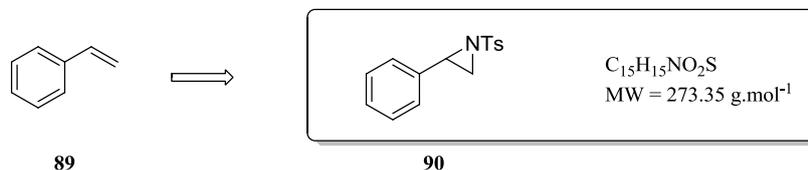
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 133.8 (C), 128.9 (CH), 128.8 (2CH), 126.5 (2CH), 92.8 (C), 76.6 (CH<sub>2</sub>), 42.7 (CH) 37.5 (CH<sub>2</sub>)

**MS** *m/z* 182[(M-OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M-OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>S 182.0276 found 182.0287

**2-Phenyl-1-tosylaziridine**

Dauban, P.; Sanière, L.; Tarrade, A.; Dodd, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708.



To a solution of styrene **89** (230  $\mu\text{L}$ , 2.00 mmol, 1 eq),  $\text{TsNH}_2$  (478 mg, 2.80 mmol, 1.4 eq) and tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate (74 mg, 0.20 mmol, 0.1 eq) in 5 mL of  $\text{CH}_3\text{CN}$  was quickly added  $\text{PhI}=\text{O}$  (616 mg, 2.80 mmol, 1.4 eq) at 0 °C under argon. The suspension was allowed to warm up slowly to 20 °C over 16 h. Then, the reaction medium was diluted in 10 mL of DCM and filtered through celite. The filter cake was washed thoroughly with DCM and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The isolated material was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 9/1) to afford the desired aziridine as white needles (75%, 410 mg).

**Features :**

**M.p.** 90.5-91 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.53 (heptane/EtOAc 6/4)

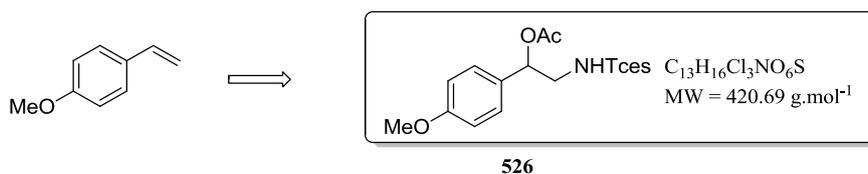
**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1459, 1320, 1156, 1093, 917, 780

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.90 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 3.81 (dd,  $J = 4.5$  Hz,  $J' = 7.2$  Hz, 1H), 3.01 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 144.6 (C), 135.0 (2C), 129.7 (2CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (2CH), 126.6 (CH), 41.0 (CH), 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  274[(M+H)<sup>+</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$  274.0902 found 274.0891

**1-(4-Methoxyphenyl)-2-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)ethyl acetate**

Prepared from 4-methoxystyrene (80.5  $\mu\text{L}$ , 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu\text{L}$ , 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 8/2) as a colorless oil (95%, 240 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.44 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3291, 1724, 1515, 1445, 1367, 1177, 1012, 715

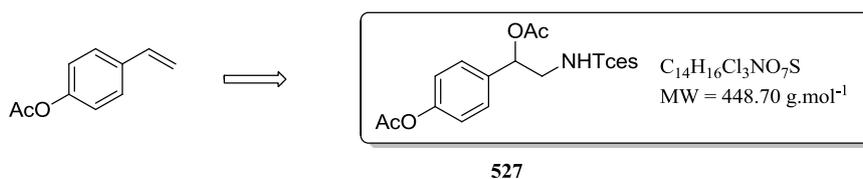
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.26 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 5.85 (dd,  $J = 4.9$  Hz,  $J' = 7.6$  Hz, 1H), 5.32 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.46-3.63 (m, 2H), 2.09 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 170.4 (C), 160.0 (C), 128.5 (C), 128.0 (2CH), 114.3 (2CH), 93.4 ( $\text{CCl}_3$ ), 78.3 ( $\text{CH}_2$ ), 73.6 (CH), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 48.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  418[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}^{35}\text{Cl}_3$  417.9686 found 417.9709

## 1-(4-Acetoxyphenyl)-2-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)ethyl acetate



Prepared from 4-acetoxystyrene (91.8  $\mu\text{L}$ , 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu\text{L}$ , 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 8/2) as a colorless oil (94%, 253 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.46 (heptane/EtOAc 6/4)

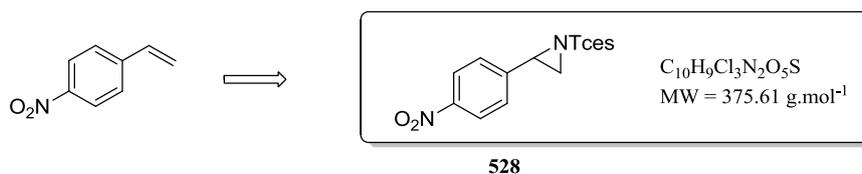
**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3273, 1743, 1368, 1180, 1013, 847, 721

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 5.90 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.52 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.59-3.49 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 170.3 (CO), 169.6 (CO), 150.9 (C), 134.2 (C), 127.8 (CH), 122.1 (2CH), 93.4 ( $\text{CCl}_3$ ), 78.2 ( $\text{CH}_2$ ), 73.3 (CH), 48.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  446[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_7\text{S}^{35}\text{Cl}_3$  445.9635 found 445.9616

**2,2,2-Trichloroethyl 2-(4-nitrophenyl)aziridine-1-sulfonate**

Prepared from 4-nitrostyrene (76.0  $\mu\text{L}$ , 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu\text{L}$ , 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The aziridine was obtained (heptane/EtOAc 8/2) as an off-white solid (80%, 180 mg).

**Features :**

**M.p.** 116-116.5  $^{\circ}\text{C}$  (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.66 (heptane/EtOAc 6/4)

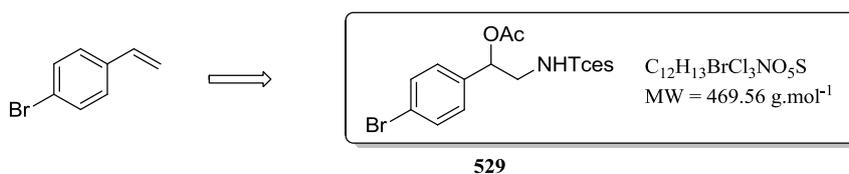
**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1603, 1520, 1446, 1341, 1184, 1011, 712

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 8.22 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.87 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.81 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J = 4.5$  Hz,  $J' = 7.2$  Hz, 1H), 3.15 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.6 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 148.2 (C), 141.1 (C), 127.5 (2CH), 124.1 (2CH), 92.7 ( $\text{CCl}_3$ ), 79.8 ( $\text{CH}_2$ ), 41.4 (CH), 37.9 ( $\text{CH}_2$ )

**MS**  $m/z$  374[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^{35}\text{Cl}_3$  373.9298 found 373.9287

**1-(4-Bromophenyl)-2-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)ethyl acetate**

Prepared from 4-bromostyrene (78.5  $\mu\text{L}$ , 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu\text{L}$ , 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1) as a white solid (77%, 217 mg).

**Features :**

**M.p.** 73.5-74  $^{\circ}\text{C}$  (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.54 (heptane/EtOAc 6/4)

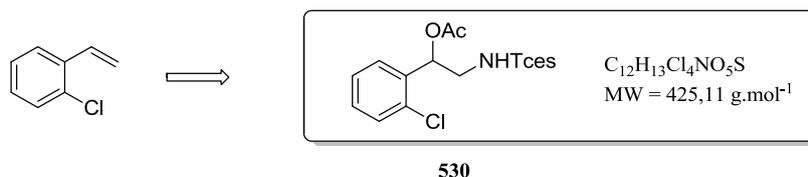
**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3318, 1733, 1366, 1227, 1174, 1015, 715

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.52 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.87 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 5.30 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.55 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.13 (s, 3H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 170.1 (CO), 135.6 (C), 132.1 (2CH), 128.2 (2CH), 123.1 (C), 93.3 ( $\text{CCl}_3$ ), 78.3 ( $\text{CH}_2$ ), 73.3 (CH), 48.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  466[(M-H) $^-$ ]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H) $^-$ ] calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_5\text{S}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}_3$  465.8685 found 465.8690

**1-(2-Chlorophenyl)-2-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)ethyl acetate**

Prepared from 2-chlorostyrene (76.4  $\mu\text{L}$ , 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu\text{L}$ , 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1) as a colorless oil (60%, 153 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.48 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3286, 1728, 1366, 1179, 1012, 720

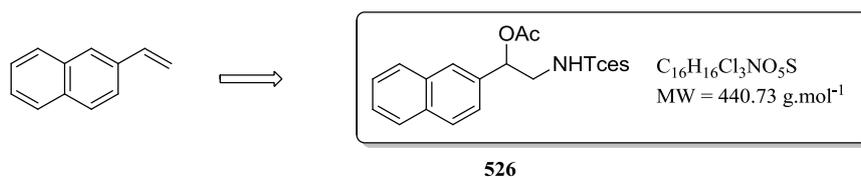
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.45-7.35 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.29 (dd,  $J = 3.4$  Hz,  $J' = 7.6$  Hz, 1H), 5.37 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.69 (ddd,  $J = 3.4$  Hz,  $J' = 6.2$  Hz,  $J'' = 14.0$  Hz, 1H), 3.53 (ddd,  $J = 6.2$  Hz,  $J' = 7.6$  Hz,  $J'' = 14.0$  Hz, 1H), 2.18 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 170.0 (CO), 134.3 (C), 132.1 (C), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 93.3 ( $\text{CCl}_3$ ), 78.4 ( $\text{CH}_2$ ), 70.8 (CH), 47.0 ( $\text{CH}_2$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  422[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_5\text{S}^{35}\text{Cl}_4$  421.9190 found 421.9182

## 1-(Naphthalen-2-yl)-2-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)ethyl acetate



Prepared from 2-vinylnaphthalene (92.5 mg, 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu$ L, 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 8/2) as a white solid (71%, 188 mg).

**Features :**

**M.p.** 114-114.5  $^{\circ}\text{C}$  (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.52 (heptane/EtOAc 6/4)

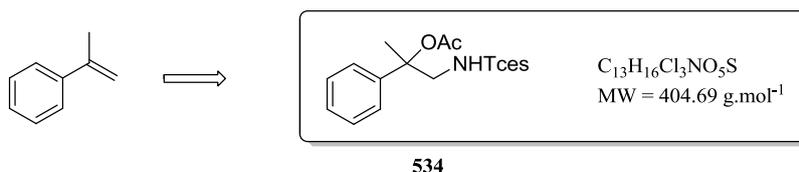
**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3321, 1732, 1373, 1229, 1181, 1011, 722

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.89-7.81 (m, 4H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.44 (dd,  $J = 1.7$  Hz,  $J' = 8.7$  Hz, 1H), 6.09 (dd,  $J = 4.9$  Hz,  $J' = 7.0$  Hz, 1H), 5.45 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 2.17 (s, 3H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 170.3 (CO), 133.7 (C), 133.3 (C), 133.0 (C), 128.9 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 126.7 (2CH), 126.0 (CH), 123.5 (CH), 93.2 ( $\text{CCl}_3$ ), 78.2 ( $\text{CH}_2$ ), 73.9 (CH), 48.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  438[(M-H) $^-$ ]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H) $^-$ ] calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}^{35}\text{Cl}_3$  437.9737 found 437.9748

**2-Phenyl-1-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)propan-2-yl acetate**

Prepared from  $\alpha$ -methylstyrene (77.9  $\mu$ L, 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu$ L, 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 95/5 then 9/1) as a white solid (84%, 204 mg).

**Features :**

**M.p.** 125-126 °C (DCM)

**R<sub>f</sub>** 0.69 (heptane/EtOAc 6/4)

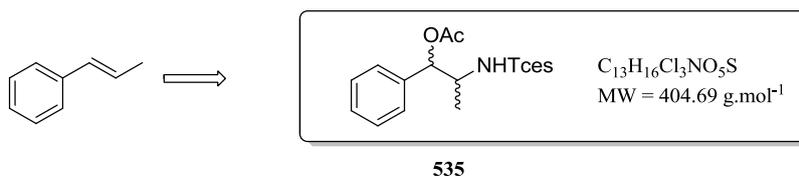
**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3187, 1716, 1448, 1369, 1250, 1190, 1020, 766, 751

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.43-7.35 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 5.37 (brt,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 9.5$  Hz,  $J' = 6.6$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 9.5$  Hz,  $J' = 6.6$  Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 169.7 (C), 141.0 (C), 128.8 (2CH), 128.1 (CH), 124.7 (2CH), 93.4 ( $\text{CCl}_3$ ), 82.5 (C), 78.2 ( $\text{CH}_2$ ), 53.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  402[(M-H)<sup>-</sup>], 404[(M-H)<sup>-</sup>], 406[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}^{35}\text{Cl}_3$  401.9737 found 401.9726, [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{NaS}^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}_1$  403.9706 found 401.9696, [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{NaS}^{35}\text{Cl}_1^{37}\text{Cl}_2$  405.9676 found 405.9684

**1-Phenyl-2-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)propyl acetate**

Prepared from  $\beta$ -*trans*-methylstyrene (77.8  $\mu$ L, 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu$ L, 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 95/5 then 9/1) as a pale oil (82%, 199 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.58 (heptane/EtOAc 6/4)

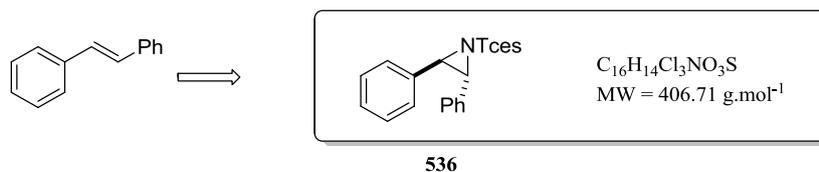
**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3282, 1726, 1439, 1366, 1230, 1180, 1087, 1022, 1000, 847

**<sup>1</sup>H NMR (diastereoisomers *cis* and *trans*) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.43-7.29 (m, 8H), 5.87 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 5.75 (d,  $J = 6.4$  Hz, 0.6H), 5.26 (brs, 1H), 5.13 (brs, 0.6H), 4.55 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 11.0$  Hz, 0.6H), 4.20 (d,  $J = 11.0$  Hz, 0.6H), 4.05-3.87 (m, 1.6H), 2.17 (s, 3H), 2.16 (s, 1.8H), 1.26 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1.8H), 1.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (diastereoisomers *cis* and *trans*) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 170.3 (CO), 170.2 (CO), 136.6 (C), 135.8 (C), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (2CH), 128.6 (2CH), 126.8 (2CH), 126.6 (2CH), 93.4 ( $\text{CCl}_3$ ), 93.3 ( $\text{CCl}_3$ ), 78.0 ( $\text{CH}_2$ ), 77.9 ( $\text{CH}_2$ ), 77.2 (CH), 77.1 (CH), 55.2 (CH), 54.5 (CH), 21.4 (2 $\text{CH}_3$ ), 18.3 ( $\text{CH}_3$ ), 16.3 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  402[(M-H)<sup>-</sup>], 404[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}^{35}\text{Cl}_3$  401.9737 found 401.9785, [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}_1$  403.9707 found 403.9698

**2,2,2-Trichloroethyl 2,3-diphenylaziridine-1-sulfonate**

Prepared from *trans*-stilbene (108 mg, 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu$ L, 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding aziridine was obtained (heptane/EtOAc 8/2) as an off-white solid (64%, 156 mg).

**Features :**

**M.p.** 104-104.5  $^{\circ}\text{C}$  (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.60 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3294, 1722, 1367, 1231, 1178, 1015, 851, 721

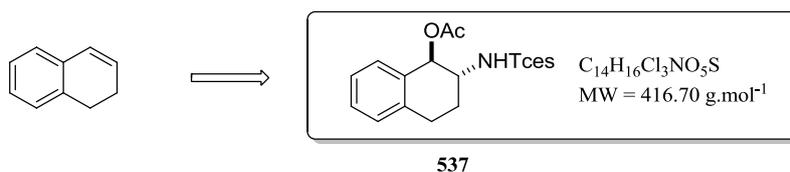
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.55-7.48 (m, 4H), 7.47-7.40 (m, 6H), 4.76 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.36 (s, 2H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 132.0 (2C), 129.4 (2CH), 128.8 (4CH), 128.2 (4CH), 92.9 ( $\text{CCl}_3$ ), 79.4 ( $\text{CH}_2$ ), 51.2 (2CH)

**MS**  $m/z$  406[(M-H) $^-$ ], 408[(M-H) $^-$ ]

**HRMS**  $m/z$  [(M+H) $^+$ ] calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}^{35}\text{Cl}_3$  405.9838 found 405.9861, [(M+H) $^+$ ] calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}_1$  407.9809 found 407.9823

## 2-(((2,2,2-Trichloroethoxy)sulfonyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl acetate



Prepared from dihydronaphthalene (78.3  $\mu\text{L}$ , 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu\text{L}$ , 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (386 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as pale yellow oil (40%, 100 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.37 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3274, 1718, 1231, 1180, 1013, 850, 721

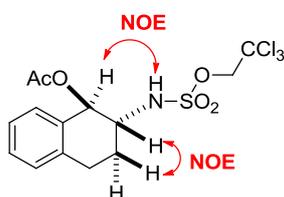
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.32-7.20 (m, 3H), 7.16 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.02 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.95 (td,  $J = 7.7$  Hz,  $J' = 9.5$  Hz, 1H), 3.07-2.87 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.11-1.97 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 172.0 (C), 136.0 (C), 132.1 (C), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 126.7 (CH), 93.4 ( $\text{CCl}_3$ ), 78.2 ( $\text{CH}_2$ ), 72.1 (CH), 55.2 (CH), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ )

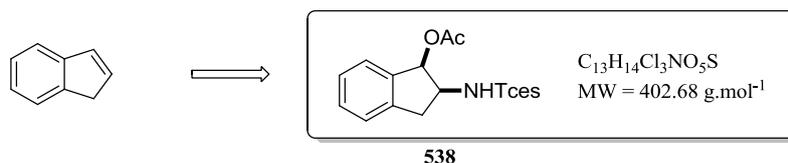
**MS**  $m/z$  414[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}^{35}\text{Cl}_3$  413.9737 found 413.9760

**2D NOESY NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



## 2-(((2,2,2-Trichloroethoxy)sulfonyl)amino)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl acetate

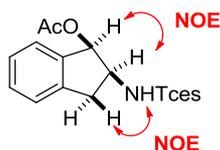
*Cis-diastereoisomer:*

Prepared from indene (70.0  $\mu\text{L}$ , 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu\text{L}$ , 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (386 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1) as a white solid (46%, 111 mg).

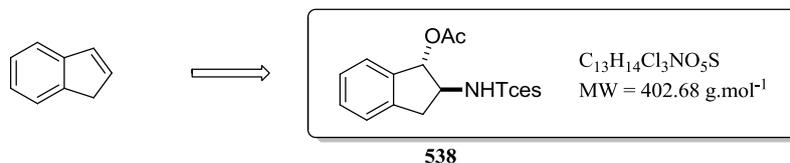
**Features :****M.p.** 116.5-117  $^{\circ}\text{C}$  (amorphous)**R<sub>f</sub>** 0.40 (heptane/EtOAc 6/4)**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3244, 1715, 1248, 1184, 1001, 846, 724

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.48 (dd,  $J = 7.5$  Hz,  $J' = 1.9$  Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.29-7.15 (m, 2H), 6.06 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 5.38 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 3.33 (dd,  $J = 15.5$  Hz,  $J' = 7.3$  Hz, 1H), 3.09 (dd,  $J = 15.5$  Hz,  $J' = 6.6$  Hz, 1H), 2.02 (s, 3H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 170.0 (C), 140.6 (C), 138.2 (C), 130.1 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 124.9 (CH), 93.3 ( $\text{CCl}_3$ ), 78.2 ( $\text{CH}_2$ ), 75.7 (CH), 56.2 (CH), 37.1 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  400[(M-H) $^-$ ]**HRMS**  $m/z$  [(M-H) $^-$ ] calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}^{35}\text{Cl}_3$  399.9580 found 399.9603**2D NOESY NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

## 2-(((2,2,2-Trichloroethoxy)sulfonyl)amino)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl acetate

*Trans*-diastereoisomer:

Prepared from indene (70.0  $\mu\text{L}$ , 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu\text{L}$ , 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (386 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1) as a colorless oil (24%, 58.0 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.39 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3276, 1718, 1233, 1180, 1016, 850, 721

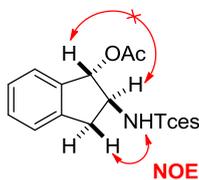
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.29-7.15 (m, 4H), 6.13 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 6.06 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.51 (dd,  $J = 16.0$  Hz,  $J' = 7.5$  Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J = 16.0$  Hz,  $J' = 7.2$  Hz, 1H), 2.12 (s, 3H)

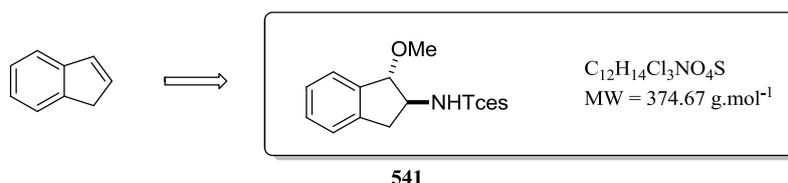
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 172.6 (C), 139.3 (C), 137.0 (C), 129.7 (CH), 127.6 (CH), 125.1 (CH), 124.6 (CH), 93.4 ( $\text{CCl}_3$ ), 81.7 (CH), 78.2 ( $\text{CH}_2$ ), 61.8 (CH), 37.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  400[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}^{35}\text{Cl}_3$  399.9580 found 399.9559

**2D NOESY NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



**2,2,2-Trichloroethyl (1-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)sulfamate**

Prepared from indene (70.0  $\mu$ L, 0.600 mmol, 1 eq), MeOH (292  $\mu$ L, 7.20 mmol, 12 eq) and  $PhI(OPiv)_2$  (488 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as a white solid (62%, 139 mg).

**Features :**

**M.p.** 70-71 °C (MeOH)

**R<sub>f</sub>** 0.39 (heptane/EtOAc 6/4)

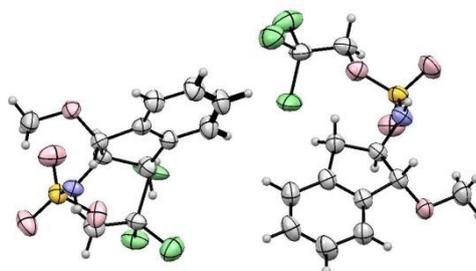
**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 2870, 1764, 1446, 1370, 1178, 1029, 977, 837

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.36-7.24 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 2H), 5.01 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27-4.17 (m, 1H), 3.48 (dd,  $J = 16.3$  Hz,  $J' = 7.0$  Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.80 (dd,  $J = 16.3$  Hz,  $J' = 4.7$  Hz, 1H)

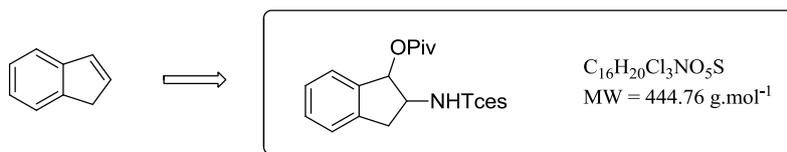
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 139.9 (C), 139.0 (C), 129.5 (CH), 127.4 (CH), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 93.4 (CCl<sub>3</sub>), 88.3 (CH), 78.3 (CH<sub>2</sub>), 60.0 (CH<sub>3</sub>), 56.9 (CH), 37.5 (CH<sub>2</sub>)

**MS**  $m/z$  372[(M-H)<sup>-</sup>], 374[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $C_{12}H_{13}NO_4S^{35}Cl_3$  371.9631 found 371.9628, [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $C_{12}H_{13}NO_4S^{35}Cl_2^{37}Cl$  373.9601 found 373.9583



## 2-(((2,2,2-Trichloroethoxy)sulfonyl)amino)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl pivalate



Prepared from indene (70.0  $\mu$ L, 0.600 mmol, 1 eq), MeOH (292  $\mu$ L, 7.20 mmol, 12 eq) and  $PhI(OPiv)_2$  (488 mg, 1.20 mmol, 2 eq). This side-product was obtained (heptane/EtOAc 9/1 then 8/2) as a pale oil (15%, 40 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.42 (heptane/EtOAc 6/4)

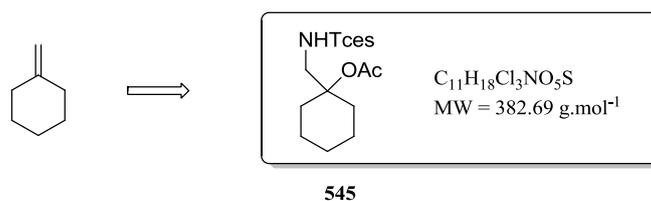
**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3284, 1722, 1240, 1178, 1022, 855

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.49 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.28 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 6.12 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.54-4.43 (m, 1H), 3.38 (dd,  $J = 15.7$  Hz,  $J' = 7.2$  Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J = 15.7$  Hz,  $J' = 7.5$  Hz, 1H), 1.20 (s, 9H)

**MS**  $m/z$  442[(M-H)<sup>-</sup>], 444[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $C_{16}H_{19}NO_5S^{35}Cl_3$  442.0050 found 442.0037, [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $C_{16}H_{19}NO_5S^{35}Cl_2^{37}Cl$  444.0020 found 444.0006

## 1-(((2,2,2-Trichloroethoxy)sulfonyl)amino)methyl)cyclohexyl acetate



Prepared from methylenecyclohexane (72.1  $\mu\text{L}$ , 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu\text{L}$ , 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (386 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1) as a white solid (58%, 133 mg).

**Features :**

**Mp** 92-92.5  $^{\circ}\text{C}$  (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.62 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3297, 2937, 2857, 1450, 1351, 1178, 1001, 852

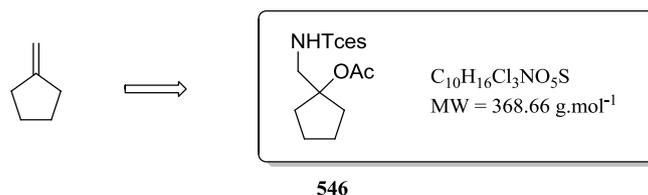
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 4.77 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.92-1.77 (m, 6H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 4H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 174.9 (CO), 126.4 (C), 93.3 ( $\text{CCl}_3$ ), 79.4 ( $\text{CH}_2$ ), 78.2 (C), 53.3 ( $\text{CH}_3$ ), 42.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $2\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $3\text{CH}_2$ )

**MS**  $m/z$  380[(M-H) $^-$ ]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H) $^-$ ] calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}^{35}\text{Cl}_3$  379.9893 found 379.9886

## 1-(((2,2,2-Trichloroethoxy)sulfonyl)amino)methyl)cyclopentyl acetate



Prepared from methylenecyclopentane (63.1  $\mu\text{L}$ , 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu\text{L}$ , 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (386 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 95/5) as an off-white solid (27%, 62.2 mg).

**Features :**

**M.p.** 88-88.5  $^{\circ}\text{C}$  (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.73 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3130, 2950, 1696, 1368, 1175, 1006, 842, 718

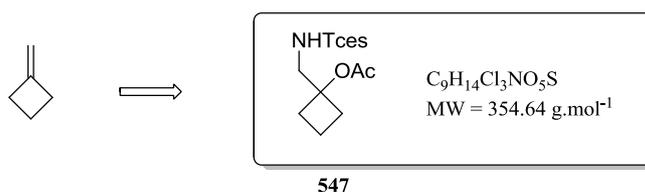
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 5.99 (brt,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.52 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.86-1.55 (m, 7H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 172.0 (CO), 93.5 (C), 91.3 (C), 78.2 ( $\text{CH}_2$ ), 50.4 ( $\text{CH}_2$ ), 35.9 (2 $\text{CH}_2$ ), 23.6 (2 $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  366[(M-H) $^-$ ]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H) $^-$ ] calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}^{35}\text{Cl}_3$  365.9737 found 365.9735

## 1-(((2,2,2-Trichloroethoxy)sulfonyl)amino)methyl)cyclobutyl acetate



Prepared from methylenecyclobutane (55.5  $\mu\text{L}$ , 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu\text{L}$ , 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (386 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 95/5 then 9/1) as an off-white solid (20%, 42.5 mg).

**Features :**

**M.p.** 47.5-48.5  $^{\circ}\text{C}$  (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.70 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3005, 2963, 1739, 1357, 1179, 1090, 866, 718

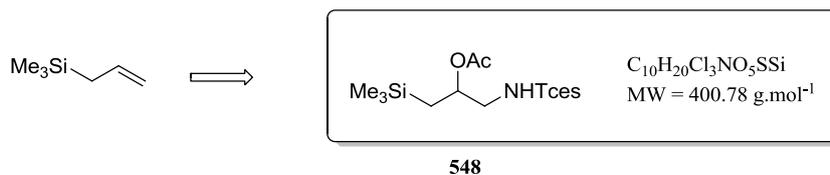
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 4.79 (s, 3H), 2.83 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 2.75 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.35-2.24 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 2H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 175.2 (CO), 93.1 ( $\text{CCl}_3$ ), 79.4 ( $2\text{CH}_2$ ), 50.0 (C), 41.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $2\text{CH}_2$ ), 14.7 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  352[(M-H) $^-$ ]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H) $^-$ ] calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}^{35}\text{Cl}_3$  351.9580 found 351.9539

## 1-(((2,2,2-Trichloroethoxy)sulfonyl)amino)-3-(trimethylsilyl)propan-2-yl acetate



Prepared from allyltrimethylsilane (95.3  $\mu\text{L}$ , 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu\text{L}$ , 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 8/2) as a colorless oil (56%, 135 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.62 (heptane/EtOAc 6/4)

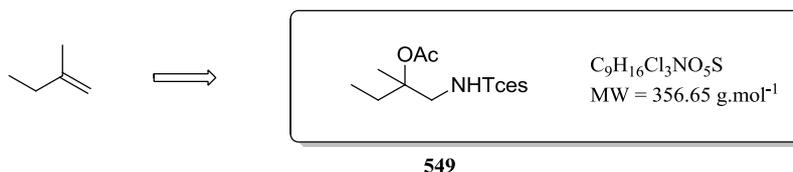
**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2955, 1717, 1368, 1249, 1179, 1016, 842

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 5.26 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 5.06 (ddt,  $J = 3.1$  Hz,  $J' = 6.4$  Hz,  $J'' = 8.3$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.37 (ddd,  $J = 3.1$  Hz,  $J' = 5.8$  Hz,  $J'' = 13.7$  Hz, 1H), 3.22 (ddd,  $J = 5.8$  Hz,  $J' = 6.4$  Hz,  $J'' = 13.7$  Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.02 (dd,  $J = 8.3$  Hz,  $J' = 14.6$  Hz, 1H), 0.83 (dd,  $J = 6.4$  Hz,  $J' = 14.6$  Hz, 1H), 0.00 (s, 9H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 171.2 (CO), 93.4 ( $\text{CCl}_3$ ), 78.2 ( $\text{CH}_2$ ), 71.4 (CH), 49.7 ( $\text{CH}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 20.5 ( $\text{CH}_2$ ), -1.1 (3 $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  398[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}^{35}\text{Cl}_3\text{Si}$  397.9819 found 397.9805

**2-Methyl-1-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)butan-2-yl acetate**

Prepared from 2-methylbut-1-ene (64.7  $\mu\text{L}$ , 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu\text{L}$ , 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1) as a white solid (33%, 70.6 mg).

**Features :**

**M.p.** 78.5-79  $^{\circ}\text{C}$  (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.69 (heptane/EtOAc 6/4)

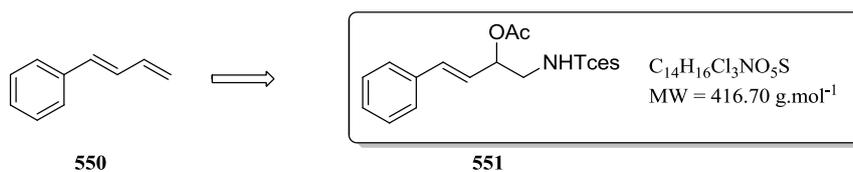
**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3200, 2978, 1699, 1354, 1186, 1000, 856, 716

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 6.00 (brs, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.47 (dd,  $J = 5.5$  Hz,  $J' = 13.7$  Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J = 6.7$  Hz,  $J' = 13.7$  Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 171.4 (CO), 93.5 ( $\text{CCl}_3$ ), 83.8 (C), 78.1 ( $\text{CH}_2$ ), 50.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 7.7 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  354[(M-H) $^-$ ]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H) $^-$ ] calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}^{35}\text{Cl}_3$  353.9737 found 353.9761

**(E)-4-Phenyl-1-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)but-3-en-2-yl acetate**

Prepared from (1E)-buta-1,3-dien-1-ylbenzene **550** (78.1 mg, 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu$ L, 7.20 mmol, 12 eq) and  $PhI(OAc)_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1) as a colorless oil (65%, 163 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.43 (heptane/EtOAc 6/4)

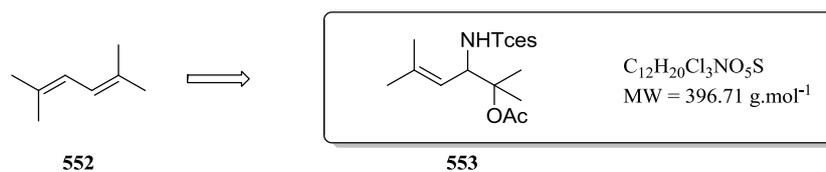
**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 1737, 1365, 1175, 1006, 861, 719

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.41-7.27 (m, 5H), 6.73 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.10 (dd,  $J = 7.1$  Hz,  $J' = 16.0$  Hz, 1H), 5.59 (dt,  $J = 4.7$  Hz,  $J' = 7.1$  Hz, 1H), 5.31 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.60-3.43 (m, 2H), 2.14 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 170.3 (CO), 135.4 (C), 135.1 (CH), 128.7 (2CH), 128.6 (CH), 126.8 (2CH), 123.0 (CH), 93.4 (CCl<sub>3</sub>), 78.3 (CH<sub>2</sub>), 72.7 (CH), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>)

**MS**  $m/z$  414[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $C_{14}H_{15}NO_5S^{35}Cl_3$  413.9739 found 413.9760

**2,5-Dimethyl-3-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)hex-4-en-2-yl acetate**

Prepared from 2,5-dimethylhexa-2,4-diene **552** (85.5  $\mu$ L, 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu$ L, 7.20 mmol, 12 eq) and  $PhI(OAc)_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1) as a white solid (38%, 90.4 mg).

**Features :**

**M.p.** 95.5-96.5 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.48 (heptane/EtOAc 6/4)

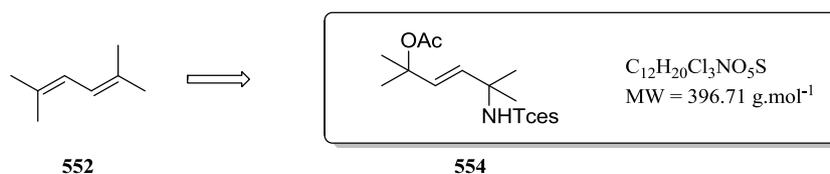
**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3293, 2984, 1725, 1356, 1175, 1002, 855, 728

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 5.41 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.13 (dsept,  $J = 1.3$  Hz,  $J' = 9.7$  Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.64 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.78 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.77 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.40 (s, 6H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 169.9 (CO), 141.6 (C), 118.2 (CH), 93.3 (CCl<sub>3</sub>), 78.2 (CH<sub>2</sub>), 76.5 (CH), 60.2 (C), 26.1 (CH<sub>3</sub>), 24.4 (CH<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>)

**MS**  $m/z$  394[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S<sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> 394.0050 found 394.0049

**(E)-2,5-Dimethyl-5-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)hex-3-en-2-yl acetate**

Prepared from 2,5-dimethylhexa-2,4-diene **552** (85.5  $\mu\text{L}$ , 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu\text{L}$ , 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1) as a colorless oil (48%, 114 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.43 (heptane/EtOAc 6/4)

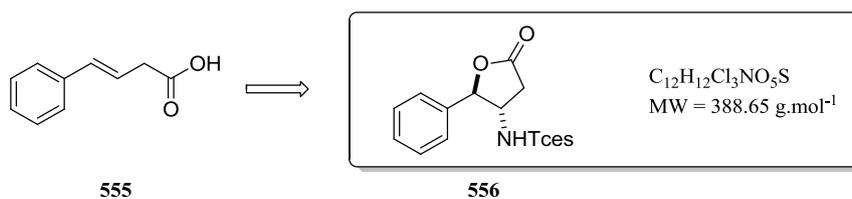
**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  3293, 2981, 1710, 1364, 1254, 994, 848, 724

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 5.91 (d,  $J = 16.2 \text{ Hz}$ , 1H), 5.76 (d,  $J = 16.2 \text{ Hz}$ , 1H), 4.97 (brs, 1H), 4.61 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.51 (s, 6H), 1.49 (s, 6H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 170.1 (CO), 134.0 (CH), 132.8 (CH), 93.5 ( $\text{CCl}_3$ ), 80.0 (C), 78.2 ( $\text{CH}_2$ ), 57.7 (C), 27.6 ( $2\text{CH}_3$ ), 26.8 ( $2\text{CH}_3$ ), 22.3 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  394[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}^{35}\text{Cl}_3$  394.0050 found 394.0046

**2,2,2-Trichloroethyl (5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-yl)sulfamate**

Prepared from *trans*-styrylacetic acid **555** (97.3 mg, 0.600 mmol, 1 eq), and PhI(OPiv)<sub>2</sub> (488 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1) as an off-white solid (89%, 208 mg).

**Features :**

**M.p.** 127-127.5 °C (DCM)

**R<sub>f</sub>** 0.39 (heptane/EtOAc 6/4)

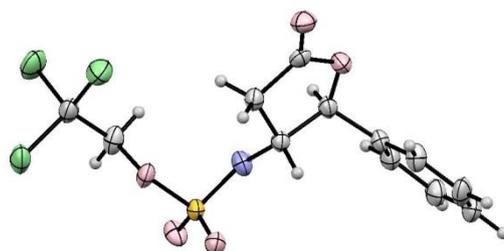
**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3264, 1733, 1447, 1382, 1223, 1183, 1009, 859, 754

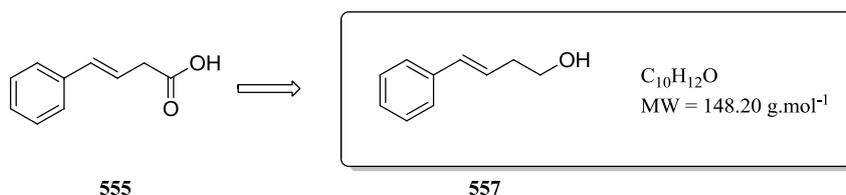
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.45-7.38 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 2H), 6.35 (brd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.06 (dd, *J* = 18.6 Hz, *J*' = 7.7 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 18.6 Hz, *J*' = 3.8 Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 173.7 (CO), 138.0 (C), 129.9 (CH), 127.7 (2CH), 127.1 (2CH), 94.5 (CCl<sub>3</sub>), 85.2 (CH), 78.8 (CH<sub>2</sub>), 58.7 (CH), 35.6 (CH<sub>2</sub>)

**MS** *m/z* 386[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>S<sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> 385.9424 found 385.9432



**(E)-4-Phenylbut-3-en-1-ol**

To a solution of *trans*-styrylacetic acid **555** (250 mg, 1.54 mmol, 1 eq) in THF (2 mL), was added dropwise  $\text{LiAlH}_4$  (95 mg, 2.5 mmol, 1.6 eq) in solution in THF (3 mL) at 0 °C under Argon. The resulting solution was stirred 20 minutes at 0 °C then 40 minutes at room temperature. The reaction medium was quenched with addition of  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) and NaOH 5M (1 mL). The resulting suspension was filtered through a short pad of celite. Crude material was dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated. The corresponding alcohol was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 8/2) and isolated as a colorless oil (92%, 210 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.33 (heptane/EtOAc 6/4)

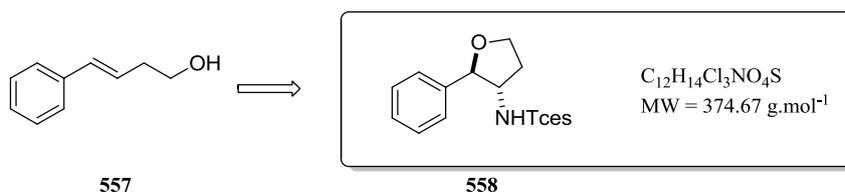
**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3363, 2936, 2881, 1493, 1450, 1045, 964, 741

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.30-7.11 (m, 5H), 6.43 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.13 (dt,  $J = 15.8$  Hz,  $J' = 6.5$  Hz, 1H), 3.67 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.41 (dq,  $J = 6.5$  Hz,  $J' = 1.5$  Hz, 2H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 137.2 (C), 132.7 (CH), 128.5 (2CH), 127.2 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (2CH), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>)

**MS**  $m/z$  149[(M+H)<sup>+</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}$  149.0966 found 149.0983

**2,2,2-Trichloroethyl (2-phenyltetrahydrofuran-3-yl)sulfamate**

Prepared from *trans*-styrylethanol (87.3  $\mu\text{L}$ , 0.600 mmol, 1 eq), and  $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$  (488 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 9/1) as a colorless oil (55%, 124 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.42 (heptane/EtOAc 6/4)

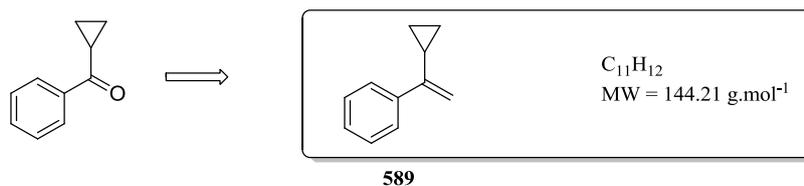
**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2905, 1380, 1259, 1180, 1095, 1043, 1018, 795

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.39-7.25 (m, 5H), 5.05 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 1H), 4.90 (d,  $J = 4.5 \text{ Hz}$ , 1H), 4.54 (d,  $J = 10.9 \text{ Hz}$ , 1H), 4.47 (d,  $J = 10.9 \text{ Hz}$ , 1H), 4.22 (dt,  $J = 4.5 \text{ Hz}$ ,  $J' = 8.7 \text{ Hz}$ , 1H), 4.13-4.03 (m, 2H), 2.36 (dtd,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $J' = 8.7 \text{ Hz}$ ,  $J'' = 13.3 \text{ Hz}$ , 1H), 2.09 (tdd,  $J = 4.5 \text{ Hz}$ ,  $J' = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $J = 13.3 \text{ Hz}$ , 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 139.2 (C), 128.7 (2CH), 128.2 (2CH), 125.5 (CH), 93.2 (CCl<sub>3</sub>), 85.0 (CH), 78.2 (CH<sub>2</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 62.0 (CH), 32.0 (CH<sub>2</sub>)

**MS**  $m/z$  372[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $C_{12}H_{13}NO_4S^{35}Cl_3$  371.9631 found 371.9636

**(1-Cyclopropylvinyl)benzene**

A dry round bottom flask was charged with methyltriphenylphosphonium bromide (1.07 g, 2.60 mmol, 1.1 eq) in dry tetrahydrofuran (6 mL), and the solution was cooled to 0 °C. *n*-BuLi 1.2 M in hexanes (2.17 mL, 2.60 mmol, 1.1 eq) was added dropwise to the solution under argon. Cyclopropyl(phenyl)methanone (326  $\mu$ L, 2.36 mmol, 1 eq) in dry tetrahydrofuran (1 mL) was then slowly added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. A saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (2 mL) was added. The resulting solution was concentrated under vacuum, poured into water (10 mL), extracted with EtOAc (3 x 10 mL) and the combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane) to give the desired product as a pale yellow oil (80%, 300 mg).

**Features :**

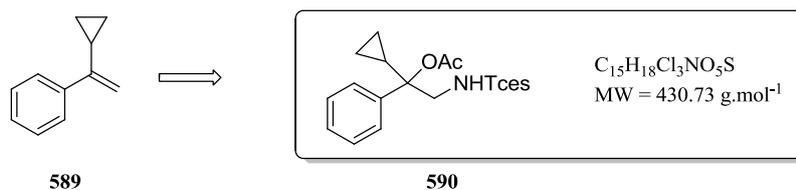
**R<sub>f</sub>** 0.76 (heptane)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.68-7.65 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 3H), 5.32 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 1.69 (pent, *J* = 3.1 Hz, 1H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 149.4 (C), 141.6 (C), 128.2 (2CH), 127.4 (CH), 126.1 (2CH), 109 (CH<sub>2</sub>), 15.7 (CH), 7.7 (2CH<sub>2</sub>)

**MS** *m/z* 145[(M+H)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+H)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub> 145.1017 found 145.1012

**1-Cyclopropyl-1-phenyl-2-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)ethyl acetate**

Prepared from (1-cyclopropylvinyl)benzene (118 mg, 0.600 mmol, 1 eq), acetic acid (411  $\mu$ L, 7.20 mmol, 12 eq) and  $PhI(OAc)_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 8/2) as an off-white solid (60%, 155 mg).

**Features :**

**Mp** 94.5-95 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.54 (heptane/EtOAc 6/4)

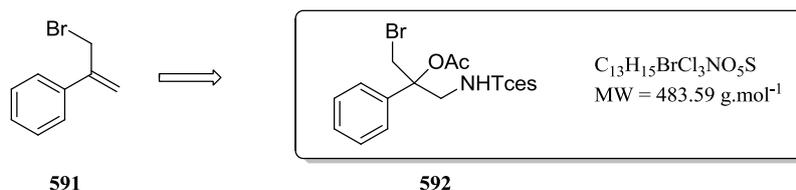
**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3196, 1718, 1431, 1370, 1253, 1171, 1008

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD)** 7.27 (m, 5H), 4.56 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 4.03 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.70 (tt,  $J = 5.9$  Hz,  $J' = 8.1$  Hz, 1H), 0.62-0.50 (m, 1H), 0.48-0.37 (m, 2H), 0.22-0.12 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, MeOD)** 169.9 (CO), 138.2 (C), 127.1 (2CH), 126.6 (CH), 125.1 (2CH), 93.2 (CCl<sub>3</sub>), 84.2 (C), 77.0 (CH<sub>2</sub>), 47.8 (CH<sub>2</sub>), 20.2 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH), 0.7 (CH<sub>2</sub>), 0.0 (CH<sub>2</sub>)

**MS**  $m/z$  428[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $C_{15}H_{17}NO_5S^{35}Cl_3$  427.9893 found 427.9928, calcd for  $C_{15}H_{17}NO_5S^{35}Cl_2^{37}Cl$  429.9864 found 429.9828

**1-Bromo-2-phenyl-3-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)amino)propan-2-yl acetate**

Prepared from (3-bromoprop-1-en-2-yl)benzene **591** (118 mg, 0.600 mmol, 1 eq),<sup>161</sup> acetic acid (411  $\mu\text{L}$ , 7.20 mmol, 12 eq) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (387 mg, 1.20 mmol, 2 eq). The corresponding oxyamidation product was obtained (heptane/EtOAc 8/2) as an off-white solid (78%, 226 mg).

**Features :**

**Mp** 123.5-124 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.57 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3193, 1717, 1448, 1369, 1251, 1187, 1017

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.46-7.36 (m, 3H), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.22 (brt,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 1H), 4.49 (d,  $J = 11.0 \text{ Hz}$ , 1H), 4.41 (d,  $J = 11.0 \text{ Hz}$ , 1H), 4.21 (d,  $J = 11.1 \text{ Hz}$ , 1H), 4.16 (d,  $J = 11.1 \text{ Hz}$ , 1H), 4.01 (dd,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ ,  $J' = 13.8 \text{ Hz}$ , 1H), 3.84 (dd,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $J' = 13.8 \text{ Hz}$ , 1H), 2.21 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, MeOD)** 171.2 (C), 139.9 (CH), 129.5 (2CH), 129.2 (CH), 126.8 (2CH), 95.1 ( $\text{CCl}_3$ ), 83.8 (C), 79.0 ( $\text{CH}_2$ ), 49.6 ( $\text{CH}_2$ ), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  480[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $C_{13}H_{14}NO_5S^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}_3$  479.8842 found 479.8853, calcd for  $C_{13}H_{14}NO_5S^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}$  481.8812 found 481.8758

<sup>161</sup> Allylic bromide **591** has been prepared by bromination of commercially available  $\alpha$ -methylstyrene with NBS: Ohmura, T.; Masuda, K.; Takase, I.; Sugimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16624-16625.

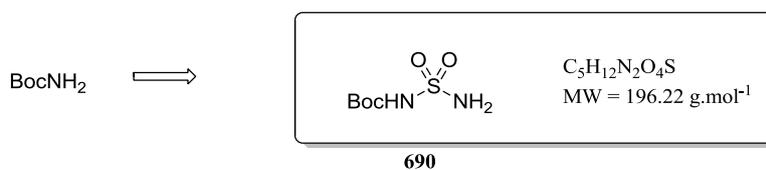
## Partie Expérimentale (Chapitre 3)

### Diamination d'oléfines à l'aide de nitrène

---

#### *General experimental procedure for intermolecular diamination*

A flask containing a solution of TcesNH<sub>2</sub> (50 mg, 0.22 mmol, 1.1 eq) in benzene (0.5 mL) was charged with Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (7.6 mg, 10 μmol, 0.05 eq) and styrene (23 μL, 0.20 mmol, 1 eq). To this mixture was added PhI(NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (0.30 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (3 mL) was then added. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 10 mL) and the combined organic extracts were stirred 30 minutes with a saturated aqueous thiourea solution (5 mL). The organic phase was decanted, washed with brine (10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The isolated material was purified by flash chromatography on silica gel, affording the desired product.

***tert*-Butyl sulfamoylcarbamate**

To a solution of chlorosulfonylisocyanate (391  $\mu$ L, 4.50 mmol, 1.5 eq) in CH<sub>3</sub>CN (0.5 mL) was added dropwise HCOOH (170  $\mu$ L, 4.50 mmol, 1.5 eq) at 0 °C. The solution was stirred vigorously 18 h at room temperature. DMA (0.7 mL) was added, followed by a solution of BocNH<sub>2</sub> (348 mg, 3.00 mmol, 1 eq) in DMA (1 mL) at 0 °C. The resulting solution was stirred 48 h at room temperature. The crude mixture was concentrated *in vacuo*. Water (5 mL) was then added and the solution was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to afford the desired product as a white solid (50%, 294 mg).

**Features :**

**M.p.** 136.5-137.5 °C (amorphous)

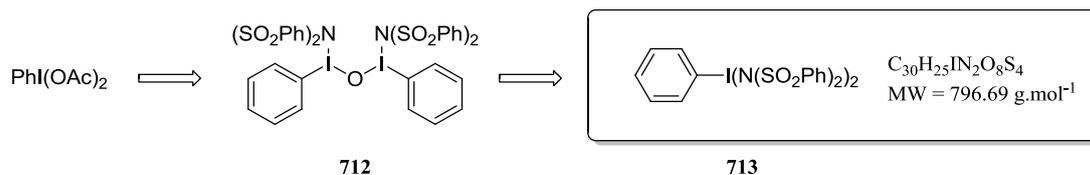
**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3350, 3271, 1715, 1442, 1353, 1155, 944, 828

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO)** 10.78 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 1.43 (s, 9H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO)** 150.9 (CO), 80.8 (C), 27.9 (3CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 195[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 195.0440 found 195.0446

Bis[*N,N*-bis(benzenesulfonamidyl)]iodosobenzene

To a solution of  $\text{PhI(OAc)}_2$  (500 mg, 1.68 mmol, 1 eq) in  $\text{CHCl}_3$  (5 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) was added  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NH}$  (541 mg, 1.68 mmol, 1 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature during 16 h. The solvent was removed under reduced pressure giving the compound **712** as a yellow solid in quantitative yield and sufficiently pure for the next step ( $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.97 (d,  $J = 8.1$  Hz, 4H), 7.58-7.52 (m, 10H), 7.42 (t,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 7.36-7.22 (m, 12H))

To a solution of  $\mu$ -oxo-bis[*N*-phenylbenzenesulfonamidyl(phenyl)iodine] **712** (740 mg, 0.730 mmol, 1 eq) in DCM (6 mL) was added  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NH}$  (433 mg, 1.46 mmol, 2 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature during 6 h. The solvent was removed under reduced pressure delivering the desired compound as yellow foam in quantitative yield (1.34 g).

**Features :**

**M.p.** 65-66 °C (amorphous)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3064, 1447, 1368, 1328, 1144, 1080, 916, 856

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO) 8.22 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 7.3$  Hz, 8H), 7.76-7.59 (m, 2H), 7.34-7.46 (m, 12H), 7.20 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO) 145.9 (4C), 137.1 (CH), 134.5 (2CH), 132.5 (C), 131.2 (2CH), 130.3 (4CH), 127.9 (8CH), 126.1 (8CH)

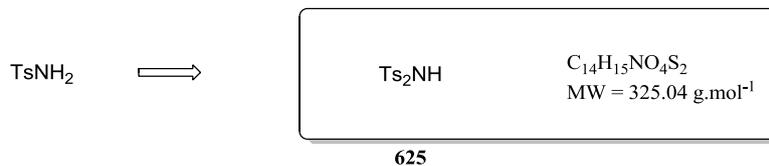
**MS**  $m/z$  296[ $(\text{N}(\text{SO}_2\text{Ph})_2)^+$ ]

**HRMS**  $m/z$  [ $(\text{N}(\text{SO}_2\text{Ph})_2)^+$ ] calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{S}_2$  296.0051 found 296.0054

**Anal.** Calcd (%) for  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{IN}_2\text{O}_8\text{S}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 44.23; H, 3.34; N, 3.44; S, 15.70; found C, 44.15; H, 3.30; N, 3.21; S, 15.40.

**4-Methyl-*N*-tosylbenzenesulfonamide**

Souto, J.S.; Martinez, C.; Velilla, I.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1324-1328.



To a solution of TsNH<sub>2</sub> (1.00 g, 5.80 mmol) in THF (50 mL) was added NaH (0.696 g, 17.4 mmol). The solution was stirred 5 min at room temperature. TsCl (3.40 g, 17.4 mmol) was added at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched by addition of water. The alkaline aqueous solution was extracted with EtOAc (2 x 50 mL). Aqueous phase was bring to pH = 1 by addition of HCl 10% and extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to afford the desired product as a white solid in 70% yield.

**Features :**

**M.p.** 172-172.5 °C (amorphous)

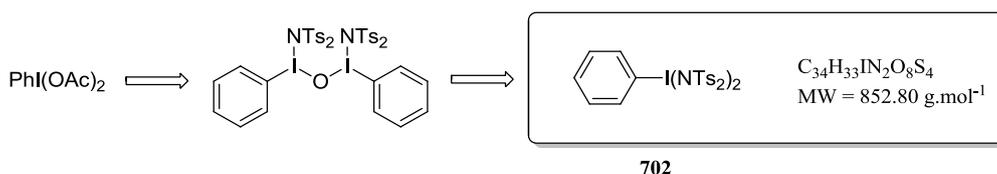
**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3180, 1596, 1357, 1165, 1083, 854, 807

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.44 (s, 6H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 145.0 (2C), 136.6 (2C), 129.7 (4CH), 127.9 (4CH), 21.7 (2CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 324[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 324.0364 found 324.0331

**Bis[*N,N*-bis((4-methyl)-*N*-tosylbenzenesulfonamidyl)]iodosobenzene**

To a solution of  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (320 mg, 1.00 mmol, 1 eq) in  $\text{CHCl}_3$  (2 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) was added  $\text{Ts}_2\text{NH}$  **625** (330 mg, 1.00 mmol, 1 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature during 16 h. The solvent was removed under reduced pressure giving the desired compound as a yellow solid in quantitative yield and sufficiently pure to be used for the next step ( $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.22 (d,  $J = 7.7$  Hz, 4H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.60 (brt,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 7.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 8H), 7.18 (d,  $J = 7.7$  Hz, 8H), 2.31 (s, 12H))

To a solution of  $\mu$ -Oxo-bis[(4-methyl)-*N*-tosylbenzenesulfonamidyl(phenyl)iodine] (740 mg, 0.730 mmol, 1 eq) in DCM (6 mL) was added  $\text{Ts}_2\text{NH}$  **625** (433 mg, 1.46 mmol, 2 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature during 6 h. The solvent was removed under reduced pressure delivering the desired compound as yellow foam in quantitative yield (853 mg).

**Features :**

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3154, 1595, 1493, 1327, 1306, 1151, 1081, 987

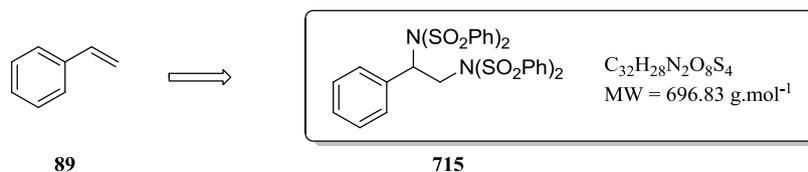
**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 8.22 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.62 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 8H), 7.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 8H), 2.33 (s, 12H)

**$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 141.9 (4C), 140.9 (CH), 134.6 (4C), 131.2 (2CH), 130.7 (2CH), 128.6 (8CH), 127.7 (C), 126.4 (8CH), 20.9 (4 $\text{CH}_3$ )

**MS**  $m/z$  324[ $\text{NTs}_2^-$ ]

**HRMS**  $m/z$  [ $\text{NTs}_2^-$ ] calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}_2$  324.0364 found 324.0386

**Anal.** Calcd (%) for  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{IN}_2\text{O}_8\text{S}_4 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ : C, 47.38; H, 3.96; N, 3.26; S, 14.91; found C, 47.32; H, 4.09; N, 3.45; S, 15.19.

***N,N'*-(1-Phenylethane-1,2-diyl)bis(*N*-(phenylsulfonyl)benzenesulfonamide)**

A flask containing TcesNH<sub>2</sub> (24.5 mg, 0.110 mmol, 1.1 eq) in 0.3 mL of benzene was charged with styrene **89** (11.5 μL, 0.100 mmol). To this mixture was added PhI(N(SO<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>)<sub>2</sub> **713** (120 mg, 0.150 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (2 mL) was then added. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 5 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The corresponding diamination product was obtained (heptane/EtOAc 8/2) as an off white solid (57%, 39.7 mg).

**Features :**

**M.p.** 175.5-176 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.39 (heptane/EtOAc 6/4)

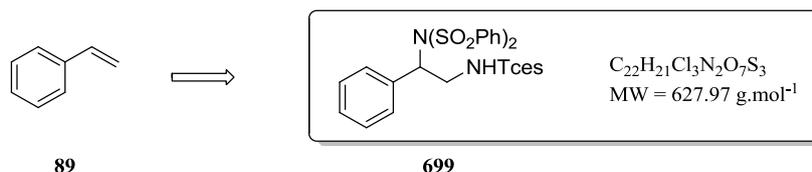
**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>) 1448, 1374, 1350, 1166, 1083, 880

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 7.59-7.49 (m, 5H), 7.45-7.28 (m, 12H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.13 (dd, *J* = 11.1 Hz, *J'* = 4.2 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 14.5 Hz, *J'* = 11.1 Hz, 1H), 3.8 (dd, *J* = 14.5 Hz, *J'* = 4.2 Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 139.2 (2C), 133.8 (2CH), 132.7 (C), 130.8 (2CH), 128.9 (8CH), 128.6 (4CH), 128.5 (CH), 128.3 (2CH), 128.2 (8CH), 62.2 (CH), 50.0 (CH<sub>2</sub>)

**MS** *m/z* 719[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>4</sub> 719.0626 found 719.0627

**2,2,2-Trichloroethyl (2-phenyl-2-(N-(phenylsulfonyl)phenylsulfonamido)ethyl)sulfamate**

Prepared from styrene **89** (23  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol, 1 eq), and  $\text{PhI}(\text{N}(\text{SO}_2\text{Ph})_2)_2$  **713** (240 mg, 0.300 mmol, 1.5 eq). The corresponding diamination product was obtained (heptane/EtOAc 9/1) as a pale yellow oil (55%, 69 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.33 (heptane/EtOAc 6/4)

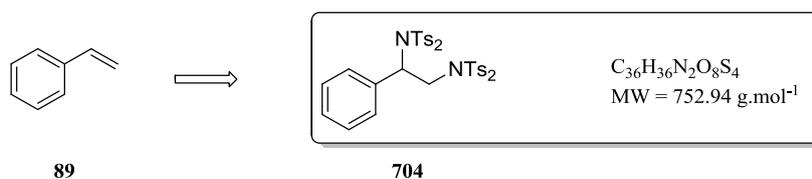
**I.R.** (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$  3308, 1449, 1372, 1166, 1082, 1007, 898

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.76-7.56 (m, 3H), 7.54-7.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.40-7.29 (m, 6H), 7.27-7.18 (m, 4H), 5.76 (dd,  $J = 8.8$  Hz,  $J' = 6.7$  Hz, 1H), 4.74 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.19 (ddd,  $J = 6.1$  Hz,  $J' = 8.8$  Hz,  $J'' = 14.3$  Hz, 1H), 3.72 (td,  $J = 6.9$  Hz,  $J' = 14.2$  Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 139.8 (2C), 133.9 (CH), 133.0 (C), 129.4 (2CH), 129.0 (2CH), 128.9 (2CH), 128.8 (4CH), 128.4 (4CH), 93.2 (CCl<sub>3</sub>), 78.3 (CH<sub>2</sub>), 62.5 (CH), 44.5 (CH<sub>2</sub>)

**MS**  $m/z$  625[(M-H)<sup>-</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_3^{35}\text{Cl}_3$  624.9498 found 624.9496, [(M-H)<sup>-</sup>] calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_3^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}$  626.9469 found 626.9431

***N,N'*-(1-Phenylethane-1,2-diyl)bis(4-methyl-*N*-tosylbenzenesulfonamide)**

A flask containing TcesNH<sub>2</sub> (24.5 mg, 0.110 mmol, 1.1 eq) in 0.3 mL of benzene was charged with styrene **89** (11.5  $\mu$ L, 0.100 mmol). To this mixture was added PhI(NTs<sub>2</sub>)<sub>2</sub> **702** (128 mg, 0.150 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (2 mL) was then added. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 5 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The corresponding diamination product was obtained (heptane/EtOAc 8/2) as a pale yellow oil (65%, 48.9 mg).

**Features :**

**R<sub>f</sub>** 0.25 (heptane/EtOAc 6/4)

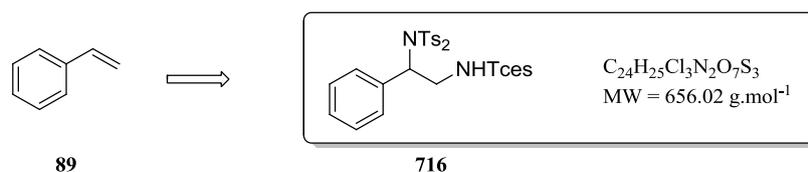
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28-7.20 (m, 7H), 7.41-7.08 (brs, 8H), 6.10 (dd, *J* = 11.3 Hz, *J'* = 3.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 14.3 Hz, *J'* = 11.3 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 14.5 Hz, *J'* = 3.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 12H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 144.8 (C), 136.5 (2C), 131.0 (2CH), 129.4 (8CH), 128.2 (8CH), 128.0 (2CH), 127.7 (CH), 62.1 (CH), 49.8 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (4CH<sub>3</sub>)

**MS** *m/z* 775[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS** *m/z* [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>4</sub>Na 775.1252 found 775.1280

Product described in: Röben, C.; Souto, J.A.; Escudero-Adán, E.C.; Muñiz, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1008-1011.

**2,2,2-Trichloroethyl (2-(4-methyl-*N*-tosylphenylsulfonamido)-2-phenylethyl)sulfamate**

Prepared from styrene **89** (23  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol, 1 eq), and  $\text{PhI}(\text{NTs}_2)_2$  **702** (256 mg, 0.300 mmol, 1.5 eq). The corresponding diamination product was obtained (heptane/EtOAc 9/1) as a white solid (65%, 85.3 mg).

**Features :**

**M.p.** 175-175.5  $^{\circ}\text{C}$  (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.48 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3298, 1370, 1163, 1083, 1007, 813

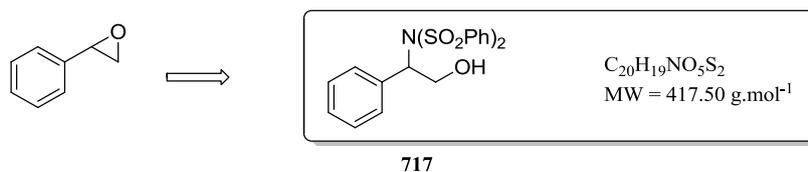
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.65-7.50 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 4H), 7.24-7.11 (m, 4H), 5.78 (dd,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $J' = 7.0 \text{ Hz}$ , 1H), 4.78 (brt,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 1H), 4.51 (d,  $J = 11.0 \text{ Hz}$ , 1H), 4.45 (d,  $J = 11.0 \text{ Hz}$ , 1H), 4.23 (ddd,  $J = 14.1 \text{ Hz}$ ,  $J' = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $J'' = 6.3 \text{ Hz}$ , 1H), 3.81 (td,  $J = 14.1 \text{ Hz}$ ,  $J' = 7.0 \text{ Hz}$ , 1H), 2.41 (s, 6H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 145.1 (2C), 136.9 (C), 133.3 (2C), 129.5 (2CH), 129.4 (4CH), 128.9 (CH), 128.8 (2CH), 128.4 (4CH), 93.2 (CCl<sub>3</sub>), 78.3 (CH<sub>2</sub>), 62.4 (CH), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>)

**MS**  $m/z$  676[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_3^{35}\text{Cl}_3\text{Na}$  676.9787 found 676.9763, [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_3^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{ClNa}$  678.9758 found 678.9721

***N*-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-*N*-(phenylsulfonyl)benzenesulfonamide**



A flask containing  $\text{TcesNH}_2$  (5 mg, 0.02 mmol, 0.2 eq) in 0.3 mL of benzene was charged with  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  (1.5 mg, 4  $\mu\text{mol}$ , 0.02 eq), styrene oxide (11.4  $\mu\text{L}$ , 0.100 mmol, 1 eq). To this mixture was added  $\text{PhI}(\text{N}(\text{SO}_2\text{Ph})_2)_2$  **713** (39.8 mg, 0.05 mmol, 0.5 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. A saturated thiourea solution (2 mL) and DCM (2mL) was then added and the resulting solution was stirred during 30 minutes. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 3 mL) and the organic extracts were gathered. Saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution (3 mL) was then added. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 5 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The isolated material was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 9/1) affording the corresponding oxyaminated product as an off whitre solid (65%, 27.1 mg).

**Features :**

**M.p.** 133.5-134 °C (amorphous)

**R<sub>f</sub>** 0.29 (heptane/EtOAc 6/4)

**I.R.** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3551, 1449, 1364, 1161, 1046, 998, 891

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 7.75 (brs, 4H), 7.56 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 6H), 7.34-7.26 (m, 4H), 5.67 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.43 (dd,  $J = 11.6$  Hz,  $J' = 7.3$  Hz, 1H), 4.22 (dd,  $J = 11.6$  Hz,  $J = 7.3$  Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 140.2 (2C), 134.1 (C), 133.6 (2CH), 129.3 (2CH), 128.6 (3CH), 128.5 (4CH), 128.5 (4CH), 65.5 (CH), 62.6 ( $\text{CH}_2$ )

**MS**  $m/z$  440[(M+Na)<sup>+</sup>]

**HRMS**  $m/z$  [(M+Na)<sup>+</sup>] calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}_2$  440.0602 found 440.0604



## Résumé

---

Cette thèse décrit le développement de nouvelles réactions de difonctionnalisation catalytique d'oléfines impliquant des transferts de nitrene médiés par des complexes de dirhodium(II).

La première partie de ce manuscrit s'articule autour de la réactivité d'alcènes riches en électrons, c'est-à-dire substitués par un hétéroatome. L'application des conditions de transfert de nitrene catalytiques a permis la fonctionnalisation oxydante des positions C2 et C3 de l'indole. En utilisant cette stratégie, il est donc possible d'effectuer formellement des réactions d'oxyamination intermoléculaire et de diamination intramoléculaire. Dans ce dernier cas, le motif indoline formé étant présent dans certains produits naturels, la synthèse totale de la Pestalazine B a pu être initiée. Le champ d'application de ces réactions a été étendu aux énammides en collaboration avec le groupe du Professeur Isabelle Gillaizeau.

La seconde partie de ce travail concerne le développement de la réaction d'oxyamination d'oléfines aromatiques et aliphatiques. Le champ d'application de cette réaction a été étudié en détail tandis que des expériences témoins et des analyses RMN ont permis de proposer un mécanisme original.

Enfin, dans un dernier temps, nous avons démontré que par extension du concept, l'application des transferts de nitrene catalytiques permet de réaliser des réactions de diamination intermoléculaire d'oléfines.

**Mots-clés** : nitrene, rhodium, difonctionnalisation d'alcènes, indole, oxyamination, diamination, iode hypervalent.

## Abstract

---

This manuscript describes the development of new reactions for the difunctionalization of alkenes that involve dirhodium(II)-catalyzed nitrene transfers.

The first part of the studies focuses on the reactivity of electron-rich alkenes, i.e. substituted by a heteroatom. The application of catalytic nitrene transfers has led to the development of oxidative conditions for the difunctionalization of the 2,3- $\pi$ -bond of indolic derivatives. The strategy, thus, has allowed to perform formal reactions of intermolecular oxyamination and intramolecular diamination. The latter gives access to indoline skeleton found in the structure of several natural products such as Pestalazine B, the total synthesis of which has been initiated. The scope of intermolecular oxyamination has then been extended successfully to enamides in collaboration with the group of Professor Isabelle Gillaizeau.

The second part of the experimental work has been aimed at applying the catalytic oxyamination to aromatic and aliphatic alkenes. The scope of the reaction has been extensively studied while test experiments and NMR analysis have allowed to propose an unexpected mechanism based on the Lewis acid character of the metallanitrene.

Finally, the scope of catalytic nitrene transfers has been extended to the intermolecular diamination of alkenes with the development of bis(arenesulfonyl)imide-type reagents.

**Keywords**: nitrene, rhodium, difunctionalization of alkenes, indole, oxyamination, diamination, hypervalent iodine.