



**HAL**  
open science

# Nitroxydes chiraux à squelette imidazolidin-4-one comme catalyseurs d'oxydation énantiosélective d'alcools par O<sub>2</sub>

Marta Carbo Lopez

► **To cite this version:**

Marta Carbo Lopez. Nitroxydes chiraux à squelette imidazolidin-4-one comme catalyseurs d'oxydation énantiosélective d'alcools par O<sub>2</sub>. Chimie organique. Université de Grenoble, 2014. Français. NNT : 2014GRENV069 . tel-01555837

**HAL Id: tel-01555837**

**<https://theses.hal.science/tel-01555837>**

Submitted on 4 Jul 2017

**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.

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **CHIMIE ORGANIQUE**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

**Marta CARBÓ LÓPEZ**

Thèse dirigée par **Véronique BLANDIN** et **Pierre Yves CHAVANT**

préparée au sein du **Département de Chimie Moléculaire**  
dans l'**École Doctorale Chimie et Sciences du Vivant**

## **Nitroxydes chiraux à squelette imidazolidin-4-one comme catalyseurs d'oxydation énantiosélective d'alcools par O<sub>2</sub>**

Thèse soutenue publiquement le **9 décembre 2014**,  
devant le jury composé de :

**Dr Malek NECHAB**

Maître de Conférences à l'Université Aix-Marseille, Rapporteur

**Dr Sébastien VIDAL**

Chargé de Recherches à l'Université Lyon 1, Rapporteur

**Pr Micheline DRAYE**

Professeur à l'Université de Savoie, Examineur

**Pr Jean Claude LEPRETRE**

Professeur à l'Université Joseph Fourier, Président du jury





# Remerciements

*Je voulais d'abord remercier les deux personnes qui m'ont suivie et accompagnée pendant la réalisation de cette thèse. Merci à Véronique Blandin pour son suivi, ses conseils judicieux et sa structuration. Et merci à Pierre Yves Chavant pour sa compagnie au laboratoire, ses conseils techniques et ses taquineries pendant toutes ces années. Votre complémentarité a contribué au bon déroulement de cette thèse pendant laquelle vous avez été toujours présents et disponibles. Merci pour tout cela. C'était un vrai plaisir de travailler avec vous pendant tout ce temps.*

*Je remercie également tous les membres du jury, Malek Nechab, Sébastien Vidal et Micheline Draye d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. C'était un plaisir de pouvoir discuter avec vous sur les résultats obtenus et je vous remercie pour toutes les propositions. J'exprime également ma reconnaissance à Jean Claude Leprêtre pour sa participation au jury en tant que président.*

*Je remercie vivement Guy Royal pour sa disponibilité et ses conseils qui ont rendu possible la réalisation des expériences de voltammétrie cyclique. Merci aussi à Carole Duboc et Florian Molton pour la réalisation des expériences RPE et pour leur aide lors de l'interprétation des résultats.*

*Je remercie aussi toutes les personnes des services d'analyses qui ont permis la réalisation de ce travail et qui ont été toujours disponibles pour donner des conseils. Merci à Beatrice Gennaro et Sylvette Beyne pour les analyses RMN, à Solange Ginier-Gillet et Martine Fayolle pour les analyses élémentaires et à Christian Phillouze pour les structures de rayons X.*

*Ensuite, je remercie tous les membres du Département de Chimie Moléculaire que j'ai pu connaître pendant ces années et en particulier, tous les membres de l'équipe SeRCO.*

*Je remercie à toutes les personnes avec lesquelles j'ai partagé ces années au laboratoire et avec lesquelles j'ai passé des bons moments. Pour commencer, merci à tous les garçons du laboratoire qui ont été une majorité au début de ma thèse : Emilien, Jérôme, Fred, Simon, Rémi, Charlie, Flavien et Jubo. Et aussi à toutes les filles qui peu à peu ont pris le relais : Pauline, Aude, Xiao-Fei, Lorène, Audrey et Evelyn. Chacun de vous m'a apporté des choses différentes. Merci pour votre soutien et pour tous les moments qu'on a passés ensemble. C'était vraiment un plaisir de vous*

*rencontrer tous.*

*Per acabar, m'agradaria donar les gràcies als meus pares i a la meva germana per recolzar-me sempre en le que faig i per estar allà quan els necessito. Je remercie également Nelson pour tout son soutien et encouragements qui ont été essentiels pendant toutes ces années à Grenoble.*

# Résumé

L'objectif de cette thèse était d'évaluer des nitroxydes chiraux à squelette imidazolidin-4-one comme catalyseurs d'oxydation énantiosélective d'alcools par le dioxygène. Pour cela, plusieurs nitroxydes avec différents substituants en position  $\alpha$  ont été synthétisés afin de voir les effets possibles de chacun des groupements. Différents co-catalyseurs décrits dans la bibliographie ont été testés afin de faire ces réactions qui ont lieu à température ambiante et pression atmosphérique. Ces systèmes catalytiques peuvent se différencier selon s'ils utilisent ou pas de métal comme additif.

La stratégie utilisée pour la synthèse des catalyseurs a été développée au laboratoire à partir de travaux sur des nitrones réalisés précédemment. Grâce à cette stratégie et à l'utilisation de différentes nitrones de départ, des analogues différemment substitués en position  $\alpha$  peuvent être synthétisés rapidement en seulement deux étapes. En particulier, l'utilisation d'une nitrone chirale nous permettra l'obtention de catalyseurs énantio-purs qui pourront être utilisés pour les réactions d'oxydation énantiosélectives.

Dans la première partie de notre étude, différents systèmes catalytiques ont été testés avec nos catalyseurs sur un substrat modèle : l'alcool benzylique. Les résultats obtenus nous ont aidé à déterminer : (1) la capacité des nitroxydes de type imidazolidin-4-one à agir en tant que catalyseurs pour les réactions d'oxydation aérobie ; (2) la différence de réactivité selon la substitution en position  $\alpha$  ; (3) les systèmes catalytiques les plus efficaces avec nos catalyseurs ; (4) le type de substrats qui pourront être envisagés lors de l'oxydation énantiosélective.

C'est ainsi la désymétrisation de diols conduisant à la formation d'atropisomères qui a été envisagée. L'oxydation par le dioxygène de trois substrats a ainsi été testée avec plusieurs catalyseurs énantio-purs et un système catalytique à base de cuivre. Les résultats d'énantiosélectivité obtenus ont été variables selon le substrat et le catalyseur utilisés. Des résultats très encourageants ont été obtenus pour l'un des substrats, avec des excès énantiomériques d'environ 60 %.

En parallèle avec les différentes réactions d'oxydation, des études de voltammétrie cyclique et de résonance paramagnétique électronique (RPE) ont aussi été réalisées. La voltammétrie

cyclique nous a servi surtout pour expliquer la différence de réactivité de différents analogues selon leur substitution en position  $\alpha$ . Avec la RPE, nous avons essayé de comprendre un peu plus l'organisation autour du cuivre des différents éléments qui font partie du système catalytique à base de cuivre utilisé pour les oxydations énantiosélectives.

Grâce à tous ces travaux, nous avons démontré que les nitroxydes à squelette imidazolidin-4-one peuvent être utilisés en tant que catalyseurs pour l'oxydation aérobie d'alcools. Nous avons noté l'importance des substituants en position  $\alpha$  qui jouent un rôle important sur la stabilité de l'espèce active, ce qui pourra faire varier l'efficacité de chaque composé. Les nitroxydes contenant le squelette imidazolidin-4-one ont aussi donné des bons résultats dans des réactions d'oxydation énantiosélective de diols benzyliques.

Mots clés : nitroxyde, nitroxyde chiral, oxydation énantiosélective, atropisomère, oxydation aérobie, dioxygène

# Abstract

The aim of this thesis was to evaluate the use of chiral nitroxides containing an imidazolidin-4-one skeleton as enantioselective catalysts for the aerobic oxidation of alcohols. In this view, several nitroxides with different  $\alpha$  substituents have been synthesized to investigate the influence of these groups. Several co-catalysts reported in the literature have been tested for the oxidation reactions that take place at room temperature and atmospheric pressure. These catalytic systems can be classified relatively to the presence or the absence of metal as additive.

The strategy used for the catalyst synthesis has been developed in the laboratory from previous studies about nitrones. Using this strategy and different starting nitrones, several  $\alpha$ -substituted analogues can be rapidly synthesized in only two steps. Particularly, the use of a chiral nitron will permit the obtention of enantiopur catalysts that will be used for the enantioselective oxidations.

In the first part of our study, several catalytic systems have been tested with our catalysts with a reference substrate: benzylic alcohol. According to the results, we have been able to determine: (1) the capacity of imidazolidin-4-one nitroxides to behave as catalysts for the aerobic oxidations; (2) the difference of reactivity depending on the  $\alpha$  substituents; (3) the more effective catalytic systems for our catalysts; (4) the scope of the reaction in order to determine the suitable substrates for enantioselective reactions.

With all these results in hand, diol desymmetrization for the synthesis of atropoisomers has been considered. Dioxygen oxidation of three diols has been tested using different enantiopur catalysts with a copper-based catalytic system. The enantioselectivity obtained proved variable depending on the substrate and the catalyst used. Very encouraging results have been obtained for one of the substrate, with enantiomeric excess of about 60 %.

At the same time as the oxidation reactions, cyclic voltammetry and electron paramagnetic resonance (EPR) studies have been carried out. Cyclic voltammetry has been useful to explain the difference of reactivity of the catalysts according the  $\alpha$  substituents. Using the EPR, we have tried to understand the organisation around copper for the different species from the catalytic system used for the enantioselective oxidations.

By means of this study, we have demonstrated that imidazolidin-4-one nitroxides can be used as catalysts for the aerobic oxidation of alcohols. The  $\alpha$  substituents play an important role in the stability of the active species that can change the efficacy of each compound. Imidazolidin-4-one nitroxides have also given encouraging results in the enantioselective oxidation of benzylic diols.

Keywords: nitroxide, chiral nitroxide, enantioselective oxidation, atropisomerism, aerobic oxidation, dioxygene

# Abréviations

BAIB/PIDA	bis(acetoxy)iodobenzène
bipy	2,2'-bipyridine
CbzCl	Chloroformiate de benzyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	Diméthoxyéthane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
$E_{1/2}$	Potentiel de demi vague
$E_{pa}$ et $E_{pc}$	Potentiel du pic anodique et du pic cathodique
ee	Excès énantiomérique
Eq	Équation
équiv (ou eq)	Équivalent
$i_{pa}$ et $i_{pc}$	Intensité de courant du pic anodique et du pic cathodique
IP	Indice de polydispersité
LDA	Diisopropylamidure de lithium
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
MW	Micro-ondes
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NMI	<i>N</i> -méthylimidazole
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
RPE	Résonance paramagnétique électronique
rpm	Rotation per minute/tour par minute
s	Facteur de sélectivité
ta	Température ambiante
TBN	<i>tert</i> -butyl nitrite
TCCA	Acide trichloroisocyanurique
TEA	Triéthylamine
THF	Tétrahydrofurane
TPP	Triphénylphosphine
UHP	Complexe urée-peroxyde d'hydrogène



# Sommaire

<b>INTRODUCTION GENERALE.....</b>	<b>6</b>
<b>PARTIE 1. OXYDATION AEROBIE D'ALCOOLS CATALYSEE PAR DES NITROXYDES.....</b>	<b>8</b>
<b>1 Contexte bibliographique.....</b>	<b>8</b>
1.1 Généralités sur les nitroxydes stables.....	9
1.1.1 Les premiers nitroxydes.....	9
1.1.2 Nitroxydes stables et nitroxydes réactifs.....	10
1.1.3 Propriétés physico-chimiques des nitroxydes .....	12
1.1.4 Installation du groupement nitroxyde.....	13
1.1.5 Applications des nitroxydes stables.....	15
1.1.5.1 Marqueurs de spin.....	15
1.1.5.2 Agents de contraste .....	16
1.1.5.3 Antioxydants.....	17
1.1.5.4 Matériaux pour cathodes de batterie.....	17
1.1.5.5 Médiateurs pour la synthèse de polymères.....	18
1.2 Utilisation des nitroxydes en synthèse organique.....	19
1.2.1 Piégeage de radicaux carbonés.....	19
1.2.2 Réactions d'oxydation diverses.....	20
1.2.2.1 Avec TEMPO.....	21
1.2.2.2 Avec des sels d'oxoammonium.....	22
1.2.3 Oxydation d'alcools catalysée par des nitroxydes.....	24
1.2.3.1 Oxydation par l'hypochlorite de sodium, NaOCl.....	25
1.2.3.2 Oxydation par l'acide trichloroisocyanurique, TCCA.....	26
1.2.3.3 Oxydation par le (Bisacetoxyiodo)benzène, BAIB ou PIDA.....	27
1.2.3.4 Oxydation par le dioxygène (oxydation aérobie).....	28
1.3 Types de nitroxydes utilisés comme catalyseurs pour les réactions d'oxydation d'alcools par O <sub>2</sub> .....	29
1.3.1 TEMPO et dérivés de la 4-oxo-2,2,6,6-tétraméthylpipéridine.....	29
1.3.2 Nitroxydes peu encombrés.....	31
1.3.2.1 Comparaison d'activité entre nitroxydes.....	32
1.3.2.2 Dérivés AZADO.....	33
1.3.2.3 ABNO et Nor-AZADO.....	35

1.3.3 Nitroxydes de type TOXYL.....	37
1.3.4 N-hydroxyindoles, précurseurs de nitroxydes.....	38
1.3.5 Nitroxydes de type isoindoline.....	38
1.3.6 D'autres nitroxydes.....	39
<b>2 Nitroxydes à squelette imidazolidin-4-one : synthèse et étude électrochimique.....</b>	<b>41</b>
2.1 Stratégie de synthèse dans la bibliographie.....	41
2.2 Notre stratégie de synthèse.....	42
2.3 Résultats pour la synthèse des catalyseurs.....	44
2.3.1 Série <i>iso</i> -propylméthyle.....	46
2.3.2 Série diméthyle.....	50
2.3.3 Série cyclohexyle.....	51
2.3.4 Synthèse de nitroxydes.....	52
2.4 Voltammétrie cyclique.....	54
2.4.1 Généralités.....	54
2.4.2 Résultats obtenus.....	56
2.4.2.1 Effets sur les potentiels d'oxydation.....	58
2.4.2.2 Electrooxydation d'alcools.....	59
2.4.3 Comparaison avec d'autres nitroxydes.....	61
2.4.4 Possibles voies de dégradation.....	63
<b>3 Systèmes catalytiques pour l'oxydation aérobie catalysée par des nitroxydes : analyse de la bibliographie.....</b>	<b>65</b>
3.1.1 Systèmes catalytiques avec métal.....	65
3.1.1.1 Cuivre.....	65
3.1.1.1.1 Historique.....	65
3.1.1.1.2 Conditions Sheldon.....	66
3.1.1.1.3 Conditions Koskinen.....	67
3.1.1.1.4 Conditions Stahl.....	69
3.1.1.1.5 Comparaison des méthodes.....	71
3.1.1.1.6 Laccase.....	73
3.1.1.2 Autres métaux.....	74
3.1.1.2.1 Fer.....	74
3.1.1.2.2 Cobalt et manganèse.....	75
3.1.1.2.3 Vanadium.....	76
3.1.1.2.4 Ruthénium.....	76
3.1.2 Systèmes catalytiques sans métal.....	77

3.1.2.1 Nitroxyde/Br <sub>2</sub> /NaNO <sub>2</sub> .....	78
3.1.2.2 Nitroxyde/NaNO <sub>2</sub> /HCl.....	79
3.1.2.3 Nitroxyde/TBN/HBr.....	79
3.1.2.4 Nitroxyde/NH <sub>2</sub> OH.....	80
3.1.2.5 Nitroxyde/NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub> /HCl.....	81
3.1.2.6 Limitations des systèmes à base de NO <sub>x</sub> .....	82
3.1.2.7 Mécanisme réactionnel.....	83
3.1.2.7.1 Exemples de mécanismes.....	84
3.1.2.7.2 Oxydation de l'alcool par l'oxoammonium.....	85
<b>4 Oxydation aérobie de l'alcool benzylique catalysée par des nitroxydes à squelette imidazolidin-4-one.....</b>	<b>87</b>
4.1 Première étude.....	87
4.1.1 Choix des conditions .....	87
4.1.2 Résultats avec nos catalyseurs.....	90
4.2 Deuxième étude : oxydation à P <sub>atm</sub> et température ambiante.....	93
4.3 Étude des conditions Stahl.....	96
4.3.1 Nitroxyde vs hydroxylamine.....	96
4.3.2 Oxygène vs Air.....	97
4.3.3 Source de cuivre.....	97
4.3.4 Différences entre séries.....	98
4.3.5 Catalyseurs de la série <i>iso</i> -propylméthyle .....	99
4.3.6 Catalyseurs de la série diméthyle.....	101
4.3.7 Effet de la bipyridine.....	101
4.3.8 Utilisation de dihydroxylamines.....	102
4.4 Oxydation d'autres types d'alcools.....	104
4.4.1 Oxydation du 1-phényléthanol .....	104
4.4.2 Oxydation de 1 et 2-octanol .....	106
4.5 Conclusions.....	107
<b>PARTIE 2. OXYDATION AEROBIE ENANTIOSELECTIVE D'ALCOOLS CATALYSEE PAR DES NITROXYDES...108</b>	<b>108</b>
<b>1 Contexte bibliographique.....</b>	<b>108</b>
1.1 Nitroxydes chiraux utilisés dans des oxydations énantiosélectives d'alcools.....	110
1.1.1 Dérivé du (-)-3-pinane.....	110
1.1.2 Nitroxydes de type SPIROXYL.....	111
1.1.3 Nitroxyde à squelette binaphtyle.....	113

1.1.4 Nitroxydes polycycliques de type AZADO/ABNO.....	113
1.1.5 TEMPO lié à un oligomère.....	116
1.2 Conclusions.....	117
<b>2 Synthèse de catalyseurs chiraux à squelette imidazolidin-4-one.....</b>	<b>118</b>
2.1 Série <i>iso</i> -propylméthyle .....	119
2.1.1 Problèmes rencontrés lors de l'étape de méthylation.....	122
2.2 Série diméthyle.....	124
<b>3 Synthèse de substrats.....</b>	<b>126</b>
3.1 Substrats envisagés.....	126
3.1.1 Diol diphényléther.....	129
3.1.2 Diol biphenyle .....	132
3.1.3 Diol phénylnaphtalène.....	134
<b>4 Résultats.....</b>	<b>137</b>
4.1 Conditions TBN/HBr.....	141
4.1.1 Conclusions conditions TBN/HBr.....	144
4.2 Conditions Stahl.....	144
4.2.1 Diol biphenyle <b>43</b> .....	145
4.2.2 Diol phénylnaphtalène <b>44</b> .....	148
4.2.3 Diol diphényléther <b>42</b> .....	149
4.2.3.1 Résultats.....	149
4.2.3.2 Variation des composants.....	152
4.2.3.2.1 Variation des quantités de catalyseur et cuivre.....	152
4.2.3.2.2 Réaction sans NMI.....	154
4.3 Conclusions conditions Stahl.....	155
<b>PARTIE 3. MECANISME REACTIONNEL POUR LES SYSTEMES A BASE DE CUIVRE.....</b>	<b>157</b>
<b>1 Semmelhack.....</b>	<b>157</b>
<b>2 Sheldon.....</b>	<b>159</b>
<b>3 Stahl.....</b>	<b>161</b>
3.1 Études sur l'oxoammonium.....	161
3.2 Proposition de cycle catalytique.....	162
3.2.1 Oxydation complexe de cuivre par O <sub>2</sub> .....	164
3.2.2 Oxydation de l'alcool par Cu(II)/TEMPO.....	164
<b>4 Notre contribution.....</b>	<b>167</b>
4.1 RPE.....	167

4.1.1 Étude de l'interaction de la bipyridine et du NMI sur le Cu <sup>II</sup> .....	169
4.1.2 Étude de l'interaction des nitroxydes sur le Cu <sup>II</sup> .....	170
4.1.3 Étude de l'interaction du substrat sur le Cu <sup>II</sup> .....	171
4.1.4 Étude de l'interaction du nitroxyde <b>14f</b> sur le Cu <sup>II</sup> .....	173
4.2 Voltammétrie cyclique .....	174
<b>5 Discussion.....</b>	<b>176</b>
5.1 Apport des études électrochimiques.....	177
5.2 Apport des études de RPE.....	177
5.3 Comparaison de vitesses de réaction.....	179
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>181</b>
<b>EXPERIMENTAL PART.....</b>	<b>187</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>213</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>219</b>

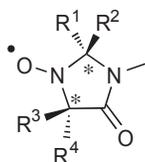


# Introduction générale

Dans la recherche en chimie organique, la méthodologie de synthèse permet de développer et d'améliorer des réactions chimiques qui pourront être utilisées par la suite pour la synthèse de molécules plus complexes. Dans les dernières années, beaucoup de recherches se sont concentrées sur le développement de processus moins polluants et dangereux qui soient en accord avec les principes dits de la « chimie verte ». Ce concept tend à développer des réactions qui minimisent la quantité de déchets produits, qui utilisent ou forment des produits les moins toxiques possible, qui évitent la perte de matière inutile (économie d'atomes) et qui minimisent les besoins énergétiques (pression et température). Dans ce cadre, la réalisation de réactions catalytiques et l'utilisation de l'O<sub>2</sub> comme oxydant permettent de se rapprocher d'un processus plus « vert ».

Une grande partie des molécules que les chimistes organiciens visent à synthétiser sont des composés qui seront utilisés pour des applications pharmaceutiques ou agrochimiques. La plupart de ces molécules sont chirales. Donc le développement de réactions énantiosélectives qui contrôlent la stéréochimie du produit formé est fondamental en chimie organique. La possibilité d'un processus où chacun des deux énantiomères peut être formé à la demande serait idéal.

Grâce à des travaux précédents au laboratoire, nous disposons d'une voie d'accès rapide à une famille d'hydroxylamines, précurseurs de nitroxydes (Figure 1), à squelette imidazolidin-4-one, qui peuvent être chirales. Ce type de nitroxydes n'a jamais été utilisé comme catalyseur pour des oxydations aérobies d'alcools.



**Figure 1: Nitroxyde à squelette imidazolidin-4-one**

L'objectif principal de cette thèse est de déterminer si de tels composés pourraient catalyser l'oxydation d'alcools par le dioxygène et si une catalyse énantiosélective est possible.

La première partie de nos travaux a consisté à tester si cette famille de composés pouvaient

être utilisés pour ce type de réactions et déterminer quels types d'alcools pouvaient être oxydés. Après une présentation du contexte bibliographique, nous verrons la préparation des hydroxylamines et des nitroxydes, ainsi que leur étude par voltammétrie cyclique. Un exposé des différentes conditions proposées dans la bibliographie pour l'oxydation aérobie d'alcools catalysée par des nitroxydes permettra d'expliquer nos choix. Ensuite, nos résultats pour l'oxydation de l'alcool benzylique et d'autres types d'alcools par O<sub>2</sub> seront présentés.

La deuxième partie de nos travaux a consisté à utiliser ces composés pour faire de l'induction asymétrique. Nous présenterons tout d'abord le contexte bibliographique, puis la synthèse des catalyseurs chiraux et des substrats pour l'oxydation énantiosélective. Enfin nous présenterons nos résultats pour l'oxydation aérobie énantiosélective d'alcools catalysée par des hydroxylamines ou nitroxydes chiraux.

La troisième partie de nos travaux a consisté à essayer de comprendre le fonctionnement de la réaction. Plusieurs études mécanistiques ont été réalisées dans la bibliographie récente sur des systèmes proches des nôtres ; nous confronterons les propositions mécanistiques qui en sont issues avec les résultats obtenus pour nos propres nitroxydes en catalyse mais aussi en spectroscopie par résonance paramagnétique électronique et en voltammétrie cyclique.

# Partie 1. Oxydation aérobie d'alcools catalysée par des nitroxydes

## 1 Contexte bibliographique

Les oxydations d'alcools primaires ou secondaires pour former le composé carbonyle correspondant sont des réactions très utilisées au laboratoire pour la synthèse organique. Il existe de nombreuses conditions pour faire ce type de réactions comme par exemple l'utilisation des réactifs de Jones ( $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ), de Swern (DMSO,  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ) ou le periodinane de Dess-Martin (DMP). Même si ces conditions sont utilisées au laboratoire, elles présentent beaucoup d'inconvénients au niveau environnemental et de toxicité qui font que leur utilisation au niveau industriel est rare. Toutes ces méthodes présentent une faible économie d'atomes, un impact environnemental élevé en plus d'être dangereuses (composés toxiques ou explosifs) et de présenter généralement un coût élevé.<sup>1</sup>

C'est pour cela que dans les dernières années l'oxygène a émergé comme un des oxydants les plus désirables et qu'il y a beaucoup de recherches à ce sujet. A la différence des autres oxydants, ces méthodes présentent une bonne économie d'atomes, un impact environnemental faible tout en étant non toxiques et bon marché. Les oxydations aérobie en présence d'un catalyseur permettent la minimisation des déchets avec un processus qui produit seulement de l'eau comme sous-produit (Schéma 1).



**Schéma 1 : Réaction globale pour l'oxydation aérobie d'un alcool**

Pendant cette thèse nous nous sommes intéressés à l'oxydation aérobie d'alcools catalysée par des nitroxydes. Des travaux antérieurs au laboratoire ont permis de développer une stratégie de synthèse qui permet un accès rapide à une famille de nitroxydes avec un squelette imidazolidin-4-one. Ce type de nitroxydes n'a pas encore été utilisé comme catalyseur pour l'oxydation aérobie d'alcools.

Ce premier chapitre du manuscrit est destiné à donner une vision générale des nitroxydes

et de leurs domaines d'application et, pour les réactions d'oxydation d'alcools, des structures des nitroxydes utilisés.

## 1.1 Généralités sur les nitroxydes stables

Les nitroxydes, aussi appelés radicaux nitroxyles, sont des composés constitués d'un motif N–O, *N,N*-disubstitué, avec un électron non-apparié. Cet électron est délocalisé entre l'atome d'oxygène et d'azote ce qui conduit à deux formes limites de résonance possibles (Figure 2). La densité de spin est partagée entre les deux atomes mais elle est légèrement supérieure sur l'oxygène.<sup>2</sup>

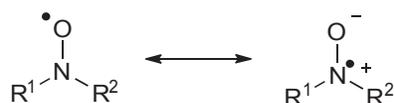


Figure 2 : Formes limites de résonance d'un nitroxyde

### 1.1.1 Les premiers nitroxydes

La synthèse du premier nitroxyde date de 1845 quand le nitroso disulfonate de potassium (**1**, Figure 3) a été synthétisé par Fremy.<sup>3</sup> Une cinquantaine d'années plus tard, le premier nitroxyde organique (**2**) est synthétisé et isolé par Piloty et Schwerin.<sup>4</sup> En 1914, Offenbächer et Wieland ont isolé le premier nitroxyde avec deux substituants aryles (**3**).<sup>5</sup> Jusqu'à ce moment, il était généralement admis que des nitroxydes avec deux substituants aryles étaient instables.

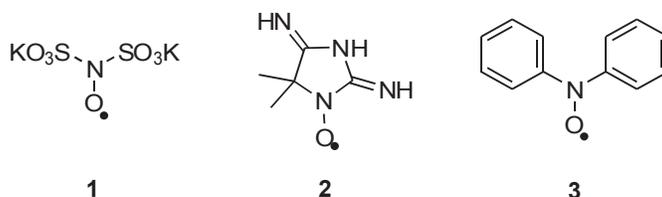
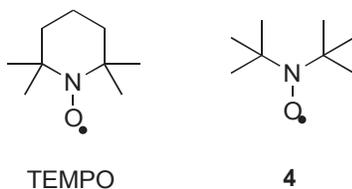


Figure 3 : Structures des premiers nitroxydes synthétisés

En 1959, la synthèse du 2,2,6,6-tétraméthylpipéridinyl-1-oxyl, plus connu sous le nom de TEMPO (Figure 4), est décrite par Lebedev et Kazarnovskii<sup>6</sup> et ouvre la voie à la découverte des composés  $\alpha,\alpha'$ -perméthylés qui seront d'une importance croissante dans le futur. Deux années plus tard, la synthèse du dérivé perméthylé non-cyclique (**4**) est décrite par Hoffmann et Henderson.<sup>6</sup>



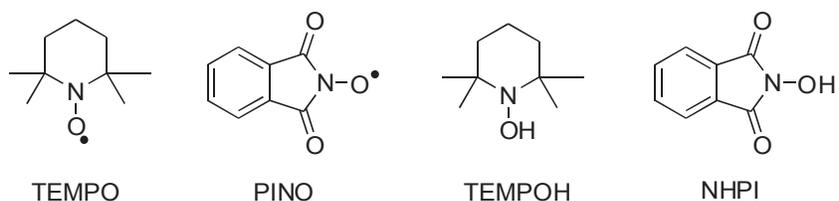
TEMPO                      4  
**Figure 4 : Premiers nitroxydes perméthylés : TEMPO et bis-*tert*-butyl nitroxyde**

Les synthèses des nitroxydes datent d'assez longtemps mais leur utilisation dans l'oxydation d'alcools n'a pas été décrite avant 1965. Cette année là, Golubev et coll. décrivent l'oxydation d'alcools primaires et secondaires par des radicaux.<sup>7</sup>

A partir de ce moment, de nombreuses structures ont été développées. Comme les structures cycliques ont été les plus étudiées et utilisées, les prochaines sections seront centrées sur la description de ce type de nitroxydes.

### 1.1.2 Nitroxydes stables et nitroxydes réactifs

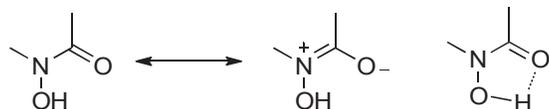
Il est important de remarquer que selon la nature des substituants en  $\alpha$  de l'azote, on peut différencier deux grandes classes de nitroxydes très étudiées<sup>8</sup> : les dialkylnitroxydes (nitroxydes stables tels que TEMPO<sup>9</sup>) et les diacylnitroxydes (nitroxydes réactifs tels que le phthalimide *N*-oxyl,<sup>10</sup> PINO (Figure 5). La nature électronique de ces substituants conduit à une différence de réactivité importante entre les deux familles.



TEMPO                      PINO                      TEMPOH                      NHPI  
**Figure 5 : TEMPO (nitroxyde stable) et PINO (nitroxyde réactif), et les hydroxylamines correspondantes**

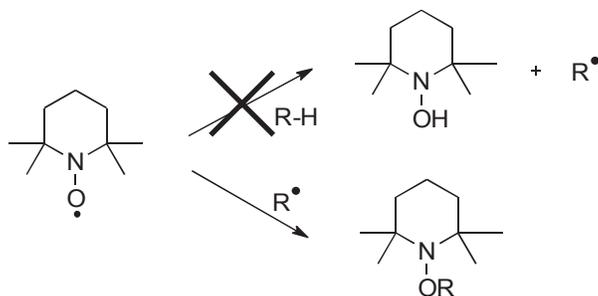
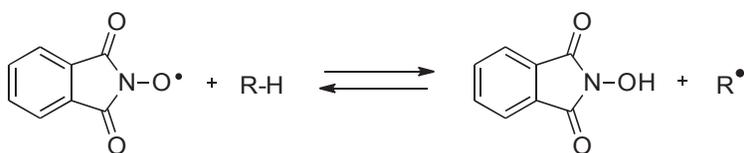
Ces deux classes de nitroxydes présentent en effet des énergies de dissociation de la liaison O–H des hydroxylamines correspondantes différentes. Pour le TEMPO cette énergie est de 292 kJ/mol<sup>11</sup> pendant que pour le PINO elle est de 369 kJ/mol.<sup>4</sup> L'énergie plus élevée dans le cas du radical PINO implique que le nitroxyde est plus réactif, ce qu'on peut comprendre en regardant l'effet des groupements acyles sur le nitroxyde et l'hydroxylamine correspondante. Pour ce qui concerne le nitroxyde, la présence de groupements électroattracteurs crée un effet déstabilisant

sur la deuxième forme limite de résonance (Figure 2) ce qui réduit son importance et donc la stabilité du nitroxyde. Pour ce qui concerne l'hydroxylamine, la présence d'un groupe carbonyle fait augmenter sa stabilité grâce à une nouvelle forme limite de résonance en plus de la création d'un pont hydrogène stabilisant (Figure 6).<sup>10</sup>



**Figure 6 : Effet mésomère stabilisant et formation d'un pont hydrogène**

Pour les raisons précédentes, les deux types de nitroxydes présentent donc des réactivités différentes (Schéma 2). Les diacylnitroxydes sont des catalyseurs adaptés pour faire des réactions d'abstraction d'hydrogène grâce à une énergie de dissociation de la liaison O–H proche de celle des liaisons C–H de beaucoup de composés organiques : la réaction est alors favorisée.



**Schéma 2 : Différence de réactivité des nitroxydes**

L'énergie de dissociation plus faible des dialkylnitroxydes défavorise ce type de réactions qui seraient endothermiques. En plus, ils pourraient agir comme inhibiteurs de l'autoxydation (réaction d'oxydation des composés organiques ou inorganiques induite par l'oxygène impliquant des intermédiaires peroxy radicalaires) en réagissant directement avec les radicaux formés grâce à leur caractère de piège à radicaux. C'est pour cela que les dialkylnitroxydes sont plutôt utilisés dans des réaction d'oxydation où une espèce différente est formée avec un pouvoir oxydant plus élevé.

Cette thèse se concentre sur l'étude de radicaux stables. A partir de maintenant, nous ferons seulement référence aux aspects concernant ce type de radicaux et le terme nitroxyde sera

utilisé pour parler des nitroxydes stables.

Un des points fondamentaux qui détermine la stabilité de ces nitroxydes est l'absence d'atomes d'hydrogène disponibles en position  $\alpha$  du nitroxyde.<sup>8</sup> Si un ou plusieurs atomes d'hydrogène se trouvent en cette position, le radical subit une réaction de dismutation<sup>12</sup>. Dans cette réaction de dismutation deux nitroxydes réagissent ensemble (Schéma 3) pour former l'hydroxylamine et la nitrone correspondantes.

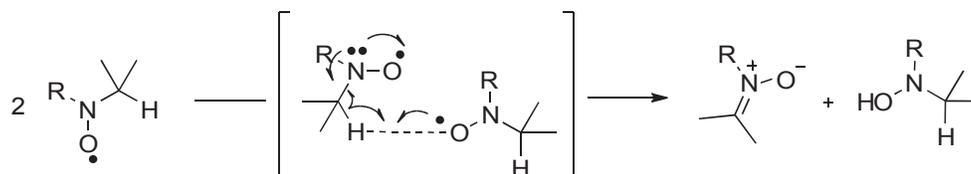


Schéma 3 : Réaction de dismutation d'un nitroxyde avec un hydrogène en  $\alpha$

C'est pour cette raison que la plupart de nitroxydes dans la bibliographie ne présentent pas d'hydrogène en cette position. En revanche, il existe quelques types de nitroxydes stables qui présentent des atomes d'hydrogène en  $\alpha$ . Ces H ne sont pas disponibles pour être arrachés et la réaction de dismutation ne peut pas avoir lieu.

Comme exceptions donc on trouve des nitroxydes polycycliques (Figure 7, 3 premières molécules) où l'arrachement de l'hydrogène en  $\alpha$  ne peut pas avoir lieu parce que la formation de la nitrone correspondante violerait la loi de Bredt. Un autre exemple est le nitroxyde présentant deux substituants phényle sur la position  $\alpha$  (Figure 7, dernière molécule). La rotation de la liaison C–N est gênée par l'encombrement stérique des groupements aryles et fait que la liaison C–H en  $\alpha$  reste sur le plan nodal du système  $\pi$  de la liaison N–O, en empêchant la dismutation.<sup>13</sup>

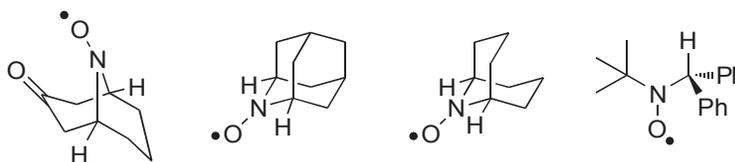


Figure 7 : Nitroxydes stables avec des atomes d'hydrogène en  $\alpha$

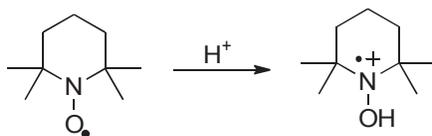
### 1.1.3 Propriétés physico-chimiques des nitroxydes

Les nitroxydes sont des composés paramagnétiques qui peuvent être analysés par Résonance Paramagnétique Électronique (RPE). Cette technique apporte des informations

concernant la densité électronique sur l'atome d'azote grâce aux valeurs de la constante de couplage,  $\alpha^N$ , du spin de l'électron avec cet atome.<sup>14</sup>

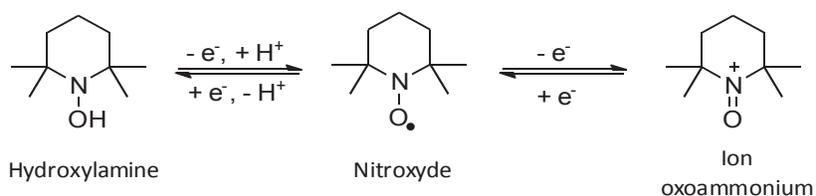
Beaucoup de nitroxydes peuvent être stockés à l'état solide pendant quelques années. Des analyses par diffraction des rayons X des nitroxydes ont montré que la liaison N-O présente des longueurs autour de 1,25 à 1,30 Å.<sup>15</sup> En sachant qu'une liaison simple N-O présente une longueur d'environ 1,44 Å et une double, 1,20 Å, ceci démontre son caractère de double liaison. On peut donc considérer la liaison N–O comme une liaison à 3 électrons avec un ordre de liaison de 1,5.<sup>16</sup>

Les nitroxydes ont un faible caractère de bases de Brønsted et l'atome d'oxygène n'est protoné (Schéma 4) que sous des conditions très acides. Le  $pK_a$  du TEMPO protoné est de -5,8.<sup>17</sup> En revanche, leur caractère de base de Lewis est plus important et ils sont capables de se coordonner à des ions métalliques.<sup>18–20</sup>



**Schéma 4 : Protonation TEMPO**

Les nitroxydes sont des composés qui peuvent subir des réactions d'oxydation et de réduction. L'oxydation à un électron conduit à l'ion oxoammonium correspondant (Schéma 5). Ces composés sont souvent utilisés en tant qu'oxydants. Le nitroxyde peut aussi être réduit pour conduire à l'hydroxylamine après la protonation de l'intermédiaire correspondant.



**Schéma 5 : Caractère redox de TEMPO**

Un nitroxyde et ses formes oxydée ou réduite constituent un système redox qui peut être étudié par électrochimie. Différentes techniques d'électrochimie nous apportent des informations sur ce système et permettent de déterminer la réversibilité de chaque réaction, la stabilité et le pouvoir oxydant des espèces.

Il existe des réactions de dismutation et antidismutation, qui dépendent du pH, entre les trois espèces redox précédentes.<sup>8</sup> Si un nitroxyde se trouve en milieu fortement acide, il subit une réaction de dismutation (Schéma 6) pour former une molécule d'hydroxylamine et un ion

oxoammonium. En revanche, si le pH est supérieur à 3, c'est la réaction inverse qui a lieu et l'hydroxylamine et l'oxoammonium correspondant réagissent ensemble pour former du nitroxyde.

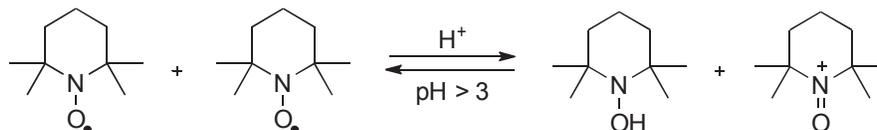


Schéma 6 : Comportement du TEMPO selon le pH

#### 1.1.4 Installation du groupement nitroxyde

La fonction nitroxyde peut être installée dans une molécule de plusieurs façons différentes.<sup>2</sup> Dans l'ensemble, deux grandes voies peuvent être différenciées selon si le squelette de la molécule est déjà formé ou pas lors de la dernière étape.

La première voie (Schéma 7) s'utilise quand le squelette de la molécule a déjà été formé auparavant et une simple oxydation de la fonction amine (méthode **A**) ou hydroxylamine (méthode **B**) permet d'obtenir le nitroxyde correspondant. L'oxydation de l'amine est généralement réalisée avec du peroxyde d'hydrogène stœchiométrique en présence de catalyseurs à base de tungstates, molybdates ou vanadates.<sup>21</sup> Les peroxydes organiques comme l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque, peuvent aussi être utilisés. Pour l'oxydation de l'hydroxylamine, des oxydants plus doux suffisent comme le peroxyde de nickel,<sup>22</sup> le ferricyanure de potassium,<sup>22</sup> le dioxyde de plomb,<sup>23</sup> l'oxyde d'argent,<sup>24</sup> le dioxyde de manganèse,<sup>25</sup> le periodate de sodium<sup>26</sup> ou même l'oxygène en présence de quantités catalytiques de sels de cuivre.<sup>27</sup> En réalité, l'oxydation d'une hydroxylamine en nitroxyde est si facile qu'il est souvent équivalent d'employer l'un ou l'autre comme source de catalyseur d'oxydation, comme on le verra par la suite. L'oxydation de l'amine (méthode **A**) reste la méthode d'obtention de nitroxydes la plus employée de toutes tandis que l'oxydation de l'hydroxylamine (méthode **B**) est la deuxième.

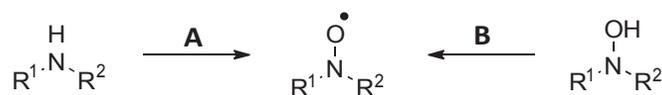


Schéma 7 : Formation du groupement nitroxyde

La deuxième voie d'obtention des nitroxydes (Schéma 8) est moins courante et elle utilise les nitrones, composés pour lesquels la liaison N–O est déjà formée. La formation d'une liaison C–C à partir de la nitrone permet à la fois dans cette étape de construire l'un des deux centres en  $\alpha$  de l'azote et de former le groupement nitroxyde. Cette transformation peut avoir lieu par une séquence addition nucléophile/oxydation<sup>27</sup> (méthode **C**) ou par piégeage d'un radical par la nitrone

(méthode D).

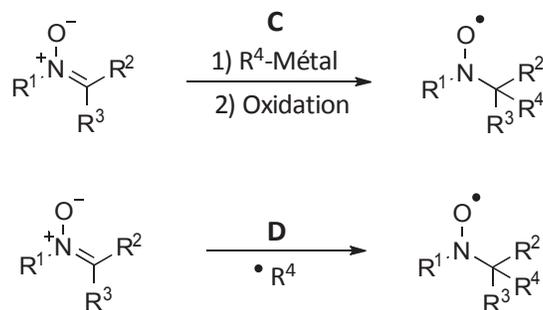


Schéma 8 : Construction du centre en  $\alpha$  et formation du groupement nitroxyde

### 1.1.5 Applications des nitroxydes stables

Les propriétés des nitroxydes permettent leur utilisation dans des champs d'application très variés surtout dans le domaine de la chimie et de la biologie. Les caractères paramagnétique et redox des ce types de molécules sont souvent les propriétés les plus utilisées dans la plupart des applications.

#### 1.1.5.1 Marqueurs de spin

Le marquage de spin est une technique utilisée en biologie qui consiste en incorporer un radical stable dans un milieu macromoléculaire afin d'étudier l'ensemble du système par RPE.<sup>28</sup> L'étude des systèmes biologiques avec cette technique présente des avantages comme la haute sensibilité du signal avec l'environnement, la rapidité de la mesure qui permet des études dynamiques plus rapides et l'absence d'interférences avec d'autres signaux du milieu.<sup>29</sup>

La modification du signal de RPE du nitroxyde donne des informations précises sur son environnement. De cette façon, les distances internes des biomolécules, la dynamique des protéines ou la structure de membranes et de biopolymères peuvent être par exemple étudiées.

L'incorporation du radical dans le milieu à étudier peut se faire de deux façons différentes. La première est de le modifier préalablement en ajoutant des groupes compatibles avec le futur environnement et des fonctionnalités qui permettront de le lier chimiquement à la cible à étudier. La deuxième est d'ajouter des groupements dans la cible qui permettront a posteriori de créer le nitroxyde à l'endroit voulu (méthode utilisée par exemple dans l'ADN).

### 1.1.5.2 Agents de contraste

Les nitroxydes peuvent s'utiliser comme agents de contraste<sup>30</sup> en imagerie en utilisant une technique qui s'appelle Imagerie par Résonance Paramagnétique Électronique. Cette technique utilise aussi le caractère paramagnétique des nitroxydes pour les détecter mais avec la particularité de connaître leur distribution spatiale dans l'objet d'étude à l'aide de l'imagerie.

Cette technique est dans la plupart des cas utilisée *in vivo* et permet d'obtenir des informations morphologiques et physiologiques. En général, les nitroxydes sont utilisés pour différencier différents types de tissus ou des régions différentes dans le même tissu qui présentent une activité métabolique spécifique différente. La répartition inégale de l'agent de contraste permettra de différencier ces deux zones.

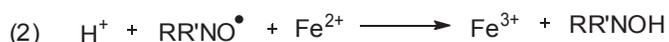
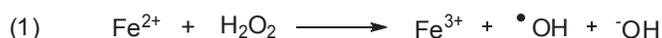
Un exemple précis d'application est celui décrit par Kuppusami et coll.<sup>31</sup> Les nitroxydes sont utilisés comme agents de contraste pour la détection des tissus tumoraux des souris en utilisant de la RPE *in vivo*. Dans des milieux biologiques, les nitroxydes se réduisent et la vitesse de cette réaction augmente avec l'hypoxie (absence d'oxygène) du milieu. Les tissus sains et les tissus tumoraux se différencient par leur caractère hypoxique, plus important pour les derniers. Les tissus cancéreux réduisent donc plus rapidement les nitroxydes. Grâce à l'imagerie, cet étude différencie les zones affectées par des tumeurs mais donne aussi des informations sur des hétérogénéités situées dans le même tissu tumoral.

Une application encore plus puissante des radicaux stables, en particulier nitroxydes, en imagerie est l'utilisation du transfert de polarisation entre l'électron non apparié et les noyaux  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  spatialement proches, découvert par Overhauser. Si une quantité faible de radicaux stables est introduite dans un échantillon, et celui-ci est soumis dans un champ magnétique à une irradiation à une fréquence proche de celle de la transition RPE, le fort transfert de polarisation va faire considérablement augmenter le signal RMN des atomes voisins. C'est ce signal RMN qui va être exploité. Ce phénomène est utilisé d'une part pour augmenter la sensibilité d'études RMN, en particulier en biologie. D'autre part, en imagerie 3D, *in vivo*, les variations dans l'espace de l'intensité de cet effet Overhauser, reflètent avec une très bonne résolution la répartition et la disparition des nitroxydes.<sup>32,33</sup>

### 1.1.5.3 Antioxydants

Plusieurs études démontrent que les nitroxydes peuvent agir comme antioxydants.<sup>34</sup> Les antioxydants sont des molécules qui diminuent les niveaux d'oxydants, en réduisant par conséquent les dégâts oxydatifs.

La capacité antioxydante des nitroxydes est due à leur facilité à réagir avec des radicaux impliqués dans des réactions en chaîne qui provoquent l'oxydation cellulaire. Ils agissent à différents stades du métabolisme comme inhibiteurs de réactions d'initiation ou de propagation radicalaires. Par exemple, ils catalysent la dismutation de l'ion superoxyde et peuvent donc être employés comme mimes de la superoxyde dismutase (enzyme qui catalyse la dismutation du radical  $O_2^{\cdot-}$  en  $H_2O_2$  et  $O_2$ ). Ils inhibent (en oxydant le Fer) des réactions de Fenton (Schéma 9, équation 1) qui sont des réactions qui forment des radicaux  $OH^{\cdot}$ .



**Schéma 9 : (1) Réaction de Fenton. (2) Oxydation du  $Fe^{2+}$  par le nitroxyde**

Les nitroxydes réagissent aussi efficacement avec des radicaux formés lors de l'exposition à des radiations ionisantes qui pourraient créer des dégâts sérieux si des molécules importantes (comme l'ADN) étaient touchées. Dans les êtres vivants, les radiations ionisantes créent principalement des radicaux  $OH^{\cdot}$  qui proviennent de l'homolyse de l'eau (constituant principal du corps). Ces radicaux sont les responsables de l'initiation de réactions radicalaires en chaîne avec des structures plus importantes. Les nitroxydes permettent la diminution de la concentration de ces radicaux, ce qui inhibe les réactions en chaîne.

### 1.1.5.4 Matériaux pour cathodes de batterie

Les nitroxydes ont aussi des applications dans le domaine des matériaux. Un exemple d'application est la fabrication de batteries rechargeables<sup>35</sup> qui utilise le caractère redox des nitroxydes.

Le couple nitroxyde-oxoammonium est un couple redox intéressant dans ce domaine parce qu'il présente une vague réversible avec des vitesses de transfert électronique rapides<sup>36</sup> par rapport à d'autres couples organiques redox. Cette capacité permet que la procédure de charge et décharge de la batterie soit performante. C'est pour cela que des motifs nitroxydes sont insérés

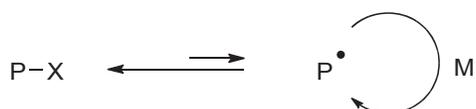
dans des polymères qui seront ensuite utilisés comme cathodes dans les batteries. L'anode qui complète la batterie est formée généralement en lithium.

Dans le processus de charge de la batterie, le nitroxyde se transforme en oxoammonium pendant que dans le processus de décharge c'est la réaction inverse qui a lieu.

#### 1.1.5.5 Médiateurs pour la synthèse de polymères

Les nitroxydes peuvent s'utiliser comme médiateurs<sup>37</sup> pour la synthèse de polymères avec des poids moléculaires ajustés et des polydispersions limitées. Contrôler ces aspects est fondamental pour la plupart des applications des polymères.

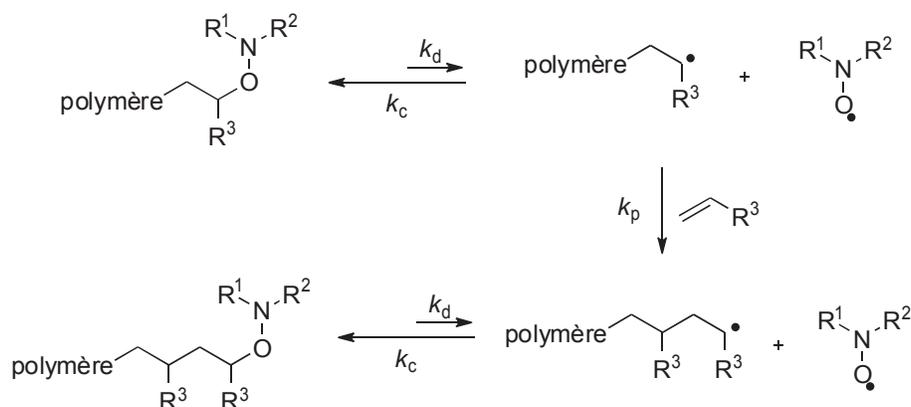
La réussite de l'utilisation des nitroxydes pour des réactions de polymérisation découle de la formation réversible d'une alcoxyamine. Dans le processus de polymérisation, il y a un équilibre entre la forme dormante (P-X) et l'état activé (P) (Schéma 10).



**Schéma 10 : Formes dormante (P-X) et active (P) en équilibre**

L'extension de la chaîne par un monomère (M) peut seulement avoir lieu à travers la forme active. Comme l'équilibre entre les formes dormante et active est déplacé vers la forme dormante, la concentration en radicaux pendant toute la réaction est faible.<sup>2</sup> De cette façon, des réactions secondaires comme la dimérisation ou la dismutation de deux chaînes en croissance sont minimisées, ce qui crée un fort contrôle de la polymérisation.<sup>37</sup>

Pour ce qui concerne le mécanisme de la réaction (Schéma 11),<sup>37</sup> la liaison C-O de l'alkoxyamine est cassée pour régénérer la forme active du polymère et le nitroxyde. La forme active réagit donc avec un monomère pour créer un nouveau radical qui, vu les faibles quantités de radicaux, réagira dans la plupart de cas avec le nitroxyde pour donner la forme dormante du polymère mais rallongée d'un cran.



**Schéma 11 : Mécanisme proposé pour la polymérisation contrôlée par des nitroxydes**

Le rapport entre les constantes déterminera l'efficacité de la polymérisation. La structure du nitroxyde a un effet important sur ces valeurs et donc sera déterminante pour la réussite de la réaction. La taille de cycle du nitroxyde, le type de substituants, d'éventuels ponts hydrogène et des effets de polarité sont déterminants pour l'efficacité de la réaction.

Afin d'initier ces réactions, l'alkoxyamine (squelette hydroxyde-monomère à polymériser) est le plus souvent utilisée à la fois comme initiateur et régulateur de la réaction radicalaire. Ce fait améliore les résultats de polymérisation en rendant la réaction plus rapide et avec un contrôle plus précis de la taille et la polydispersion du polymère.

## 1.2 Utilisation des nitroxydes en synthèse organique

Les nitroxydes sont aussi utilisés pour faire plusieurs types de réactions chimiques qui pourront être appliquées à la synthèse de produits divers. Les deux types principaux de réactions<sup>2</sup> où ces molécules sont utilisées sont des réactions radicalaires et des réactions d'oxydation.

### 1.2.1 Piégeage de radicaux carbonés

Les nitroxydes peuvent agir dans des réactions de piégeage de radicaux carbonés. Ce type de réactions peuvent être utilisées pour la synthèse d'alkoxyamines, composés qui sont utilisés comme promoteurs pour la polymérisation. Les alkoxyamines peuvent être formées en utilisant différents promoteurs radicalaires (Schéma 12). Quelques exemples de promoteurs sont les dérivés de styrène<sup>38</sup> (A), les bromures activés<sup>39</sup> (B) ou les alkylcatecholboranes<sup>40</sup> (C).

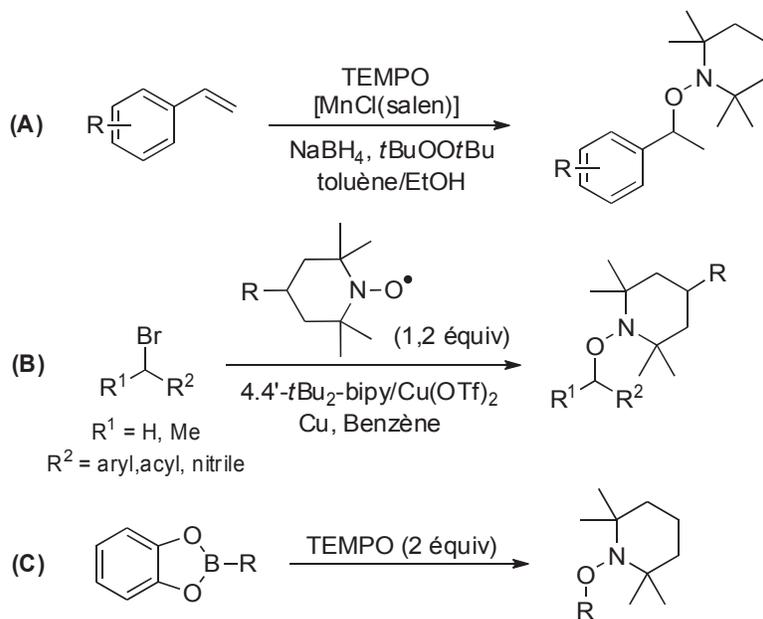


Schéma 12 : Synthèse d'alcoxyamines

Cette réaction de piégeage de radicaux peut aussi être utilisée combinée à des réactions radicalaires de formation de liaisons C–C où le nitroxyde agit comme accepteur final du radical. Pour que ces réactions soient efficaces, il faut que les réactions en cascade radicalaires soient plus rapides que le piégeage par le nitroxyde. C'est le cas par exemple de la formation radicalaire de cycle à 5, qui est une réaction rapide. Un exemple de ce type de réactions se trouve dans le Schéma 13.<sup>41</sup> La réduction de la liaison N–O conduit ensuite à l'alcool correspondant.

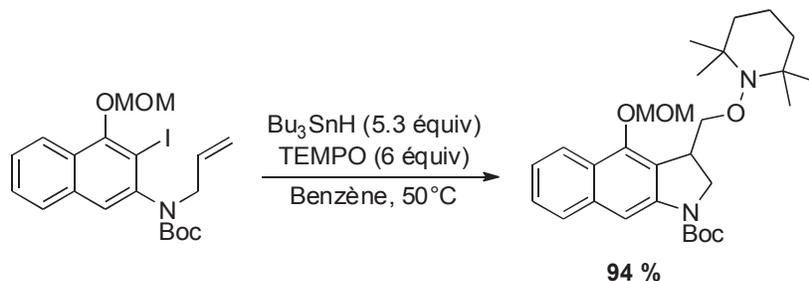


Schéma 13 : Réaction radicalaire suivie de piégeage par le TEMPO

### 1.2.2 Réactions d'oxydation diverses

Pour ce qui concerne les réactions d'oxydation, plusieurs substrats peuvent être oxydés. En fonction du substrat et des conditions réactionnelles, le nitroxyde ou plus souvent l'oxoammonium (au pouvoir oxydant plus élevé) seront utilisés. La réaction de ce type la plus utilisée est l'oxydation

d'alcools et elle sera traité plus en détail dans la section suivante. D'abord, nous mentionnerions d'autres réactions qui peuvent être réalisées avec ces composés.

### 1.2.2.1 Avec TEMPO

Même si le TEMPO n'est pas un bon abstracteur d'hydrogène, on trouve quelques réactions où il peut agir à cet effet en conduisant à l'alkoxyamine correspondante. Ce type de réactions ont besoin d'un très large excès de substrat et souvent de hautes températures pour pouvoir avoir lieu. Un exemple est la réaction du cyclohexène avec du TEMPO (Schéma 14) où l'alcène est utilisé comme le solvant de la réaction.<sup>42</sup>

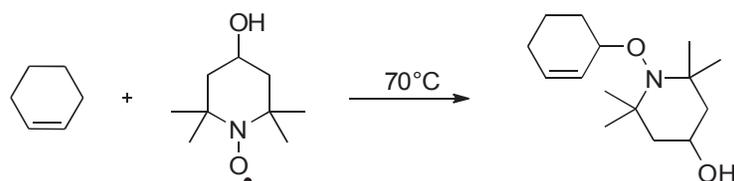


Schéma 14 : Réaction d'abstraction d'hydrogène

Un autre exemple où le TEMPO agit comme abstracteur d'hydrogène est pour la formation de benzoxazoles substitués en position 2 à partir de l'aminophénol et l'aldéhyde correspondant (Schéma 15).<sup>43</sup>

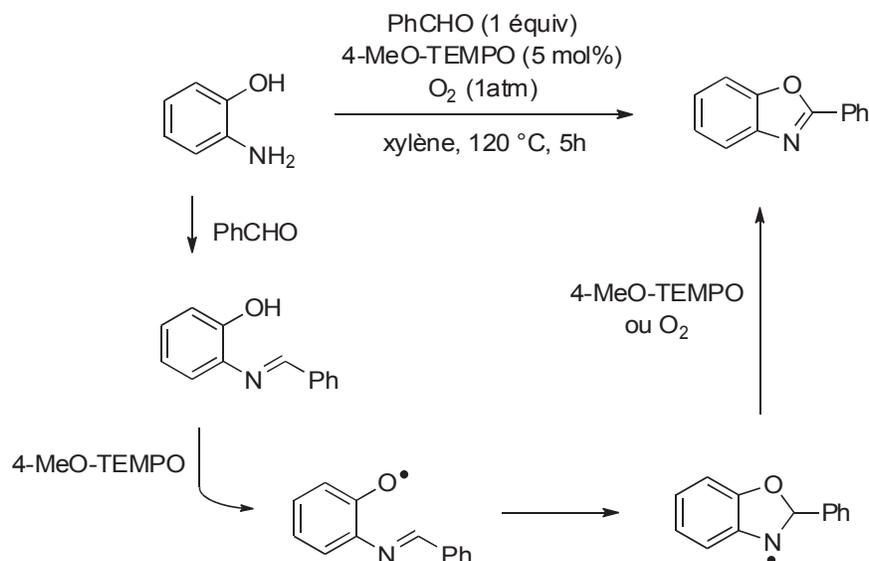
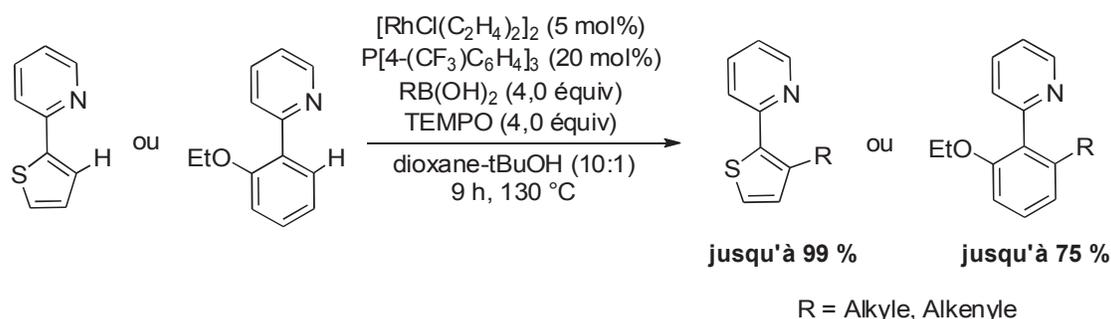


Schéma 15 : Formation de benzoxazoles

Les auteurs ont proposé un mécanisme réactionnel où le 4-MeO-TEMPO agit comme abstracteur d'hydrogène sur le phénol. Après la formation de ce radical, une cyclisation et l'oxydation du radical aminyle par le 4-MeO-TEMPO ou par l'oxygène permettent la formation du benzoxazole correspondant. Dans le milieu réactionnel, le 4-MeO-TEMPOH formé après

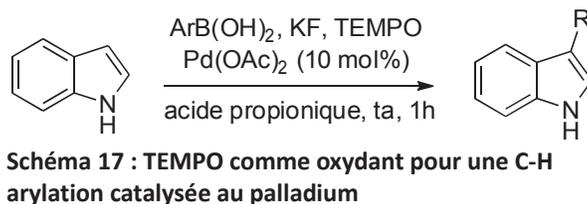
abstraction d'hydrogène est oxydé en nitroxyde grâce à l'oxygène ce qui permet de faire tourner le cycle catalytique. Dans cette étude, le même type de réaction a été utilisé pour la formation de benzothiazoles et benzimidazoles.

Enfin, le TEMPO est utilisé en tant qu'oxydant pour des réactions de C–H arylation catalysées au palladium ou au rhodium. Dans ce cas, le TEMPO est généralement utilisé en excès en tant qu'oxydant doux. Il existe par exemple des réactions de couplage catalysées au rhodium entre différents arènes ou hétéroarènes avec des acides boroniques (Schéma 16) qui présentent des bons rendements.<sup>44</sup> Dans ce cas, la réaction peut être aussi effectuée avec des quantités catalytiques de TEMPO avec de l'O<sub>2</sub> comme oxydant, même si les rendements sont moins bons.



**Schéma 16 : TEMPO comme oxydant pour une C–H arylation catalysée au rhodium**

Comme exemple de C–H arylation catalysée au palladium, il existe la réaction des indoles avec des acides arylboroniques (Schéma 17).<sup>45</sup>



### 1.2.2.2 Avec des sels d'oxoammonium

Les sels d'oxoammonium sont des composés un peu plus utilisés pour faire différents types de réactions d'oxydation. La préparation de ces sels peut se faire des différentes manières mais la plus utilisée consiste à traiter le nitroxyde avec un acide HX (Schéma 18) pour provoquer sa dismutation et obtenir l'oxoammonium et l'hydroxylamine protonée.

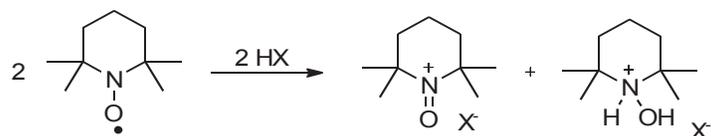


Schéma 18 : Formation du sel d'oxoammonium par dismutation

En fonction du contre-ion, les sels formés seront plus ou moins stables<sup>2,46</sup> et pourront ou pas être isolés avant d'être utilisés comme oxydants stœchiométriques. L'acide le plus utilisé pour faire ce type de réactions est le  $\text{HBF}_4$  qui forme des sels d'oxoammonium souvent stables. D'autres contre-ions couramment utilisés sont les chlorures, les bromures, les tribromures et les perchlorates.

En dehors de l'oxydation d'alcools qui fera objet d'un paragraphe particulier, les sels d'oxoammonium peuvent être utilisés, par exemple, dans des réactions d'oxydation d'énolates et d'oléfines riches en électrons. Le Schéma 19 montre des exemples de ces réactions. Ainsi, les énolates de sodium et lithium dérivés de  $\beta$ -cétoesters ou de malonates (**A**) peuvent être oxydés en l'alkoxyamine correspondante.<sup>47</sup> Des oléfines trisubstituées (**B**) peuvent aussi subir ce type de réactions.<sup>48</sup>

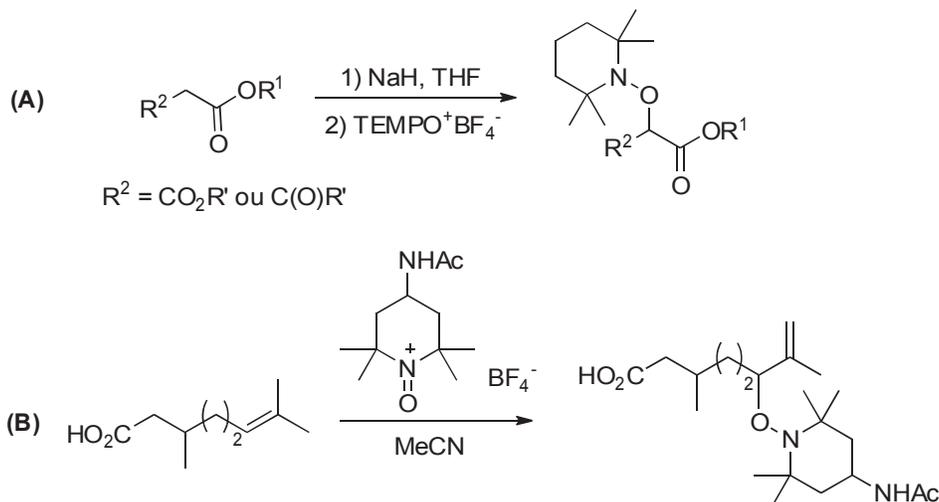


Schéma 19 : Oxydation d'énolates et d'oléfines

Ces sels d'oxoammonium peuvent aussi être utilisés dans des réactions de formation de liaisons C–C, par exemple, des réactions d'homocouplage entre phénols<sup>49</sup> (**A**) (Schéma 20).

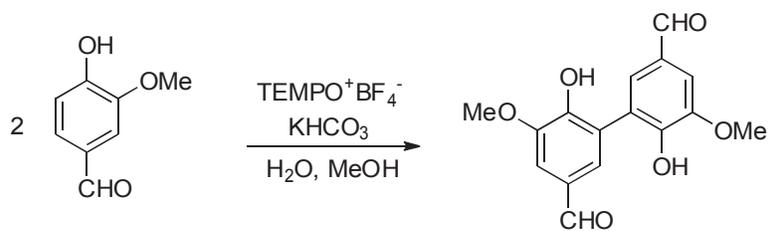


Schéma 20 : Exemple de réaction d'homocouplage C–C

### 1.2.3 Oxydation d'alcools catalysée par des nitroxydes

Tout au début, l'oxydation d'alcools se faisait en utilisant des quantités stœchiométriques de sels d'oxoammonium. La première réaction avec ces sels est décrite par Golubev<sup>7</sup> en 1965. Des alcools primaires et secondaires sont transformés en composés carbonylés correspondants en utilisant des quantités stœchiométriques d'oxoammonium.

La préparation des sels d'oxoammonium peut aussi se faire *in situ* dans le milieu réactionnel par oxydation électrochimique ou par l'utilisation d'autres oxydants. L'utilisation de ces oxydants dans le milieu réactionnel a permis l'évolution de cette réaction jusqu'à la rendre catalytique en nitroxyde (Schéma 21).

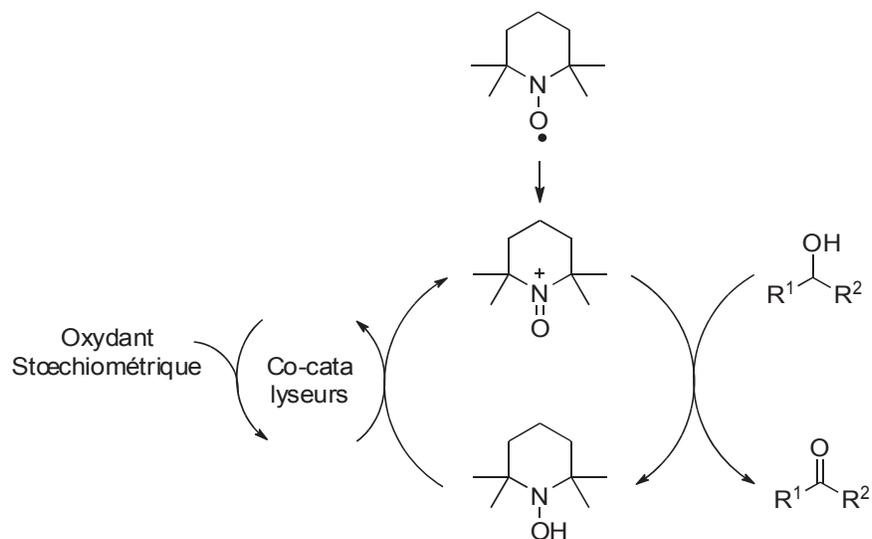


Schéma 21 : Fonctionnement du système catalytique

Dans ces systèmes, le nitroxyde est introduit dans le milieu et il est transformé en espèce active qui effectue l'oxydation du substrat. La régénération de l'espèce active se fait grâce à l'oxydant secondaire (utilisé en quantités stœchiométriques), à l'aide éventuellement de co-catalyseurs, ce qui permet de faire tourner le cycle catalytique.

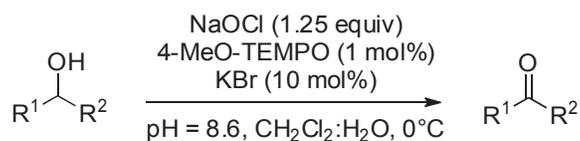
Il existe un grand nombre de conditions différentes qui permettent l'oxydation d'alcools en composés carbonylés en utilisant les nitroxydes. Chaque système est particulier et selon l'oxydant secondaire ou les co-catalyseurs utilisés, l'espèce active du cycle n'est pas la même pour tous les cas. Ce point sera discuté plus en détail dans une section spécifique (Partie 3. Mécanisme réactionnel pour les systèmes à base de cuivre).

En fonction des conditions réactionnelles, la sélectivité vers l'oxydation d'alcools primaires ou secondaires peut varier. De façon assez générale, les alcools primaires sont oxydés plus rapidement que les secondaires,<sup>50</sup> et la réaction arrive à être chimiosélective dans la plupart des cas. La majorité des systèmes ne présentent pas de problèmes de suroxydation des alcools primaires vers les acides carboxyliques.

De nombreux oxydants sont capables d'oxyder des alcools en présence de quantités catalytiques de nitroxydes, TEMPO étant le nitroxyde le plus souvent testé. Il existe des oxydants comme l'acide *meta*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA),<sup>51</sup> le *N*-chlorosuccinimide (NCS),<sup>52</sup> l'oxone,<sup>53</sup> le diisopropyl azodicarboxylate (DIAD),<sup>54</sup> le diiode,<sup>55</sup> le perchlorate de sodium (NaIO<sub>4</sub>),<sup>56</sup> et le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).<sup>57</sup> Néanmoins ils sont peu utilisés. Les principaux oxydants sont détaillés ci-après.

#### 1.2.3.1 Oxydation par l'hypochlorite de sodium, NaOCl

En 1987, Anelli et coll. ont décrit un système très efficace pour l'oxydation d'alcools qui utilise de l'eau de Javel comme oxydant secondaire et des nitroxydes en quantités catalytiques.<sup>58</sup> Dans ces travaux, le catalyseur utilisé était le 4-MeO-TEMPO (1 mol%) en présence de KBr (10 mol%), qui agit comme co-catalyseur, dans un mélange dichlorométhane/eau à pH 8,6 (solution tampon NaHCO<sub>3</sub>) à 0 °C (Schéma 22).



**Schéma 22 : Conditions d'oxydation d'Anelli**

Ces conditions sont très efficaces et elles permettent d'oxyder une grande variété d'alcools (rendements >95 %) avec des temps de réaction très courts (<10 min). Les alcools benzyliques primaires (2 exemples, 3 min) et les alcools aliphatiques primaires (5 exemples, 3 min) et secondaires (3 exemples, 7-10 min) sont oxydés généralement avec de très bons rendements. Pour

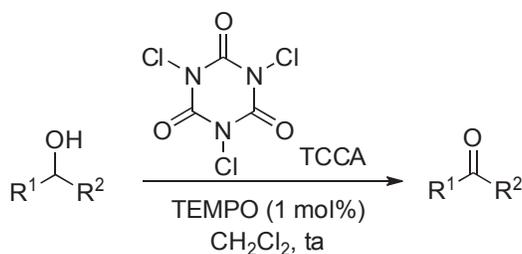
les alcools benzyliques, la présence de groupements électrodonneurs ralentit beaucoup la réaction (par exemple pour l'alcool 4-méthoxybenzylique, 30 % de rendement, 45 min). L'ajout d'un sel d'ammonium quaternaire dans le milieu résout le problème (98 % de rendement, 2 min). Dans ces travaux, aucune oxydation d'alcool benzylique secondaire n'a été présentée. Il faut noter aussi que l'oxydation d'alcools primaires est plus rapide que celle d'alcools secondaires. Dans une réaction compétitive d'un mélange 1:1 de 1-nonanol et 2-nonanol, un ratio 9:1 a été obtenu pour les produits d'oxydation (nonanal : 2-nonanone).

Ces conditions réactionnelles sont très utilisées parce qu'elles sont efficaces et parce que l'oxydant secondaire utilisé est très bon marché par rapport à d'autres. Néanmoins, elles présentent quelques désavantages surtout au niveau environnemental. C'est une réaction qui utilise et produit des déchets chlorés et bromés très surveillés. Les quantités utilisées de NaBr (10 mol%) et nitroxyde (1 mol%) sont importantes au niveau industriel et un solvant chloré est utilisé pour faire la réaction. En plus, quelques substrats peuvent être sensibles à la chloration ou la bromation ce qui peut produire des réaction secondaires.

Il y a un autre système qui utilise un fonctionnement similaire à celui décrit par Anelli. Dans ce système le chlorite de sodium,  $\text{NaOCl}_2$ , est utilisé comme oxydant secondaire avec des quantités catalytiques de TEMPO et de NaOCl dans l'acetonitrile aqueux.<sup>59</sup> Ce système permet de transformer des alcools primaires aliphatiques (8 exemples, > 85 % de rendement) et benzyliques (3 exemples, > 96 % de rendement) en acides carboxyliques avec des durées de réaction entre 2 et 5 h. L'oxydation de l'alcool en aldéhyde se fait grâce à la catalyse par le nitroxyde pendant que l'oxydation de l'aldéhyde en acide carboxylique se fait directement par action du  $\text{NaOCl}_2$  dans le milieu.

#### 1.2.3.2 Oxydation par l'acide trichloroisocyanurique, TCCA

Ce système utilise de l'acide trichloroisocyanurique comme oxydant secondaire et du TEMPO (1 mol%) comme catalyseur (Schéma 23).<sup>60</sup> L'avantage de cette méthode est qu'il n'utilise pas de co-catalyseurs, comme par exemple avec les conditions d'Anelli.



**Schéma 23 : Conditions d'oxydation avec du TCCA**

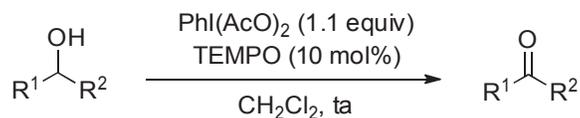
Ces conditions sont efficaces pour l'oxydation d'alcools aliphatiques, benzyliques, allyliques et de  $\beta$ -aminoalcools. Les alcools primaires sont rapidement oxydés (20 min, 70-99 % de rendement) pendant que la réaction pour les alcools secondaires est plus lente (6 h, 75-95 % de rendement). La réaction est chimiosélective en faveur des alcools primaires et elle ne présente pas de suroxydation même avec un excès d'oxydant.

L'oxydant utilisé n'est pas trop cher (Sigma Aldrich, 81,9 €/kg) et il est assez efficace pour l'oxydation de différents types d'alcools. Néanmoins, il présente aussi quelques inconvénients comme une faible économie d'atomes et la formation de quantités importantes de déchets chlorés à partir de l'oxydant. Un autre inconvénient est la formation de HCl pendant la réaction, qui est un composé corrosif et qui pourrait toucher les fonctions sensibles aux acides.

Le même oxydant peut être utilisé en changeant un peu les conditions réactionnelles. Dans ce cas, la réaction a lieu en présence d'eau et le système est formé par TEMPO (1 mol%), NaBr (5 mol%),  $\text{NaHCO}_3$  aqueux (1 equiv) dans l'acétone à température ambiante.<sup>61</sup> La réaction est alors plus lente mais elle est efficace pour l'oxydation d'alcools primaires benzyliques (1-6 h, 75-100 % de rendement) et aliphatiques (6-24 h, 85-100 % de rendement) qui sont transformés en acides carboxyliques.

### 1.2.3.3 Oxydation par le (Bisacetoxyiodo)benzène, BAIB ou PIDA

L'utilisation de cet oxydant dans l'oxydation d'alcools catalysée par des nitroxydes a été décrite pour la première fois par Piancatelli et Margarita en 1997.<sup>62</sup> Ce système utilise du BAIB comme oxydant secondaire, des quantités catalytiques de nitroxyde dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 24).



**Schéma 24 : Conditions d'oxydation avec du BAIB**

Ces conditions permettent l'oxydation d'alcools activés primaires (5 exemples, 0,1-1,5 h, 95 % de rendement) et secondaires (2 exemples, 1,5-2,5 h, 95 % rendement) et non-activés primaires (2 exemples, 0,5-2,5 h, 80-90 % de rendement) et secondaires (5 exemples, 5-8 h, 80-90 % de rendement). L'oxydation d'alcools secondaires est plus lente. La réaction est chimiosélective envers les alcools primaires quand il y a aussi des alcools secondaires ou d'autres fonctions oxydables. En plus, elle ne présente pas de suroxydation des alcools primaires.

Ce système est efficace et par rapport aux méthodes décrites précédemment, il présente l'avantage de ne pas poser de problèmes de chloration ou de bromation parasite des substrats. Néanmoins, cette méthode présente aussi quelques inconvénients comme le prix de l'oxydant (Sigma Aldrich, 191,5€/100 g) ou la faible économie d'atomes de la réaction avec la formation de quantités importantes de sous-produits à partir de l'oxydant.

#### 1.2.3.4 Oxydation par le dioxygène (oxydation aérobie)

Un autre oxydant qui a beaucoup intéressé les chercheurs est l'oxygène parce qu'il présente plusieurs avantages par rapport aux oxydants qu'on a vu précédemment. Le principal inconvénient de l'utilisation de ces derniers est la formation d'une quantité importante de déchets provenant de l'oxydant secondaire. Dans cet aspect là, l'oxygène est l'oxydant idéal parce qu'il crée juste de l'eau comme sous-produit de la réaction (Schéma 25) ce qui implique une économie d'atomes et un E-factor très attractifs pour cette réaction.



Au niveau économique il présente aussi des avantages parce qu'il est un oxydant peu cher, accessible et très abondant. L'idéal serait de pouvoir faire les réactions directement à l'air sans devoir utiliser du dioxygène pur, qui pose aussi des problèmes de sécurité.

Pour faire des réactions d'oxydation aérobie avec des nitroxydes, il faut aussi des co-catalyseurs qui servent d'intermédiaires entre l'oxygène et les espèces dérivées du nitroxyde. Pour

cela, on peut classer les systèmes selon le type de co-catalyseur utilisé. On trouve des systèmes sans métal, qui utilisent différents composés comme co-catalyseurs, et des systèmes qui utilisent des co-catalyseurs métalliques, le plus souvent des sels de cuivre. Les systèmes les plus représentatifs de chaque classe seront détaillés ultérieurement. Nous allons d'abord présenter les principaux nitroxydes utilisés comme catalyseurs pour les réactions d'oxydation d'alcools par O<sub>2</sub>.

### **1.3 Types de nitroxydes utilisés comme catalyseurs pour les réactions d'oxydation d'alcools par O<sub>2</sub>**

Cette section est destinée à avoir une vision générale de tous les types de nitroxydes qui sont utilisés dans l'oxydation d'alcools par O<sub>2</sub>. Sans doute, le nitroxyde le plus connu et le plus utilisé est le TEMPO mais il existe une grande variété de nitroxydes avec des structures différentes.

Le trait le plus caractéristique de la structure de ces nitroxydes est probablement la présence de substituants en position  $\alpha$  du nitroxyde. Comme discuté précédemment, la stabilité de ces molécules dépend de la présence d'atomes d'hydrogène disponibles en cette position. Pour cette raison, la plupart de nitroxydes sont complètement substitués dans ces positions par des groupements alkyles ou aryles.

Pour ce qui concerne la structure générale, il existe des nitroxydes linéaires et des nitroxydes cycliques. La plupart de nitroxydes utilisés pour l'oxydation d'alcools sont cycliques avec des structures à 5 ou 6 chaînons. On peut trouver des squelettes de type imidazoline, pipéridine et pyrrolidine. Nous nous centrerons surtout dans la présentation sur les nitroxydes cycliques.

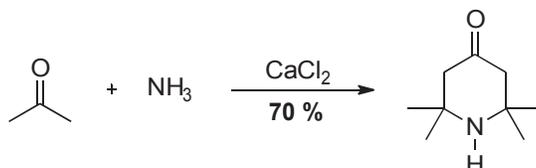
Il faut souligner l'utilisation récente de nitroxydes bi- ou tricycliques, peu encombrés et porteurs d'atomes d'hydrogène en position  $\alpha$ . Ces nitroxydes sont très prometteurs parce qu'ils ont déjà amélioré les performances de TEMPO et présentent d'autres avantages qu'on discutera dans les sections suivantes.

#### **1.3.1 TEMPO et dérivés de la 4-oxo-2,2,6,6-tétraméthylpipéridine**

Le TEMPO est pour le moment le nitroxyde de référence. Après l'apparition des premiers nitroxydes organiques, TEMPO et ses dérivés ont dépassé rapidement tout le reste et ont gagné une place importante dans l'utilisation des nitroxydes pour l'oxydation d'alcools.

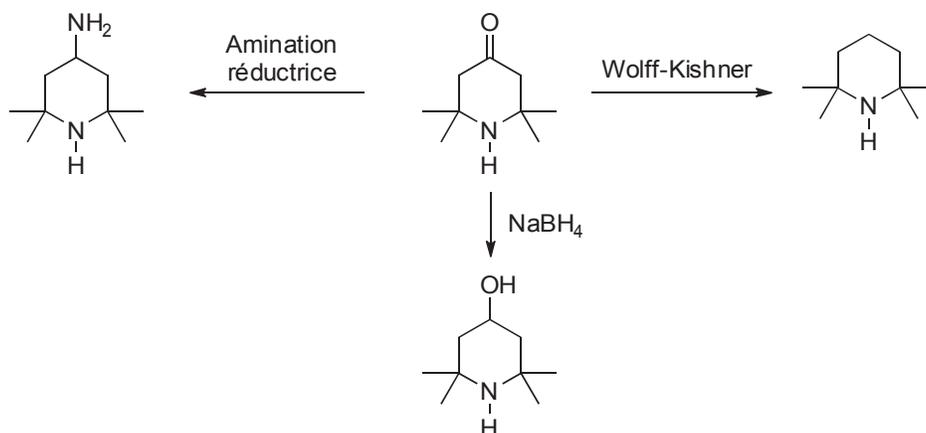
En plus de son efficacité pour les réactions chimiques, d'autres points comme sa stabilité et

sa facilité d'accès (bon marché et en grandes quantités) ont permis un tel succès du TEMPO. Un grand avantage dans la synthèse de ce type de nitroxydes est le passage par un intermédiaire clef, la 4-oxo-2,2,6,6-tétraméthylpipéridine, qui permet l'accès à un grand nombre de dérivés en peu d'étapes restantes. Cet intermédiaire clef est commercial et bon marché et il peut être synthétisé de plusieurs façons. La procédure la plus utilisée est celle décrite par Sosnovsky et Konieczny (Schéma 26), l'acétone, l'ammoniac et le chlorure de calcium sont mis en réaction pendant plusieurs jours pour obtenir la triacétonamine avec 70 % de rendement.<sup>63</sup>



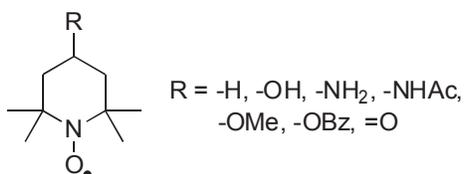
**Schéma 26 : Synthèse de l'intermédiaire clef pour la préparation de TEMPO et ses dérivés**

A partir de cet intermédiaire, plusieurs dérivés substitués ou non en position 4 peuvent être obtenus. La nature des substituants aura des effets différents sur l'activité des nitroxydes. Le Schéma 27 montre les différentes transformations possibles. Par exemple, en faisant une réaction de Wolff-Kishner, on peut accéder à la pipéridine. Une amination réductrice permet l'accès au dérivé 4-amino qui présente l'avantage d'être aussi commercial. Enfin, le carbonyle peut être aussi réduit pour former l'alcool correspondant. Ainsi, différentes transformations peuvent être réalisées pour faire encore plus de dérivés.



**Schéma 27 : Dérivatisation de l'intermédiaire clef**

Une fois le dérivé amine désiré formé, il est transformé en nitroxyde par oxydation au peroxyde d'hydrogène<sup>64</sup> avec catalyse au tungstate de sodium ou à l'acide phosphotungstique.<sup>64</sup> La Figure 9 montre les principaux dérivés de TEMPO qu'on peut former en suivant cette procédure.



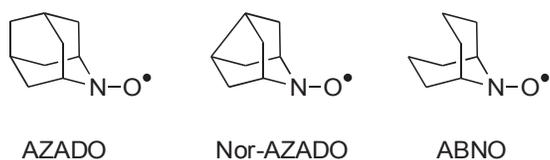
**Figure 9 : Dérivés de TEMPO**

Le TEMPO est le nitroxyde le plus utilisé et sert comme référence pour les oxydations aérobies d'alcools. Néanmoins, il présente une limitation importante qui a été surmontée avec l'apparition de nouveaux composés qu'on verra par la suite.

TEMPO s'avère peu efficace pour l'oxydation de certains types d'alcools, ce qui limite son utilité. Par ailleurs, une étude réalisée par Iwabuchi et coll. a montré qu'à des charges de catalyseur faibles (< 0,1 mol%), l'activité de TEMPO commence à diminuer significativement, pour un système qui utilise du NaOCl comme oxydant.<sup>65</sup> Selon les conditions réactionnelles, l'oxydation d'alcools primaires non-activés ou d'alcools secondaires (activés ou non-activés) peuvent être parfois très lentes, surtout pour les derniers. Ces difficultés se retrouvent avec tous les systèmes à base de cuivre et aussi avec une minorité des systèmes sans métaux. Afin de montrer cette différence, nous allons résumer les résultats obtenus pour un système à base de cuivre.<sup>66</sup> En utilisant ces conditions les conversions pour l'oxydation d'alcools primaires aliphatiques ou secondaires benzyliques sont moyennes (50 %) pendant que pour les alcools secondaires aliphatiques elles sont faibles (<10 %). Au même temps de réaction, l'oxydation de l'alcool benzylique est déjà finie. Pour la minorité des systèmes sans métaux qui présentent cette limitation, souvent elle concerne seulement l'oxydation d'alcools aliphatiques secondaires.<sup>67</sup> La limitation de TEMPO pour l'oxydation de certains substrats peut être un aspect négatif mais peut être aussi un avantage lorsqu'un alcool primaire peut être oxydé de façon chimiosélective en présence d'autres alcools secondaires dans la même molécule.

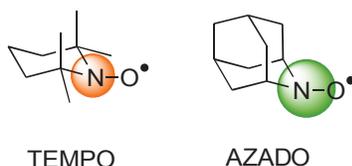
### 1.3.2 Nitroxydes peu encombrés

Dans les dix dernières années, une nouvelle famille de nitroxydes a pris de l'importance ; ce sont les nitroxydes peu encombrés (Figure 10), comme par exemple les nitroxydes AZADO (Azaadamantane *N*-Oxyl), Nor-AZADO (9-Azanoradamantane *N*-Oxyl) et ABNO (9-Azabicyclo[3.3.1]nonane *N*-Oxyl). Ces composés se caractérisent par un squelette bi- ou tricyclique et des atomes d'hydrogène en position  $\alpha$  du nitroxyde.



**Figure 10 : Exemples de nitroxydes peu encombrés**

La différence principale entre les nitroxydes peu encombrés et le TEMPO est l'encombrement autour du site réactif, faisant que la liaison N–O est moins disponible (Figure 11). Pour le TEMPO cet encombrement est très important à cause des quatre méthyles en position  $\alpha$ . Pour les nitroxydes peu encombrés, cet encombrement est beaucoup moins important.



**Figure 11: Disponibilité liaison N-O pour TEMPO et AZADO**

Les nitroxydes peu encombrés ont gagné récemment de l'importance à cause de l'amélioration des activités par rapport au TEMPO. Des études indépendantes réalisées par les groupes d'Iwabuchi et Stahl ont démontré que ce type de nitroxydes sont beaucoup plus actifs par rapport au TEMPO, surtout vers l'oxydation d'alcools secondaires. Dans la suite, nous allons détailler un peu les résultats de ces études pour montrer ces différences.

### 1.3.2.1 Comparaison d'activité entre nitroxydes

Les études réalisées par les groupes d'Iwabuchi et Stahl ont comparé les nitroxydes des familles TEMPO, AZADO, ABNO et Nor-AZADO en utilisant différents systèmes d'oxydation (sans métal et avec cuivre) pour oxyder différents substrats.

Dans un premier temps, Stahl et coll. ont comparé l'activité des nitroxydes TEMPO, ABNO et AZADO (5 mol%) pour l'oxydation du cyclohexanol avec deux types de conditions sans métal.<sup>67</sup> En comparant les conversions (entre parenthèses) au même temps de réaction, une différence significative d'activité est observée entre les catalyseurs : famille TEMPO (<10 %), AZADO (>86 %) et ABNO (>99 %). Le même groupe a aussi observé des différences notables entre le TEMPO et l'ABNO en oxydant différents types d'alcools (primaires et secondaires, benzyliques et aliphatiques) avec un système à base de cuivre.<sup>66</sup> Alors qu'avec le nitroxyde ABNO toutes les réactions sont finies avant 10 minutes, pour le TEMPO seule l'oxydation de l'alcool benzylique est

finie après 15 minutes. A ce temps de réaction, les conversions pour les autres alcools sont faibles : alcools benzyliques secondaires et aliphatiques primaires (autour de 50 %), alcools aliphatiques secondaires (<10 %).

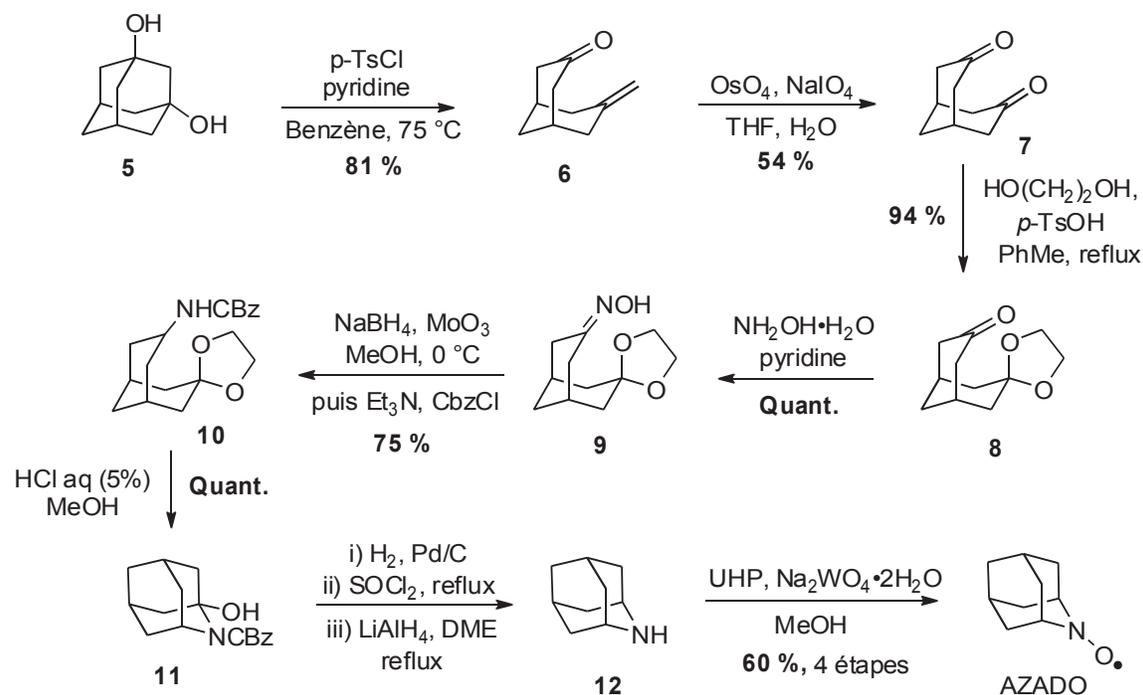
Iwabuchi et coll. ont aussi réalisé l'oxydation de plusieurs alcools secondaires<sup>68</sup> avec un des mêmes systèmes sans métal testé par Stahl pour comparer l'activité entre le TEMPO et l'AZADO. Alors qu'à un temps donné, pour AZADO les différentes conversions sont >94 %, pour le TEMPO elle ne dépassent pas 10 % même en doublant le temps de réaction.

Nous allons maintenant détailler un peu plus les particularités spécifiques de chaque type de nitroxyde peu encombré.

#### 1.3.2.2 Dérivés AZADO

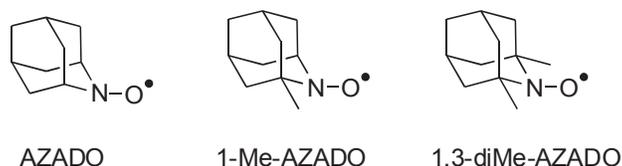
Le nitroxyde AZADO a été synthétisé pour la première fois en 1978 par Dupeyre et Rassat<sup>69</sup> mais ce n'est qu'en 2011 que Iwabuchi et coll. l'ont testé comme catalyseur pour l'oxydation aérobie d'alcools.<sup>70</sup> Dans cette étude, le TEMPO et plusieurs analogues de la famille AZADO ont été testés pour l'oxydation du menthol avec un système sans métal. Il est apparu que le nitroxyde AZADO était efficace pour l'oxydation d'alcools secondaires (88 % de rendement, 9 h de réaction) pendant que le TEMPO ne l'était pas (5 % de rendement, après 168 h).

Dans des études précédentes,<sup>50</sup> les mêmes auteurs avaient amélioré la synthèse du composé AZADO (10 étapes, 19 %) ainsi que celle d'autres dérivés de la même famille en partant du 1,3-adamantanediol. Le Schéma 28 représente la synthèse développée dans cette étude.



**Schéma 28 : Synthèse du dérivé AZADO**

Dans la première étape, la tosylation du 1,3-adamantanediol conduit à un réarrangement qui permet de former le composé **6**. L'utilisation de periodate de sodium ( $\text{NaIO}_4$ ) avec des quantités catalytiques de tétroxyde d'osmium ( $\text{OsO}_4$ ), permet de former le composé dicarbonylé **7**. La protection d'un de ces groupements avec de l'éthylène glycol,  $\text{HO(CH}_2)_2\text{OH}$ , en présence d'acide *para*-toluènesulfonique catalytique, permet l'obtention du composé **8**. Par la suite, la cétone **8** est transformée en oxime **9** par utilisation de l'hydroxylamine dans la pyridine. La réduction de l'oxime avec du borohydrure de sodium, ( $\text{NaBH}_4$ ) en présence de trioxyde de molybdène ( $\text{MoO}_3$ ), et la protection de l'amine avec du chloroformiate de benzyle ( $\text{CbzCl}$ ), permet l'obtention du composé **10**. Par la suite, un traitement avec de l'acide chlorhydrique aqueux permet la formation du composé tricyclique **11**. Avec la déprotection de l'amine ( $\text{H}_2$ , Pd/C) et le traitement par le chlorure de thionyle ( $\text{SOCl}_2$ ) et l'aluminohydrure de lithium ( $\text{LiAlH}_4$ ), l'amine tricyclique **12** est obtenue. Enfin, l'oxydation de ce composé par le complexe urée-péroxyde d'hydrogène (UHP) avec des quantités catalytiques de tungstate de sodium ( $\text{Na}_2\text{WO}_4$ ) permet l'obtention du nitroxyde AZADO, après 10 étapes et un rendement global de 19 %.



**Figure 12 : Dérivés AZADO**

Iwabuchi et coll. ont mené une étude intéressante de comparaison entre différents composés de la famille AZADO : AZADO, 1-Me-AZADO et 1,3-diMe-AZADO (Figure 12).<sup>71</sup> Même si cette étude a été réalisée en utilisant NaOCl ou BAIB comme oxydant, il nous a semblé intéressant d'en parler dans cette section parce qu'elle apporte des informations importantes sur la structure du catalyseur. En comparant les trois catalyseurs avec le TEMPO, l'oxydation d'un alcool aliphatique primaire est efficace avec tous les catalyseurs (conversions >89 %). En revanche, pour l'oxydation d'un alcool aliphatique secondaire des différences de conversions sont observées entre les catalyseurs selon leur encombrement stérique : TEMPO (traces), 1,3-diMe-AZADO (traces), 1-Me-AZADO (95 %) et AZADO (94 %). Pour les deux composés les plus encombrés, la réaction ne marche pas indépendamment de la structure de base du catalyseur. Donc c'est surtout l'encombrement stérique autour du site actif qui joue un rôle important en termes d'activité, surtout pour l'oxydation d'alcools secondaires encombrés. Pour les composés 1-Me-AZADO et AZADO, cette différence est observée dans la vitesse de réaction, plus rapide pour le dernier.

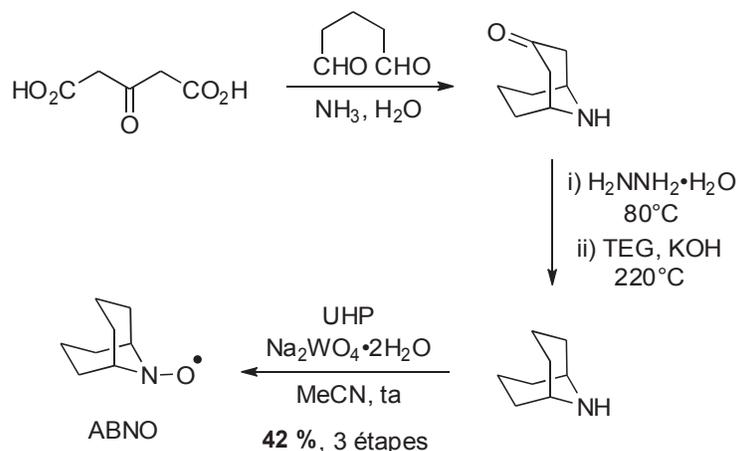
Dans ces mêmes travaux et en utilisant encore NaOCl comme oxydant, les auteurs ont observé que lorsqu'on veut diminuer la charge de catalyseur pour l'oxydation d'alcools aliphatiques primaires ou secondaires, les nitroxydes peu encombrés étaient plus efficaces. Pour voir cette différence, en prenant l'exemple de l'oxydation d'un des alcools secondaires, quand la charge de catalyseur était diminuée de 1 mol% à 0,01 mol %, l'activité du TEMPO diminue considérablement de 97 % (1 mol%) à 27 % (0,01 mol%). Pour tous les nitroxydes peu encombrés testés, des très bonnes conversions étaient maintenues (>94 %) avec une telle charge de catalyseur. En plus, la charge peut être encore diminuée jusqu'à 0,005 ou 0,003 mol% en maintenant des bonnes à très bonnes conversions (entre 76 et 96 %) selon le catalyseur.

### 1.3.2.3 ABNO et Nor-AZADO

La synthèse des dérivés AZADO reste assez longue même si elle peut se faire à l'échelle du gramme. C'est pour cela et pour les bons résultats d'oxydation obtenus par les nitroxydes peu encombrés, qu'Iwabuchi et coll. ont voulu trouver d'autres composés avec une synthèse plus

directe. Ils ont donc imaginé les nitroxydes ABNO et Nor-AZADO qui, grâce à une activité catalytique similaire aux nitroxydes AZADO et à leur synthèse plus courte, ont gagné de l'importance dans les dernières années.

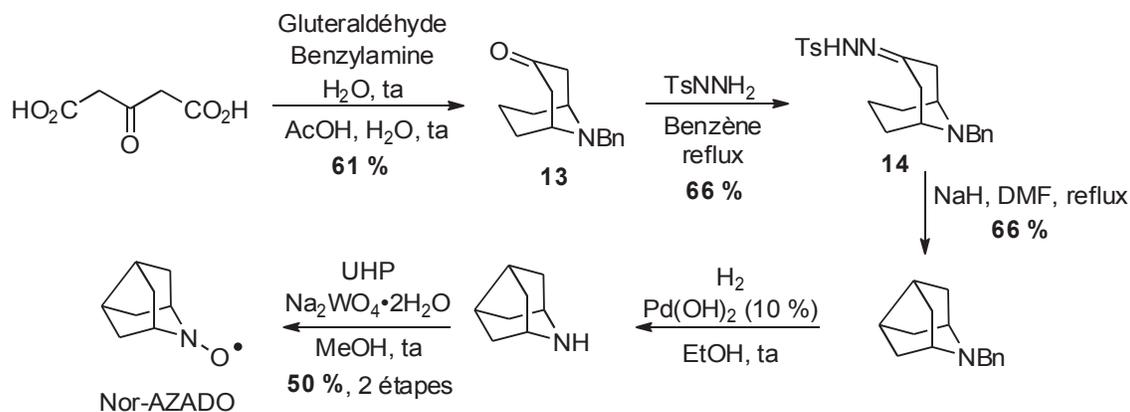
Le nitroxyde ABNO (Schéma 29) a été synthétisé pour la première fois en 1966.<sup>72</sup> Des années plus tard, Iwabuchi et coll. ont amélioré sa synthèse pour obtenir ce composé après seulement 3 étapes (Schéma 29) avec un rendement global de 42 %.<sup>65</sup>



**Schéma 29 : Synthèse de ABNO par le groupe d'Iwabuchi**

Leur synthèse consiste en une réaction de Robinson–Schöpf modifiée entre le glutaraldéhyde, l'acide acétonedicarboxylique et de l'ammoniaque qui permet la formation du squelette bicyclic. Par la suite, une réduction de Wolff–Kishner avec la modification Huang–Minlon permet de réduire le groupement carbonyle. Finalement, l'oxydation de l'amine avec le complexe urée-peroxyde d'hydrogène catalysée au tungstate de sodium ( $\text{Na}_2\text{WO}_4$ ) permet l'obtention du nitroxyde ABNO avec un rendement de 42 % sur les trois étapes.

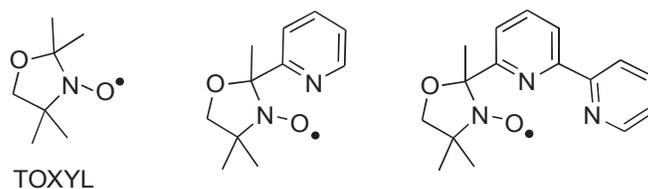
Le composé Nor-AZADO présente une structure similaire aux dérivés AZADO mais qui est plus contrainte. La première synthèse de ce composé était décrite en 1978 par Dupeyre et Rassat.<sup>29</sup> Iwabuchi et coll. ont modifié légèrement la synthèse initiale, ce qui a permis d'obtenir le nitroxyde désiré en 5 étapes<sup>68</sup> (Schéma 30) avec un rendement global de 13 %.



La première étape réactionnelle pour ce composé est similaire à celle pour le nitroxyde ABNO. La formation d'une amine bicyclique **13** est faite par la réaction de Robinson–Schöpf modifiée entre le glutaraldéhyde, l'acide acétonedicarboxylique et la benzylamine qui permet d'obtenir cette fois l'amine protégée. Par la suite le groupement carbonyle est transformé en hydrazone avec la tosylhydrazine. Le traitement de ce composé (**14**) par une base, NaH, permet de former le squelette tricyclique *via* une réaction transannulaire par décomposition de la tosylhydrazone grâce à la base. La déprotection de l'amine avec de l' $H_2$  et  $Pd(OH)_2$  et l'oxydation de l'amine avec du complexe urée-peroxyde d'hydrogène (UHP) catalysée par tungstate de sodium ( $Na_2WO_4$ ) permet l'obtention du nitroxyde désiré.

### 1.3.3 Nitroxydes de type-TOXYL

Lupton et coll. ont utilisé des nitroxydes avec un squelette d'oxazolidine (Figure 13), de type TOXYL (2,2,4,4-tetraméthylloxazolidine-*N*-oxyl), pour l'oxydation d'une série d'alcools à l'air.<sup>73</sup> Leur but initial était de tester une série de catalyseurs avec différents groupements qui pourraient leur servir plus tard pour faire de l'oxydation énantiosélective.



**Figure 13 : Nitroxydes de type TOXYL efficaces pour l'oxydation de l'alcool benzylique**

Les nitroxydes de la Figure 13 ont été testés avec un système à base de cuivre pour l'oxydation de l'alcool benzylique. Ce type de nitroxydes sont beaucoup moins actifs (conversions

totales en 3,5 jours de réaction) que TEMPO (conversion totale en 2,5 h).<sup>74</sup> Les temps de réaction peuvent être raccourcis à 7 h en augmentant la température (de température ambiante à 70°C) ou la charge de catalyseur (de 5 à 20 mol%). Des alcools activés (benzyliques et allyliques) primaires peuvent être oxydés avec ces catalyseurs même si les temps de réaction sont longs (3,5 jours).

### 1.3.4 *N*-Hydroxyindoles, précurseurs de nitroxydes

Narasaka et coll. ont utilisé une série de *N*-hydroxyindoles différemment substitués (Figure 17) pour l'oxydation d'un alcool allylique secondaire sous oxygène avec un système à base de cuivre.<sup>75</sup> Le dérivé qui a donné les meilleurs résultats est représenté dans la Figure 17 et il a été utilisé par la suite pour oxyder une série d'alcools secondaires activés (5 exemples) et non-activés (1 exemple) avec des temps de réaction entre 5 et 16 h. Il faut noter que dans cet exemple, le catalyseur est introduit sous forme d'hydroxylamine, qui est supposée être oxydée dans le milieu réactionnel pour former le nitroxyde qui entre alors dans le cycle catalytique.

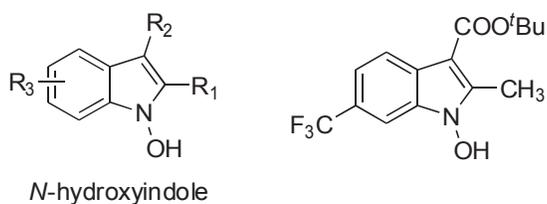
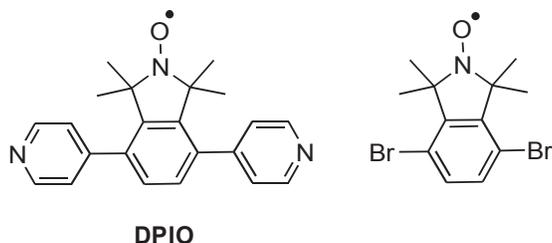


Figure 14 : Dérivés *N*-hydroxyindole

### 1.3.5 Nitroxydes de type isoindoline

Des nitroxydes à squelette isoindoline ont été aussi utilisés pour des réactions d'oxydation aérobies d'alcools.<sup>76</sup> Kitagawa et coll. ont utilisé le nitroxyde 4,7-bis(4-pyridyle)-1,1,3,3-tetraméthylisoindolin-2-yloxy (DPIO, synthétisé en 5 étapes, Figure 15) pour synthétiser un polymère de coordination poreux de formule [Cu(DPIO)(SiF<sub>6</sub>)]. Ce polymère (charge en catalyseur de 7 mol% de DPIO) et le nitroxyde dibromé (7 mol%, Figure 15) ont été testés pour l'oxydation de l'alcool benzylique sous air ou sous oxygène en utilisant des conditions sans métal.



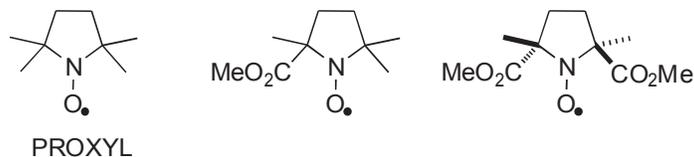
**Figure 15 : Nitroxydes de type isoindoline**

Avec ces conditions, l'activité du nitroxyde dibromé (24 h, air, 96 % de rendement) et du TEMPO (24 h, air, 95 % de rendement) sont comparables. Avec le polymère dérivé de DPIO l'activité a été largement améliorée (24 h, air, 79 % rendement) par rapport à d'autres catalyseurs hétérogènes à base de silice et TEMPO comme Siliocat@TEMPO (24 h, air, 44 % rendement). Par la suite, ce polymère a été utilisé avec les mêmes conditions pour l'oxydation d'une série plus importante d'alcools sous oxygène. Ainsi, des alcools benzyliques primaires (9 exemples, 90-100 %) et secondaires (3 exemples, 63-99 %) et des alcools aliphatiques primaires (1 exemple, 27 %) et secondaires (3 exemples, 48-94 %) ont été oxydés avec des résultats variables.

### 1.3.6 D'autres nitroxydes

D'autres types de nitroxydes ont été décrits comme catalyseurs d'oxydation d'alcools en utilisant des oxydants stœchiométriques autres que le dioxygène. Nous avons considéré important de mentionner ces structures pour leur relation avec notre travail.

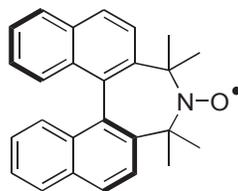
Il faut noter les travaux récents en série PROXYL (2,2,5,5-tétraméthylpyrrolidine-*N*-oxyl, Figure 16) de Kawata et coll.<sup>77</sup> Plusieurs dérivés avec squelette pyrrolidine ont été utilisés pour l'oxydation d'alcools aliphatiques primaires et secondaires en utilisant du phenyl iodonium bis(trifluoroacetate) (PIFA) comme oxydant. Dans cette étude, les deux dérivés avec des groupements électroattracteurs (Figure 16) présentent des activités supérieures à celles du TEMPO ou du PROXYL. Les auteurs proposent que la présence des groupements électroattracteurs en  $\alpha$  augmente la réactivité de l'oxoammonium ce qui rend le catalyseur plus efficace.



**Figure 16 : PROXYL et ses dérivés**

D'autres types de nitroxydes ont été utilisés pour les oxydation énantiosélectives d'alcools

(pour plus de détail voir Partie 2 du manuscrit). Un exemple est un nitroxyde biphénylique énantiopur (Figure 17) qui a été utilisé dans des dédoublements cinétiques d'une série d'alcools benzyliques secondaires et d'un alcool propargylique.<sup>78</sup>



**Figure 17 : Nitroxyde chiral**

En plus de tous les nitroxydes utilisés pour l'oxydation d'alcools, il existe aussi d'autres nitroxydes avec des structures intéressantes. Dans les nitroxydes cycliques il existe des squelettes imidazoline, imidazolidine et pyrroline. Le squelette qui nous intéresse particulièrement est le squelette imidazolidin-4-one parce que les nitroxydes que nous utiliserons font partie de cette classe.

Les nitroxydes de ce type n'ont jamais été utilisés pour l'oxydation d'alcools mais ont été étudiés comme médiateurs pour la synthèse de polymères. Des structures comme celles de la Figure 18 ont donné des résultats variables dans la polymérisation du styrène et de plusieurs esters métacryliques.<sup>79</sup> Les indices de polydispersité obtenus ont été très bons pour la polymérisation du styrène (IP <1,3) pendant qu'ils ont été améliorés par rapport à d'autres nitroxydes pour la polymérisation par exemple du méthacrylate de méthyle (IP <1,89).



R = H, CH<sub>3</sub>, n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>Ph

R = H, CH<sub>3</sub>

**Figure 18 : Nitroxydes avec un squelette imidazolidin-4-one**

Des nitroxydes de type imidazolidin-4-one ont été aussi utilisés pour la fabrication de batteries. Nesvadba et coll. ont utilisé par exemple des dinitroxydes comme celui de la Figure 19 pour fabriquer par la suite des cathodes de batteries avec une capacité de charge théorique plus important que les structures avec un seul nitroxyde.<sup>80</sup>

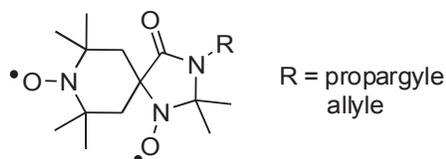


Figure 19 : Structure dinitroxyde pour batteries

## 2 Nitroxydes à squelette imidazolidin-4-one : synthèse et étude électrochimique

### 2.1 Stratégie de synthèse dans la bibliographie

Comme noté précédemment, plusieurs structures à squelette imidazolidin-4-one ont été utilisées dans la bibliographie pour des applications diverses. Dans tous ces travaux, la stratégie pour la formation du squelette imidazolidin-4-one (Schéma 31) est plus ou moins la même et elle se fait par condensation d'un  $\alpha$ -aminonitrile ou d'un  $\alpha$ -amino amide avec une cétone.<sup>79-82</sup> La nature des groupements  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et  $R^4$  peut varier selon les produits de départ utilisés mais pour la plupart des cas, ce sont des groupements alkyles. Selon les études, les conditions exactes de cette réaction peuvent varier légèrement.

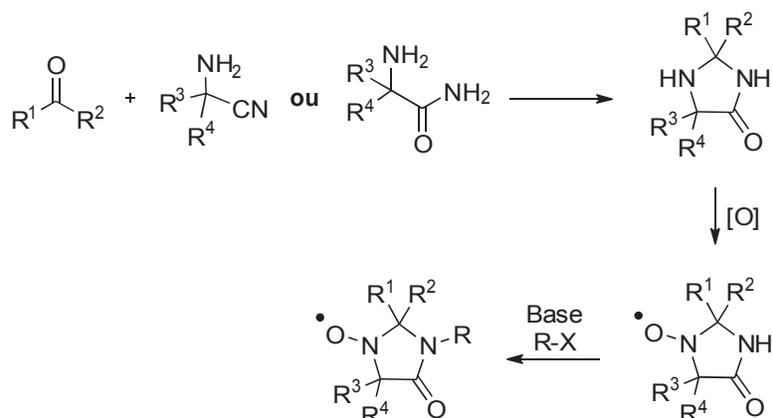


Schéma 31 : Stratégie de synthèse utilisée dans la bibliographie

Par la suite, une oxydation permet la transformation de l'amine en nitroxyde. L'oxydant utilisé pour faire ce type de transformation est  $H_2O_2$  ou un peracide. Dans la plupart de cas, l'amide est substitué par action d'une base et d'un électrophile. Cette dernière réaction permet aussi d'introduire des groupements appropriés pour les futures applications du nitroxyde.

## 2.2 Notre stratégie de synthèse

Une méthodologie de synthèse développée précédemment au laboratoire nous permettrait l'obtention d'une série de nitroxydes à squelette imidazolidin-4-one différemment substitués en position  $\alpha$  à partir de plusieurs nitrones (Schéma 32).

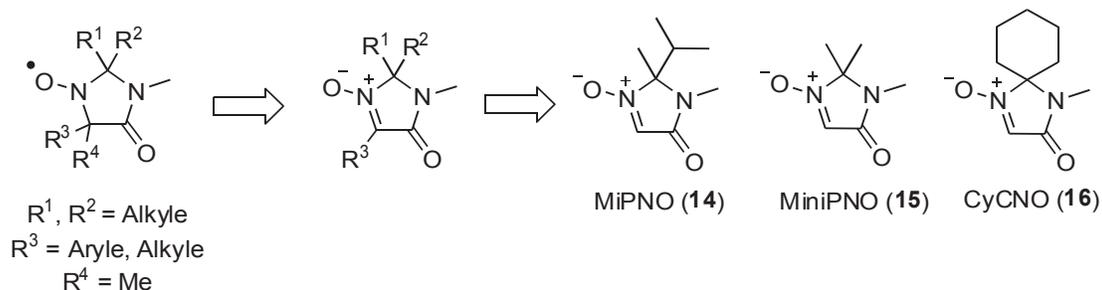
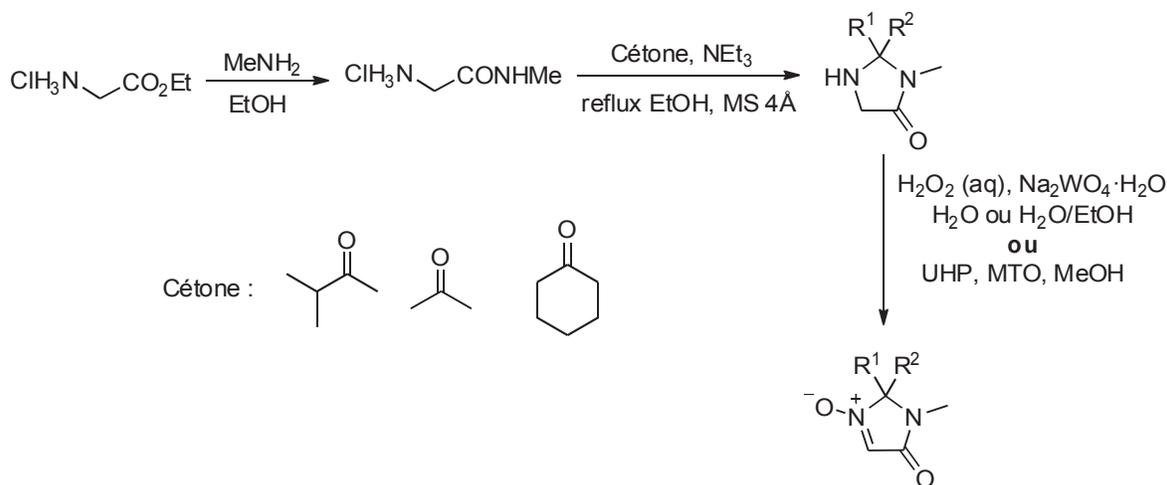


Schéma 32 : Rétrosynthèse des nitroxydes à squelette imidazolidin-4-one

La stratégie qu'on utilisera pour la synthèse de nos produits est différente de celle utilisée dans la bibliographie surtout pour ce qui concerne la formation du centre quaternaire en R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup>. Cette différence est très importante parce qu'elle nous permettra l'introduction dans cette position de groupements R<sup>4</sup> de différente nature assez tard dans la voie de synthèse mais surtout elle nous permettra de synthétiser des nitroxydes énantio-purs de façon assez directe. Tous ces aspects seront développés plus tard dans le manuscrit.

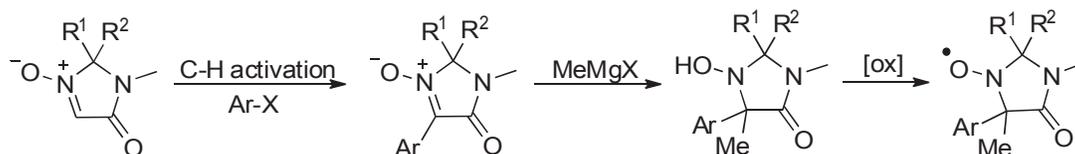
Les trois nitrones ont été choisies pour des raisons différentes. Comme nous verrons plus tard, la nitrone MiPNO (**14**) est facile à obtenir de façon énantio-pure, ce qui nous permettra par la suite de synthétiser rapidement des catalyseurs énantio-purs. La MiniPNO (**15**), très facilement préparée en grande quantité, nous permettait de synthétiser des dérivés moins encombrés. Les molécules dérivées de la MiPNO (**14**) ou MiniPNO (**15**) posent parfois des problèmes de récupération lorsqu'il y a des extractions pendant le traitement de la réaction. Comme les molécules sont polaires, elles sont assez solubles dans la phase aqueuse ce qui crée parfois une perte de matière. C'est pour cela que la dernière nitrone, la CyCNO (**16**) a été choisie. Son squelette cyclohexyle fait que la molécule est plus lipophile et ce problème est donc minimisé.

Ces trois nitrones peuvent être préparées rapidement en grosse quantité (> 50 g) après seulement 3 étapes à partir du chlorhydrate de l'ester éthylique de la glycine (Schéma 33). En utilisant cette synthèse, la MiPNO<sup>83</sup> (**14**, 54 %, 200 mmol), la MiniPNO (**15**, 85 %, 250 mmol)<sup>15</sup> et la CyCNO (**16**, 58 %, 31 mmol)<sup>84</sup> ont été obtenues avec des bons rendements.



**Schéma 33 : Synthèse des nitrones initiales**

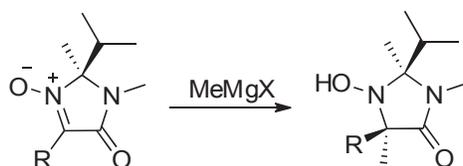
En partant de ces nitrones, l'obtention des catalyseurs se fait après deux ou trois étapes de réaction (Schéma 34) selon si ce qui nous intéresse est l'obtention de l'hydroxylamine ou du nitroxyde. Dans nos travaux, les hydroxylamines ont été généralement utilisées directement comme catalyseurs parce qu'elles sont transformées en nitroxyde *in situ* dans le milieu réactionnel oxydant.<sup>75,85,86</sup>



**Schéma 34 : Stratégie de synthèse de nos catalyseurs**

La première étape de la synthèse de nos composés consiste en une réaction d'arylation par C-H activation sur les nitrones cycliques développées au laboratoire,<sup>87</sup> qui permet le couplage avec différents halogénures d'aryle. Cette réaction est très importante parce qu'elle permet l'introduction d'une grande variété de groupements aryles dans la structure de nos composés.

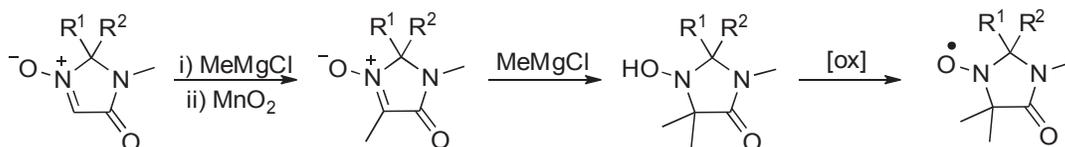
La deuxième étape consiste en la méthylation de l'arylnitrone obtenue par addition nucléophile d'un composé organométallique afin d'obtenir l'hydroxylamine correspondante. L'utilisation de la MiPNO (**14**) fait que les arylnitrones formées dans l'étape précédente possèdent deux faces avec des encombrements stériques très différents grâce aux groupements méthyle et *i*-propyle. Ce fait permet l'addition du réactif de Grignard par la face moins encombrée afin d'obtenir un seul diastéréoisomère (Schéma 35) où les deux méthyles sont en *cis*.<sup>87</sup> La configuration du nouveau centre stéréogène formé est donc contrôlée.



**Schéma 35 : Addition diastéréosélective sur la nitroxyde**

La dernière étape consiste en l'oxydation de l'hydroxylamine en nitroxyde. Cette oxydation peut se faire avec différents types d'oxydants comme par exemple l'air avec des quantités de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  catalytiques, du *m*-CPBA ou du  $\text{MnO}_2$  (voir 1.1.4 Installation du groupement nitroxyde).

Cette stratégie de synthèse nous permet l'introduction de plusieurs groupements aromatiques qui nous permettront d'étudier leur différents comportements. En plus de ces dérivés, des composés diméthylés (Schéma 36) seront aussi synthétisés pour observer l'activité des catalyseurs sans groupement aromatique. Pour la synthèse de ces dérivés, une première addition nucléophile suivie d'une oxydation, permettra l'obtention de la méthylnitroxyde. Une deuxième addition nucléophile donnera accès à l'hydroxylamine qui pourra être ou pas oxydée pour former le nitroxyde.



**Schéma 36 : Synthèse des nitroxydes bisméthylés**

## 2.3 Résultats pour la synthèse des catalyseurs

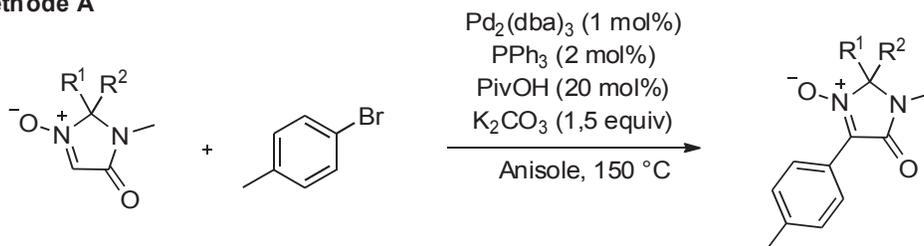
Notre objectif initial est donc de synthétiser plusieurs composés avec des substitutions en position  $\alpha$  différentes grâce aux différentes nitrones de départ et à la réaction d'arylation sur la nitroxyde.

Afin d'étudier l'effet des groupements aryles avec les différents systèmes catalytiques (avec ou sans cuivre), les groupements *p*-tolyle, 2-pyridine et 2-bipyridine ont été choisis comme motif pour nos catalyseurs. En plus de ces catalyseurs et des bisméthylés, d'autres composés ayant deux centres actifs (dihydroxylamines) liés par un motif aromatique ont aussi été synthétisés.

Pour la réaction de couplage entre la nitroxyde et le bromure d'aryle catalysée par le

palladium, il existe deux méthodes différentes en fonction de l'halogénure d'aryle utilisé. La première méthode (Méthode A, Schéma 37) sert dans le cas du *p*-bromotoluène et met en jeu l'acide pivalique comme co-catalyseur (20 mol%). La deuxième méthode (Méthode B, Schéma 37) est utilisée dans le cas des bromures de pyridines ou bipyridines et mettent en jeu du CuBr (5 mol %) afin d'éviter l'empoisonnement du palladium par les hétéroatomes.<sup>87</sup>

#### Méthode A



#### Méthode B

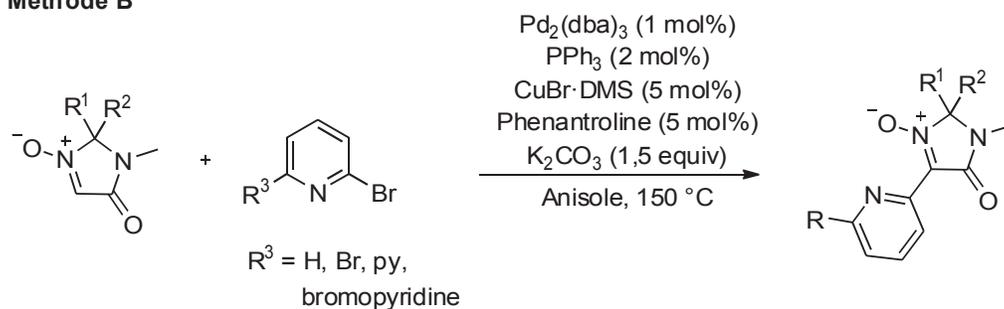
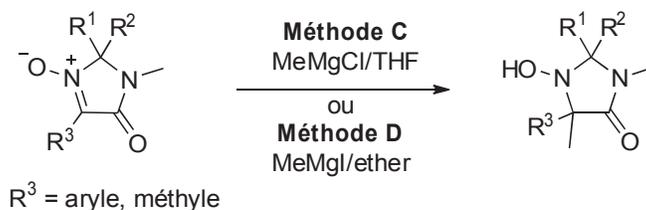
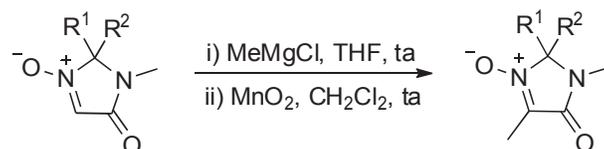


Schéma 37 : Méthodes générales pour le couplage des nitrones et des bromures d'aryles

Pour les réactions de méthylation des aryl- ou méthyl-nitrones il existe aussi deux variantes selon le composé organométallique utilisé :  $\text{MeMgCl}/\text{THF}$  (Méthode C) ou  $\text{MeMgI}/\text{Et}_2\text{O}$  (Méthode D). La réaction de méthylation/oxydation pour la formation des méthylnitrones est indiquée comme la méthode E.



#### Méthode E

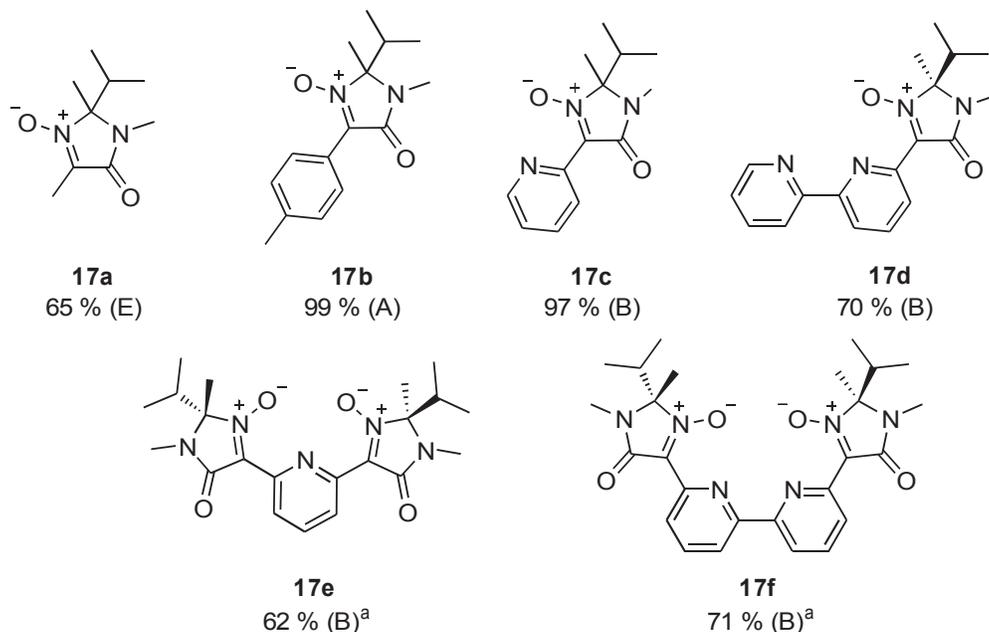


**Schéma 38 : Différentes méthodes de méthylation utilisées**

Dans la suite, nous allons montrer tous les intermédiaires et les composés finaux obtenus.

### 2.3.1 Série isopropylméthyl

La série isopropylméthyl rassemble tous les dérivés formés à partir de la MiPNO (**14**). La première étape de la synthèse est la formation des aryl- ou des méthyl-nitrones correspondantes. La Figure 20 montre toutes les nitrones synthétisées, les rendements et la méthode utilisée entre parenthèses. En général, les nitrones dérivées de MiPNO ont été préparées sous forme racémique et énantiopure. Dans certains cas (double couplage ou bromure d'aryle rare), seule la MiPNO énantiopure a été utilisée.

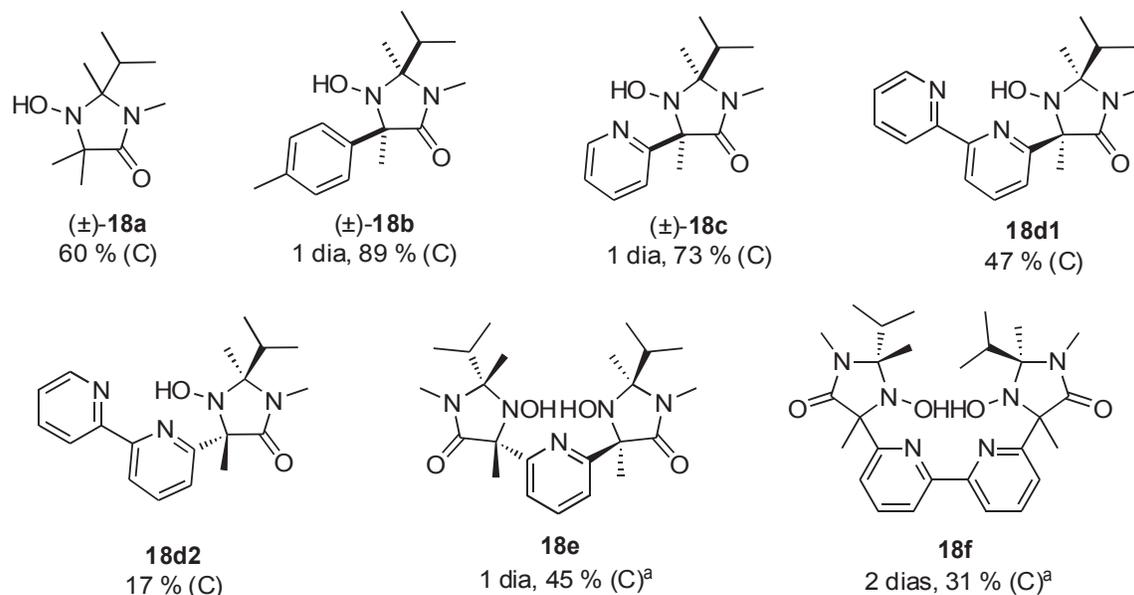


**Figure 20 : Arylnitrones synthétisées en série isopropylméthyl**

<sup>a</sup>2,2 équivalents de nitronne utilisés

Les rendements obtenus pour cette première étape de la synthèse sont généralement assez bons. Les composés **17b** et **17c** ont été obtenus avec d'excellents rendements (99 et 97 %, respectivement) pendant que pour le restes de composés, les rendements ont été un peu inférieurs (62 à 71 %). Dans tous les cas, les réactions ont été complètes et propres.

L'ensemble des nitrones ont ensuite été soumises à la méthylation. La Figure 21 montre tous les catalyseurs obtenus dans cette série avec la méthode utilisée entre parenthèses.



**Figure 21 : Catalyseurs synthétisés en série isopropylméthyl**

<sup>a</sup> Quantité d'organomagnésien doublée

Les rendements obtenus pour cette deuxième étape de la synthèse sont assez variables avec des valeurs entre 31 % et 89 %. Les réactions ont été en général assez propres et les rendements plus faibles obtenus dans quelques cas seront discutés dans une section spécifique (2.1.1 Problèmes rencontrés lors de l'étape de méthylation) dans la deuxième partie du manuscrit.

Jusqu'à présent au laboratoire, toutes les méthylations sur des arylnitrones dérivées de MiPNO avaient été diastéréosélectives.<sup>87</sup> Dans notre étude c'est le cas par exemple des composés **18b**, **18c** et **18e** qui ont été obtenus sous forme d'un seul diastéréoisomère d'après l'analyse par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel. Un cristal du composé **18c** a été analysé par diffraction des rayons X (Figure 22), confirmant la relation *cis* entre les deux groupements méthyle comme observé précédemment.<sup>87</sup> L'attaque du méthyle se fait seulement par la face moins encombrée grâce à la différence d'encombrement entre les deux groupements (méthyle et iso-propyle) en α de la

nitrone. L'influence de la différenciation faciale a été observée dans la bibliographie à plusieurs reprises sur d'autres nitrones à 5 et 6 chaînons.<sup>88-90</sup>

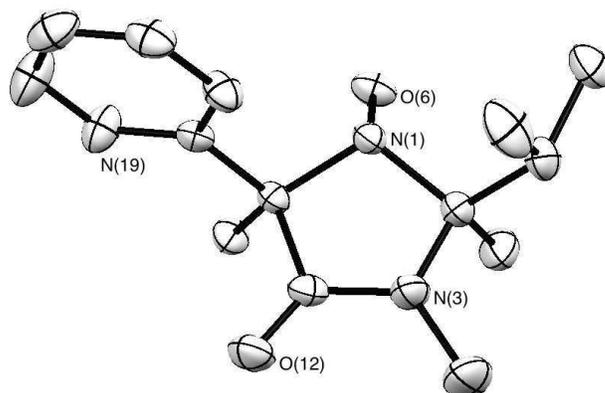
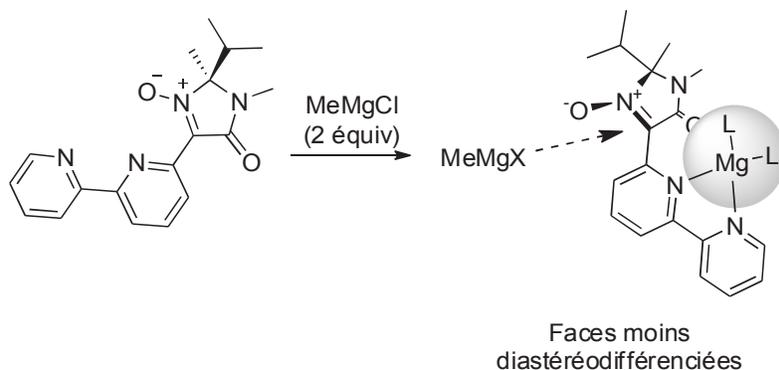


Figure 22 : Dessin ORTEP de l'hydroxylamine 18c

Dans la Figure 21 on observe cependant que, les méthylations réalisées sur les arylnitrones **17d** et **17f**, comprenant un noyau bipyridine, n'ont pas été diastéréosélectives. Dans la bibliographie il existe des exemples d'additions d'organomagnésiens sur des nitrones dans lesquels l'organomagnésien se coordonne à un groupe fonctionnel voisin, ce qui le prépositionne et oriente l'addition.<sup>91</sup> Dans notre cas, nous pensons que le manque de diastéréosélectivité observé peut être produit par le fort caractère coordinant du motif bipyridine. Dans ce cas, un chélate entre le motif bipyridine et l'organomagnésien ou un sel de magnésium pourrait être formé (Schéma 39). L'encombrement d'un tel complexe forcerait à une géométrie dans laquelle le plan de la fonction nitrone est orthogonal au plan de la bipyridine. Pour des raisons stériques évidentes, le métal et ses ligands se positionneraient devant la face la moins encombrée de la nitrone (côté méthyle). Lors de l'approche d'une autre molécule d'organomagnésien pour faire l'addition nucléophile, la différence d'encombrement entre les deux faces serait faible (les deux étant très encombrées, par le complexe avec la bipyridine par l'une, par le groupe *iso*-propyle pour l'autre), ce qui produirait une baisse de la diastéréosélectivité de la réaction.



**Schéma 39 : Formation d'un chélate d'une nitrone avec un motif bipyridine**

Lors de la méthylation de la nitrone **17d**, nous avons pu séparer les deux diastéréoisomères formés et ils ont été identifiés par NOESY. Le majoritaire est celui avec les deux méthyles en **cis** (**18d1**, stéréochimie usuelle) et le minoritaire est celui avec les méthyles en **trans** (**18d2**).

Il faut noter que lorsque nous avons fait des méthylation sur des composés contenant deux fonctions nitrones, une sensibilité particulière pour l'oxydation à l'air des produits formés a été observée. C'est le cas par exemple du produit **18e** qui d'après l'analyse HMRS du produit purifié, a été obtenu en forme de mélange de dihydroxylamine (**18e**) et de produit mono-oxydé (c'est à dire avec une fonction hydroxylamine et l'autre nitroxyde). La présence de nitroxydes pourrait dégrader la qualité des spectres de RMN, et donc gêner l'interprétation. Dans ce cas en particulier, l'interprétation du spectre RMN n'a posé aucun problème. Il faut noter que l'hydroxylamine **18e** a été obtenue sous forme d'un seul diastéréoisomère d'après l'analyse par RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel.

Finalement, la méthylation de la nitrone **17f** n'a pas été non plus diastérosélective et le brut réactionnel était en plus beaucoup moins propre. Après deux purifications par chromatographie, nous avons isolé une fraction qui semble être composée d'un mélange de diastéréoisomères (3:1) et d'autres produits, et s'oxyder très rapidement à l'air. L'analyse du spectre RMN du mélange était cette fois difficile à cause de la présence de nitroxydes ; nous observons un élargissement de quelques pics qui augmente avec le temps d'exposition à l'air. Nous pensons que les produits inconnus (environ 30 % du total) pourraient être des nitroxydes formés au contact à l'air du mélange. Ce composé a été utilisé directement en mélange afin de comparer les activités de l'ensemble de catalyseurs.

### 2.3.2 Série diméthyl

La série diméthyl est formée par tous les composés issus de la MiniPNO (**14**). La Figure 23 montre toutes les nitrones synthétisées après la première étape de couplage, leur rendement et la méthode utilisée entre parenthèses.

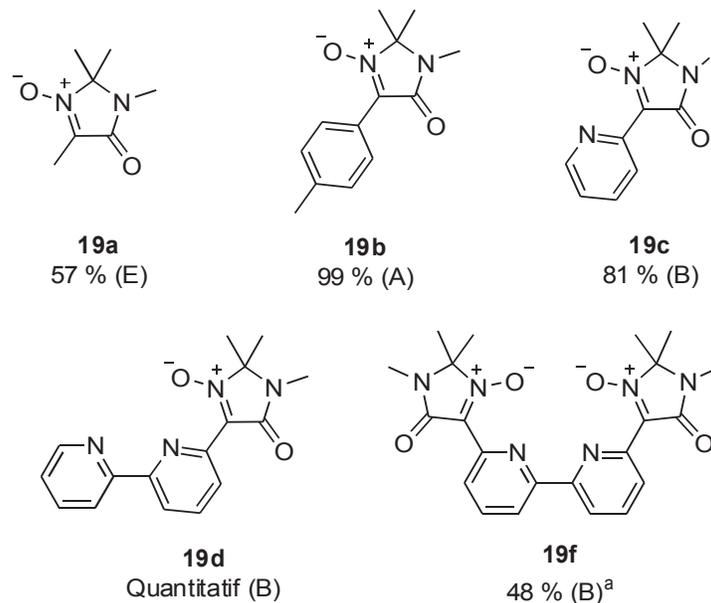
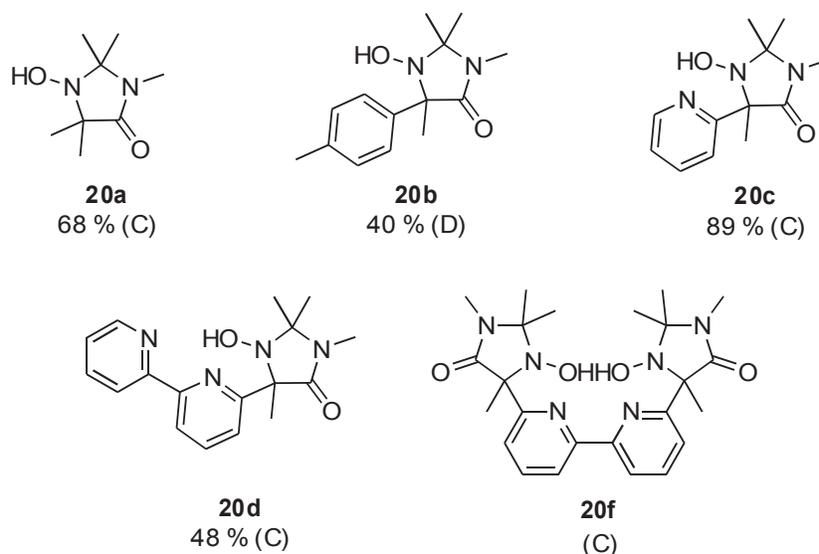


Figure 23 : Nitrones synthétisées en série diméthyl

<sup>a</sup>2 équivalents de nitronne utilisés

Les rendements obtenus ont été très bons pour les composés **19b**, **19c** et **19d** (99 %, 81 % et quantitatif respectivement). Pour la nitronne **19a**, la réaction a été très propre et le rendement moyen pourrait s'expliquer par la perte de produit lors des lavages (masse de brut faible). Le rendement moyen obtenu pour la nitronne **19f** n'est pas significatif : ce produit, très cristallin et polaire, ne se prêtait pas à la purification de routine par chromatographie, et il a été purifié par une dissolution sélective non optimisée.

Après l'étape de méthylation des nitrones précédentes, voici toutes les hydroxylamines formées de cette deuxième série (Figure 24). Entre parenthèse, la méthode utilisée est indiquée.

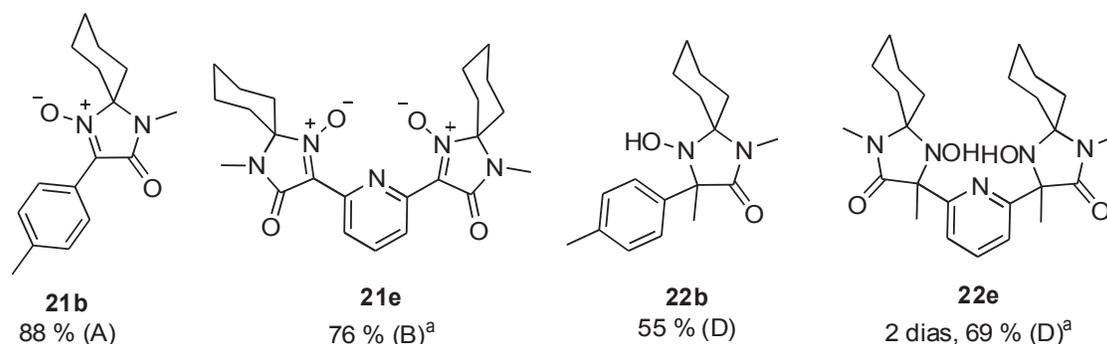


**Figure 24 : Catalyseurs synthétisés en série diméthyle**

Les rendements pour cette deuxième étape de la synthèse ont été assez variables. Les composés **20a** et **20c** ont été obtenus avec des bons rendements. Pour le reste de composés les rendements ont été un peu moins bons. Pour ce qui concerne l'hydroxylamine **20b**, la réaction a été propre et une partie de produit a été perdue lors des lavages et de la purification. Le rendement pour le composé **20d** a été faible parce qu'une partie de produit là encore a été perdue lors de la purification par des empâtages qui n'a pas été optimisée. Pour le composé **20f**, le rendement n'a pas été calculé parce qu'un mélange complexe comprenant sans doute le produit de mono-addition et deux diastéréoisomères a été obtenu.

### 2.3.3 Série cyclohexyl

A partir de la nitroène CyCNO (**16**), deux catalyseurs ont été synthétisés. La Figure 25 montre les nitrones et les hydroxylamines obtenues, avec leurs rendements et la méthode utilisée entre parenthèse.



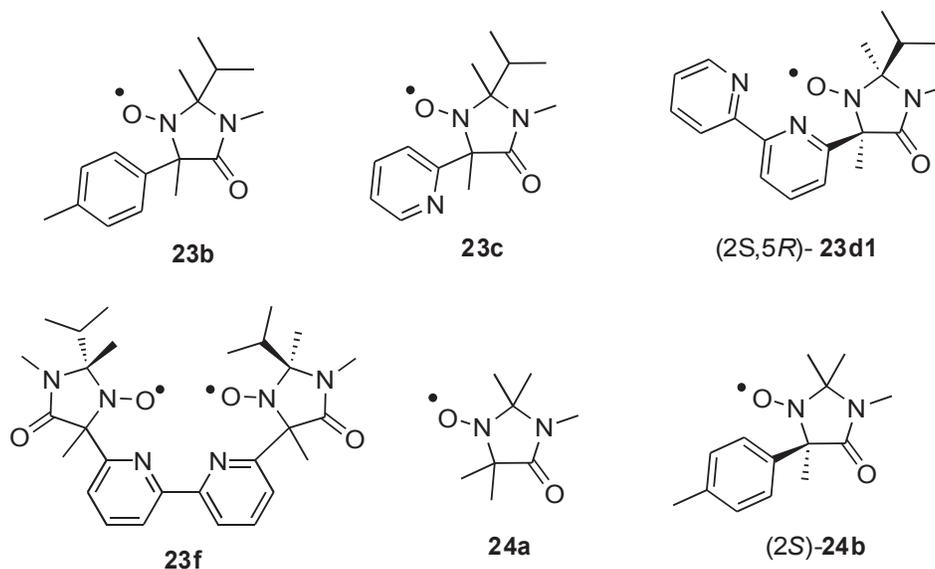
**Figure 25 : Nitrones et hydroxylamines obtenus en série cyclohexyl**

<sup>a</sup>2 équivalents de nitronne utilisés

Il faut noter que les deux nitrones synthétisées dans cette série, **21b** et **21e**, ont été obtenues avec de bons rendements (88 et 76 %, respectivement). Pour ce qui concerne la méthylation, les rendements ont été moyens dans les deux cas. Pour l'obtention du composé **22e**, une légère modification de la Méthode D a été utilisée (ajout de TMSCl dans le milieu avant l'addition de l'organomagnésien). L'hydroxylamine désirée a été obtenue avec un rendement assez bon sous forme de deux diastéréoisomères (7:3) qui n'ont pas pu être séparés.

### 2.3.4 Synthèse de nitroxydes

Quelques unes des hydroxylamines synthétisées ont été transformées en nitroxyde. Ces nitroxydes ont été utilisés ou bien pour les comparer aux hydroxylamines correspondantes dans des réactions d'oxydation ou en voltammétrie cyclique, ou bien pour réaliser les études RPE. La Figure 26 montre les nitroxydes qui ont été synthétisés et utilisés pour les différentes expériences.



**Figure 26 : Nitroxydes préparés et utilisés dans les travaux**

Plusieurs oxydants peuvent être utilisés pour transformer les hydroxylamines en nitroxydes. En particulier, nous avons utilisé trois méthodes différentes à base d'acide *m*-chloroperbenzoïque,<sup>92</sup> de dioxyde de manganèse<sup>25</sup> ou de l'air en présence de quantités catalytiques d'acétate de cuivre (II).<sup>27</sup>

Les trois oxydants utilisés dans ces travaux peuvent être utilisés indistinctement pour l'oxydation de presque toutes les hydroxylamines. Il faut noter seulement que le *m*-CPBA ne peut pas être utilisé pour l'oxydation des hydroxylamines contenant des motifs pyridine ou bipyridine. Au lieu de l'oxydation désirée, ce motif est oxydé à la place pour former le *N*-oxyde de pyridine ou bipyridine (Figure 27). Nous l'avons observé lors d'un essai d'oxydation de l'hydroxylamine **18c**.

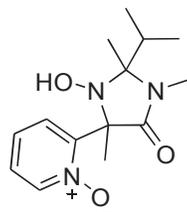


Figure 27 :  
Produit  
secondaire

C'est pour cette raison que d'autres oxydants, notamment le dioxygène en présence de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , ont été utilisés pour l'oxydation de ces composés. Cette dernière méthode a été décrite dans la bibliographie avec des quantités catalytiques de sels de cuivre. Il faut noter que pour l'oxydation de nos hydroxylamines, les quantités de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  utilisées ont été supérieures pour des raisons de précision des pesées.

Dans le cas du nitroxyde **23b**, une analyse par diffraction des rayons X a pu être réalisée (Figure 28). La longueur de la liaison N–O, 1,271 Å, est de l'ordre de grandeur attendu.<sup>93</sup> Nous avons observé un angle entre le plan C–N–C et la liaison N–O de 14,4°, ce qui est élevé : cet angle est en général compris entre 0 et 8 °.<sup>93</sup> Une exception est le 1,5-diméthyl-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-one-8-oxyl, nitroxyde bicyclique géométriquement contraint.<sup>93</sup> La valeur relativement élevée dans le cas du nitroxyde **23b** laisse supposer que ce nitroxyde pourrait également être géométriquement contraint à cause de la répulsion stérique entre les groupements *iso*-propyle et aryle.

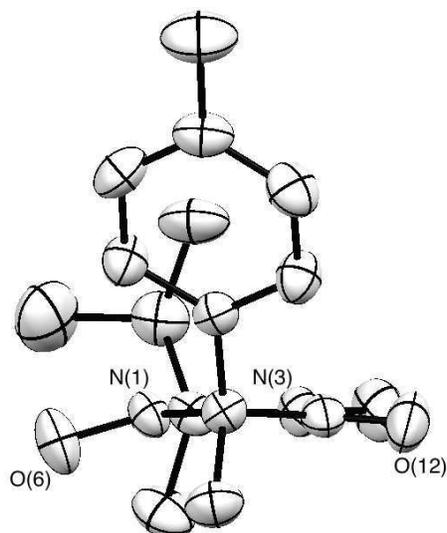


Figure 28 : Dessin ORTEP du nitroxyde 23b

## 2.4 Voltammétrie cyclique\*

### 2.4.1 Généralités

Grâce à la voltammétrie cyclique, le caractère redox des nitroxydes peut être étudié. Ainsi des aspects comme les potentiels redox et la stabilité des espèces pourront être déterminés.

Les Figure 29 et Figure 30 représentent la voltammétrie cyclique obtenue pour le TEMPO. Ces voltamogrammes vont nous servir comme référence pour les expériences faites avec nos catalyseurs.

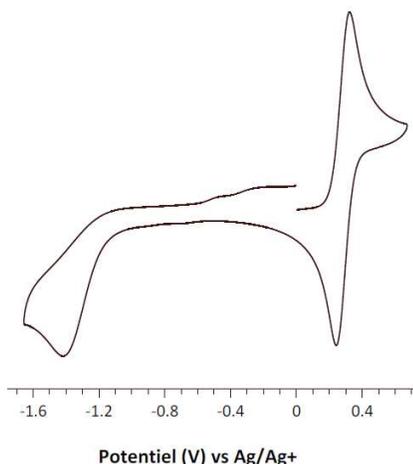


Figure 29 : Voltammétrie cyclique du TEMPO

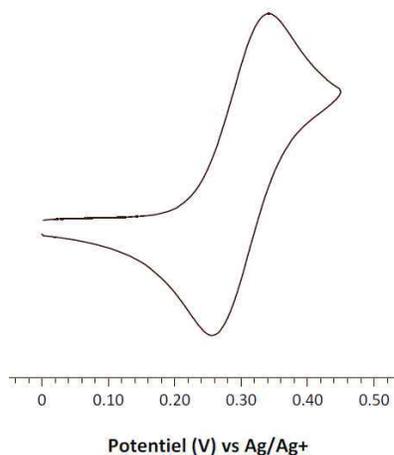
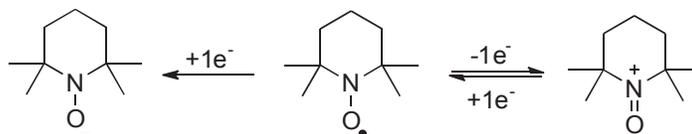


Figure 30 : Vague d'oxydation du TEMPO

\* Cette partie a été réalisée en collaboration avec le Professeur Guy Royal (DCM, équipe CIRE)

Dans la voltammétrie de TEMPO (Figure 29), il existe deux vagues correspondantes aux deux réactions redox qui peuvent avoir lieu sur un nitroxyde. Rappelons (Schéma 40) qu'un nitroxyde peut s'oxyder en oxoammonium en perdant un électron ou qu'il peut se réduire en anion hydroxylamine en gagnant un électron.



**Schéma 40 : Réactions redox mises en jeu en voltammétrie cyclique**

Vers les potentiels positifs (317 mV), on observe donc la vague d'oxydation correspondant au système nitroxyde/oxoammonium. Dans le cas où l'oxoammonium formé est stable dans l'échelle du temps de la mesure, la vague sera réversible et on pourra mesurer le potentiel redox du couple nitroxyde/oxoammonium.

Vers les potentiels négatifs (vers -1,4 V), on observe la vague de réduction qui a souvent une intensité inférieure à celle de l'oxydation et qui n'est pas réversible.<sup>94</sup> Cette vague représente la réduction du nitroxyde en hydroxylamine déprotonnée<sup>95</sup> et est une réaction plus complexe à étudier que l'oxydation. Dans ce cas là, selon les conditions réactionnelles (pH, matériel, solvant...) un transfert de proton peut avoir lieu juste après la réduction ce qui rend le processus irréversible.

Pour les voltammétries qu'on réalisera sur nos composés, on s'intéressera seulement à la vague d'oxydation parce que c'est elle qui nous donnera une idée sur la stabilité du système nitroxyde/oxoammonium.

Les potentiels de demi vague,  $E_{1/2}$ , sont calculés à partir de la moyenne des potentiels anodique ( $E_{pa}$ ) et cathodique ( $E_{pc}$ ) et ne peuvent être déterminés que si le processus est réversible. Pour que le processus soit considéré réversible électrochimiquement, il y a deux critères à remplir. (1) La séparation des pics entre potentiels,  $\Delta E_p = E_{pa} - E_{pc}$ , doit être proche de la valeur théorique fixée par l'équation de Nernst (59 mV) et (2) le rapport  $i_{pa}/i_{pc}$  doit se rapprocher de l'unité.

Il existe deux facteurs principaux dans la structure des nitroxydes qui peuvent modifier les valeurs du potentiel redox du couple nitroxyde/oxoammonium. Ce sont la taille du cycle et les effets électroniques des substituants autour du nitroxyde.<sup>96</sup>

Pour ce qui concerne la taille du cycle, plusieurs études ont montré que les cycles à 5 chaînons s'oxydent plus difficilement que les cycles à 6 chaînons.<sup>97</sup> En fait, la flexibilité du cycle

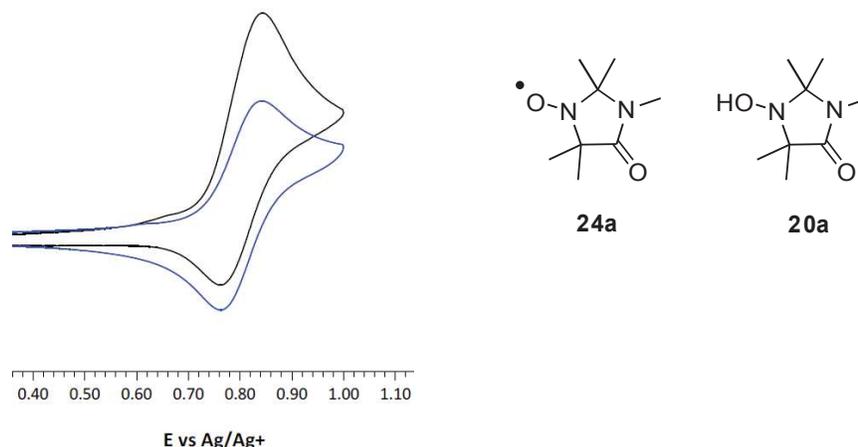
détermine la facilité avec laquelle la forme pyramidale du nitroxyde se convertit en la forme plane de l'oxoammonium. Un cycle plus flexible, plus déformable, est donc plus facilement oxydable, ce qui se traduit en valeurs de potentiel plus faibles.<sup>96</sup>

Les effets électroniques des substituants autour du nitroxyde jouent aussi un rôle important qui feront varier la stabilité de l'oxoammonium formé et donc le potentiel redox.<sup>94,98</sup> Par exemple, des substituants électrodonneurs proches du nitroxyde, diminueront le potentiel redox grâce à la stabilisation de la charge de l'oxoammonium. Les groupements électroattracteurs ont l'effet contraire.

#### 2.4.2 Résultats obtenus

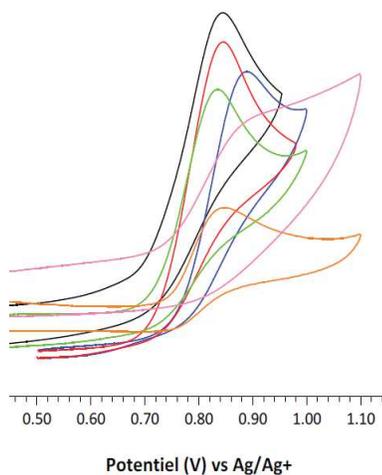
Les voltammétries cycliques de nos composés ont été faites sous atmosphère inerte dans une cellule de 3 électrodes : carbone (électrode de travail), Ag/Ag<sup>+</sup> (électrode de référence) et platine (contre-électrode). Les mesures ont été faites dans un mélange acétonitrile/eau (95:5, v:v) avec du perchlorate de sodium (0,2 M) comme électrolyte support. De la 2,6-lutidine a été aussi ajoutée systématiquement, pour que les essais soient comparables avec les expériences de catalyse électrochimique qui seront discutées plus loin.

Dans un premier temps, on a voulu voir s'il y avait une différence entre les voltammétries cycliques d'une hydroxylamine et du nitroxyde correspondant. Pour cela, les voltammétries de l'hydroxylamine **20a** et du nitroxyde **24a** (synthétisé par *m*-CPBA) ont été réalisées (Figure 31) sous les conditions décrites précédemment. Avec les voltammogrammes, on observe que le comportement pour les deux composés est le même et que la vague d'oxydation nitroxyde/oxoammonium se trouve à la même valeur de potentiel.

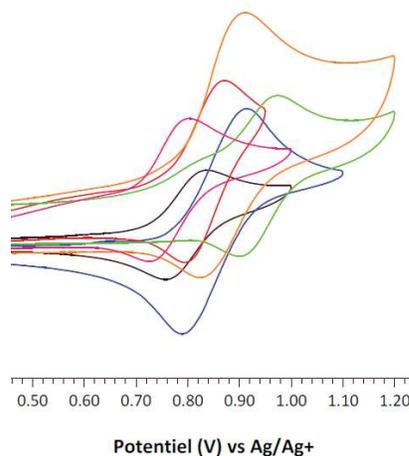


**Figure 31 : Vagues d'oxydation de 20a et 24a**

Avec cette information, nous avons décidé de faire les voltammétries de nos composés en utilisant directement les hydroxylamines dont nous disposons sans avoir besoin de synthétiser le nitroxyde. Les figures ci-dessous représentent les voltammogrammes obtenus pour les composés des séries isopropylméthyl (Figure 33), diméthyle (Figure 32) et cyclohexyle (Figure 32).



**Figure 33 : Voltammogrammes des catalyseurs 18a, 18b, 18c, 18d1, 18d2 et 18f**



**Figure 32 : Voltammogrammes des catalyseurs 20a, 20b, 20c, 20d, 20f et 22b**

Avec le premier coup d'œil aux voltammogrammes, on observe deux caractéristiques qui ressortent fortement. D'un côté, les valeurs des potentiels d'oxydation de nos composés sont nettement supérieures à celui du TEMPO ( $E^\circ = 317$  mV). D'un autre côté, on observe deux comportements différents selon la famille de catalyseurs concernée. Pour les catalyseurs de la

série *iso*-propylméthyl (**18a-18f**), les vagues d'oxydation sont complètement irréversibles. Les oxoammoniums formés à partir de ces composés ne sont donc pas stables et réagissent avant que la mesure soit finie. Les catalyseurs des séries diméthyl (**20a-20f**) et cyclohexyl (**22b**), en revanche, présentent un retour de la vague d'oxydation.

Afin d'interpréter les résultats de ces voltammétries, les valeurs de  $E_{1/2}$  ont été calculées pour tous les composés. Pour les composés de la série *iso*-propylméthyl, la valeur a été prise sur le maximum de la vague d'oxydation tandis que pour les autres composés, la formule  $E_{1/2} = (E_{pa} + E_{pc})/2$  a été utilisée. Pour ces derniers composés, les valeurs de  $\Delta E_p$  et  $i_{pa}/i_{pc}$  ont été aussi calculées afin de confirmer la réversibilité de la réaction.

Voici un tableau récapitulatif des résultats obtenus à partir des voltammogrammes des composés.

**Tableau 1 : Potentiels redox calculés à partir des voltammogrammes des composés**

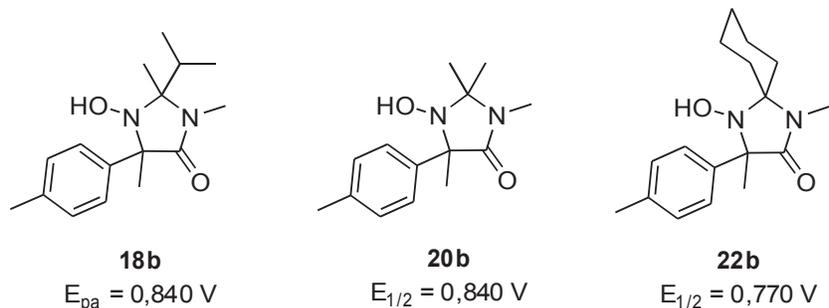
Composé	$E_{pa}$ (V) <sup>b</sup>	Composé	$E_{1/2}$ (V) <sup>a</sup>	$\Delta E_p$ (V) <sup>c</sup>	$i_{pa}/i_{pc}$
<b>18a</b>	0,843	TEMPO	0,317	0,085	1,45
<b>18b</b>	0,840	<b>20a</b>	0,790	0,085	1,47
<b>18c</b>	0,846	<b>20b</b>	0,840	0,075	1,16
<b>18d1</b>	0,836	<b>20c</b>	0,835	0,080	1,83
<b>18d2</b>	0,848	<b>20d</b>	0,937	0,074	0,81
<b>18f</b>	0,880	<b>20f</b>	0,867	0,086	1,87
		<b>22b</b>	0,770	0,075	1,04

[a]  $E_{1/2}$  vs Ag/AgNO<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup> M en MeCN.  $E_{1/2} = (E_{pa} + E_{pc})/2$ . [b] Potentiel sur le pic d'oxydation ( $E_{pa}$ , réaction irréversible). [c]  $\Delta E_p = E_{pa} - E_{pc}$ .

#### 2.4.2.1 Effets sur les potentiels d'oxydation

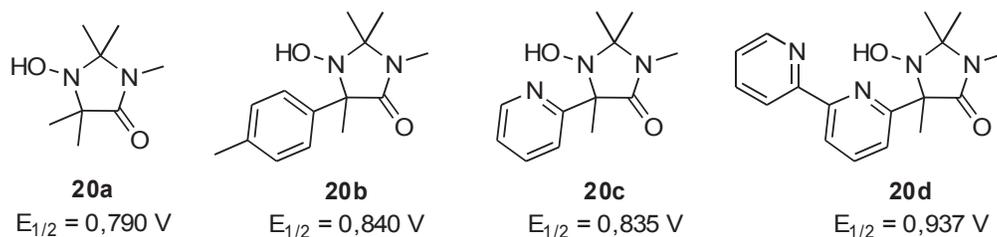
En comparant les potentiels obtenus dans nos expériences (Tableau 1), il est important de remarquer que le potentiel d'oxydation obtenu pour le TEMPO est de 0,317 V pendant que les valeurs pour nos composés se situent entre 0,770 V (**22b**) et 0,937 V (**20d**).

En comparant les composés qui diffèrent seulement par la substitution en position 2 (Figure 34), les potentiels varient légèrement mais restent du même ordre de grandeur : **18b** ( $E_{pa} = 0,840$  V), **20b** ( $E_{1/2} = 0,840$  V) et **22b** ( $E_{1/2} = 0,770$  V).



**Figure 34 : Composés avec substitution différente selon la famille d'origine**

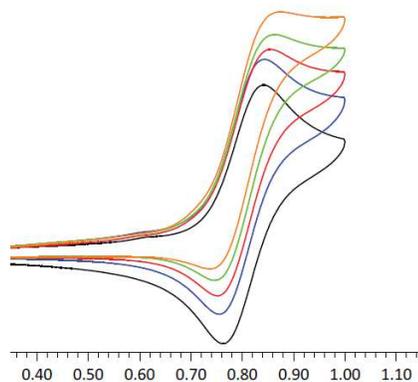
La différence de substitution sur l'autre carbone quaternaire de la molécule (Figure 35), n'a pas une influence claire sur la variation des potentiels. Le composé **20d** est le seul à avoir une valeur qui diffère un peu plus par rapport aux autres. La présence donc des substituants méthyle, *p*-tolyle ou 2-pyridine ne fait pas varier significativement les valeurs des potentiels redox, comme il a déjà été observé dans la bibliographie.<sup>96</sup>



**Figure 35 : Variation du deuxième centre quaternaire**

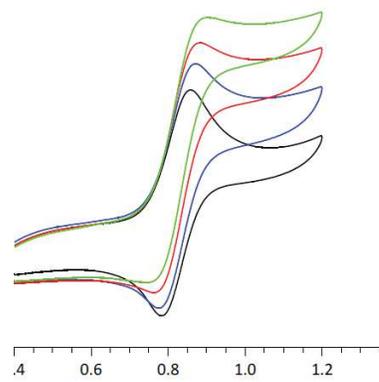
#### 2.4.2.2 Electrooxydation d'alcools

Comme une partie de nos composés présentent une vague d'oxydation réversible, nous avons voulu les tester en électrooxydation catalytique de plusieurs alcools. Pour ce faire, des ajouts successifs d'alcool ont été effectués dans la cellule électrochimique contenant du nitroxyde. Dans un premier temps, quatre de nos composés ont été testés en électrooxydation de l'alcool benzylique (Figure 36 à Figure 39).



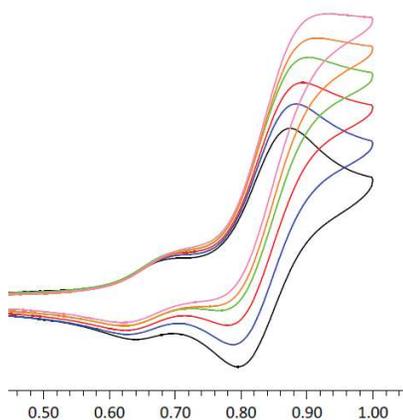
Potentiel (V) vs Ag/Ag+

Figure 36 : 20a. 0 eq, 2 eq, 4 eq, 6 eq et 9 eq d'alcool benzylique



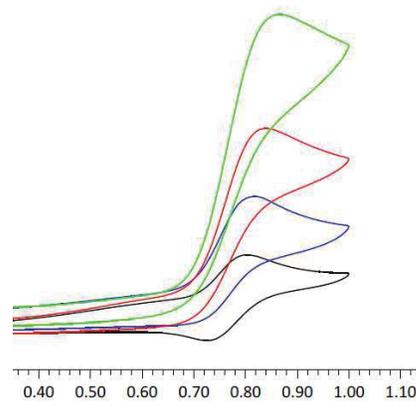
Potentiel (V) vs Ag/Ag+

Figure 37 : 20b. 0 eq, 2 eq, 5 eq et 8 eq d'alcool benzylique



Potentiel (V) vs Ag/Ag+

Figure 39 : 20c. 0 eq, 1 eq, 2 eq, 3 eq, 4 eq et 5 eq d'alcool benzylique

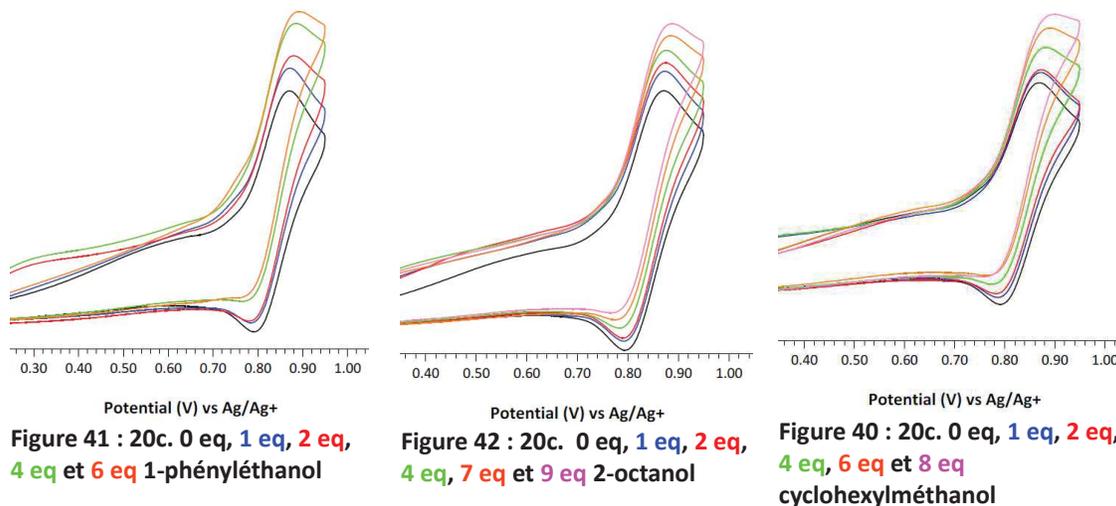


Potentiel (V) vs Ag/Ag+

Figure 38 : 22b. 0 eq, 0,5 eq, 2 eq et 8 eq d'alcool benzylique

Pour les différents catalyseurs testés, la vague d'oxydation augmente en intensité après chaque ajout d'alcool et devient de plus en plus irréversible. Cette expérience nous a permis de montrer que les catalyseurs des séries diméthyl et cyclohexyl sont efficaces comme catalyseurs dans l'oxydation électrochimique de l'alcool benzylique.

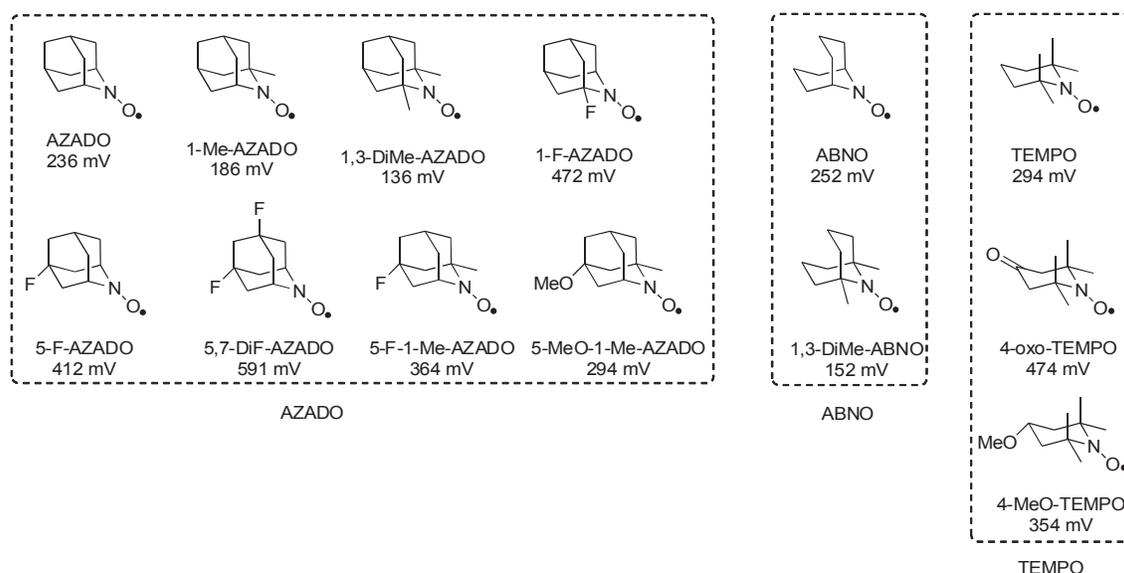
Afin d'étudier un peu plus le pouvoir oxydant de nos catalyseurs, le composé **20c** a été choisi comme exemple pour essayer l'électrooxydation d'un nombre plus large d'alcools. Comme substrats on a utilisé le 1-phényléthanol (Figure 41), le 2-octanol (Figure 42) et le cyclohexyleméthanol (Figure 40).



La variation de la vague d'oxydation des voltammogrammes ci-dessus montrent que nos catalyseurs à squelette imidazolidin-4-one sont capables aussi d'oxyder électrochimiquement des alcools benzyliques et aliphatiques primaires et secondaires.

### 2.4.3 Comparaison avec d'autres nitroxydes

Voici les valeurs de potentiels d'oxydation de quelques nitroxydes des familles AZADO, ABNO et TEMPO (Figure 43).<sup>98</sup> On peut voir les tendances des variations des potentiels par rapport à leur substitution. L'ajout des groupements électrodonneurs (par exemple des méthyles) les fait diminuer pendant que l'ajout de groupement électroattracteurs (fluors, carbonyles) provoque l'effet contraire. Le nitroxyde avec le potentiel le plus faible est le 1,3-diMe-AZADO (136 mV) et le nitroxyde avec le potentiel le plus élevé est le 5,7-diF-AZADO (591 mV).



**Figure 43 : Valeurs de potentiels (E<sub>1/2</sub>) pour une série de nitroxydes<sup>98</sup>**

En comparant ces valeurs avec celles obtenues pour nos catalyseurs (entre 770 et 934 mV), on voit que nos potentiels d'oxydation sont beaucoup plus élevés. Ces résultats sont en accord avec le fait que des groupements électroattracteurs (amide) proches du nitroxyde et une structure plus rigide (cycle à 5 chaînons) font augmenter la valeur du potentiel.

Plusieurs études parlent de la relation entre potentiel d'oxydation et activité des nitroxydes mais les conclusions auxquelles elles arrivent sont opposées. Quelques études déterminent que le catalyseur sera plus actif, s'il présente des potentiels d'oxydation plus faibles. C'est le cas des études d'Iwabuchi et coll. qui ont comparé trois dérivés AZADO avec des potentiels différents pour l'oxydation du *l*-menthol sous les conditions d'Anelli.<sup>98</sup> Rychnovsky et Farmer ont aussi comparé plusieurs nitroxydes en utilisant aussi du NaOCl comme oxydant en arrivant à la même conclusion.<sup>99</sup> Ces deux groupes supposent que les catalyseurs à potentiel d'oxydation plus faible sont plus actifs parce que la régénération de l'oxoammonium se fait plus facilement. Ils disent aussi que si le potentiel est trop élevé il est même possible que l'oxydant secondaire ne soit pas capable d'effectuer la réoxydation.

D'autres groupes ont observé l'effet contraire des potentiels. C'est le cas de par exemple Kawabata et coll. qui avec les dérivés PROXYL ont observé une activité bien supérieure dans l'oxydation d'alcools secondaires par PIFA pour les dérivés avec les potentiels d'oxydation plus élevés.<sup>77</sup> On remarquera toutefois que dans cette étude, le réoxydant est justement un oxydant puissant et soluble dans le milieu réactionnel, donc particulièrement capable de réoxyder tout

nitroxyde.

La valeur du potentiel d'oxydation n'est pas le seul facteur qui joue sur l'efficacité d'un nitroxyde. Dans une autre étude, Iwabuchi et coll. ont montré que l'encombrement stérique autour du site catalytique est aussi un facteur important.<sup>50</sup> Dans cette étude, le 1,3-DiMe-AZADO ( $E_{1/2} = 136$  mV) présente des activités plus faibles et similaires à celle du TEMPO ( $E_{1/2} = 294$  mV) pour l'oxydation du *l*-menthol par rapport aux dérivés AZADO ( $E_{1/2} = 236$  mV) et 1-Me-AZADO ( $E_{1/2} = 186$  mV). Même si le nitroxyde 1,3-DiMe-AZADO est le nitroxyde de la série avec le potentiel le moins élevé, il n'est pas forcément le plus actif à cause probablement de l'encombrement stérique produit par les quatre méthyles autour du site réactif.

Nous ne pouvons pas prévoir à ce stade l'efficacité de nos composés en oxydation aérobie.

#### 2.4.4 Possibles voies de dégradation

Tous les composés de la série iso-propylméthyl présentent une vague d'oxydation nitroxyde/oxoammonium irréversible ce qui veut dire que l'oxoammonium formé n'est pas stable et qu'il disparaît avant que la mesure soit finie. D'après le travail d'analyse de la bibliographie réalisé par Coote et coll.,<sup>96</sup> il existe deux voies possibles qui décrivent la dégradation d'ions oxoammoniums et qui pourraient expliquer la faible stabilité de nos composés.

La première voie de dégradation propose l'élimination d'un proton en position  $\beta$  dans le squelette du nitroxyde (Schéma 41) qui permet l'ouverture du cycle pour former le composé nitroso. Dans le milieu oxydant, ce composé peut s'oxyder pour former finalement le composé nitro. Cette voie de dégradation a été décrite pour les nitroxydes cycliques à 6 chaînons.<sup>33</sup>

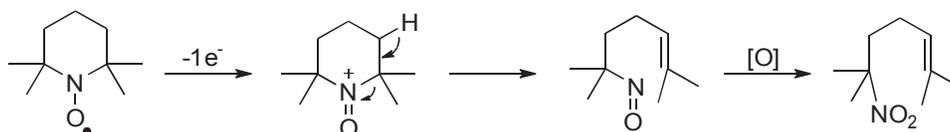


Schéma 41 : Dégradation d'oxoammonium par élimination d'un proton en  $\beta$

La deuxième voie de dégradation a été proposée pour les nitroxydes de type isoindoline avec des substituants alkyles autres que méthyle en position  $\alpha$ . Dans les travaux cités, la simple substitution d'un méthyle par un éthyle ou un *i*-propyle provoquerait des réactions secondaires sur l'oxoammonium. C'est le proton en position  $\gamma$  du nitroxyde qui serait transféré en provoquant l'élimination d'alcène pour former finalement la nitrone cyclique correspondante (Schéma 42).<sup>100</sup>

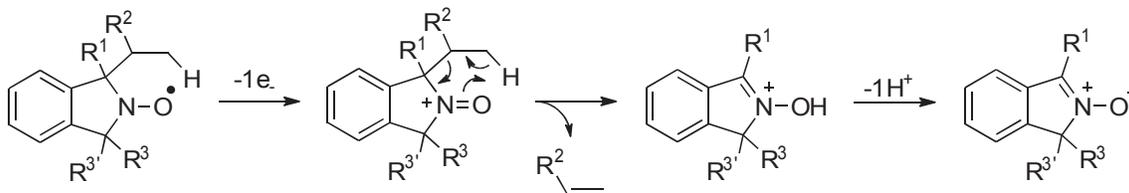


Schéma 42 : Dégradation des nitroxydes avec des substituants éthyle et *i*-propyle

Afin de déterminer la voie de dégradation des catalyseurs en série iso-propylméthyl, nous avons essayé d'isoler le produit de dégradation que nous avons obtenu en traitant le composé **20b** avec du nitrate de cérium et d'ammonium. Aucun produit n'a pu être identifié même si l'hydroxylamine de départ a complètement disparu.

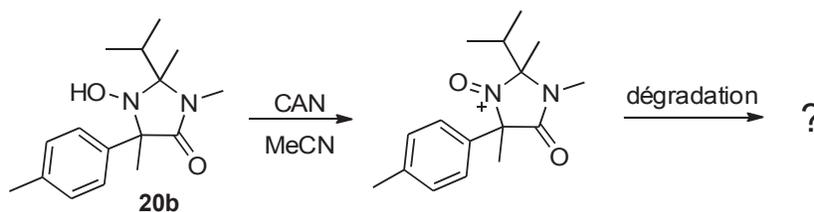


Schéma 43 : Réaction de **20b** avec le CAN

Pour ce qui concerne la possible voie de dégradation de nos oxoammoniums, même si nous ne pouvons pas être complètement sûrs, nous choisirions plutôt la deuxième voie qui implique les protons en  $\gamma$  de l'oxoammonium. De tous les composés testés ce sont seulement ceux de la série iso-propylméthyl qui présentent une vague d'oxydation irréversible. En comparant toutes les séries, cette série est la plus encombrée et celle où la perte des protons en  $\gamma$  est plus favorable. Ces deux faits favoriseraient la perte de propylène afin de stabiliser la molécule (Schéma 44).

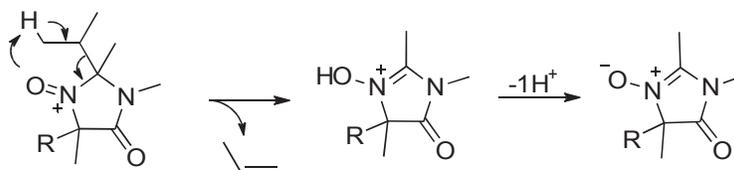


Schéma 44 : Possible voie de dégradation

Nous disposons donc d'hydroxylamines (et de nitroxydes) à squelette imidazolidin-4-one dont certaines se sont avérées capables de catalyser l'oxydation électrochimique de différents alcools. Pour les tester comme catalyseurs d'oxydation aérobie, il faudra choisir des co-catalyseurs. Nous allons donc analyser dans la section suivante les différents systèmes catalytiques proposés dans la bibliographie, en général avec le nitroxyde TEMPO.

## 3 Systèmes catalytiques pour l'oxydation aérobie catalysée par des nitroxydes : analyse de la bibliographie

### 3.1.1 Systèmes catalytiques avec métal

Les oxydations aérobie d'alcools catalysées par des nitroxydes peuvent avoir lieu avec des métaux différents. Dans ce manuscrit, nous allons nous intéresser seulement aux métaux de transition de la première série comme le cuivre et le fer, et au ruthénium parce qu'il a été très utilisé historiquement. D'autres métaux de transition comme le palladium, platine ou iridium sont aussi utilisés pour ce type de réactions mais leurs inconvénients feront qu'on les écarte de notre étude. Quelques désavantages sont par exemple leur coût élevé, leur toxicité (quantités très faibles permises pour les produits pharmaceutiques) et une tolérance inférieure avec quelques groupes fonctionnels.

#### 3.1.1.1 Cuivre

Le cuivre semble le métal idéal pour l'oxydation aérobie catalysée par des nitroxydes puisqu'il est impliqué dans la Nature dans la réalisation de ce type de réactions en faisant partie du centre catalytique d'enzymes telles que la galactose oxydase. Avec des méthodes chimiques, ces systèmes biologiques pourraient être mimés pour construire des systèmes efficaces.

Cette section est destinée à donner une vision générale et non-exhaustive des systèmes catalytiques qui existent qui utilisent le cuivre comme co-catalyseur dans les réactions d'oxydation aérobie d'alcools catalysées par des nitroxydes. Dans un premier temps, un historique permettra de voir l'évolution initiale de cette réaction. Puis, les systèmes catalytiques avec du cuivre les plus remarquables seront détaillés.

##### 3.1.1.1.1 *Historique*

La toute première réaction d'oxydation aérobie avec des nitroxydes et du cuivre a été décrite en 1966 par Brackman et Gaasbeek.<sup>101</sup> Ils ont utilisé le di-*tert*-butylnitroxyl avec un complexe du cuivre(II) avec la phénantroline pour l'oxydation du méthanol.

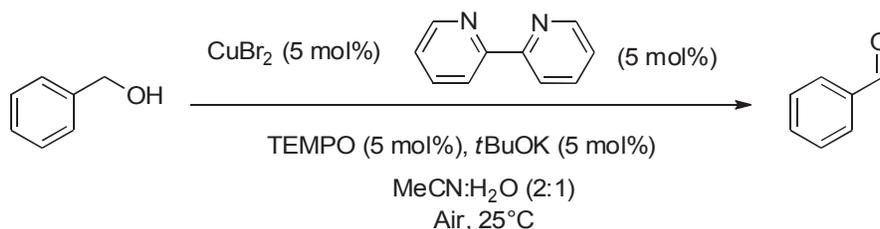
Néanmoins, l'étude la plus connue a été celle décrite par Semmelhack et coll. en 1984.<sup>102,103</sup> Ce système catalytique est formé par du TEMPO (5 à 10 mol%), CuCl (10 mol%) dans le DMF, à 25°C

avec un barbotage de O<sub>2</sub>. Avec ces conditions, les alcools primaires benzyliques (3 exemples) et allyliques (5 exemples) peuvent être oxydés en aldéhydes (85-100 % de rendement) avec des temps de réaction entre 1 et 2 h sans aucune suroxydation. Les alcools primaires benzyliques avec des groupements électroattracteurs sont plus difficiles à oxyder (85 % rendement, 7 h). Les alcools secondaires sont beaucoup moins réactifs sous ces conditions et les conversions restent faibles (par exemple le 2-hexanol : 21 % de conversion, 6 h).

A partir de ce système catalytique, beaucoup de facteurs ont été étudiés comme la source de cuivre, le solvant, les ligands ou les autres additifs. Les systèmes les plus significatifs sont présentés dans les paragraphes suivants.

#### 3.1.1.1.2 Conditions Sheldon

En 2003, Sheldon et coll. ont développé un système catalytique formé par TEMPO (5 mol%), CuBr<sub>2</sub> (5 mol%), bipyridine (5 mol%), *t*-BuOK (5 mol%) dans MeCN:H<sub>2</sub>O (2:1), à l'air à 25°C (Schéma 45).<sup>74</sup>



**Schéma 45 : Conditions Sheldon**

Les auteurs ont étudié les effets de chaque additif dans le système. La bipyridine est indispensable pour obtenir de bonnes conversions. Ils supposent qu'elle joue un rôle important en augmentant la solubilité du cuivre dans le milieu réactionnel. Sans TEMPO, la réaction n'a pas lieu. Le *t*BuOK n'est pas indispensable mais avec son ajout, la vitesse de réaction augmente très nettement. D'autres bases comme le NaOH ou le KOH ont le même effet. L'hypothèse est que la réaction d'oxydation se déroule dans la sphère de coordination du cuivre. Dans ce cas, la base favoriserait la déprotonation de l'alcool, et donc une coordination de ce dernier sur le cuivre.

Avec ce type de système catalytique, les alcools primaires benzyliques et allyliques sont oxydés (2,5-5 h) sans aucune trace de suroxydation. Un seul exemple d'alcool aliphatique (1-octanol) est oxydé à une température plus élevée (40 °C) et avec des temps de réaction plus longs (24 h). Ce système n'est pas efficace pour l'oxydation d'alcools secondaires activés ou non-activés.

La réaction est même sélective pour les alcools primaires dans une réaction de compétition intermoléculaire entre l'alcool benzylique et le 2-octanol. Les auteurs expliquent la différence de réactivité entre les alcools, par la différence d'encombrement qui empêcherait les alcools secondaires de se rapprocher du site catalytique.

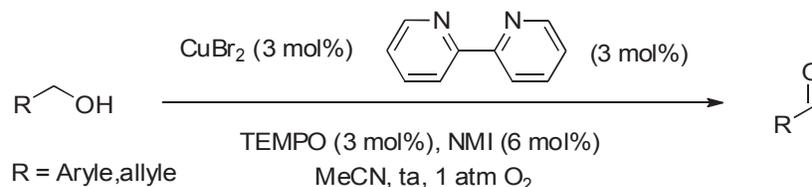
Les avantages : conditions très douces (température ambiante et air) pour l'oxydation d'alcools primaires activés (benzyliques et allyliques).

Les limitations : impossibilité d'oxyder des alcools secondaires. Conditions plus dures (température et charge de catalyseur) pour les alcools aliphatiques primaires.

### 3.1.1.1.3 Conditions Koskinen

En 2009, Koskinen et coll. ont fait une étude qui a fait progresser l'oxydation aérobie d'alcools catalysé par de nitroxydes.<sup>104</sup> Dans ces travaux, l'action de chaque composant du système catalytique a été étudiée pour arriver à la fin à deux systèmes catalytiques en fonction de l'alcool à oxyder.

Le premier système proposé est formé par TEMPO (3 mol%), CuBr<sub>2</sub> (3 mol%), bipyridine (3 mol%), *N*-méthylimidazole (NMI, 6 mol%) dans l'acétonitrile à température ambiante sous 1 atm d'oxygène (Schéma 46). Ce système oxyde bien une variété d'alcools primaires benzyliques et allyliques (0,5-3 h) mais l'oxydation d'alcools aliphatiques est très lente (1-décanol, 3 h, pas de réaction).



**Schéma 46 : Conditions Koskinen d'oxydation des alcools activés**

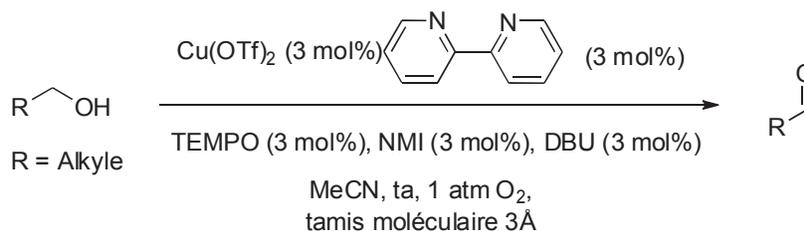
A la différence des conditions de Sheldon, ce système catalytique utilise une base organique azotée qui permet d'utiliser comme solvant l'acétonitrile en formant un système homogène. Dans l'étude plusieurs bases organiques ont été testées (DBU, DABCO, NMI, DMAP, TEA) et ils ont observé qu'il existe une corrélation entre activité et basicité. Plus la base est forte, plus la réaction est rapide. Pour donner un ordre d'idée sur cette différence, en utilisant les mêmes conditions réactionnelles, les conversions approximées après 5 h de réaction sont : DBU (98 %),

DABCO (60 %), NMI (48 %), DMAP (52 %) et TEA (52 %).

Même si des bases comme DBU ou DABCO peuvent être plus efficaces, des conditions trop basiques désactivent parfois le catalyseur en donnant des activités très faibles. C'est pour cela que la NMI a été la base choisie pour ce système.

Les quantités de chaque additif ont été fixées après optimisation :  $\text{CuBr}_2/\text{bipy}/\text{NMI}$  (1:1:2). L'ajout de trop de base ralentit la réaction ainsi que l'excès de bipyridine qui a un effet négatif avec des temps de réaction longs. L'excès de bipyridine ferait que plusieurs ligands se coordinaient à un même cuivre en remplissant sa sphère de coordination et en le rendant inactif.

Les mêmes auteurs ont proposé un deuxième système catalytique qui permet l'oxydation d'alcools moins activés grâce à la combinaison de deux bases. Ce système est formé par TEMPO (3 mol%),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (3 mol%), bipy (3 mol%), NMI (3 mol%) et DBU (3 mol%) (Schéma 47). Avec ces conditions, une variété d'alcools primaires aliphatiques (1-4 h) ont été oxydés. Un seul exemple d'alcool aliphatique secondaire est présenté (heptan-3-ol) pour lequel la réaction est très lente (59 % de conversion après 48 h de réaction) même en augmentant la température (40 °C).



**Schéma 47 : Conditions Koskinen pour les alcools aliphatiques**

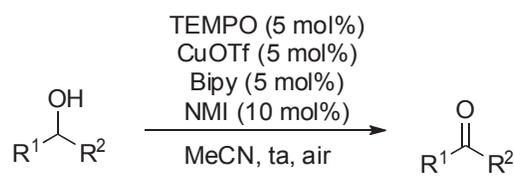
La combinaison de deux bases organiques, dont une forte, permet de créer un système catalytique plus oxydant en permettant l'oxydation d'alcools aliphatiques. Selon les auteurs, une base forte (DBU dans ce cas) serait nécessaire pour initier la réduction du  $\text{Cu(II)}$  à  $\text{Cu(I)}$  qui permet de démarrer la réaction. Le NMI servirait à faire le reste de la réaction comme dans le système précédent. L'utilisation de tamis moléculaire fait augmenter la vitesse de réaction en éliminant l'eau formée pendant la réaction. L'eau aurait deux effets négatifs (1) elle se coordinerait au cuivre à la place de l'alcool, en ralentissant l'oxydation du substrat et (2) elle formerait le produit hydraté des aldéhydes produits, qui s'oxyderait plus facilement en acide carboxylique. Dans cette étude ils ont aussi remarqué que le contre-ion du cuivre avait un effet sur l'activité du système catalytique. C'est pour cette raison que pour ce deuxième système, ils ont changé la source de cuivre.

Les avantages : utilisation de conditions douces (température ambiante, 1 atm O<sub>2</sub>) pour l'oxydation d'alcools primaires benzyliques et aliphatiques. Réaction avec de l'air mais plus lente qu'avec O<sub>2</sub>.

Les limitations : Peu efficace pour l'oxydation d'alcools secondaires à 40 °C.

#### 3.1.1.1.4 Conditions Stahl

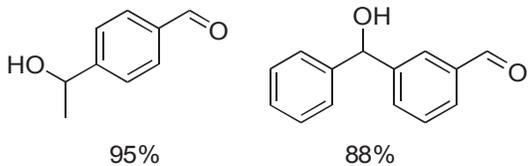
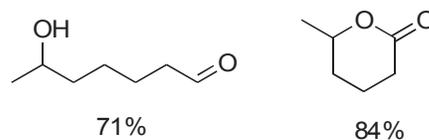
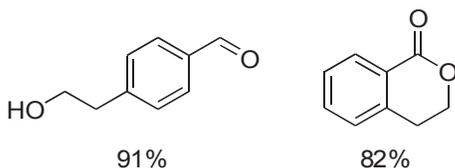
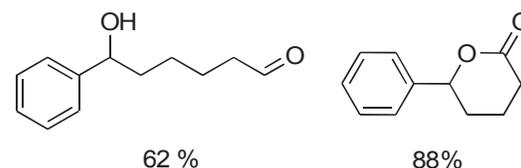
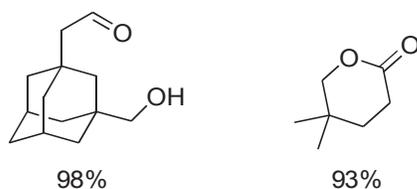
En 2011, Stahl et coll. après un screening de plusieurs bases et sources de cuivre, ont développé un nouveau système catalytique qui s'avère très efficace.<sup>105</sup> Ce système utilise du TEMPO (5 mol%), CuOTf (5 mol%), bipy (5 mol%) et NMI (10 mol%) dans l'acétonitrile, à température ambiante dans un tube ouvert à l'air (Schéma 48).



Sheldon et Koskinen avaient déjà observé un effet accélérateur de la réaction par utilisation de contre-ions du cuivre non-coordinants. Stahl propose que cet effet observé ici est plutôt dû au degré d'oxydation du cuivre.

En utilisant du TEMPO et ce système catalytique, des alcools primaires benzyliques (1,5-5 h), allyliques (2-3 h) et aliphatiques (4-24 h) peuvent être oxydés. Les auteurs ont démontré que des groupements hétéroaromatiques, des alcènes, des alcynes, des éthers, des thioéthers et des anilines sont compatibles dans les conditions d'oxydation. En plus, ces conditions douces ont permis à plusieurs alcools avec un centre en  $\alpha$  épimerisable d'être oxydés sans aucun problème.

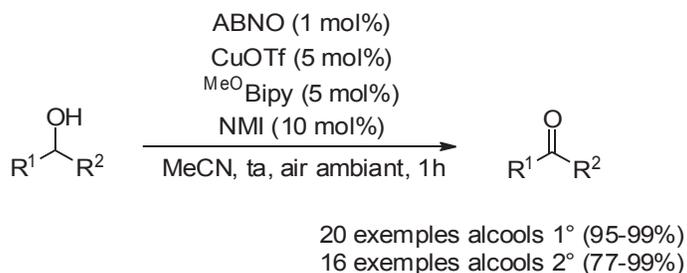
Dans cette même étude, les auteurs ont étudié la chimiosélectivité de la réaction avec l'oxydation de plusieurs diols. La Figure 44 montre les rendements et les produits d'oxydation obtenus après réaction.

**1° Benzylique > 2° Benzylique****1° Aliphatique > 2° Aliphatique****1° Benzylique > 1° Aliphatique****1° Aliphatique > 2° Benzylique****Encombrement stérique****Figure 44 : Produits d'oxydation des diols avec les conditions Stahl**

Avec les exemples montrés, les auteurs sont arrivés à une série de conclusions concernant la chimiosélectivité de la réaction. Ainsi, les alcools primaires benzyliques ou aliphatiques sont sélectivement oxydés par rapport aux mêmes types d'alcools secondaires. Les alcools benzyliques s'oxydent plus facilement que les aliphatiques. Les alcools primaires même s'ils ne sont pas activés (aliphatiques) s'oxydent plus facilement que les alcools secondaires activés (benzyliques). Et finalement, l'encombrement stérique défavorise l'oxydation. Deux points sont à noter. D'une part, lorsque l'oxydation d'un des alcools conduit à la formation d'un hémiacétal, celui-ci est oxydé dans le milieu réactionnel pour former la lactone correspondante. D'autre part, pour l'oxydation de quelques diols la source de cuivre a été modifiée (CuBr ou CuBr<sub>2</sub>) parce qu'avec le CuOTf, la réaction était trop rapide et pas sélective. Globalement, les auteurs ont trouvé des conditions réactionnelles Cu/TEMPO plus chimiosélectives que celles proposées précédemment.

Avec ce système Cu/bipy/NMI, le TEMPO est capable de faire des oxydations sélectives des alcools primaires par rapport aux alcools secondaires ce qui peut être un avantage dans la synthèse de molécules. Néanmoins, cet aspect reste une limitation lorsqu'il nous intéresse d'oxyder des alcools secondaires. Stahl et coll. ont surmonté ce problème pour la première fois avec les systèmes qui utilisent du cuivre en combinant leurs conditions avec plusieurs nitroxydes

peu encombrés.<sup>66</sup> Le nitroxyde ABNO a été choisi comme référence pour optimiser les conditions réactionnelles. Un grand nombre d'alcools primaires et secondaires, activés ou non-activés ont été oxydés avec des très bons rendements après seulement 1 h de réaction (Schéma 49).



**Schéma 49 : Système Stahl avec le nitroxyde ABNO**

Les réactions ont lieu dans des conditions très douces : température ambiante dans un ballon ouvert à l'air, et elles sont finies en 1 h. La charge de nitroxyde est faible (1 mol%) et le ligand du cuivre utilisé est la 4,4-diméthoxy-2,2-bipyridine (<sup>MeO</sup>bipy). C'est donc la première fois qu'un système catalytique à base de cuivre est efficace pour l'oxydation d'un si grand éventail d'alcools.

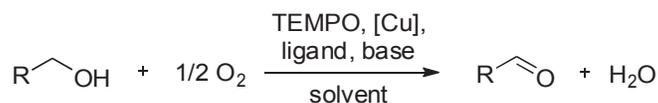
Pour l'utilisation du système Stahl sur plus grande échelle, le problème est que les réactions impliquant le dioxygène pur ne sont pas très pratiques au niveau industriel compte-tenu de la dangerosité de combiner des quantités d'oxygène importantes avec des solvants organiques. Souvent, de l'oxygène dilué (par exemple, < 10% O<sub>2</sub> dans N<sub>2</sub>) est utilisé parce que ce mélange reste en dehors des limites d'explosivité pendant toute la réaction.<sup>106</sup> Stahl et coll. ont développé une approche qui utilise des conditions en flux continu<sup>107</sup> avec 35 bar d'O<sub>2</sub> à 9% dans N<sub>2</sub>. Plusieurs alcools primaires ont été oxydés avec de bons temps de résidence (5 min pour les benzyliques et 30-45 min pour les aliphatiques). Les mêmes conditions ont été utilisées pour l'oxydation de l'alcool benzylique pour obtenir 100 g de produit.

Les avantages : Conditions très douces (température ambiante et réactions à l'air). Réactions rapides pour l'oxydation de l'ensemble des alcools (primaires, secondaires, benzyliques, aliphatiques).

Les limitations : oxydation d'alcools homobenzyliques (suroxydation), présence d'alcynes terminaux (mélange complexe de composés), de groupes chélatants en position vicinale, de phénols.

### 3.1.1.1.5 Comparaison des méthodes

Cette section est destinée à faire ressortir les aspects importants d'un système catalytique à base de cuivre grâce à une comparaison réalisée par Stahl et coll.<sup>108</sup> entre les 4 systèmes détaillés auparavant. Ils ont utilisé le cyclohexylméthanol comme alcool de référence et le TEMPO comme nitroxyde pour expliquer les différences entre les systèmes. Voici le rappel de tous les systèmes catalytiques :



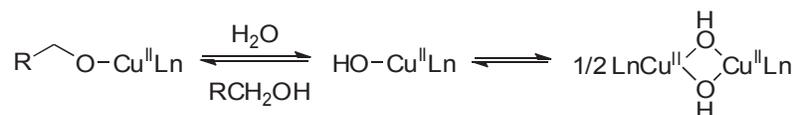
**Tableau 2: Résumé des conditions à base de cuivre**

Système catalytique	[Cu]	Ligand	Base	Solvant
<b>A</b> (Semmelhack)	Cu <sup>I</sup> Cl	-	-	DMF
<b>B</b> (Sheldon)	Cu <sup>II</sup> Br <sub>2</sub>	bipy	<i>t</i> BuOK	MeCN:H <sub>2</sub> O (2:1)
<b>C</b> (Koskinen)	Cu <sup>II</sup> (OTf) <sub>2</sub>	bipy	DBU (+ NMI)	MeCN
<b>D</b> (Stahl)	Cu <sup>I</sup> OTf	bipy	NMI	MeCN

*Effet bipyridine.* Le système catalytique **A**, de Semmelhack, n'est pas efficace pour l'oxydation d'alcools aliphatiques. Cependant le simple ajout de bipyridine (1 équiv/Cu) permet d'oxyder presque complètement le cyclohexylméthanol après 7 h de réaction. La bipyridine ou un ligand du cuivre est nécessaire pour que la réaction soit plus efficace. Il y a deux points sur lesquels la bipyridine peut agir : (1) elle favorise l'oxydation du Cu(I) par l'oxygène et (2) elle maximise le nombre de sites catalytiques actifs du cuivre (en empêchant l'agrégation par exemple).

*Effet de l'eau.* Dans le système catalytique **B** de Sheldon, de l'eau est utilisée comme cosolvant pour favoriser la solubilisation du *t*BuOK. L'oxydation d'un alcool aliphatique est décrite avec ce système **B** mais elle a besoin de températures élevées et d'une charge de catalyseur importante. Stahl et coll. ont montré l'effet de l'eau sur leur système (**D**) pour l'oxydation de l'alcool benzylique. Des quantités faibles d'eau, par exemple 10 équivalents par rapport à l'alcool, n'ont aucun effet en particulier. On rappelle d'ailleurs qu'un équivalent d'eau par alcool est formé pendant l'oxydation. En revanche, avec un plus large excès d'eau (à partir de 50 équivalents par rapport à l'alcool) l'oxydation commence à être inhibée. Il est donc bien possible que le manque de réactivité du système de Sheldon (approximativement 90 équivalents d'eau par alcool) soit dû à la présence de l'eau et non à la source de cuivre ou le type de base utilisés. L'eau pourrait empêcher

la coordination de l'alcool avec le Cu(II) pour former des espèces Cu<sup>II</sup>-hydroxyde (Schéma 50) qui peuvent arriver à former des espèces beaucoup moins actives (dimère).



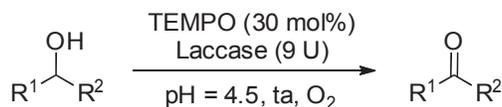
**Schéma 50 : Désactivation du cuivre par l'eau**

*Effet de la base et du degré d'oxydation du cuivre.* Pour les deux systèmes catalytiques qui restent, Koskinen **C** et Stahl **D**, ce qui change est le degré d'oxydation du Cu (Cu<sup>I</sup>OTf ou Cu<sup>II</sup>(OTf)<sub>2</sub>) et la base utilisée (DBU et/ou NMI). Stahl et coll. ont fait une étude cinétique pour déterminer l'ordre partiel de la réaction par rapport à chaque composant pour les trois systèmes suivants : Cu<sup>I</sup>/NMI, Cu<sup>II</sup>/DBU et Cu<sup>II</sup>/NMI.<sup>108</sup> On ne détaillera pas ici le mécanisme réactionnel car une section est dédiée spécialement à ce point, mais les ordres partiels pour les systèmes Cu<sup>I</sup>/NMI et Cu<sup>II</sup>/DBU sont très similaires alors que ceux pour le système Cu<sup>II</sup>/NMI diffèrent beaucoup plus. Les auteurs sont arrivés à la conclusion qu'il est important d'associer la bonne source de cuivre et la bonne base afin de créer un système catalytique efficace.

### 3.1.1.1.6 Laccase

La laccase, enzyme de type oxydase qui contient plusieurs cuivres comme co-facteurs liés à différentes parties de la structure, peut être aussi utilisée en tant que co-catalyseur des nitroxydes. L'utilisation de la laccase comme seul catalyseur d'oxydation présente deux limitations : (1) ses potentiels d'oxydation sont faibles donc pour quelques substrats ne sont pas suffisants, (2) si l'alcool à oxyder est trop encombré, il ne peut pas accéder au site catalytique. L'utilisation de la laccase combinée avec des nitroxydes permet de surmonter les deux limitations grâce à l'action médiatrice des radicaux.<sup>109</sup>

En 2001, ces enzymes ont été utilisées pour la première fois en combinaison avec du TEMPO, pour l'oxydation de plusieurs alcools primaires et secondaires (Schéma 51).<sup>110</sup>

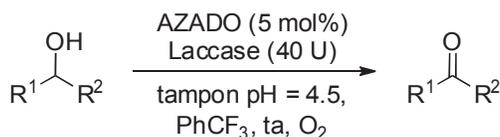


**Schéma 51 : Conditions d'oxydation avec la laccase**

Sous ces conditions après 24 h de réaction, les alcools activés primaires et secondaires

présentent des bonnes conversions (92-96 %) pendant que pour les alcools non-activés l'oxydation est plus lente (conversions 15-48 % en 24 h).

En 2014, l'utilisation des laccases avec des nitroxydes peu encombrés<sup>109</sup> a permis l'oxydation efficace d'une grande variété d'alcools primaires (12 exemples, 78-98 %) et secondaires (10 exemples, 72-93 %), activés (4-12 h) et non-activés (8-12 h) (Schéma 52).



**Schéma 52 : Conditions améliorées avec AZADO**

Dans cette même étude, les auteurs ont aussi fait des recherches sur le mécanisme réactionnel et ils ont proposé un mécanisme où l'oxoammonium issu de l'AZADO agit comme intermédiaire entre la laccase et l'alcool à oxyder, de manière similaire au Schéma 21 (page 25).

Les avantages : conditions douces de température et de pression. Oxydation d'alcool activés dans l'eau comme seul solvant. Oxydation d'alcools non-activés efficace en utilisant des nitroxydes peu encombrés.

Les limitations : Utilisation d'additifs (comme par exemple PhCF<sub>3</sub>) pour accélérer la réaction lors de l'oxydation d'alcools non-activés.

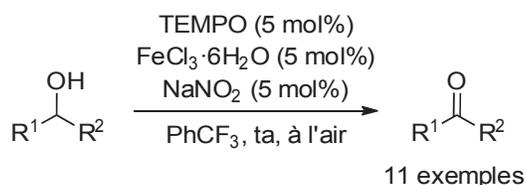
### 3.1.1.2 D'autres métaux

#### 3.1.1.2.1 *Fer*

Il existe plusieurs systèmes catalytiques qui utilisent le fer pour l'oxydation aérobie d'alcools catalysée par des nitroxydes. Pour la plupart des systèmes décrits, un sel de Fe(III) est généralement utilisé et il n'y a pas besoin d'utiliser des bases ou des ligands. Les réactions ont lieu dans des solvants peu coordinants (comme le dichloroéthane). L'étendue de la réaction est plus large que pour les systèmes à base de cuivre qui utilisent du TEMPO, et l'oxydation d'alcools benzyliques et aliphatiques primaires et secondaires est possible. De plus, plusieurs groupes fonctionnels sont compatibles avec ce type de systèmes comme les alcènes, alcynes et les hétéroatomes. Le mécanisme de cette réaction n'est pas encore clair. Il existe principalement deux types de systèmes catalytiques à base de fer pour faire de l'oxydation aérobie d'alcools, que nous

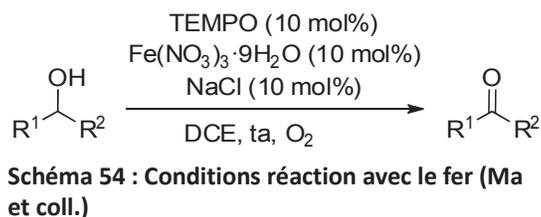
allons maintenant détailler.

Le premier système a été décrit par Wang et Yin<sup>111</sup> et il est composé de TEMPO (5 mol%), de FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (5 mol%) et de NaNO<sub>2</sub> (5 mol%) dans le trifluorotoluène (Schéma 53). Le NaNO<sub>2</sub> est utilisé en tant que co-catalyseur et il est essentiel pour l'efficacité de la réaction. Les conditions de réaction sont très douces et se font à température ambiante sous pression atmosphérique d'air. Plusieurs alcools activés (7 exemples, 8-12 h) et non-activés (2 exemples, 8h), primaires et secondaires ont été oxydés avec des très bons rendements (> 99%).



**Schéma 53 : Conditions d'oxydation avec le fer (Wang et Yin)**

Le deuxième système catalytique est celui décrit par Ma et coll.<sup>112,113</sup> qui utilise du TEMPO (10 mol%), du Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O (10 mol%) et du NaCl (10 mol%) qui sert à accélérer la réaction (Schéma 54). Ce système utilise aussi des conditions douces (température ambiante et 1 atm O<sub>2</sub>) dans le dichloroéthane. Des alcools activés et non-activés, primaires et secondaires et des allenols ont été oxydés avec ces conditions. Dans aucun cas, de la suroxydation n'a été observée.



Les systèmes avec du fer ont été utilisés en combinaison avec de la silice par Gao et coll. Dans une première étude, ils ont utilisé la silice comme accélérateur de la réaction sans autre co-catalyseur.<sup>114</sup> Une deuxième étude a permis d'améliorer l'activité : le nitroxyde (TEMPO) a été lié de façon covalente à la silice et le NaNO<sub>2</sub> a été utilisé comme co-catalyseur.<sup>115</sup> La charge de catalyseur a été diminuée significativement et il a été réutilisé 5 fois sans perte d'activité.

### 3.1.1.2.2 Cobalt et manganèse

Les oxydations aérobies catalysées par des nitroxydes peuvent aussi avoir lieu en utilisant

du cobalt ou du manganèse comme cocatalyseur. Souvent les deux métaux sont utilisés ensemble<sup>116</sup> sous forme de nitrates et leur combinaison provoque une accélération de la réaction. En général, les réactions se font dans l'acide acétique<sup>117,118</sup> ce qui permet la régénération de l'oxoammonium qui serait l'espèce active du cycle catalytique. Même si ces systèmes sont capables d'oxyder des alcools benzyliques et aliphatiques, primaires et secondaires, l'oxydation des alcools aliphatiques est un peu plus lente. Il y a eu des exemples où d'autres solvants ont été utilisés.<sup>119,120</sup>

### 3.1.1.2.3 Vanadium

L'utilisation de vanadium comme cocatalyseur pour l'oxydation aérobie d'alcools catalysée par des nitroxydes a été moins étudiée que pour les autres métaux. Un exemple est le système catalytique proposé par Neumann et coll. qui ont combiné le TEMPO avec un composé polyoxometalé à base de Vanadium et de Molybdène ( $H_5PV_2Mo_{10}O_{40}$ ) (Schéma 55).<sup>121</sup> Avec ces conditions les alcools activés (6-10 h de réaction) et non-activés (18 h), primaires et secondaires peuvent être oxydés.

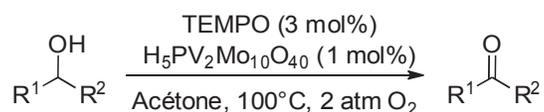


Schéma 55 : Cocatalyse avec un polyoxométalate

Xu et coll. ont décrit le premier système qui utilise du vanadium comme seule source métallique.<sup>122</sup> Ils utilisent un système formé par du TEMPO et du sulfate de vanadyle (Schéma 56) qui n'utilise aucun additif en plus (comme des bases ou des ligands). Ce système est efficace pour l'oxydation d'alcools benzyliques primaires (1,2-5 h) et secondaires (2 h) et ne présente aucune trace de suroxydation. L'oxydation d'alcools aliphatiques secondaires est plus difficile et les conversions sont faibles (54-75 %) même à des temps de réactions plus longs (5 à 10 h).

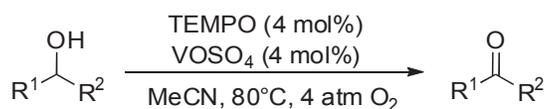
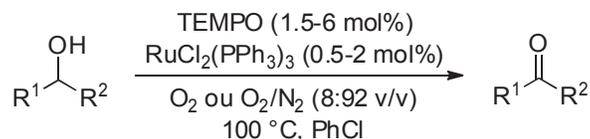


Schéma 56 : Co-catalyse avec le sulfate de vanadyle

### 3.1.1.2.4 Ruthénium

Le ruthénium a été aussi utilisé pour faire de l'oxydation aérobie d'alcools en présence de TEMPO. Le complexe le plus efficace pour ce type de réactions est le  $RuCl_2(PPh_3)_3$ . D'autres complexes comme  $RuCl_3$ ,  $RuCl_2(bipy)_2$  ou  $RuCl_2(DMSO)_4$  ont aussi été testés mais leurs activités

sont beaucoup plus faibles ou même nulles. Le système classique (Schéma 57) pour ce type de réactions a été développé par Sheldon et coll. et il est formé par  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  (0,5-2 mol%) et TEMPO (1,5-6 mol%) dans le chlorobenzène à 100 °C sous  $\text{O}_2$  ou sous un courant  $\text{O}_2/\text{N}_2$  (8:92 v/v).<sup>123,124</sup>



**Schéma 57 : Conditions d'oxydation classiques avec du ruthénium**

Dans ces conditions des alcools benzyliques primaires (3-6 h, 95-100 % de conversion) et secondaires (4-6 h, 95-100 %), des alcools allyliques primaires (7 h, 87-96 %) et secondaires (24 h, 67-81 %) et des alcools aliphatiques primaires (3-7 h, 78-88 %) et secondaires (7 h, 75-100 %) ont pu être oxydés avec des bons rendements. Le solvant de la réaction peut être changé pour le toluène ou la réaction être réalisée sans solvant, sans aucune variation de l'activité du système.

Pour l'oxydation des alcools primaires aucune trace de suroxydation n'a été observée. Les auteurs attribuent ce fait à la présence de TEMPO qui empêcherait l'autoxydation des aldéhydes par réaction avec les espèces radicalaires. Ces conditions sont assez sélectives pour l'oxydation d'alcools primaires en face de secondaires. Pour une réaction de compétition entre l'alcool benzylique et le 1-phényléthanol, la conversion en produits d'oxydation a été de 95:5 respectivement.<sup>124,125</sup> Les substrats contenant des hétéroatomes ne peuvent pas être oxydés avec ce système probablement à cause de la coordination de ces atomes au ruthénium ce qui désactiverait le catalyseur.<sup>106</sup>

### 3.1.2 Systèmes catalytiques sans métal

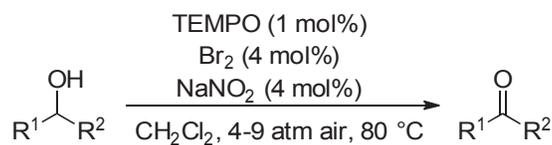
Ces systèmes sont très attractifs parce qu'ils présentent des avantages significatifs par rapport à des systèmes qui utilisent des métaux très toxiques comme le palladium ou le ruthénium. Au niveau industriel, l'élimination de traces de ces métaux (jusqu'au niveau ppm ou ppb) est indispensable. En plus, l'élimination de ces métaux est chère et elle consomme beaucoup d'énergie ce qui fait qu'ils sont évités au maximum. L'utilisation de systèmes catalytiques sans métaux permet d'éviter ces problèmes.

Les oxydes d'azote sont les principaux co-catalyseurs utilisés dans les systèmes qui n'utilisent pas des métaux. Ce sont des intermédiaires avec juste le bon potentiel redox pour

permettre le transfert d'électrons entre l'oxygène et les dérivés nitroxyde. Ces oxydes d'azote peuvent être générés à partir de différents précurseurs comme l'acide nitrique, les nitrates, les nitrites ou les hydroxylamines. Dans la suite, nous allons détailler les systèmes les plus significatifs.

### 3.1.2.1 Nitroxyde/Br<sub>2</sub>/NaNO<sub>2</sub>

La première oxydation aérobie d'alcools sans métal a été décrite en 2004 par Hu et coll.<sup>126</sup> Pour développer ce système catalytique, ils se sont inspirés des conditions utilisées pour l'oxydation d'un alcool aliphatique secondaire<sup>127</sup> avec du TEMPO catalytique et du Cl<sub>2</sub> gazeux stœchiométrique. Dans cette réaction, le HCl formé pendant la réaction est piégé avec une base. Hu et coll. ont pensé que cet acide pourrait être retransformé en Cl<sub>2</sub> par action de l'oxygène, ce qui pourrait rendre la réaction catalytique en Cl<sub>2</sub>. Le système qu'ils ont développé pour l'oxydation aérobie d'alcools est formé par TEMPO (1 mol%), Br<sub>2</sub> (4 mol%), NaNO<sub>2</sub> (4 mol%), sous pression d'air dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 80 °C (Schéma 58).



**Schéma 58 : Premier système catalytique sans métal**

Le NaNO<sub>2</sub> est utilisé comme précurseur des oxydes d'azote grâce à des petites quantités de HBr formé pendant la réaction qui provoquent la dismutation de l'acide nitreux. Ces oxydes d'azote agissent comme co-catalyseurs jouant le rôle de médiateurs entre l'oxygène et le HBr qui doit être transformé en Br<sub>2</sub> pour faire tourner le cycle catalytique. C'est dans cette étude que les oxydes d'azote ont été utilisés pour la première fois comme co-catalyseurs pour les oxydations aérobie. En utilisant ces conditions, des alcools benzyliques (4 atm O<sub>2</sub>, 1-2 h de réaction), hétéroaromatiques (9 atm, 5-12 h de réaction) et aliphatiques (9 atm O<sub>2</sub>, 3-4 h de réaction), primaires et secondaires ont été oxydés avec d'excellents rendements (88 % à 98 %). La réaction des alcools aliphatiques est plus lente.

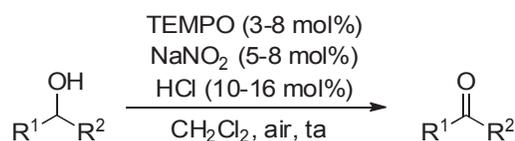
Il y a quelques variantes de ce système<sup>128,129</sup> où d'autres sources d'halogènes sont utilisées. Dans tous ces systèmes les espèces halogénées ont un rôle indispensable pour le bon fonctionnement de la réaction. L'inconvénient de l'utilisation de ces systèmes est que les espèces bromées ou chlorées peuvent provoquer de réactions d'halogénéation indésirées sur des substrats sensibles à ce type de réactions.

Les avantages : large éventail d'alcools possibles à oxyder

Les inconvénients : hautes pressions et températures. Réactions secondaires d'halogénéation. Problèmes de corrosion.

### 3.1.2.2 Nitroxyde/NaNO<sub>2</sub>/HCl

La même équipe qui a développé le système précédent a aussi décrit une variante qui permet de faire la réaction dans des conditions beaucoup plus douces. Cette variante est formée par TEMPO (3 à 8 mol%), NaNO<sub>2</sub> (5 à 8 mol%) et HCl (10 à 16 mol%) dans le dichlorométhane et la réaction est réalisée à l'air et à température ambiante<sup>130</sup> (Schéma 59).



**Schéma 59 : Système catalytique avec NaNO<sub>2</sub>/HCl**

En utilisant ces conditions, une série importante d'alcools activés (10-16 h de réaction) et non-activés (12-27 h), primaires et secondaires ont été oxydés avec des très bons rendements et sans aucun problème de suroxydation. L'oxydation d'alcools secondaires demande en général de temps de réaction un peu plus long. Par exemple le 1-heptanol est oxydé en 12 h pendant que le 2-heptanol a besoin de 17 h.

Cette variante à l'avantage d'oxyder un grand éventail d'alcools en utilisant des conditions beaucoup plus douces (réaction à l'air à température ambiante) que le système précédent (réaction à l'air sous pression à 80 °C). En revanche, les temps des réactions sont plus longs.

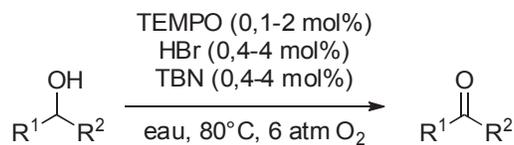
Les avantages : conditions réactionnelles très douces et étendue des substrats.

Les limitations : les conditions acides créent des incompatibilités avec quelques groupes fonctionnels. Problèmes de corrosion.

### 3.1.2.3 Nitroxyde/TBN/HBr

Hu et coll. ont développé en 2007 un système catalytique efficace pour l'oxydation d'alcools benzyliques primaires formé par TEMPO (0,1 mol%), *t*-butyl nitrite (TBN, 0,4 mol%) et HBr (0,4 mol%). La réaction se fait dans un volume d'eau minimal, à 80°C sous 6 atm d'oxygène (Schéma 60).

Quelques alcools plus difficilement oxydables (alcools benzyliques secondaires ou aliphatiques) ont aussi été oxydés mais en utilisant des quantités de chaque composant plus élevées afin d'atteindre des bonnes conversions.



**Schéma 60 : Système catalytique TBN/HBr**

En utilisant ces conditions, une série d'alcools benzyliques (11 exemples, 4-7 h de réaction), aliphatiques (2 exemples, 2-4 h) et hétéroaromatiques (2 exemples, 2-6 h), primaires et secondaires ont été oxydés avec de très bons rendements pour la plupart des cas. Seule l'oxydation du 1-octanol a posé des problèmes (rendement de 40 %) à cause de la formation d'octanoate d'octyle.

Quelque temps plus tard, la même équipe a changé un peu les conditions réactionnelles en évitant l'utilisation de HBr.<sup>131</sup> Ce système utilise du TEMPO (0,5 à 2 mol%) et du TBN (4 mol%) dans le 1,2-dichloroéthane, sous 2 atm O<sub>2</sub> à 80°C. Des alcools benzyliques (2-5 h) et aliphatiques (7-12 h), primaires et secondaires ont été oxydés avec des bons rendements (>90 %) en utilisant ces conditions. L'oxydation d'alcools secondaires n'est pas forcément plus lente par rapport aux alcools primaires. Par exemple, l'oxydation du 1-octanol est finie en 6 h pendant que l'oxydation du 2-octanol est finie en 7 h.

#### 3.1.2.4 Nitroxyde/NH<sub>2</sub>OH

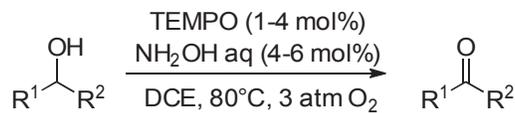
En 2010, Song et coll. ont démontré que l'hydroxylamine pouvait être utilisée comme source d'oxydes d'azote.<sup>132</sup> Dans ce système catalytique, ils utilisaient du KBrO<sub>3</sub> pour générer NO<sub>2</sub> et NO à partir du chlorhydrate d'hydroxylamine (Schéma 61). Cette réaction forme aussi des bromures qui participeraient à la régénération de l'espèce active du cycle catalytique. Une série d'alcools benzyliques (2-24 h de réaction) ont été oxydés à différentes températures (de 25 à 80 °C) en utilisant ces conditions. L'inconvénient de cette méthode est la formation des produits secondaires corrosifs à base de brome.



**Schéma 61 : Formation de NO et NO<sub>2</sub> à partir de NH<sub>2</sub>OH et KBrO<sub>3</sub>**

En se basant sur ces travaux, Studer et coll. ont développé une méthode qui utilise

l'hydroxylamine comme source d'oxydes d'azote sans autre additif.<sup>133</sup> Leurs conditions réactionnelles consistent en l'utilisation de TEMPO (1 à 4 mol%), NH<sub>2</sub>OH aqueux (4 à 6 mol%) dans le 1,2-dichloroéthane sous 3 bar d'O<sub>2</sub> à 80°C (Schéma 62).



**Schéma 62 : Système catalytique développé par Studer<sup>133</sup>**

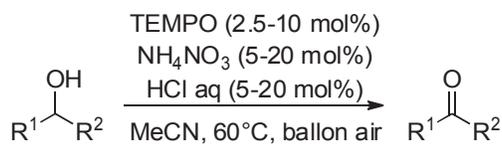
Plusieurs alcools benzyliques et aliphatiques, primaires et secondaires ont été oxydés en variant la charge des composants. Les alcools benzyliques avec des groupes électrodonneurs sont les plus facilement oxydables (1 mol % de TEMPO, 4 h de réaction). Les alcools benzyliques avec des substituants électroattracteurs ou les alcools benzyliques secondaires ont besoin d'une charge plus importante de catalyseur (2 mol%, 4-6 h de réaction). Pour les alcools aliphatiques primaires et secondaires la charge de TEMPO a dû être augmentée à 4 mol% (3-8 h de réaction).

Les avantages : source de NO<sub>x</sub> propre sans la formation de produits corrosifs.

Les inconvénients : pression et température élevées.

### 3.1.2.5 Nitroxyde/NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>/HCl

Les nitrates peuvent agir aussi comme source d'oxydes d'azote. Stavher et coll. ont décrit en 2014 un système qui utilise ces molécules à cet effet.<sup>134</sup> Ce système utilise du TEMPO (2,5 à 10 mol%), NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> (5 à 20 mol%) et HCl aqueux (5 à 20 mol%) dans l'acétonitrile, sous un ballon d'air à 60°C (Schéma 63).



**Schéma 63 : Système catalytique NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>/HCl<sub>aq</sub>**

En utilisant ces conditions (et avec différentes quantités d'additifs), des alcools benzyliques (3-8 h), hétéroaromatiques (7-19 h), allyliques (24 h) et aliphatiques (6-24 h), primaires et secondaires ont été oxydés. Les alcools aliphatiques comme vu avec d'autres systèmes, sont les plus difficiles à oxyder et la charge d'additifs doit être augmentée.

Les avantages : réaction à l'air. Acceptation d'hétéroaromatiques dans le substrat.

Les limitations : Température et utilisation de HCl. Système corrosif.

### 3.1.2.6 Limitations des systèmes à base de NO<sub>x</sub>

Il y a une grande quantité de systèmes catalytiques sans métal pour l'oxydation aérobie d'alcools qui sont efficaces et qui arrivent à oxyder une grande variété d'alcools. Cependant, toutes les méthodes présentent quelques limitations plus ou moins importantes.

L'utilisation de co-catalyseurs gazeux comme les oxydes d'azote nécessite en général d'être sous pression et donc dans un tube scellé afin d'assurer leur distribution homogène et d'éviter les pertes. Les espèces NO et NO<sub>2</sub> peuvent se décomposer rapidement, pour former par exemple du N<sub>2</sub> ou du N<sub>2</sub>O, et donc diminuer la quantité de co-catalyseurs dans le milieu, ce qui peut provoquer un arrêt de la réaction.<sup>126</sup>

Le radical stable NO est efficace dans des réactions de piégeage de radicaux ce qui peut provoquer des réactions secondaires avec certains substrats ou même le catalyseur. Plusieurs équipes ont détecté des traces de nitroxyde désoxygéné après des temps de réaction longs, composé qui a été formé après réaction du nitroxyde avec le radical NO (Schéma 64).

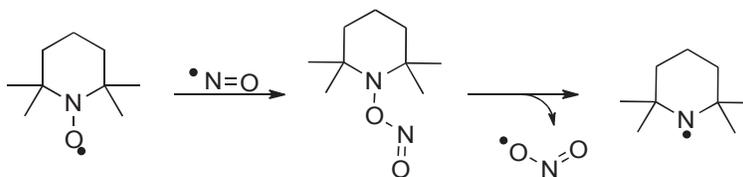


Schéma 64 : Décomposition de TEMPO par réaction avec NO

Finalement, il existe des réactions de nitration d'alcènes décrites avec des conditions très similaires aux oxydations d'alcools.<sup>135</sup> Par exemple avec le système TEMPO/TBN, du NO<sub>2</sub> formé *in situ* s'additionne sur des doubles liaisons pour former un radical intermédiaire qui est directement oxydé à l'air pour reformer la double liaison (Schéma 65). Des réactions de ce type peuvent donc limiter l'utilisation des oxydations d'alcools aérobie aux alcools sans double liaison.

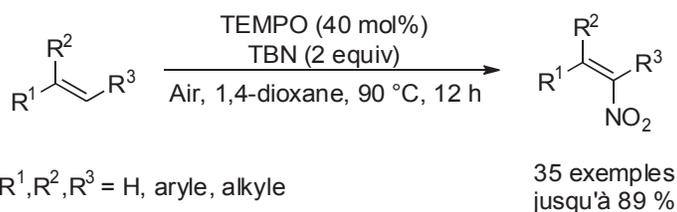


Schéma 65 : Nitration d'oléfines

### 3.1.2.7 Mécanisme réactionnel

Dans cette section, nous allons exposer le mécanisme réactionnel des systèmes sans métal pour l'oxydation aérobie d'alcools catalysée par des nitroxydes. Même si chaque système qu'on a présenté précédemment est particulier, il y a des traits généraux qui sont égaux pour tous les types de systèmes. Dans la suite, on verra toutes ces similarités ainsi que des exemples particuliers pour quelques uns des systèmes.

Tous les mécanismes proposés pour les systèmes sans métal se basent sur deux principes communs. Le premier principe est que l'espèce active du cycle catalytique est l'oxoammonium<sup>126,129,131</sup> et il est formé initialement dans le milieu réactionnel à partir du nitroxyde. Le deuxième principe est que les différents additifs du système agissent comme médiateurs entre l'oxygène et l'hydroxylamine et ils permettent la régénération de l'oxoammonium. Le Schéma 66 résume ces deux aspects.

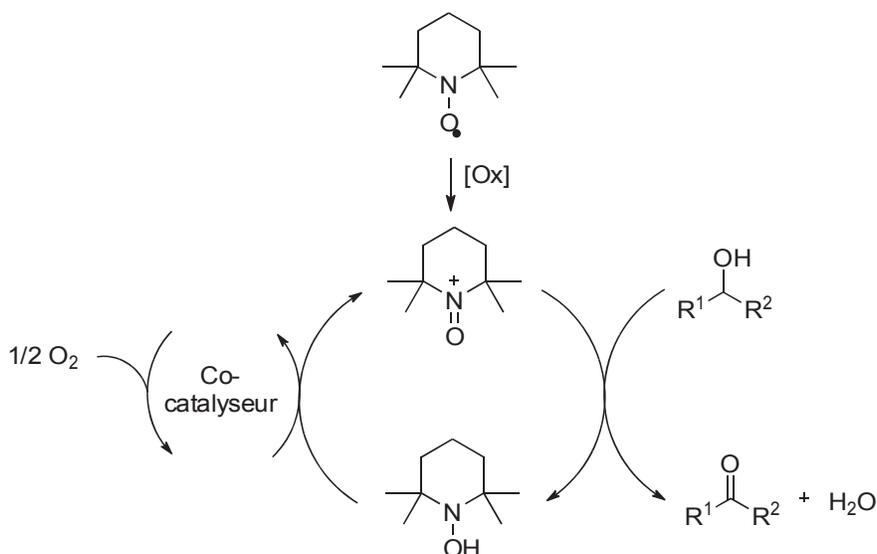


Schéma 66 : Mécanisme général pour les réactions sans métal

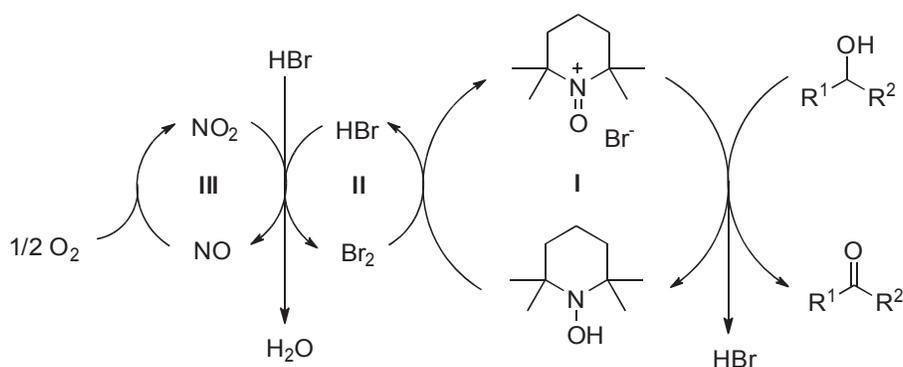
Comme on a dit précédemment, le nitroxyde est transformé en oxoammonium grâce aux

conditions oxydantes dans le milieu. Ce composé, qui est l'espèce active du cycle catalytique, est le responsable de l'oxydation de l'alcool qui permet de former le composé carbonylé, de l'eau et l'hydroxylamine dérivée de TEMPO. L'oxygène tout seul n'est pas capable de transformer l'hydroxylamine en oxoammonium pour fermer ainsi le cycle catalytique. Ce sont les co-catalyseurs qui en agissant comme intermédiaires entre l'oxygène et l'hydroxylamine permettent la régénération de l'oxoammonium. C'est cette partie du mécanisme qui est particulière pour chacun des systèmes et co-catalyseurs utilisés. Pour chaque cas, un cycle avec un couple redox du co-catalyseur est proposé afin d'expliquer la faisabilité de la réaction. Pour les systèmes avec plusieurs co-catalyseurs, les différents cycles se succèdent en formant des systèmes un peu plus complexes.

### 3.1.2.7.1 Exemples de mécanismes

Dans cette section on va présenter les mécanismes pour deux types de systèmes catalytiques où les auteurs ont expliqué un peu plus en détail le mécanisme proposé.

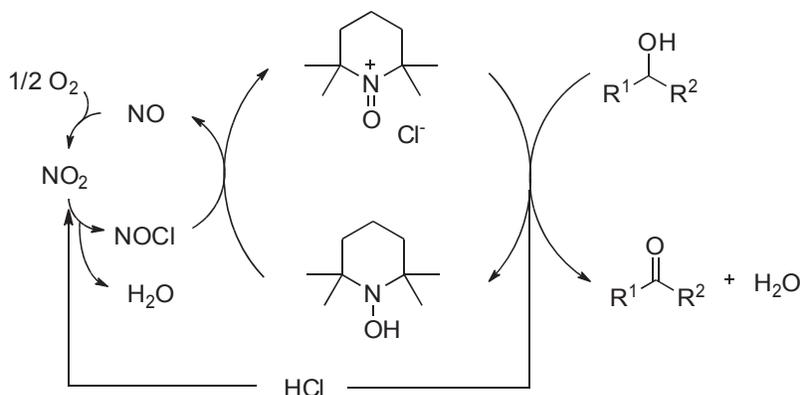
Le premier exemple concerne le système catalytique formé par TEMPO/Br<sub>2</sub>/NaNO<sub>2</sub>. Les auteurs ont proposé un cycle catalytique formé par trois cycles redox (Schéma 67).<sup>126</sup> Le premier est celui du TEMPO<sup>+</sup>/TEMPOH. Les deux autres sont formés par des couples redox des deux co-catalyseurs.



**Schéma 67 : Mécanisme proposé pour le système catalytique TEMPO/Br<sub>2</sub>/NaNO<sub>2</sub>**

Pour le couple Br<sub>2</sub>/HBr, les auteurs ont démontré la présence de HBr dans le milieu par la formation de bromure de benzyle lors de l'oxydation de l'alcool benzylique. En plus, ils expliquent que la faible réactivité d'un des substrats testés, le 3-pyridine méthanol, est due au piégeage du HBr dans le milieu par ce substrat (formation d'un sel), ce qui empêcherait de faire tourner le cycle catalytique. Pour le couple NO<sub>2</sub>/NO, ils considèrent que l'oxydation du HBr est faisable avec du NO<sub>2</sub><sup>136</sup> et que le NO<sub>2</sub>/NO peut tourner en présence d'oxygène.<sup>137</sup>

Le deuxième exemple concerne le système formé par TEMPO/HCl/NaNO<sub>2</sub>. Dans ce cas, les auteurs ont fait des études ESI-MS pour étudier le mécanisme de réaction.<sup>130</sup> Le mécanisme de réaction qui a été proposé finalement est celui du Schéma 68. Dans ce cas, les auteurs ont considéré que la régénération de TEMPO se fait grâce à NOCI.



**Schéma 68 : Mécanisme proposé pour le système catalytique TEMPO/HCl/NaNO<sub>2</sub>**

La ESI-MS d'un mélange TEMPO/NaNO<sub>2</sub>/HCl a servi initialement pour déterminer que l'oxoammonium était formé sous ces conditions. Avec l'ajout successif des différents composants du système ils ont réussi à déterminer leur rôle. Dans un premier temps, avec un mélange de TEMPO et HCl, une dismutation conduit à l'oxoammonium et à l'hydroxylamine. L'ajout d'alcool benzylique sur ce mélange fait que le signal d'oxoammonium disparaît pour créer de l'hydroxylamine. Avec l'ajout de NaNO<sub>2</sub> sur le tout, le signal d'oxoammonium a réapparu ce qui démontre la régénération de cette espèce par ce co-catalyseur.

### 3.1.2.7.2 Oxydation de l'alcool par l'oxoammonium

Dans cette section, on va rentrer plus dans le détail dans le mécanisme exact qui explique l'oxydation de l'alcool par l'oxoammonium pour les systèmes où le nitroxyde est utilisé en quantités catalytiques. Il faut noter que selon le pH du milieu réactionnel, le mécanisme de l'étape d'oxydation de l'alcool par l'oxoammonium n'est pas le même. La sélectivité de la réaction (vitesse d'oxydation d'alcools primaires vs secondaires) dépend aussi de ce facteur.<sup>138</sup>

Le mécanisme réactionnel dans des conditions basiques a été très étudié et les alcools primaires sont oxydés plus rapidement que les secondaires. Dans des conditions acides, la réaction est généralement plus lente et les alcools secondaires sont oxydés plus rapidement que les primaires.<sup>138</sup> Le mécanisme réactionnel pour ces dernières conditions a été beaucoup moins

étudié.

Le mécanisme réactionnel dans des conditions basiques a été étudié par Semmelhack et coll. Dans un premier temps, avec des études Hammett<sup>103</sup> réalisées avec un oxoammonium généré électrochimiquement, ils ont éliminé la possibilité de passage par un intermédiaire radicalaire ou oxonium de l'alcool (Schéma 69).

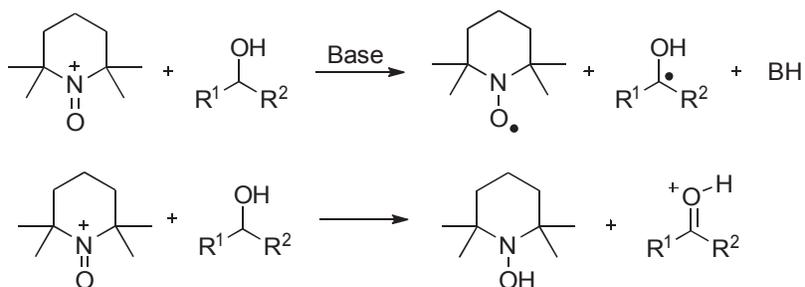


Schéma 69 : Intermédiaires éliminés : radicalaire et oxonium

A la place, ils ont proposé la formation d'un intermédiaire **A** ou **B** (Schéma 70) après attaque nucléophile de l'alcoolate sur l'oxygène ou l'azote de l'oxoammonium. L'atome d'hydrogène de l'alcool a été placé de façon à pouvoir être éliminé par la suite. Pour ce processus, l'étape déterminante de la vitesse est l'élimination intramoléculaire du proton permettant la formation du produit oxydé.

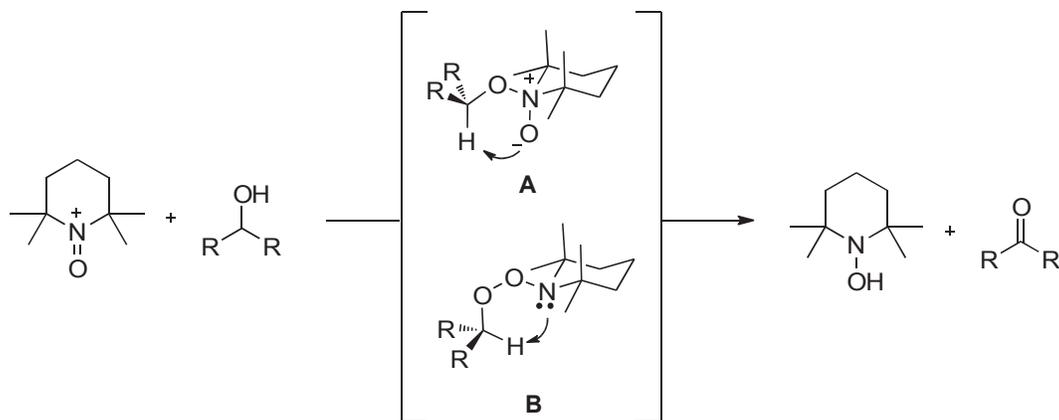
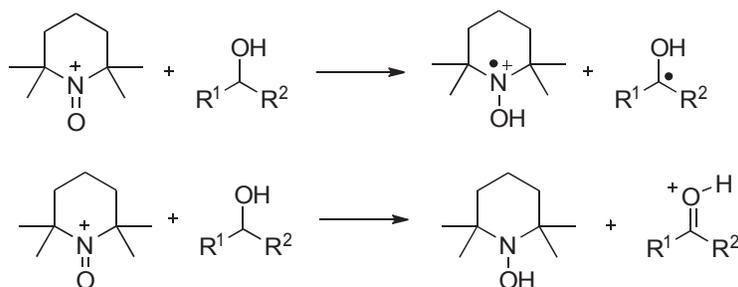


Schéma 70 : Intermédiaires proposés par Semmelhack

Les auteurs ont essayé de détecter l'intermédiaire de la réaction sans succès. Néanmoins, en se basant sur des données bibliographiques, ils pensent que le passage par l'adduit **A** serait plus probable même si l'autre ne peut pas être totalement exclu. Ce mécanisme réactionnel a été largement accepté pour l'oxydation de l'alcool par un oxoammonium. Il a aussi été appuyé par d'autres études expérimentales et théoriques.<sup>138</sup>

Comme on a dit précédemment le mécanisme en milieu acide a été beaucoup moins

étudié. Les deux voies possibles pour expliquer le mécanisme sont le transfert d'un atome d'hydrogène et le transfert d'hydrure (Schéma 71).



**Schéma 71 : Possibles mécanismes en milieu acide : transfert d'un atome d'hydrogène ou d'un hydrure**

Bobbit et coll. ont réalisé des études mécanistiques basées sur des calculs théoriques afin de déterminer quel mécanisme était le plus probable.<sup>138</sup> Selon leurs calculs, les réactions de transfert d'un atome d'hydrogène entre l'oxoammonium du TEMPO et le méthanol ou l'*iso*-propanol sont fortement endothermiques ce qui fait que la réaction est peu favorisée. La réaction aurait sûrement lieu par un mécanisme à deux électrons par transfert d'hydrure.

## 4 Oxydation aérobie de l'alcool benzylique catalysée par des nitroxydes à squelette imidazolidin-4-one

### 4.1 Première étude

#### 4.1.1 Choix des conditions

Avant d'utiliser nos composés, nous avons voulu tester avec du TEMPO une sélection des systèmes catalytiques qui existent dans la bibliographie afin de choisir les plus appropriés. Pour nous, deux facteurs étaient importants lors de cette sélection : (1) que nous arrivions à reproduire les conditions décrites dans la bibliographie avec du TEMPO, ce qui en plus nous servirait de référence pour comparer ces résultats avec ceux de nos catalyseurs et (2) que le blanc de la réaction (réaction sans nitroxyde) soit le plus faible possible avec l'idée de faire ensuite des réactions énantiosélectives. (En série achirale, l'existence d'une réaction non-catalysée ne fait qu'accélérer le processus global ; si nous mettons en jeu un catalyseur chiral, tout processus non catalysé peut conduire à la production de produit racémique et abaisser l'énantiosélectivité globale).

Dans le laboratoire on dispose d'un autoclave (Figure 45) qui nous permet de faire des réactions en parallèle avec en principe un contrôle de la pression, de la consommation d'oxygène et de la température au cours de la réaction.



**Figure 45 : Autoclave pour les réactions en parallèle sous O<sub>2</sub>**

L'alcool benzylique a été choisi comme substrat de référence pour comparer les activités entre les systèmes catalytiques et, plus tard, entre les catalyseurs. La conversion de l'alcool a été déterminée par l'analyse par chromatographie en phase gazeuse d'un prélèvement du milieu réactionnel. Une courbe d'étalonnage a préalablement été réalisée à partir de différents mélanges d'alcool benzylique et de benzaldéhyde.

Les conditions standards choisies ont été une température de 80 °C, sous 4 bar d'oxygène et un temps de réaction de 14 h (Schéma 72). En utilisant ces conditions, plusieurs systèmes catalytiques ont été testés avec du TEMPO comme nitroxyde (Tableau 3). Il faut noter que pour ces premières réactions, les conditions Stahl<sup>105</sup> n'ont pas été testées parce qu'elles n'étaient pas encore publiées.

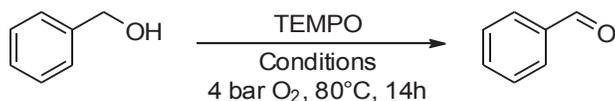


Schéma 72 : Réaction étudiée avec l'alcool benzylique comme substrat

Tableau 3 : Test de différents systèmes catalytiques avec TEMPO

Entrée	Conditions	Solvant	Ref.	TEMPO : cocatalyseur(s) (mol%) <sup>a</sup>	Conversion (%) <sup>b</sup>
1	NH <sub>2</sub> OH	DCE	<sup>133</sup>	10:10	0
2	Br <sub>2</sub> /NaNO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<sup>126</sup>	10:10:10	23 – 100
3	HCl/NaNO <sub>2</sub> <sup>c</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<sup>130</sup>	10:30:10	56 – 100 <sup>c</sup>
4	HBr/TBN	MeCN	<sup>139</sup>	0: 5: 5	73
				5: 5: 5	100
5	HBr/TBN <sup>c</sup>	MeCN	<sup>139</sup>	0: 5: 5	6 <sup>c</sup>
				5: 5: 5	100 <sup>c</sup>
6	FeCl <sub>3</sub> /NaNO <sub>2</sub>	PhCF <sub>3</sub>	<sup>111</sup>	0: 5: 5	69
				5: 5: 5	98
7	CuBr <sub>2</sub> /NaNO <sub>2</sub>	PhCF <sub>3</sub>		0: 5: 5	4
				5: 5: 5	100
8	CuBr <sub>2</sub> /Bipy/tBuOK	MeCN:H <sub>2</sub> O (2:1)	<sup>74</sup>	0: 5: 5: 5	< 1
				5: 5: 5: 5	100

<sup>a</sup> Quantités de TEMPO et des différents co-catalyseurs (en mol%) dans l'ordre indiqué dans la colonne conditions

<sup>b</sup> Mesuré par GC

<sup>c</sup> 30 °C

En faisant ces réactions, nous avons obtenu des résultats variables qui nous ont poussé à choisir certains systèmes catalytiques pour des raisons différentes. Nous n'avons pas réussi à reproduire les résultats de la bibliographie pour le système décrit par Studer,<sup>133</sup> qui utilise l'hydroxylamine comme source de NO<sub>x</sub> (Entrée 1). Deux autres systèmes à base de NO<sub>x</sub> ont donné des résultats peu reproductibles : Br<sub>2</sub>/NaNO<sub>2</sub><sup>126</sup> et HCl/NaNO<sub>2</sub><sup>74</sup> (entrées 2 et 3). C'est pour cela qu'on les a aussi écartés. Les systèmes HBr/TBN<sup>139</sup> et FeCl<sub>3</sub>/NaNO<sub>2</sub><sup>94</sup> (entrées 4 et 6) présentaient des blancs de réaction trop élevés mais en modifiant les conditions, ils sont devenus moins importants. Pour le système HBr/TBN, il suffit de descendre la température de réaction à 30°C (entrée 5) pour que le blanc diminue considérablement avec les mêmes conversions en présence de TEMPO. Pour le système à base de fer, en substituant le FeCl<sub>3</sub> par le CuBr<sub>2</sub>, le blanc de réaction

diminue tout en gardant des bonnes conversions en présence de TEMPO (entrée 7). Les conditions Sheldon<sup>74</sup> ont donné des bonnes conversions avec des blancs de réaction excellents (entrée 8).

Grâce aux réactions à base de TEMPO, nous avons donc sélectionné trois systèmes catalytiques pour tester nos composés. Le premier est le système sans métal composé de nitroxyde/HBr/TBN, qu'on utilisera à 30 °C. Le deuxième système est composé de nitroxyde/CuBr<sub>2</sub>/NaNO<sub>2</sub> qu'on a adapté du système initial à base de fer. Et le troisième est le système développé par Sheldon composé de nitroxyde/CuBr<sub>2</sub>/Bipy/*t*BuOK. Ces deux dernières conditions seront mises en œuvre à 80 °C.

Alcool (1 équiv)	Alcool (1 équiv)	Alcool (1 équiv)
Nitroxyde (5 mol%)	Nitroxyde (5 mol%)	Nitroxyde (5 mol%)
HBr (5 mol%)	CuBr <sub>2</sub> (5 mol%)	CuBr <sub>2</sub> (5 mol%)
TBN (5 mol%)	NaNO <sub>2</sub> (5 mol%)	Bipy (5 mol%)
MeCN	PhCF <sub>3</sub>	<i>t</i> BuOK (5 mol%)
30 °C	80 °C	MeCN/H <sub>2</sub> O (2: 1)
		80 °C

Figure 46 : Les trois systèmes catalytiques retenus pour la première étude

#### 4.1.2 Résultats avec nos catalyseurs

Pour tester nos catalyseurs, on a maintenu les conditions standard qu'on a fixées précédemment. Les catalyseurs ont donc été testés pour l'oxydation de l'alcool benzylique, à 80°C (ou 30 °C) sous 4 bar O<sub>2</sub> pendant 14 h de réaction. Les quantités de chaque composant pour les méthodes utilisées sont celles indiquées dans la Figure 46. Seule une partie de toutes les molécules présentées au chapitre 2 (Nitroxydes à squelette imidazolidin-4-one : synthèse et étude électrochimique) ont été utilisées avec ces conditions parce qu'à l'époque on ne disposait pas encore de tous les catalyseurs. Nous avons mis en jeu directement les hydroxylamines, en se basant sur des précédents de la bibliographie.<sup>85</sup> Les résultats sont rassemblés dans la Figure 47.

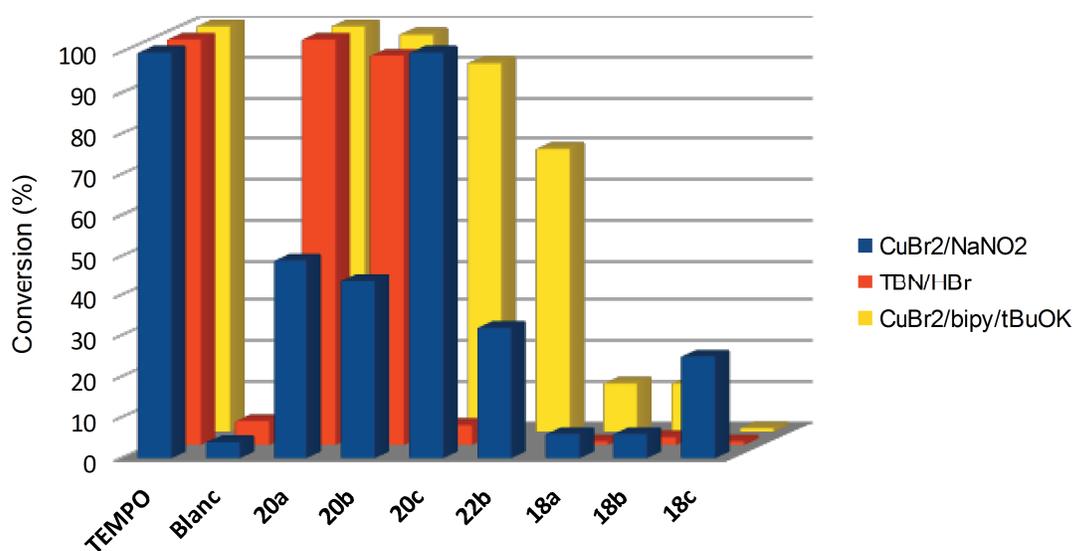


Figure 47 : Résultats des catalyseurs à squelette imidazolidin-4-one pour l'oxydation de l'alcool benzylique (4 bar O<sub>2</sub>, 80 °C, 14 h). Système TBN/HBr à 30 °C.

Si on compare d'abord les trois familles de catalyseurs, on observe des différences très significatives. Les conversions pour les dérivés *iso*-propylméthyle (**18a-18c**) sont faibles (<30 %) pour n'importe quel système catalytique, et en suivant la consommation d'oxygène, la réaction semble s'être arrêtée assez rapidement (après 3 h de réaction). Ces résultats pourraient s'expliquer par une dégradation du catalyseur. Par voltammétrie cyclique nous avons vu que l'oxoammonium correspondant n'était pas stable, fait qui pourrait expliquer le manque d'activité de cette famille de composés. La série de catalyseurs diméthyle (**20a-20c**) présente de moyennes à très bonnes conversions en fonction du système catalytique et du dérivé utilisé. En utilisant les conditions Sheldon (CuBr<sub>2</sub>/bipy/<sup>t</sup>BuOK), tous les catalyseurs de cette série conduisent à des conversions très importantes (>90 %). Les oxydations avec le système TBN/HBr ont été réalisées directement à 30 °C afin d'éviter les blancs réactionnels élevés obtenus à des températures supérieures. Avec ce système, le blanc de réaction est acceptable (6 %) et les composés de la série diméthyle présentent de très bonnes conversions (>96 %) à l'exception du dérivé **20c** avec lequel la réaction ne fonctionne pas du tout. En revanche, ce dérivé est celui qui donne les meilleures conversions en utilisant les conditions CuBr<sub>2</sub>/NaNO<sub>2</sub>. Avec ces dernières conditions, les autres dérivés de la famille présentent des conversions moyennes (44 et 49 %). Pour ce qui concerne la série cyclohexyle, le composé testé **22b** présente des activités, pour les deux systèmes catalytiques testés, qui se situent entre les deux séries précédentes.

Maintenant examinons les trois systèmes catalytiques séparément. Avec TBN/HBr à 30 °C, on observe une accélération très nette de la réaction par action de 2 de nos catalyseurs (**20a** et **20b**). Si les deux systèmes catalytiques à base de cuivre sont comparés, les conditions de Sheldon semblent donner de meilleurs résultats avec l'ensemble des catalyseurs. Il faut par ailleurs noter un impact important de la substitution du cycle imidazolidinone dans le cas du système  $\text{CuBr}_2/\text{NaNO}_2$ , avec un effet très positif d'un substituant 2-pyridinyle (composés **20c** et **18c**). On peut supposer une coordination de la pyridine sur le cuivre qui faciliterait une réaction dans la sphère de coordination du métal.

En parallèle avec ces réactions, on a voulu vérifier s'il existait une différence de réactivité pour une même structure si à la place de l'hydroxylamine, le nitroxyde était utilisé comme catalyseur de la réaction (Figure 48). Avec les conditions Sheldon le nitroxyde **24a** a été utilisé à la place de l'hydroxylamine correspondante (**20a**). A partir des consommations d'oxygène mesurées par l'appareil, les vitesses de réaction observées ont été les mêmes et les deux réactions sont finies après 3,5 h. Les conditions  $\text{CuBr}_2/\text{NaNO}_2$  ont été testées avec les composés **23b** et **23c** (à la place de **18b** et **18c**). Dans ce cas aussi, la réaction se comporte de la même façon si on utilise l'hydroxylamine ou le nitroxyde. Pour le couple **23b** et **18b**, la réaction semble s'arrêter rapidement et après 14 h les conversions sont de 8 et 6 % respectivement. Pour le couple **23c** et **18c**, la réaction s'arrête aussi rapidement en arrivant à des conversions de 24 et 25 % respectivement après 14 h de réaction.

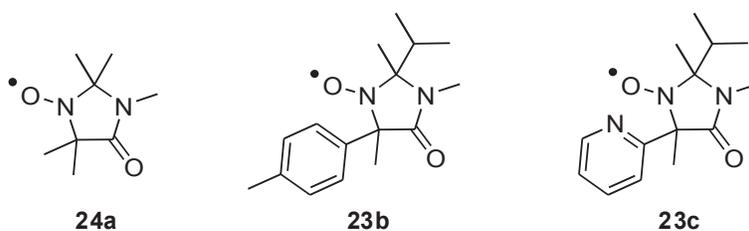


Figure 48 : Nitroxydes testés dans les conditions standard

Comme conclusions de ces premières réactions d'oxydations, on trouve que (1) les nitroxydes avec une structure de type imidazolidinone peuvent agir comme catalyseurs pour l'oxydation aérobie d'alcools ; (2) les hydroxylamines peuvent être utilisées directement comme catalyseurs en donnant les mêmes résultats que les nitroxydes ; (3) les catalyseurs de la série *iso*-propylméthyle testés (**18a-18c**) ne sont pas adaptés pour faire ce type de réaction, probablement à cause de la dégradation du catalyseur ; (4) avoir un groupement aryle en  $\alpha$  du nitroxyde peut conduire à des résultats aussi bons qu'avoir un groupement méthyle, et parfois meilleurs

(substituant 2-pyridinyle avec  $\text{CuBr}_2/\text{NaNO}_2$ ).

## 4.2 Deuxième étude : oxydation à $P_{\text{atm}}$ d'oxygène et température ambiante

L'utilisation d'un réactif gazeux en chimie en solution a toujours posé un problème technologique majeur : assurer une mise en contact reproductible de la phase gazeuse et de la phase liquide.

Le travail en autoclave nous avait permis d'identifier rapidement quelques systèmes catalytiques qui puissent convenir à notre étude. Mais l'utilisation de l'autoclave présentait un certain nombre d'inconvénients ; en premier lieu, nous travaillions en limite des gammes de paramètres pour lesquels ce matériel est conçu (basses pressions, basses températures, faibles quantités de réactifs), ce qui limitait considérablement la fiabilité des résultats fournis par les capteurs de l'appareil. De plus, il était techniquement impossible de faire des prélèvements du milieu en cours de réaction.

Nous avons alors cherché à mettre en place des conditions de réaction plus douces (pression et température ambiante), compatibles avec l'utilisation d'une verrerie standard et qui nous permettent d'effectuer des prélèvements au cours de la réaction (en particulier pour suivre les oxydations énantiosélectives). Nous avons réalisé une étude à température ambiante (20 °C) sous pression atmosphérique d'oxygène (ballon de baudruche) avec un montage moins sophistiqué que l'autoclave précédent (Figure 49).

Initialement nous utilisons une agitation magnétique mais nous avons observé des problèmes de reproductibilité. Passer à une agitation excentrique (1000 rpm) a permis à la fois d'assurer une même agitation pour plusieurs tubes (réactions en parallèle) et d'augmenter sensiblement la surface de contact entre l'oxygène et le milieu réactionnel.



Figure 49 : Montage pour les expériences à  $P_{atm}$  et température ambiante

C'est à ce point de notre étude que les conditions Stahl sont apparues comme un système catalytique très performant avec TEMPO. Nous avons donc décidé de l'ajouter aux trois systèmes précédents pour les tester avec les nouvelles conditions standard. Le système Stahl est formé par le nitroxyde (5 mol%), CuOTf (5 mol%), bipyridine (5 mol%) et NMI (10 mol%) dans l'acétonitrile. Les trois catalyseurs de la série diméthyle (série la plus performante dans la 1ère étude) ont été testés pour l'oxydation de l'alcool benzylique avec ces 4 systèmes. La Figure 50 montre les résultats obtenus pour un temps de réaction fixé à 2,5 h.

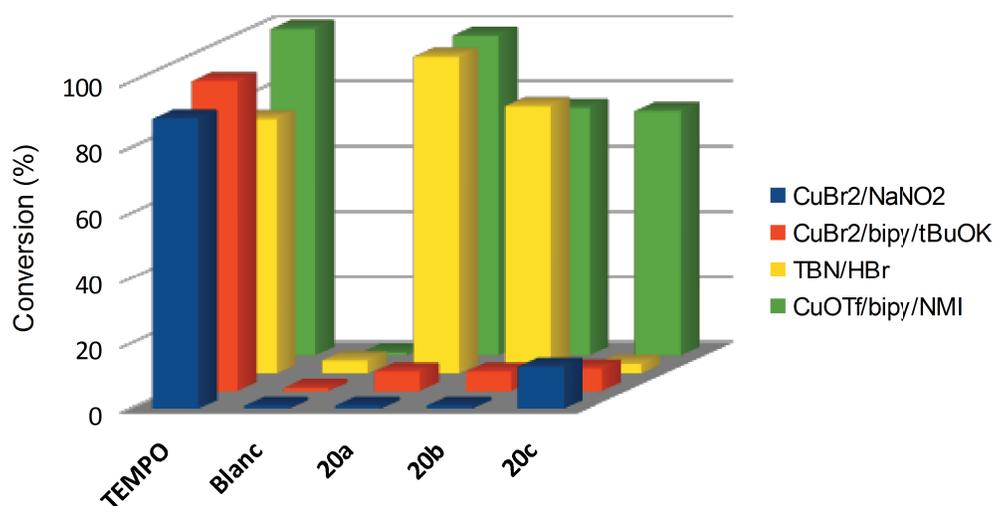


Figure 50 : Résultats des catalyseurs de la série diméthyle pour l'oxydation de l'alcool benzylique ( $P_{atm}$  O<sub>2</sub>, 20 °C, 2,5 h)

Avec les conditions Sheldon et  $\text{CuBr}_2/\text{NaNO}_2$ , les conversions en 2,5 h sont faibles (<13 %) par rapport aux deux autres systèmes. Si les temps de réaction sont prolongés (25 h), les conversions pour l'ensemble des composés **20** restent à des valeurs entre 6 et 25 %, le meilleur résultat étant obtenu pour la combinaison  $\text{CuBr}_2/\text{NaNO}_2/\mathbf{20c}$  présentant un substituant 2-pyridinyle.

Pour le système TBN/HBr on voit que dans ces conditions douces, l'oxydation en l'absence de nitroxyde (blanc) reste faible (4 % à 2,5 h, 11 % à 21 h) et ce niveau serait acceptable dans l'idée de faire des réactions énantiosélectives. Seul le dérivé pyridine (**20c**) donne des faibles conversions (3 % en 3 h, 9 % à 21 h) probablement à cause de la protonation de la pyridine en milieu acide. Pour les deux autres catalyseurs, les conversions en 2,5 h sont de très bonnes (**20b**, 82 %) à excellentes (**20a**, 97 %)

En utilisant les conditions Stahl, tous les catalyseurs de la série présentent de très bonnes conversions après 2,5 h (>75 %) pour l'oxydation de l'alcool benzylique. Le blanc de la réaction est très faible (<1 %) et les réactions sont toutes presque finies au bout de 6 h.

Au vu des résultats obtenus avec ce changement des conditions réactionnelles, nous avons décidé de garder les deux systèmes catalytiques qui ont donné les meilleurs résultats pour les tester dans l'oxydation énantiosélective d'alcools. D'un côté, on dispose d'un système sans métal (système TBN/HBr) qui pourra être utilisé avec des catalyseurs de la série diméthyle qui ne présentent pas des motifs pyridine (ou bipyridine). Et d'un autre côté, on dispose d'un système à base de cuivre (conditions Stahl) qui est compatible avec l'ensemble des catalyseurs testés.

Arrivés à ce point, plusieurs catalyseurs de la série diméthyle pouvaient être utilisés pour l'oxydation énantiosélective. Nous verrons cependant dans la Partie 2 que l'obtention de ces catalyseurs sous forme énantio pure est moins directe que pour les composés de la série *iso*-propylméthyle.

Par ailleurs, nous avons observé à plusieurs reprises l'effet positif du groupement coordinant 2-pyridyle sur l'activité dans le cas d'une co-catalyse au cuivre. Nous nous sommes donc demandé à ce stade si l'introduction d'un motif bipyridine dans nos structures permettrait d'améliorer la réactivité des catalyseurs, en particulier en série *iso*-propylméthyle (ce qui faciliterait également l'accès à des catalyseurs énantio purs pour l'oxydation énantiosélective). Pendant la synthèse des dérivés bipyridine **18d** et **20d**, on a décidé de synthétiser aussi les

composés **18e**, **18f** et **20f** contenant deux sites actifs (fonctions hydroxylamine) afin d'observer l'effet que cela pourrait provoquer sur les systèmes catalytiques. Dans la suite, nous détaillerons les résultats obtenus avec les conditions Stahl pour l'ensemble des catalyseurs synthétisés.

### 4.3 Etude des conditions Stahl

Les conditions Stahl nous ont semblé les plus intéressantes et pour cela on a voulu étudier un peu plus en détail ce système catalytique et sa combinaison avec nos différents catalyseurs à squelette imidazolidin-4-one. On a maintenu les conditions standard douces fixées précédemment (température ambiante, 1 atm O<sub>2</sub> et agitation excentrique de 1000 rpm) et suivi au cours du temps l'oxydation de l'alcool benzylique.

#### 4.3.1 Nitroxyde vs hydroxylamine

Nous avons voulu étudier si le fait d'utiliser l'hydroxylamine ou le nitroxyde dans les conditions Stahl avait un effet sur la vitesse de réaction. Cette étude avait déjà été réalisée à l'époque avec d'autres systèmes sous les conditions standard de 80°C et 4 bar O<sub>2</sub>. Aucune différence significative n'avait été observée.

Nous avons choisi les composés de la série diméthyle porteurs d'un substituant *p*-tolyle **20b** (hydroxylamine) et **24b** (nitroxyde), pour faire cette comparaison. La source de cuivre est le complexe [Cu(MeCN)<sub>4</sub>]OTf. Dans la Figure 51, on voit que les réactions ont été aussi réalisées à l'air (commentaires dans la prochaine section).

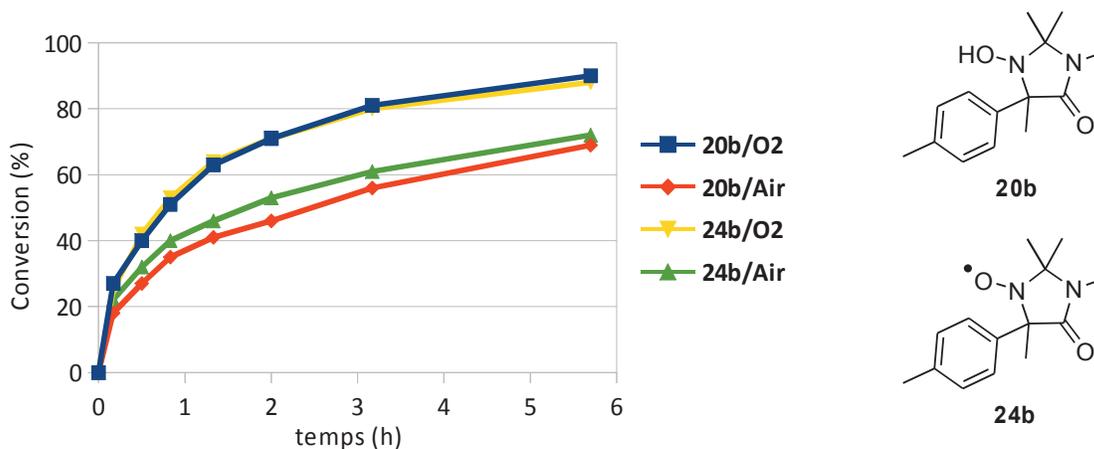


Figure 51 : Comparaison entre hydroxylamine/nitroxyde, 20b/24b, sous O<sub>2</sub> ou air

Que la réaction se fasse à l'air ou à l'oxygène, quand on compare les réactions avec le nitroxyde et l'hydroxylamine (**20b**/O<sub>2</sub> vs **24b**/O<sub>2</sub> et **20b**/Air vs **24b**/Air), on observe que pour les deux cas, il n'y a pas de variations significatives des vitesses de réaction. Avec cette expérience, on a donc conclu que l'utilisation du nitroxyde ou de l'hydroxylamine est indifférente et ils peuvent s'utiliser indistinctement.

#### 4.3.2 Oxygène vs Air

La plupart de nos expériences ont été réalisées sous atmosphère d'O<sub>2</sub> afin d'avoir un système fermé pour lequel l'évaporation des solvants est minimisée. On voulait savoir si le fait de faire les réactions dans un réacteur ouvert à l'air changeait la vitesse des réactions de nos expériences. La Figure 51 montre les résultats obtenus pour l'utilisation de **20b** et **24b** sous l'oxygène (1 bar système fermé) ou à l'air atmosphérique (système ouvert). On observe une variation significative entre les deux courbes (**20b**/O<sub>2</sub> vs **20b**/Air et **24b**/O<sub>2</sub> vs **24b**/Air). Les réactions à l'air sont plus lentes que les réactions à l'oxygène. Si on analyse ces courbes en prenant comme approximation un ordre de réaction de 1 par rapport à l'alcool, on trouve que le rapport des vitesses est inférieur à 2. Il devrait être de 5 si seule la pression partielle de dioxygène intervenait (21 % de dioxygène dans l'air). Ceci indique que la saturation du solvant en dioxygène est probablement limitante.

Pour les raisons pratiques évoquées ci-dessus, nous avons préféré poursuivre nos expériences sous atmosphère d'O<sub>2</sub> mais les résultats présentés dans la suite de ce manuscrit pourraient être transposés à une oxydation à l'oxygène de l'air moyennant des temps de réaction plus longs.

#### 4.3.3 Source de cuivre

Stahl et coll. indiquent qu'ils utilisent le complexe [Cu(MeCN)<sub>4</sub>]OTf. On a voulu voir si une source différente de CuOTf, le complexe [CuOTf]<sub>2</sub>·toluène, conduisait à une différence significative entre les vitesses de réaction. Les résultats obtenus avec le catalyseur **20b** sont les suivants (Figure 52). La réaction est plus lente avec le complexe [CuOTf]<sub>2</sub>·toluène. Dans la suite, nous avons donc privilégié l'utilisation du complexe [Cu(MeCN)<sub>4</sub>]OTf.

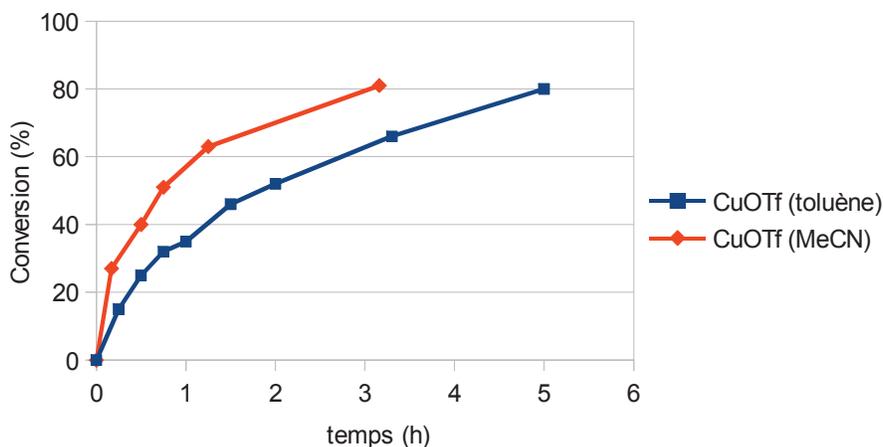


Figure 52 : Comparaison des résultats selon la source de cuivre

#### 4.3.4 Différences entre séries

Dans un premier temps, on a voulu comparer globalement les trois séries de catalyseurs dont on dispose, puisque jusqu'à maintenant seuls les catalyseurs de la série diméthyle ont été testés avec ces conditions. La Figure 53 présente un zoom sur les premières heures pour les conversions au cours du temps avec les composés de la série *iso*-propylméthyle (**18a-18c**), la série diméthyle (**20a-20c**) et la série cyclohexyle (**22b**). Pour mieux comparer les composés, les analogues avec la même substitution mais de séries différentes ont été représentés par la même couleur (vert : *p*-tolyl, bleu : méthyl, rouge : 2'-pyridyl).

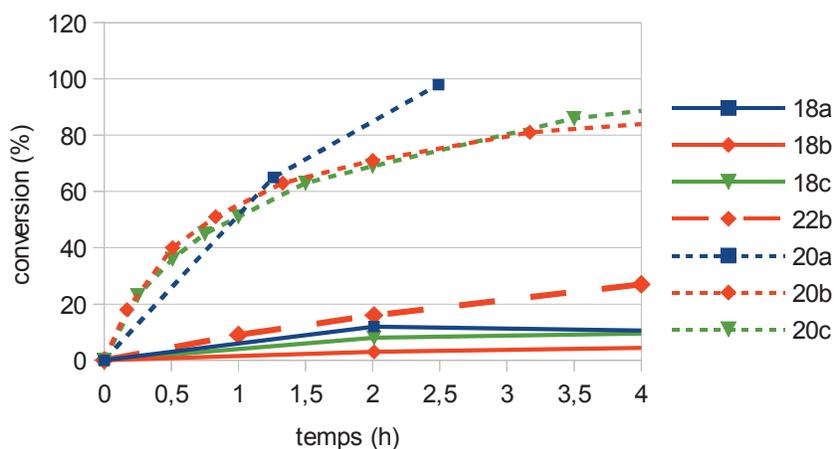


Figure 53 : Résultats pour les différentes familles de composés (vert : *p*-tolyl, bleu : méthyl, rouge : 2'-pyridyl)

On continue à observer une différence très importante de réactivité entre les trois séries. Les composés de la série *iso*-propylméthyl (**18a-18c**, ligne continue) présentent des vitesses de réaction lentes par rapport à la série diméthyle (**20a-20c**, ligne pointillée). Le dérivé cyclohexyle (**22b**) présente une activité intermédiaire entre les deux séries.

Avec ces résultats, on peut conclure que les composés de la série diméthyle présentent une activité très supérieure aux autres catalyseurs testés.

#### 4.3.5 Catalyseurs de la série *iso*-propylméthyle

Comparons maintenant sur une échelle de temps plus longue dans la série *iso*-propylméthyl, l'influence de la variation du substituant en position 5. Il faut noter que pour les dérivés avec un motif bipyridine dans la structure, la bipyridine ligand ne sera pas ajoutée dans le milieu réactionnel (indication (s) dans les légendes des graphiques). Ultérieurement, l'effet de ce ligand sera analysé. La Figure 54 montre pour chacun des composés les conversions obtenues au cours du temps.

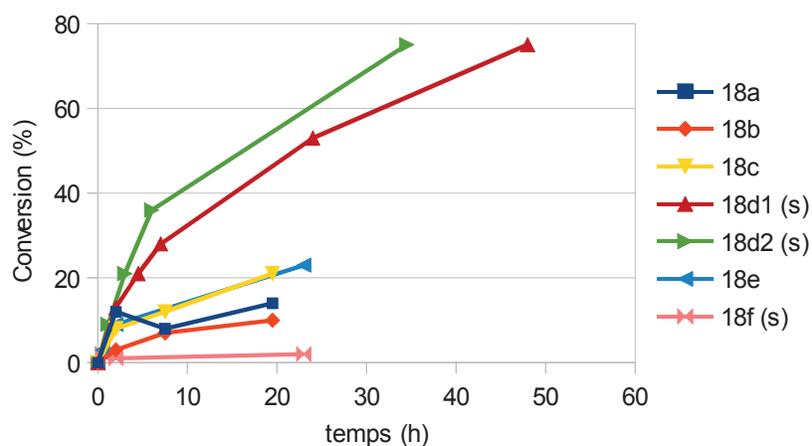
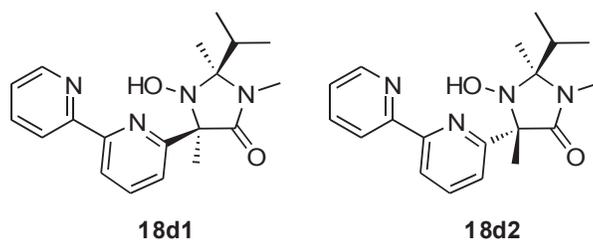


Figure 54 : Résultats pour la série *iso*-propylméthyle

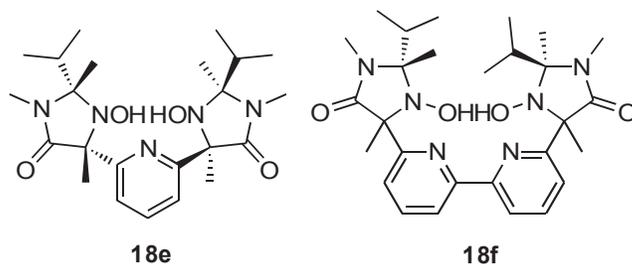
On observe que les deux catalyseurs de la série *iso*-propylméthyl avec un motif bipyridine **18d1** et **18d2** (Figure 55) accélèrent significativement l'oxydation de l'alcool benzylique par rapport aux autres analogues. Ce sont les catalyseurs les plus efficaces de la série, arrivant à des conversions de 75 % après 48 h et 35 h de réaction, respectivement. Probablement, le motif bipyridine rapproche le cuivre du centre nitroxyde en augmentant ainsi la vitesse de réaction. Nous reparlerons de cette hypothèse dans la Partie 3 du manuscrit. Les temps de réaction acceptables et le fait que ces catalyseurs peuvent être obtenus de façon énantiopure d'une façon rapide, font de

ces deux molécules des candidats viables pour être utilisés dans des réactions d'oxydation énantiosélectives.



**Figure 55 : Deux candidats pour l'oxydation énantiosélective**

Pour ce qui concerne les autres nouveaux composés testés, les deux dihydroxylamines **18e** et **18f** (Figure 56), des effets différents ont été observés. Le composé **18e** semble présenter une activité similaire aux trois premiers dérivés testés (**18a**, **18b** et **18c**) : la réaction continue à être assez lente. En revanche, pour le composé **18f** (avec une bipyridine pontante) la réaction est extrêmement lente et même en la laissant tourner pendant 5 jours, la conversion ne dépasse pas le 5 %. Cet aspect sera discuté ultérieurement.



**Figure 56 : Composés dihydroxylamine testés**

En faisant ces réactions, on a voulu savoir si le manque d'activité des composés de cette série (par rapport à la série diméthyle) était dû à la dégradation du catalyseur. Pour cela, on a laissé tourner les oxydations avec les composés **18a**, **18b**, **18c** et **18e** qui présentent des conversions faibles à 75 h de réaction (31 %, 20 %, 33 % et 23 % respectivement) pour voir si elles continuent à avancer à des temps de réaction plus longs. Après 15 jours de réaction, les conversions ont augmenté à des valeurs de 82 %, 32 %, 55 % et 47 % respectivement. On peut donc considérer que même si les réactions avec ces catalyseurs sont plus lentes, le catalyseur ne s'est pas complètement dégradé puisque que la réaction continue à évoluer au cours du temps. Nous avons laissé un blanc sans hydroxylamine en réaction pendant 9 jours : la conversion était de 1 %.

### 4.3.6 Catalyseurs de la série diméthyle

Dans cette section, nous discuterons sur les résultats obtenus (Figure 57) pour l'ensemble des composés de la série diméthyle.

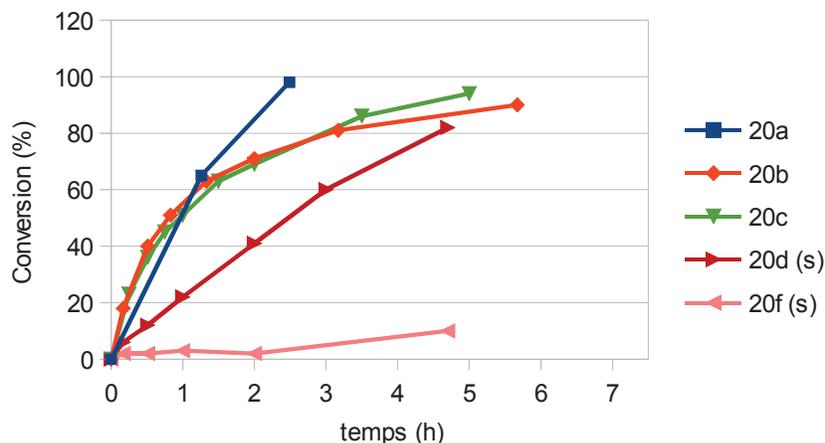


Figure 57 : Résultats obtenus pour la série diméthyle

Pour les trois premiers catalyseurs testés (**20a**, **20b**, **20c**), les réactions sont finies ou presque au bout de 5 h de réaction. Entre ces dérivés, on observe que le catalyseur perméthylé **20a** présente une vitesse de réaction légèrement supérieure à celles des analogues **20c** et **20b**. A la différence de la série *iso*-propylméthyle, cette fois le composé avec un motif bipyridine, **20d**, ralentit la réaction par rapport aux autres catalyseurs mais on atteint quand même 82 % de conversion en moins de 5 h. Le catalyseur **20f**, avec la bipyridine pontante entre deux fonctions hydroxylamines, ralentit vraiment la réaction, fait qui a déjà observé pour la série *iso*-propylméthyl ; après 5 h de réaction, la conversion n'est que de 10 %.

### 4.3.7 Effet de la bipyridine

Nous avons voulu étudier l'effet de la bipyridine ajoutée sur des catalyseurs qui contiennent des motifs pyridine et bipyridine. On voulait savoir dans quels cas elle était nécessaire et si elle avait un effet sur les vitesses de réaction. Cet aspect pourrait être important lorsqu'on voudra faire des oxydations énantiosélectives. La Figure 58 montre les résultats obtenus. Pour une meilleure compréhension, les mêmes couleurs ont été utilisées pour un même composé dans la réaction avec bipyridine (ligne continue) et sans bipyridine (ligne discontinue).

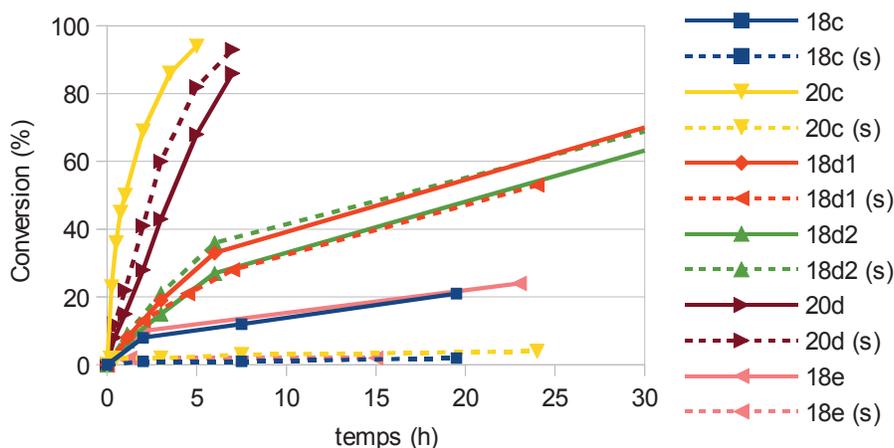


Figure 58 : Effets de l'ajout de bipyridine

Pour tous les composés avec motif pyridine (**18c**, **20c** et **18e**), il y a une grosse différence de réactivité selon qu'on ajoute ou pas de la bipyridine. Les conversions sont beaucoup plus élevées en présence de ce composé. L'exemple le plus significatif se trouve avec le catalyseur de la série diméthyle, **20c**. En présence de bipyridine la réaction est finie en 7,5 h pendant qu'au même temps de réaction, la conversion est d'environ 2 % s'il n'y a pas d'ajout de bipyridine. On peut conclure donc que la bipyridine est nécessaire pour le bon fonctionnement du système pour les catalyseurs contenant un motif pyridine.

Avec les catalyseurs contenant un motif bipyridine (**18d1**, **18d2** et **20d**), les tendances observées ne sont pas les mêmes. Pour les trois cas, les vitesses de réaction en présence ou absence de bipyridine sont très proches. On peut donc conclure que pour ce type de composés, l'ajout de bipyridine n'a pas d'effet significatif sur les vitesses d'oxydation.

#### 4.3.8 Utilisation de dihydroxylamines

Les dihydroxylamines de la Figure 59 liées par un motif pyridine ou bipyridine ont été testées pour l'oxydation de l'alcool benzylique dans les conditions Stahl.

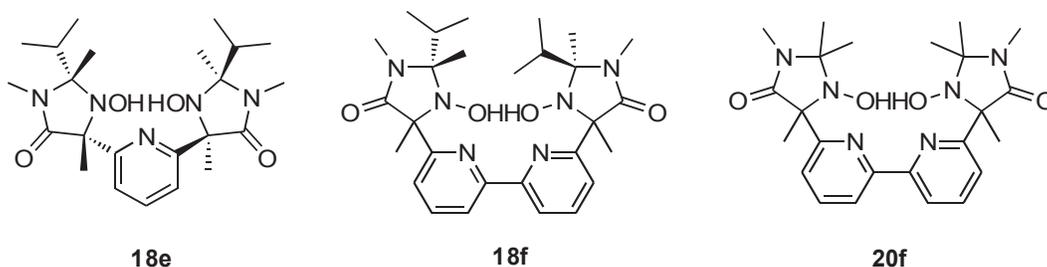


Figure 59 : Dihydroxylamines testées en oxydation de l'alcool benzylique

Dans aucun des cas l'utilisation de ce type de composés n'a apporté une amélioration significative des activités par rapport à leurs analogues monohydroxylamine. En plus, les effets créés par la présence d'une pyridine ou une bipyridine pontante entre les deux sites réactifs ne sont pas les mêmes.

Pour la série *iso*-propylméthyle, la Figure 60 regroupe les conversions obtenues après une vingtaine d'heures pour les différents catalyseurs. Alors que pour le composé avec une pyridine pontante (**18e**) la conversion est du même ordre de grandeur que pour le composé monohydroxylamine **18c**, la présence d'une deuxième hydroxylamine sur le motif bipyridine conduit à une réaction beaucoup plus lente (comparer **18f** et **18d1/18d2**).

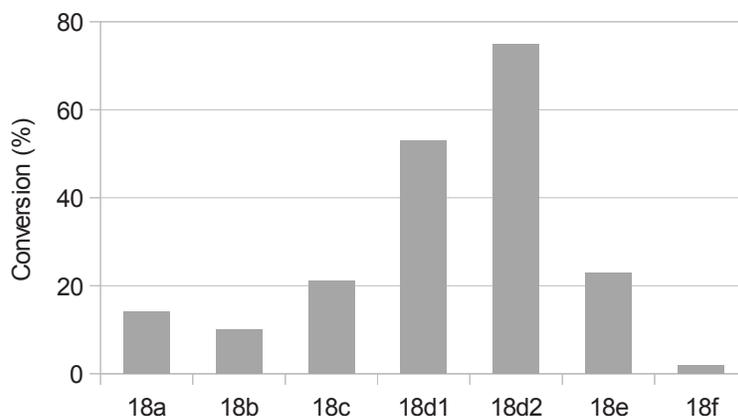


Figure 60 : Conversions pour les catalyseurs de la série *iso*-propylméthyle à des temps de réaction entre 19,5 et 23 h

De même, en série diméthyle, passer d'un motif hydroxylamine sur la bipyridine (**20d**) à deux motifs hydroxylamine (**20f**) ralentit considérablement la réaction : on passe d'une conversion d'environ 80% en 5h pour **20d**, à 10%.

Pour les catalyseurs avec un motif bipyridine (**18f** et **20f**), le ralentissement de la réaction pourrait s'expliquer par la formation d'un complexe cuivre-bipyridine peu réactif, soit à cause d'un

fort encombrement stérique, soit par une forte stabilité (par la saturation de la sphère de coordination du cuivre). Ce point sera également abordé dans la partie 3 du manuscrit.

Pour le composé **18e** avec un motif pyridine, il n'y a pas de perte complète d'activité. Comme on a vu précédemment (§ 4.3.7), tous les catalyseurs avec un motif pyridine (**18c**, **18e**, **20c**) donnent des vitesses d'oxydation beaucoup plus faibles en absence de ligand bipyridine. La coordination du motif pyridine de ces catalyseurs sur le cuivre reste probable, mais cela ne conduirait pas à des complexes trop stables. Il est difficile cependant d'interpréter le fait que les résultats sont les mêmes avec un (**18c**) ou deux (**18e**) motifs hydroxylamine.

## 4.4 Oxydation d'autres types d'alcools

Après avoir testé l'activité de nos catalyseurs dans l'oxydation de l'alcool benzylique, on a décidé de les tester aussi sur d'autres substrats afin de pouvoir déterminer les futures cibles pour l'oxydation énantiosélective d'alcools. Ainsi, les deux systèmes sélectionnés (TBN/HBr et Stahl) ont été testés dans l'oxydation de plusieurs substrats.

### 4.4.1 Oxydation du 1-phényléthanol

On a choisi le 1-phényléthanol comme alcool benzylique secondaire de référence pour tester les deux systèmes catalytiques dans les conditions standard douces.

La Figure 61 montre les résultats obtenus avec les conditions TBN/HBr pour le TEMPO, en absence de nitroxyde (blanc) et avec trois catalyseurs de la série diméthyle (**20a-20c**) qui sont les dérivés qui ont donné les meilleures performances jusqu'à présent.

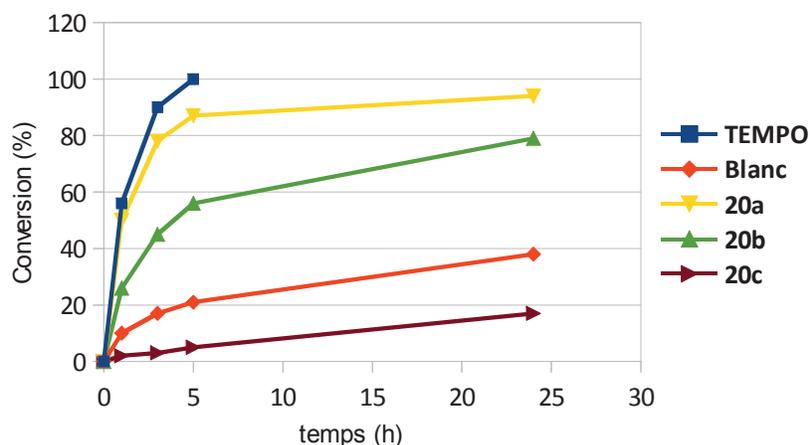


Figure 61 : Résultats obtenus pour l'oxydation du 1-phényléthanol avec la série diméthyle dans les conditions TBN/HBr

La réaction avec du TEMPO est la plus rapide : elle est finie au bout de 5 h. Au même temps de réaction, le composé **20a** présente de très bonnes conversions (87 %) mais après la réaction semble ralentir. Ce catalyseur est le plus efficace de la série mais on ne pourra pas l'utiliser comme catalyseur dans les oxydations énantiosélectives parce qu'il ne possède pas de centre stéréogène. Le catalyseur **20b** est un peu plus lent (56 % à 5 h de réaction) mais au bout de 24 h, la conversion est acceptable (79 %). Comme on a déjà observé précédemment, le composé **20c** contenant un motif pyridine, présente une activité faible (17 % après 24 h) avec ce système catalytique. Le blanc de la réaction (38 %, 24h) est assez important si on le compare avec les résultats du catalyseur **20b** (79 %, 24 h) qui pourrait être utilisé pour l'oxydation énantiosélective.

Le même alcool a été testé en utilisant les conditions Stahl avec le nitroxyde **24b** et les hydroxylamines **18d1** et **18d2** (Figure 62). Cette fois, les réactions ont été réalisées à l'air atmosphérique et en présence de bipyridine dans tous les cas.

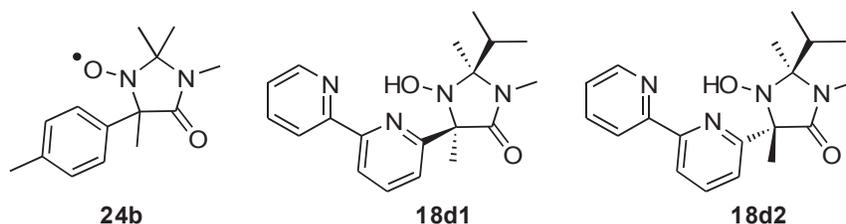


Figure 62 : Composés testés dans les conditions Stahl pour l'oxydation du 1-phényléthanol

Aucun de ces trois composés n'a donné de résultats satisfaisants : les conversions ont été très faibles même en laissant tourner l'expérience plus longtemps (<4 % après 5 jours de réaction).

Il faut noter que la réaction avec du TEMPO était finie en 5 h.

Pour ce qui concerne l'oxydation d'alcools benzyliques secondaires (1-phényléthanol), on a donc décidé de tester seulement les conditions TBN/HBr en oxydation énantiosélective même si le blanc de réaction est assez élevé. On a aussi conclu qu'en utilisant les conditions Stahl, nos catalyseurs ne sont pas efficaces pour l'oxydation d'alcool benzyliques secondaires.

#### 4.4.2 Oxydation de 1 et 2-octanol

Comme exemples d'alcools aliphatiques, on a choisi le 2-octanol et le 1-octanol pour tester l'activité de quelques uns de nos catalyseurs. Les conditions utilisées ont été les conditions standard douces fixées précédemment (température ambiante, 1 bar O<sub>2</sub>, 1000 rpm).

Le 2-octanol a été utilisé avec le système TBN/HBr pour le TEMPO et les trois catalyseurs de la série diméthyle (**20a-20c**) utilisés aussi pour l'oxydation du 1-phényléthanol. La Figure 63 montre les résultats obtenus lors de ces expériences.

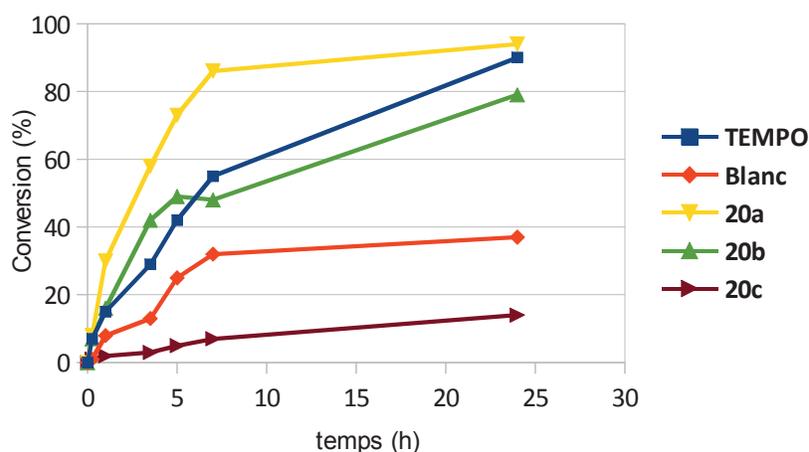


Figure 63 : Résultats obtenus pour l'oxydation du 2-octanol avec les catalyseurs de la série diméthyle

On observe que le composé **20a** est très performant et qu'il présente une vitesse initiale plus importante que le TEMPO. Comme pour l'oxydation du 1-phényléthanol, ce catalyseur a du mal à finir la réaction et les temps de réaction se prolongent vers la fin. Le catalyseur **20b** présente une bonne activité, similaire à celle du TEMPO. Le composé **20c** conduit à une vitesse de réaction beaucoup moins importante que ses analogues, en accord avec l'utilisation de TBN/HBr avec des motifs pyridine. Le blanc (32 %, 7 h) est très élevé si on le compare avec le composé **20b** (48 %, 7

h). Pour cette raison, la possibilité de faire l'oxydation énantiosélective du 2-octanol avec ces conditions a été écartée.

Par la suite, le 1-octanol a été utilisé comme substrat en utilisant le composé **20b** comme catalyseur avec le système catalytique Stahl. On a observé qu'alors que pour le TEMPO la réaction était finie en moins de 1h, pour le composé **20b** la conversion bloque à 10 % même si on laisse tourner la réaction pendant une semaine. L'oxydation d'alcools aliphatiques avec nos catalyseurs en utilisant les conditions Stahl ne s'est pas avérée efficace.

## 4.5 Conclusions

Voici les principales conclusions auxquelles nous sommes arrivés après avoir testé nos catalyseurs avec les différents systèmes catalytiques et les différents substrats.

- Les nitroxydes à squelette imidazolidin-4-one, ou leurs précurseurs hydroxylamines, peuvent être utilisés en tant que catalyseurs pour l'oxydation aérobie de l'alcool benzylique sous des conditions douces (température ambiante, pression atmosphérique).
- La substitution en position  $\alpha$  de ces nitroxydes a beaucoup d'influence sur l'activité des catalyseurs. Ainsi, les catalyseurs de la série diméthyle se sont avérés les plus efficaces pour l'oxydation de l'alcool benzylique alors que les deux autres séries le sont en général beaucoup moins.
- En série *iso*-propylméthyle, intégrer un motif bipyridine dans la structure des catalyseurs a permis d'améliorer significativement l'activité quand on utilise le système catalytique à base de cuivre développé par Stahl et coll.
- Dans les conditions testées, la capacité des nitroxydes à squelette imidazolidin-4-one à catalyser l'oxydation d'autres types d'alcools que des alcools benzyliques primaires semble jusqu'ici limitée.

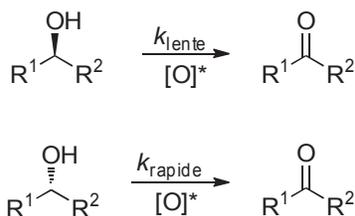
Les résultats obtenus dans cette partie ont permis de définir les systèmes catalytiques et le type de substrat que nous utiliserons en oxydation énantiosélective. Dans la suite, nous commencerons par une analyse de la bibliographie sur les oxydations énantiosélectives par les nitroxydes.

# Partie 2. Oxydation aérobie énantiosélective d'alcools catalysée par des nitroxydes

## 1 Contexte bibliographique

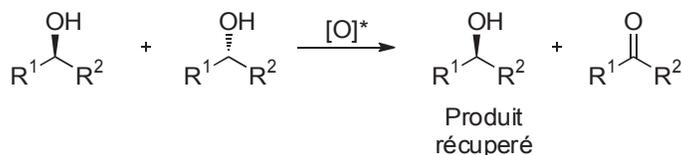
L'oxydation énantiosélective d'alcools catalysée par des nitroxydes peut être appliquée dans deux types de réactions : le dédoublement cinétique d'alcools racémiques et la désymétrisation de diols prochiraux.

Dans les dédoublements cinétiques, les différentes vitesses de réaction des deux énantiomères (Schéma 73) avec l'oxydant énantio pur permettent de récupérer l'alcool énantioenrichi en l'énantiomère qui réagit le plus lentement.



**Schéma 73 : Vitesses de réaction différentes entre énantiomères**

Les réactions sont souvent arrêtées quand la conversion dépasse 50 % pour s'assurer que l'énantiomère qui réagit le plus rapidement s'est consommé au maximum. Même si le rendement maximum de cette réaction est de 50 %, le produit oxydé peut se recycler en le réduisant pour enchaîner avec un deuxième dédoublement cinétique. Idéalement, seul un des énantiomères réagit ce qui permettrait de récupérer l'autre de façon énantio pure (Schéma 74).



**Schéma 74 : Fonctionnement du dédoublement cinétique**

Pour les dédoublements cinétiques, le facteur de sélectivité ( $s$ ) permet de déterminer l'efficacité de la réaction et de la comparer avec des valeurs de la bibliographie. Cette valeur est constante et caractéristique pour des conditions et un substrat déterminés. Le facteur de sélectivité se définit comme le rapport entre les vitesses relatives de réaction pour chaque énantiomère (Eq 1, Figure 64).<sup>140</sup> Si on considère que la réaction est d'ordre 1 et qu'il n'existe pas

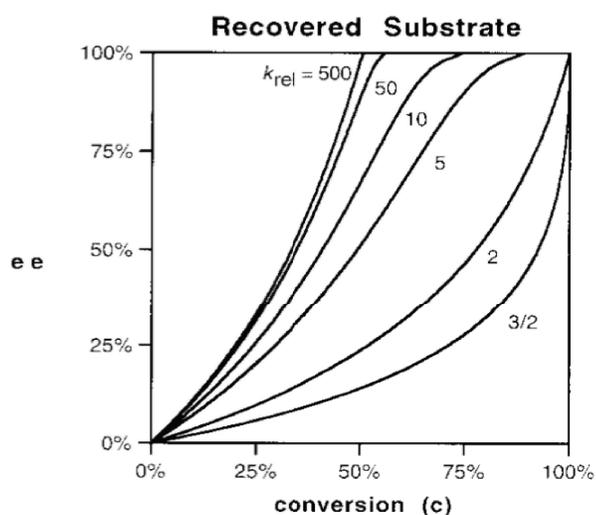
d'effets non-linéaires du catalyseur, ce facteur peut aussi se calculer à partir de la conversion (c) et de l'excès énantiomérique (ee) de la réaction (Eq 2, Figure 64).

$$(Eq\ 1) \quad s = \frac{k_{rapide}}{k_{lente}}$$

$$(Eq\ 2) \quad s = \frac{\ln [(1-c)(1-ee)]}{\ln [(1-c)(1+ee)]}$$

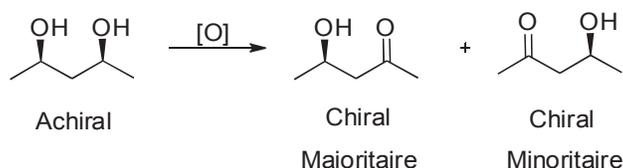
**Figure 64 : Calcul du facteur de sélectivité**

Dans les dédoublements cinétiques, les excès énantiomériques de la réaction ne sont pas constants et ils dépendent de la conversion de la réaction. La Figure 65 montre la variation des excès énantiomériques selon la conversion et le facteur de sélectivité d'une réaction.<sup>141</sup> Il faut noter, que pour ce type de réactions où le substrat de départ est récupéré énantiomériquement des facteurs de sélectivité peu élevés permettent d'obtenir des bons excès énantiomériques avec un rendement raisonnable. Par exemple, un facteur de sélectivité de 10 permettrait de récupérer le produit de départ avec un ee de 98 % et un rendement de 30 %.



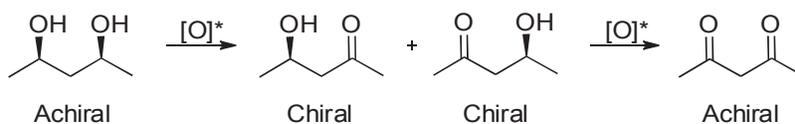
**Figure 65: Variation de l'ee du substrat récupéré selon la conversion et le facteur de sélectivité<sup>141</sup>**

Les oxydations énantiosélectives d'alcools peuvent aussi être utilisées pour faire des désymétrisations oxydantes de diols prochiraux (Schéma 75). Dans ce cas, l'agent chiral permet l'oxydation d'une des fonctions alcool plus rapidement que l'autre (les 2 produits possibles sont des énantiomères) ce qui permet de récupérer le produit oxydé énantiomériquement.



**Schéma 75 : Désymétrisation oxydante d'un diol prochiral**

Idéalement, seulement un des alcools réagit pour former de façon totalement énantiosélective le produit oxydé avec un rendement de 100 %. Une deuxième réaction d'oxydation peut avoir lieu sur le produit oxydé si celui-là est plus susceptible d'être oxydé que le produit de départ. Cette réaction secondaire conduit à la formation du produit dioxydé qui est achiral et donc qui ne nous intéresse pas. La sélectivité de la réaction entre mono- et dioxydation sera objet d'étude dans ce type de réactions.



**Schéma 76 : Formation du produit de dioxydation**

Afin de conduire les oxydations énantiosélectives d'alcools catalysées par des nitroxydes, plusieurs agents chiraux peuvent être utilisés. Dans la bibliographie, on trouve deux types de systèmes : ceux qui utilisent un métal avec un ligand chiral, en présence d'un nitroxyde achiral, et ceux qui utilisent des nitroxydes chiraux.

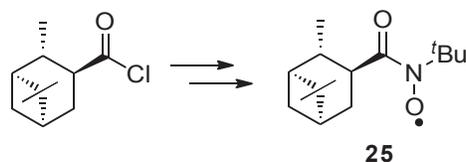
Pour les systèmes avec des ligands chiraux, plusieurs types de ligands comme les diamines, les salen ou les quinines ont été utilisés avec différents métaux pour faire des dédoublements cinétiques d'alcools catalysés par des nitroxydes sous oxygène. Le cuivre (ee < 93 %),<sup>142</sup> le cobalt (s < 32),<sup>143,144</sup> le zinc (s < 9,3)<sup>145</sup> et le fer (s < 10,6)<sup>146</sup> sont des exemples de métaux utilisés à cet effet en obtenant des efficacités assez variables. Dans la suite de ce manuscrit, nous allons nous centrer sur la description des systèmes qui utilisent des nitroxydes chiraux, quel que soit l'oxydant utilisé.

## 1.1 Nitroxydes chiraux utilisés dans des oxydations énantiosélectives d'alcools

### 1.1.1 Dérivé du (-)-3-pinane

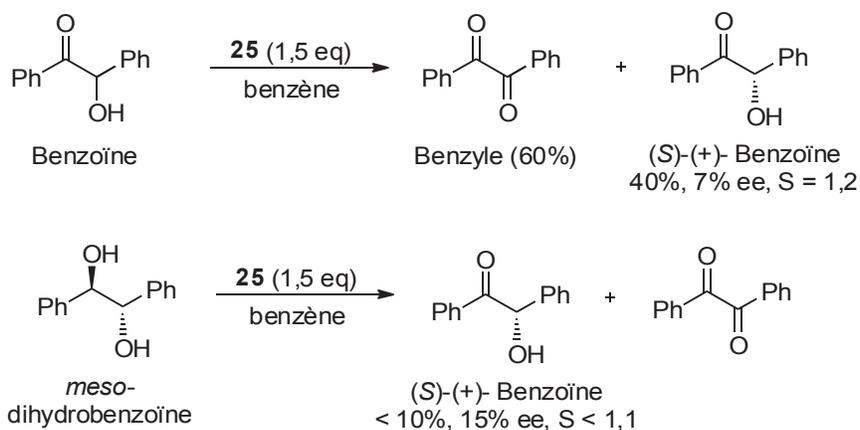
Le premier exemple d'oxydation énantiosélective avec un nitroxyde chiral a été décrit en 1979 par Perkins.<sup>147</sup> Le composé utilisé dans ce système est l'acylnitroxyde **25** qui a été synthétisé

en trois étapes à partir du chlorure de l'acide (-)-3-pinanecarboxylique.



**Schéma 77 : Premier nitroxyde chiral utilisé en oxydation énantiosélective**

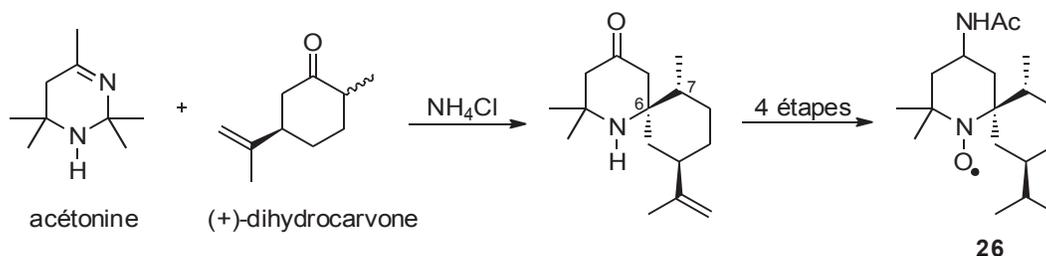
Le nitroxyde **25** est utilisé en tant qu'oxydant stœchiométrique agissant comme abstracteur d'atome d'hydrogène de l'alcool. Deux molécules de nitroxyde sont donc nécessaires pour oxyder un alcool. Ce composé a été utilisé dans le dédoublement cinétique de la benzoïne et dans la désymétrisation de la dihydrobenzoïne (Schéma 78). Dans le premier cas, la (*S*)-(+)-Benzoïne nonréagie a été récupérée avec 40 % de rendement, un excès énantiomérique de 7 % et un facteur de sélectivité de 1,2. Dans la désymétrisation cinétique, la (*S*)-(+)-Benzoïne a aussi été isolée mais avec un rendement faible (<10 %) et un excès énantiomérique de 15%.



**Schéma 78 : Premières réactions énantiosélectives avec des nitroxydes chiraux**

### 1.1.2 Nitroxydes de type SPIROXYL

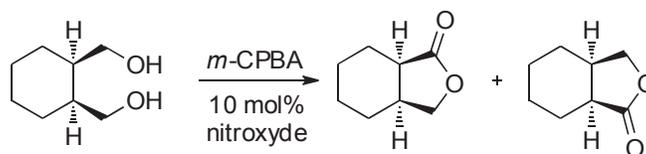
En 1993, Bobbit et coll. ont synthétisé une famille de nitroxydes chiraux qui ont été utilisés pour faire des dédoublements cinétiques et des désymétrisations oxydantes.<sup>148</sup> Ces nitroxydes ont été synthétisés à partir de l'acétonine (2,2,4,4,6-pentaméthyl-2,3,4,5-tétrahydropyrimidine) et de la (+)-dihydrocarvone (Schéma 79). Dans la première étape, 4 stéréoisomères (selon les configurations des centres 6 et 7) ont été formés et séparés. Après cette réaction, ces molécules ont été transformées en 4 étapes en les nitroxydes de type SPIROXYL désirés.



**Schéma 79 : Formation des nitroxydes chiraux de type SPIROXYL**

Les voltammétries cycliques des 4 nitroxydes ont révélé une différence de stabilité des oxoammonium correspondants qui dépend de la configuration des centres 6 et 7.

Les nitroxydes de cette série ont été utilisés à plusieurs reprises par les auteurs pour faire différents types d'oxydations énantiosélectives. Dans les premiers travaux publiés, les nitroxydes ont été testés dans la désymétrisation oxydante du *cis*-1,2-cyclohexanediméthanol (Schéma 80) et le dédoublement cinétique du 1-phényléthanol en utilisant du *m*-CPBA comme oxydant. Dans les deux cas 10 mol% de nitroxyde était utilisé.



**Schéma 80 : Désymétrisation oxydante du diol**

Pour la désymétrisation oxydante des résultats variables ont été obtenus selon le stéréoisomère utilisé. Les rendements se situent entre 36 et 85 % et les excès énantiomériques entre 6 et 38 %. Le composé **26** (Schéma 79) est celui qui a donné les meilleures sélectivités (38 % d'ee) mais avec un rendement faible (36 %). Pour le dédoublement cinétique du 1-phényléthanol, aucun des nitroxydes n'a induit d'énantiosélectivité.

Quelques années plus tard, le nitroxyde **26** a été utilisé pour l'oxydation électrocatalytique énantiosélective d'une série d'alcools et de diols. Dans ces exemples, des quantités catalytiques du nitroxyde (fixé ou pas sur l'électrode) ont été utilisées. Grâce à l'électrolyse du milieu réactionnel, l'espèce active du système (oxoammonium) était régénérée à chaque fois après avoir oxydé le substrat. Dans un premier temps, le nitroxyde (5 mol%) en solution a été utilisé dans le dédoublement cinétique d'une série d'alcools secondaires avec des excès énantiomériques entre 50 et 70 % et de facteurs de sélectivité entre 4,1 et 4,6.<sup>149</sup> Dans un deuxième temps, le nitroxyde a été fixé à la surface de l'électrode pour l'utiliser dans l'oxydation d'une série de diols prochiraux en obtenant de très bons rendements (80-96 %) et des excès énantiomériques de très bons à

excellents (82-99 %).<sup>150</sup>

### 1.1.3 Nitroxyde à squelette binaphtyle

Rychnovsky et coll. en 1996 ont synthétisé et testé un nitroxyde avec un squelette binaphtyle formé en 4 étapes à partir de l'amine **27**.<sup>78</sup> Ce nitroxyde a été utilisé dans le dédoublement cinétique d'une série d'alcools benzyliques (7 exemples) et aliphatiques (2 exemples) avec du NaOCl comme oxydant secondaire. La charge de catalyseur utilisée pour les expériences est entre 0,5 et 1 mol%. Les résultats obtenus sont variables selon le type de substrat et sa substitution. Pour les alcools benzyliques, les excès énantiomériques se situent entre 57 et 98 % pour des facteurs de sélectivité allant de 1,2 à 7,1. Pour les alcools aliphatiques, les excès énantiomériques sont de 19 et 41 % pour des sélectivités de 1,5 et 2,2.

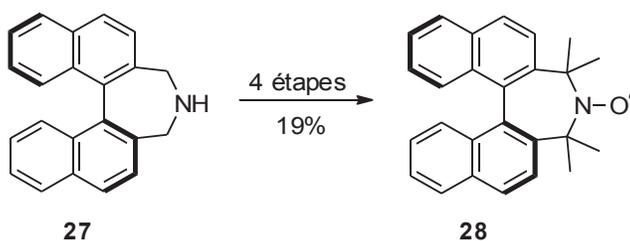


Schéma 81 : Nitroxyde de Rychnovsky

Quelques années plus tard, le même nitroxyde (1 mol%) a été utilisé par Tanaka et coll. dans l'oxydation électrocatalytique d'alcools secondaires.<sup>151</sup> Une série d'alcools benzyliques ont été dédoublés avec des résultats variés en fonction de leur substitution. Les rendements obtenus en alcool restant se situent entre 25 et 55 % avec des excès énantiomériques entre 54 et 91 % et des sélectivités entre 2 et 20. Les auteurs ont aussi observé une variation très importante des résultats en fonction de la température de la réaction. La même expérience a été réalisée à 5 températures différentes entre 18 et -15 °C. Plus la température est basse, plus la réaction est sélective (meilleures valeurs de ee et facteur de sélectivité).

### 1.1.4 Nitroxydes polycycliques de type AZADO/ABNO

D'autres nitroxydes chiraux utilisés sont de la famille des nitroxydes polycycliques tels que AZADO ou ABNO. Dans la bibliographie, trois études utilisent des dérivés différents dans plusieurs réactions d'oxydation d'alcools énantiosélectives.

Les premiers travaux ont été effectués par Rychnovsky et Farmer qui ont fait des études pour déterminer la capacité d'une série de nitroxydes de symétrie C<sub>2</sub> (Figure 66) pour être utilisés

en tant que catalyseurs pour des oxydations énantiosélectives.<sup>152</sup>

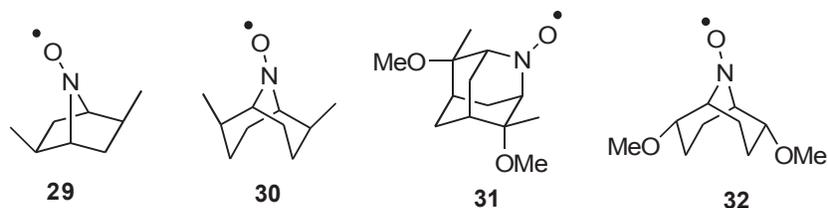
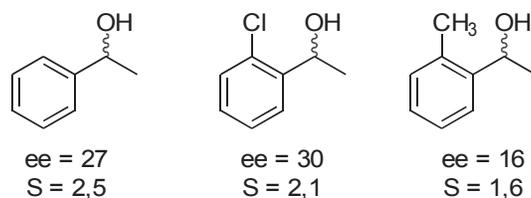


Figure 66 : Nitroxydes utilisés dans les travaux de Rychnovsky et Farmer

Dans un premier temps, la stabilité de ces nitroxydes à température ambiante a été étudiée par RPE. Pendant que les signaux RPE des nitroxydes **29**, **31** et **32** disparaissaient assez rapidement avec le temps (entre 30 minutes et 4 h), le nitroxyde **30** s'est révélé être plus stable : aucune perte d'intensité du signal même après être resté pendant 2 jours à cette température. Les auteurs ont aussi étudié la stabilité des oxoammoniums correspondants par voltammétrie cyclique. La vague d'oxydation nitroxyde/oxoammonium s'est révélé irréversible pour les composé **29**, **31** et **32** pendant que celle du nitroxyde **30** était réversible.

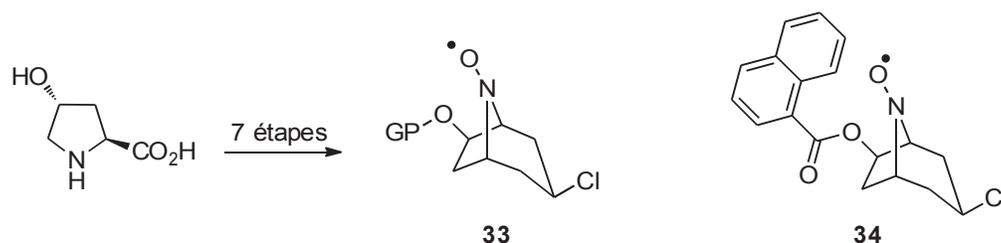
Par la suite, les quatre nitroxydes (Figure 66) ont été testés dans le dédoublement cinétique de quatre alcools secondaires en utilisant différents oxydants (NaOCl, *m*-CPBA, Oxone, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, BAIB). Avec les premiers résultats d'oxydation, les auteurs ont choisi d'utiliser le BAIB comme oxydant pour les réactions énantiosélectives. Les autres oxydants ont été écartés ou bien par manque d'activité (conversions proches de 0 pour l'oxone, le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et le Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O) ou bien pour une faible énantiosélectivité (*m*-CPBA, ee = 0, blanc de la réaction assez élevé).

Le BAIB a donc été utilisé comme oxydant pour le dédoublement cinétique d'une série d'alcools benzyliques secondaires (Figure 67) en utilisant des quantités catalytiques (0,5 à 1 mol %) des quatre nitroxydes de type C<sub>2</sub>. La sélectivité de la réaction s'est avérée sensible à la température. Alors qu'à 0 °C aucune des réactions n'a été énantiosélective, le fait de descendre plus en température (-35 °C) a permis d'améliorer la sélectivité de la réaction. A cette température, le composé **29** est le seul à avoir induit de l'énantiosélectivité pour le dédoublement des trois alcools benzyliques secondaires. Les excès énantiomériques obtenus sont supérieurs à 16 % et les facteurs de sélectivité se situent entre 1,6 et 2,5.



**Figure 67 : Résultats des dédoublements avec le nitroxyde 29**

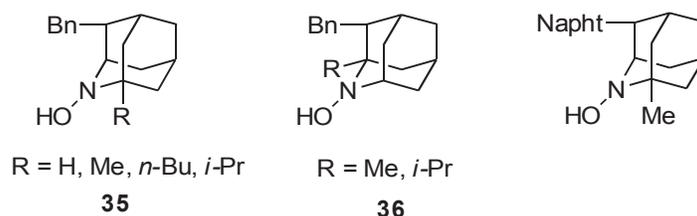
La deuxième étude où les nitroxydes polycycliques de type AZADO et ABNO ont été utilisés concerne des analogues du nitroxyde **33** qui varient selon le groupe protecteur utilisé pour la fonction alcool (Schéma 82).<sup>153</sup>



**Schéma 82 : Nitroxydes chiraux bicycliques**

Ces molécules sont synthétisées en 7 étapes à partir de la L-hydroxyproline. Tous les analogues ont été testés dans le dédoublement cinétique électrocatalytique du 1-phényléthanol en utilisant 10 mol% de nitroxyde. De tous les composés testés, le composé **34** est celui qui a donné les meilleurs résultats. Ce nitroxyde a été par la suite utilisé dans le dédoublement d'une série d'alcools benzyliques secondaires en donnant d'assez bons résultats : excès énantiomériques entre 39 et 72% et des facteurs de sélectivité entre 5 et 18.

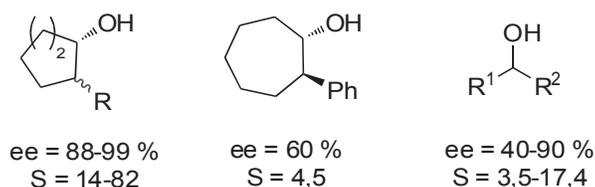
Le troisième type de structure est de type AZADO. Les hydroxylamines de la Figure 68 ont été utilisées (2 mol%) directement pour des dédoublements cinétiques d'alcools non-activés en utilisant du TCCA comme oxydant à des températures de -40 °C.<sup>85</sup>



**Figure 68 : Dérivés AZADO chiraux**

Les résultats obtenus sur le *trans* 2-phénylcyclohexanol ont été très bons avec des valeurs d'excès énantiomériques jusqu'à 98 % et des facteurs de sélectivité jusqu'à 82. Ces résultats ont

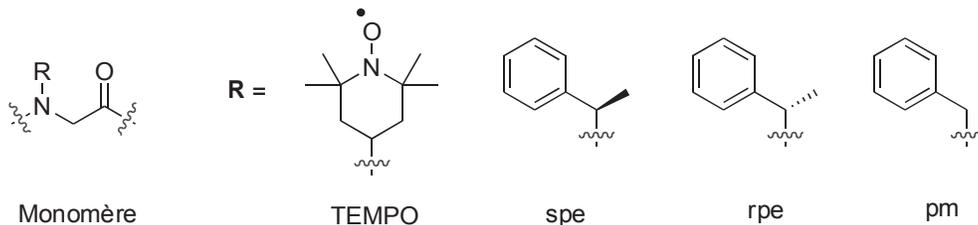
montré aussi l'importance du substituant en  $\alpha$  de l'azote. Par exemple, pour les séries **35** et **36** on observe que les configurations de l'alcool récupéré sont opposées. En comparant les dérivés de la série **35**, le composé avec le substituant *n*-butyle est celui qui a donné les meilleurs résultats. Ce dernier composé a été testé pour le dédoublement cinétique d'une série importante d'alcools aliphatiques secondaires (Figure 69). Les alcools aliphatiques cycliques sont dédoublés efficacement dans la plupart des cas (ee 88-99 %,  $s = 3,5-82$ ) sauf pour les cycles à 7 chaînons (ee = 60 %,  $s = 4,5$ ) où l'énantiosélectivité est moins bonne. Pour les alcools non cycliques, les dédoublements sont moins efficaces (ee = 40-90 %,  $s = 3,5-17,4$ ).



**Figure 69 : Résultats d'oxydation pour le catalyseur 35 (*n*-Butyl)**

### 1.1.5 TEMPO lié à un oligomère

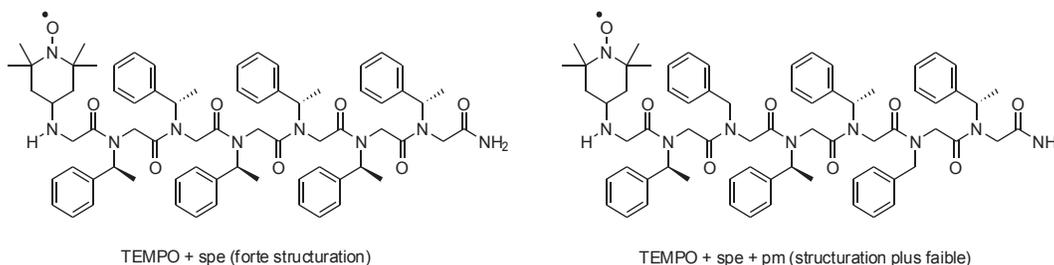
Les oxydations énantiosélectives peuvent aussi avoir lieu avec des nitroxydes liés à un environnement chiral. C'est le principe mis en œuvre par Ward et Kirshenbaum qui ont lié le TEMPO à des oligomères non-naturels de type peptoides possédant une structure secondaire hélicoïdale bien définie permettant de former cet environnement chiral.<sup>154</sup> Le squelette de ces oligomères est à base de glycine *N*-substituée (Figure 70).



**Figure 70 : Différents monomères mis en œuvre, avec les substituents provenant de spe ou rpe = (S) ou (R) -1-phényléthylamine et pm = benzylamine.**

Pour tous les oligomères synthétisés, une molécule de TEMPO se trouve liée à la structure par une des possibles positions de *N*-substitution. Le reste des positions sont complétées par des combinaisons des différents substituants (spe, rpe, pm). La présence de centres asymétriques dans le cas de spe ou rpe induit la structuration de l'oligomère en hélice, ce qui permet de former un environnement chiral autour du TEMPO qui pourrait induire de l'énantiosélectivité. La Figure 71

représente quelques exemples d'oligomères synthétisés.



**Figure 71 : Exemples d'oligomères synthétisés par Ward et Kirshenbaum**

L'ensemble des structures (1 mol%) ont été testées dans le dédoublement cinétique du 1-phényléthanol en utilisant du NaOCl comme oxydant. Les résultats obtenus comprennent des valeurs d'excès énantiomérique allant jusqu'à 99 % et des facteurs de sélectivité jusqu'à 5,6. En comparant les valeurs obtenues, les auteurs ont conclu que l'énantiosélectivité : (1) a besoin que le nitroxyde soit lié à la structure chirale pour induire une sélectivité, (2) dépend de la structure hélicoïdale (sens de rotation, caractère hélicoïdal et degré de structuration) de l'oligomère et (3) dépend de la position du centre actif dans la chaîne.

## 1.2 Conclusions

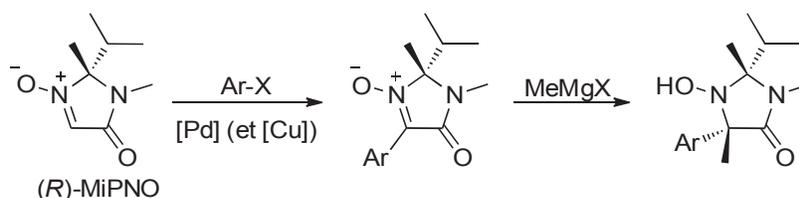
Après cette partie bibliographique sur les oxydations énantiosélectives catalysées par des nitroxydes chiraux, on peut conclure que ces réactions sont encore peu développées et que des études à ce sujet permettraient d'enrichir ce type de réactions.

Plusieurs types différents de nitroxydes chiraux ont été utilisés. Il faut noter que les meilleurs résultats ont été obtenus avec les hydroxylamines chirales de type AZADO qui ont permis d'atteindre des facteurs de sélectivité élevés (jusqu'à 82). Dans plusieurs études, l'utilisation de basses températures semble un facteur important pour l'obtention de bonnes sélectivités.

Les systèmes catalytiques utilisés pour faire ce type de réactions utilisent différents oxydants comme le NaOCl, le BAIB, le *m*-CPBA, le TCCA ou même l'électroxydation catalytique. A notre connaissance, aucun exemple d'oxydation aérobie énantiosélective catalysée par des nitroxydes chiraux n'existe à ce jour dans la bibliographie.

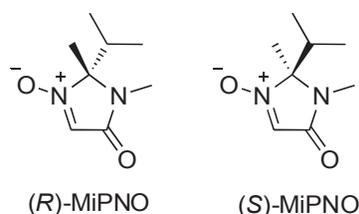
## 2 Synthèse de catalyseurs chiraux à squelette imidazolidin-4-one

Notre stratégie de synthèse des nitroxydes chiraux est centrée sur l'utilisation de la MiPNO énantio pure comme nitrone de départ. L'utilisation de ce composé présente deux avantages principaux. Le premier est que grâce au centre chiral de la molécule, la méthylation de l'arylnitronne est généralement diastéréosélective.<sup>87,155</sup> La différence d'encombrement entre les deux faces de la nitronne fait que l'attaque de l'organomagnésien se fait par le côté moins encombré (côté méthyle) en créant ainsi l'hydroxylamine avec les deux méthyles en *cis*. Cette réaction permet donc de fixer le nouveau centre stéréogène formé et d'obtenir le produit désiré comme seul stéréoisomère.



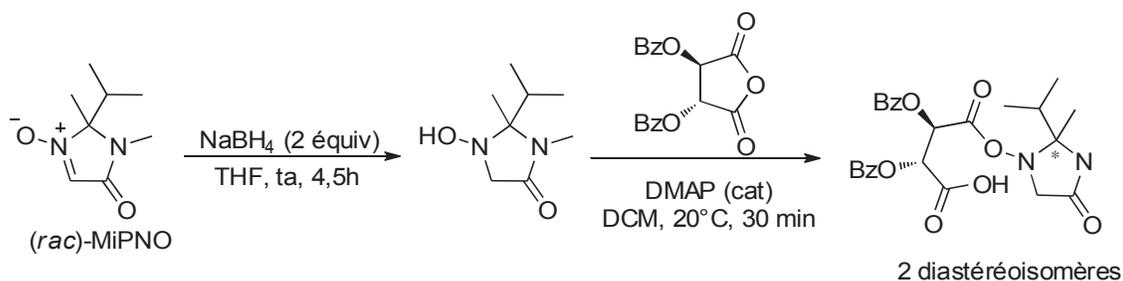
**Schéma 83 : Arylation et méthylation diastéréosélective de l'arylnitronne**

Le deuxième avantage est que les deux énantiomères de la MiPNO sont disponibles<sup>83</sup> (Figure 72) et ils peuvent être utilisés pour la synthèse des catalyseurs. L'utilisation de l'un ou de l'autre, nous permet la synthèse des deux énantiomères du catalyseur qui pourront être utilisés pour l'obtention d'un énantiomère ou l'autre de l'alcool.



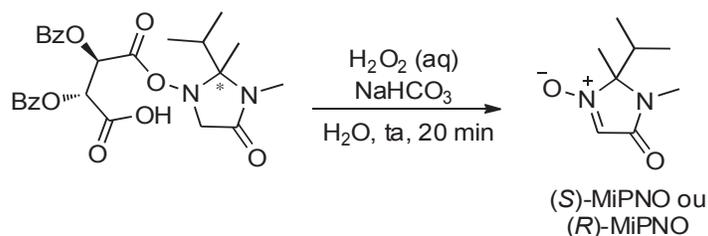
**Figure 72 : Deux énantiomères de la MiPNO**

La synthèse de la MiPNO énantio pure<sup>83</sup> se fait par dédoublement du racémique et les deux énantiomères peuvent être préparés en assez grosse quantité (typiquement 2 g de chaque énantiomère en une fois). La première étape consiste en la réduction de la nitronne racémique par  $\text{NaBH}_4$  pour conduire à l'hydroxylamine correspondante (Schéma 84). Par la suite, ce composé est traité avec de l'anhydride *O,O'*-dibenzoyl-*L*-tartrique, pour former la *O*-acylhydroxylamine sous forme de deux diastéréoisomères.



**Schéma 84 : Formation des deux diastéréoisomères**

La différence de solubilité des deux isomères dans l'AcOEt et le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a permis leur séparation en effectuant des dissolutions sélectives successives.<sup>83</sup> Chaque composé est récupéré sous forme diastéréopure (> 99:1) avec des rendements de 67 % et 77 %. La libération de la copule chirale et l'oxydation de l'hydroxylamine se font en une seule étape avec du  $\text{H}_2\text{O}_2$  en présence de  $\text{NaHCO}_3$  (Schéma 85) fournit les MiPNO énantiopures avec des rendements de 57 et 74 %. La configuration des énantiomères a été confirmée par une analyse par diffraction des rayons X.



**Schéma 85 : Élimination de la copule chirale et formation de la nitroène**

Dans la suite, nous allons décrire les synthèses de composés énantiopurs que nous avons réalisées. Il faut noter que seuls les catalyseurs utilisés pour l'oxydation énantiosélective seront décrits dans la section suivante.

## 2.1 Série *iso*-propylméthyle

La synthèse des catalyseurs énantiopurs de la série *iso*-propylméthyle suit les mêmes étapes que pour les catalyseurs racémiques sauf que nous utilisons la (*R*)-MiPNO ou la (*S*)-MiPNO comme nitroène de départ. Les nitrones formées après la première étape de réaction sont montrées dans la Figure 73 . La méthode utilisée est indiquée entre parenthèses.

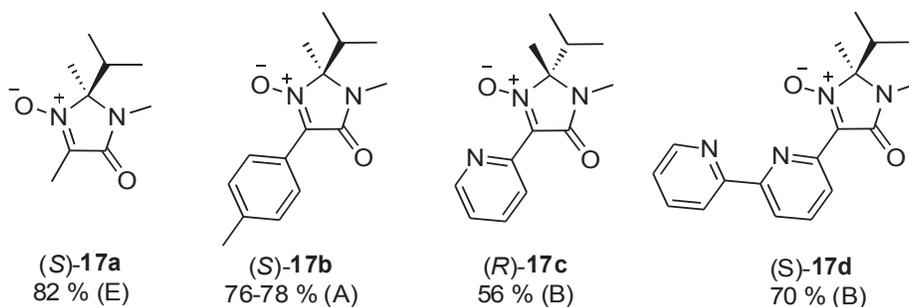


Figure 73 : Nitrones énantiopures synthétisées

Les rendements obtenus pour la formation des nitrones énantiopures varient significativement par rapport à ceux obtenus pour les nitrones racémiques. Parfois, les rendements ont été meilleurs comme pour le composé (S)-17a (82 % vs 65 %). D'autres fois, les rendements ont été plus faibles comme pour les nitrones (S)-17b (78 % vs 99 %) ou (R)-17c (56 % vs 97 %). Nous n'avons pas trouvé une explication précise à ce fait. Les réactions ont été totales et assez propres dans presque tous les cas. Nous pouvons supposer que certains échantillons de MiPNO énantiopure étaient impurs (eau, solvant...), car la nitrone énantiopure est plus difficile à recristalliser que la racémique. Seul le composé (R)-17c a posé un problème particulier que nous présentons dans la suite.

Lors de la synthèse de la nitrone (R)-17c, nous avons voulu nous assurer que la réaction de couplage fonctionne bien et pour cela, nous avons utilisé des quantités de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mol% au lieu de 1 mol%) et de PPh<sub>3</sub> (10 mol% au lieu de 2 mol%) supérieures à celles utilisées d'habitude. Dans ces conditions, un produit secondaire impossible à séparer a été détecté pendant la réaction. Cette impureté avait déjà été observée au laboratoire lors d'un autre couplage avec une structure complètement différente de notre composé. Après quelques recherches, nous avons identifié l'impureté (par HPLC-MS) comme étant de l'oxyde de triphénylphosphine. S'il est présent en grandes quantités, ce produit n'est pas séparable des nitrones les plus polaires (avec motif pyridine ou bipyridine). La solution à ce problème est très simple : il faut juste utiliser les quantités de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> et de PPh<sub>3</sub> habituelles (1 mol% et 2 mol% respectivement) où la formation de ce composé doit être moins importante. De cette façon, l'oxyde de triphénylphosphine peut être séparé sans aucun problème.

La deuxième étape de la synthèse, la méthylation des nitrones énantiopures s'est avérée être plus problématique que celle de nitrones racémiques. Ce fait a compliqué un peu l'obtention des composés énantiopurs en présentant des rendements faibles. La Figure 74 montre les

catalyseurs énantiopurs de la deuxième série obtenus après méthylation avec les rendements et la méthode de méthylation utilisée entre parenthèses.

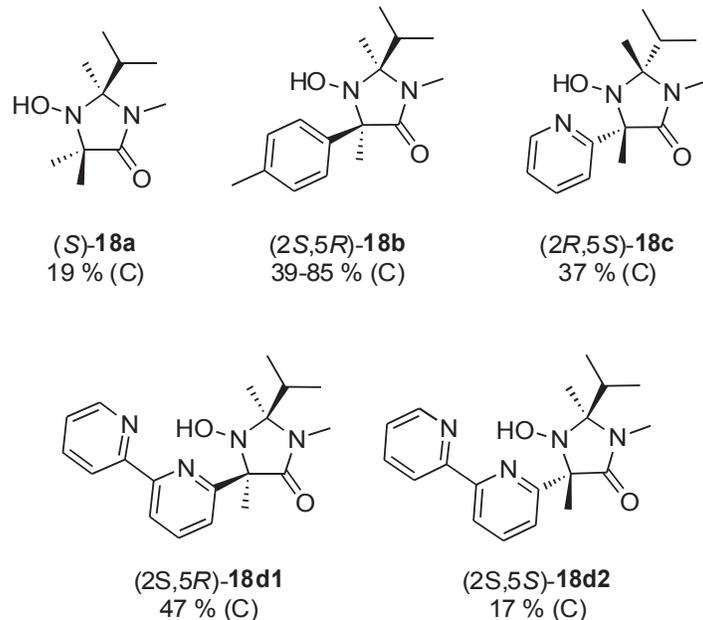


Figure 74 : Catalyseurs en série *iso*-propylméthyle énantiopurs

Pour différentes raisons, les rendements de cette étape de méthylation des nitrones énantiopures ont été inférieurs dans tous les cas à ceux obtenus pour les nitrones racémiques.

Nous voyons deux raisons principales à ces difficultés. Tout d'abord, s'agissant de produits plus précieux que les racémiques correspondants, nous avons souvent travaillé à échelle plus faible, ce qui est souvent une source de difficultés supplémentaires pour la mise en œuvre d'organomagnésiens. Surtout, nous avons clairement identifié lors de ces essais un effet lié à la « fraîcheur » de l'échantillon d'organomagnésien utilisé que nous développerons par la suite dans la section 2.1.1 Problèmes rencontrés lors de l'étape de méthylation.

Pour le composé (*R*)-**18a**, des produits secondaires difficilement séparables ont été formés lors de la méthylation. La nature des sous-produits n'a pas pu être déterminée mais ils contiennent des motifs imidazolidin-4-one avec des substituants *iso*-propyle et méthyle. Les essais de séparation par colonne ou par cristallisation n'ont pas été satisfaisants. Après plusieurs essais de purification et plusieurs colonnes, la purification sur un appareil de chromatographie flash automatisée en utilisant une cartouche de silice et un gradient précis d'éluant a permis l'obtention du composé pur avec un rendement faible (19 %) mais qui nous permettra de tester le catalyseur.

Pour le composé (*2S,5R*)-**18b**, la réaction de méthylation a été effectuée deux fois. La

première fois, la méthylation n'a jamais été complète et la séparation de la nitroène et l'hydroxylamine est très difficile par chromatographie. Même en augmentant le nombre d'équivalents d'organomagnésien ajoutés ou en retraitant le brut réactionnel, nous n'avons jamais réussi à porter la réaction au bout. Il faut noter que l'échantillon d'organomagnésien n'était pas à son titre d'origine. Après plusieurs essais de séparation par différentes méthodes, nous avons découvert que les deux produits pouvaient être séparés avec un simple lavage au diéthyléther. La nitroène est solubilisée avec un petit volume de solvant ce qui permet de récupérer pure l'hydroxylamine qui ne s'est pas dissoute. Le produit a été obtenu pur avec des faibles rendements (39 %).

La purification du composé (2*R*,5*S*)-**18c** a été aussi difficile parce que comme expliqué précédemment, la nitroène de départ était contaminée par l'oxyde de triphénylphosphine inséparable. A l'époque, nous ne connaissions pas encore la nature de l'impureté et nous avons pensé que le fait de faire l'étape suivante pourrait nous aider à séparer l'impureté. Nous avons donc méthylé l'échantillon impur, mais l'oxyde de phosphine est resté inséparable par chromatographie. Après quelques jours, le composé (2*R*,5*S*)-**18c** a cristallisé ce qui nous a permis d'obtenir le produit pur avec un rendement de 37 %. Par la suite, nous pensons donc pouvoir améliorer le rendement d'obtention de ce composé. Le simple fait d'utiliser moins de palladium lors de la première étape peut simplifier les problèmes rencontrés.

Enfin, comme expliqué précédemment, la méthylation de la nitroène (2*S*)-**17d** n'a pas été diastéréosélective mais les stéréoisomères ont pu être séparés par chromatographie. A ce jour, ce composé et le **18f** sont les seuls exemples d'addition d'organomagnésiens non diastéréosélective dans la série.

Même avec les problèmes rencontrés lors de cette dernière étape, les quantités de catalyseurs énantio-purs synthétisés se situaient entre 77 et 216 mg. Comme nous avons assez de matériel pour réaliser les essais en oxydation énantiosélective, nous n'avons pas investi plus de temps à améliorer leurs synthèses même si nous sommes certains que les rendements peuvent être améliorés.

### 2.1.1 Problèmes rencontrés lors de l'étape de méthylation

Cette section est destinée à faire un point sur les problèmes rencontrés pendant la

synthèse de nos catalyseurs lors de l'étape de méthylation. Comme on a pu constater tout au long du manuscrit, cette étape a posé différents problèmes qui nous ont fait perdre beaucoup de temps en refaisant des réactions ou en essayant d'améliorer la réaction.

Dans un premier temps, nous avons pensé que le fait de doser l'organomagnésien souvent nous permettrait d'utiliser les quantités désirées de produit sans poser aucun problème supplémentaire. Pour cela, nous avons utilisé une méthode de dosage (à base de 1,10-Phenantroline et *iso*-propanol)<sup>156</sup> qui permet de connaître la concentration exacte d'organomagnésien sans qu'elle soit faussée par la présence d'alcoolates par exemple. Cette précaution ne nous a pas empêché d'avoir des problèmes.

- Dans quelques cas, nous avons constaté des masses faibles de produit brut qui ont impliqué de faibles rendements. Dans la plupart des cas, même en considérant la possible présence de traces d'eau, les excès d'organomagnésien utilisés permettent d'avoir plus de réactif que nécessaire pour la réaction. Cet excès d'organomagnésien pourrait aller attaquer d'autres parties de la molécule (notamment la fonction amide du cycle) pour former des produits très polaires qui seraient perdus lors des lavages. Ce fait pourrait expliquer la perte de masse pour quelques réactions.
- Un deuxième problème que nous avons rencontré sont des réactions incomplètes pour quelques dinitrones. Il faut noter que pour toutes les réactions de méthylation dans ce manuscrit, un précipité était formé dans le milieu réactionnel lors de la réaction. Nous sommes presque sûrs que ce produit est un sel du produit méthylé peu soluble dans le milieu. Lors des additions sur les dinitrones, nous pensons que l'addition du premier équivalent d'organomagnésien conduit aussi à la formation d'un précipité qui ralentirait la deuxième addition et donc la réaction aurait besoin de temps pour être complète.
- Un troisième facteur qui peut avoir une influence sur la réaction est l'âge de la bouteille d'organomagnésien. Les solutions utilisées ont été systématiquement titrées avant usage ; si le titre en organomagnésien avait baissé par rapport au titre d'origine, le résultat a été systématiquement plus mauvais pour une quantité d'organomagnésien égale. Nous supposons que la présence de méthylate de magnésium, en augmentant la quantité globale d'atomes de Mg, perturbe l'addition nucléophile.
- Le quatrième problème que nous avons rencontré concerne la méthylation de dinitrones.

Les dihydroxylamines formés après méthylation ont une forte tendance à être oxydées pour former des nitroxydes. Nous savons que quelques hydroxylamines et les nitroxydes correspondants peuvent être séparés par HPLC. Selon notre expérience, c'est moins évident qu'ils soient séparables après une colonne de silice. Ce fait pose des problèmes lorsqu'on veut purifier ce type de produits.

- Le dernier problème que nous avons rencontré concerne la manque de diastéréosélectivité des nitrones (dérivés MiPNO) contenant des motifs bipyridine. Comme nous avons remarqué au long du manuscrit, ces composés sont pour l'instant les seuls à présenter ce problème. L'obtention des produits énantiopurs dépend donc de si la séparation de diastéréoisomères est possible.

## 2.2 Série diméthyle

La synthèse des catalyseurs de la série diméthyle sous forme énantiopure est plus longue que celle des composés de la série iso-propylméthyle. La nitrone de départ, la MiniPNO, est achirale donc elle ne nous permet pas l'obtention des catalyseurs énantiopurs en seulement 2 étapes.

Pour la synthèse de ces catalyseurs énantiopurs, nous avons testé une idée similaire à celle qui a permis l'obtention de la MiPNO énantiopure ; la formation de diastéréoisomères avec une copule chirale à partir des hydroxylamines **20** (Schéma 86).

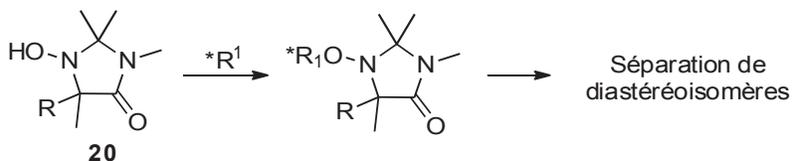


Schéma 86 : Formation de diastéréoisomères avec une copule chirale

Dans un premier temps, nous avons pensé utiliser des copules chirales issues d'aminoacides pour tenter cette séparation. L'utilisation de ce type de composés a déjà été mise en œuvre dans le laboratoire avec des bons résultats lors de l'obtention de la MiPNO énantiopure.<sup>157</sup> Pour ce faire, trois acides aminés énantiopurs protégés (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Phe-OH et *N*-phtaloyl-Alanine) ont été couplés avec le composé **20b**. Les trois acyloxyamines correspondantes (exemple dans le Schéma 87) ont été formées avec succès en présence du DCC (1,2 équiv) dans le  $CH_2Cl_2$  à 0 °C. Nous avons alors cherché si les diastéréoisomères formés pouvaient être séparables par chromatographie. Pour cela, leur séparation a été initialement

testée par CCM en utilisant des éluants avec différentes polarités. Des trois cas étudiés, seulement celui avec l'acide aminé Fmoc-Phe-OH a eu un début de séparation par CCM, la chromatographie sur colonne qui a suivi n'a pas été efficace pour la séparation des deux diastéréoisomères.

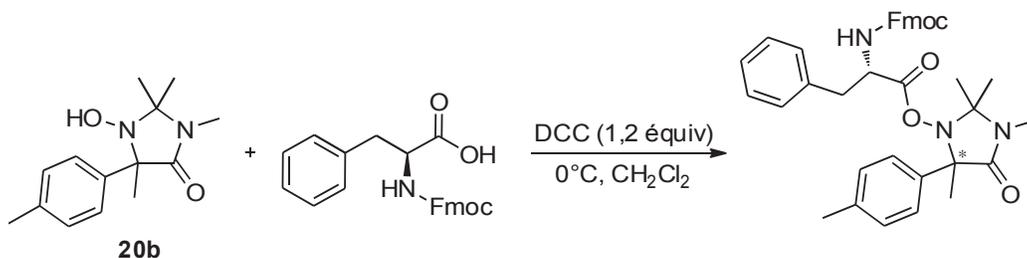


Schéma 87 : Exemple de couplage avec un acide aminé chiral

Dans un deuxième temps, nous avons décidé d'utiliser un autre agent chiral. L'anhydride *O,O'*-dibenzoyl-*L*-tartrique, qui a été efficace lors de la synthèse de la MiPNO énantio pure, a été utilisé en combinaison avec les hydroxylamines **20b** et **20c**. La séparation par chromatographie sur silice est inenvisageable dans ce cas. Plusieurs techniques de séparation ont été employées (recristallisations et empâtages) mais dans aucun des cas nous n'avons obtenu des résultats positifs.

Comme la séparation des hydroxylamines par dérivatisation avec un agent chiral semblait difficile, nous avons décidé d'abandonner cette idée et de faire la synthèse d'une autre façon un peu plus longue mais qui nous permettrait l'obtention du premier catalyseur énantio pur de cette deuxième série. Pour ce faire, nous avons parti du composé (2*S*,5*R*)-**18b** énantio pur et 4 étapes de réaction avec seulement une purification finale nous ont permis d'obtenir notre premier catalyseur énantio pur de la série diméthyle.

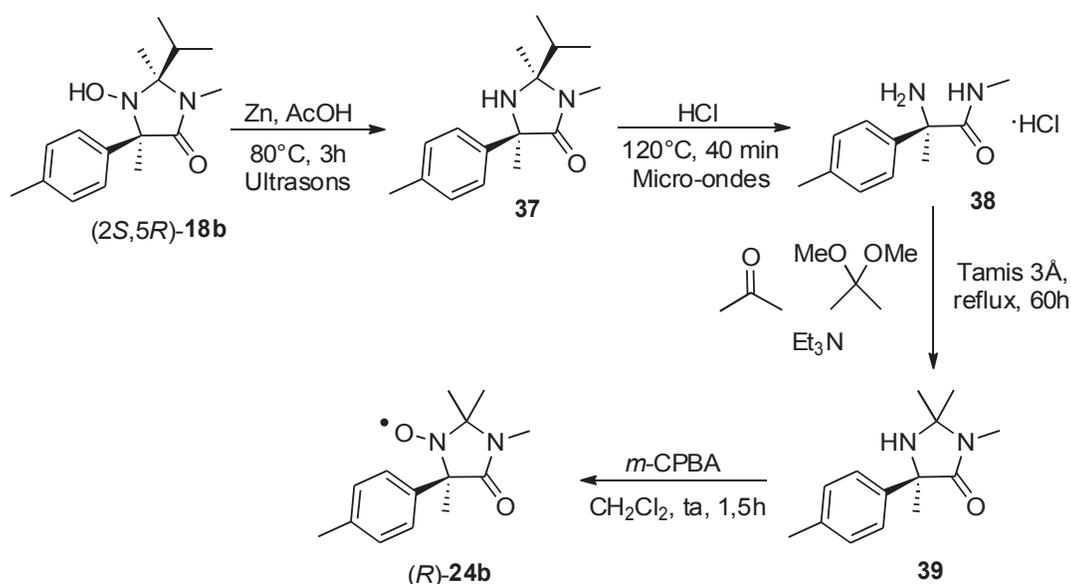


Figure 75 : Synthèse du nitroxyde énantiopur (R)-24b

Pour faire cette synthèse, initialement le composé (2S,5R)-**18b** est réduit en amine avec du zinc dans l'AcOH à 80 °C sous ultrasons pour former le composé **37**. L'aminal est hydrolysé avec du HCl à 120°C sous irradiation micro-ondes pour former la molécule **38**. Ce composé est à nouveau cyclisé en présence d'acétone, de 2,2-diméthoxypropane et de triéthylamine à reflux pour former l'amine cyclique **39**. La dernière étape de réaction est l'oxydation de cette amine par *m*-CPBA qui conduit, après purification, au nitroxyde (R)-**24b**. Le catalyseur désiré est obtenu en 4 étapes à partir du composé (2S,5R)-**18b** avec un rendement global de 30 % et un excès énantiomérique supérieur à 96 % (mesuré par HPLC sur phase chirale).

### 3 Synthèse de substrats

Dans cette section nous ferons un point sur les conclusions auxquelles nous étions arrivés dans la première partie du manuscrit concernant les substrats oxydables par nos catalyseurs selon les conditions utilisées. Nous expliquerons nos choix et nous présenterons la synthèse des substrats utilisés pour tester l'oxydation aérobie énantiosélective.

#### 3.1 Substrats envisagés

Dans la partie 1, chapitre 4.4 Oxydation d'autres types d'alcools, nous avons étudié les substrats oxydables par nos catalyseurs sous les conditions standard douces fixées de température ambiante et 1 atm O<sub>2</sub>. Ces réactions nous ont permis d'avoir un aperçu des capacités catalytiques



époxydations asymétriques).

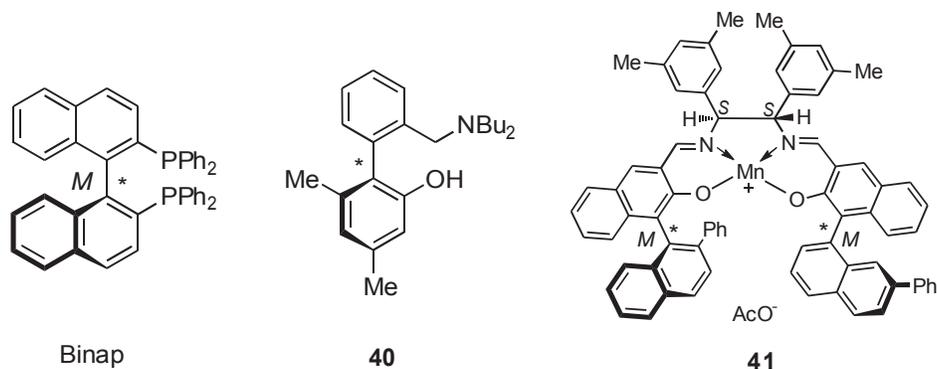


Figure 77 : Exemples d'auxiliaires ou catalyseurs chiraux biaryliques

Nous avons choisi et préparé trois diols pour les utiliser en tant que substrats pour faire de l'oxydation énantiosélective. L'aspect fondamental qui nous a poussé à choisir ces diols a été la possibilité de créer des atropoisomères au stade de la monoxydation (Schéma 88) grâce à une substitution appropriée avec des groupements assez encombrés.

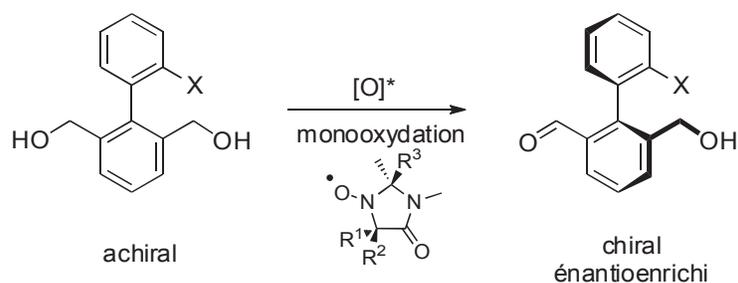
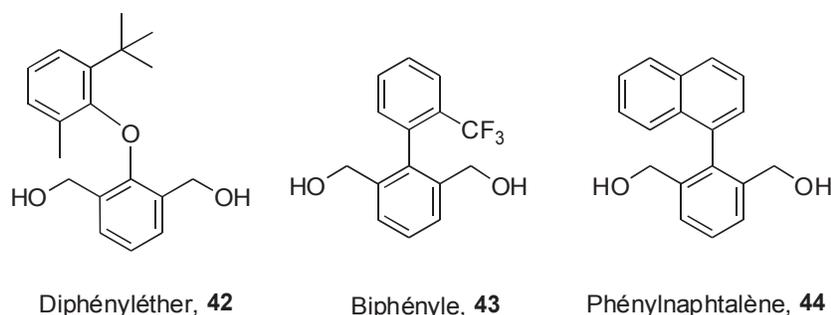


Schéma 88 : Désymétrisation oxydante de diol et création d'atropoisomères

Le diol diphényléther (**42**, Figure 78) a été choisi parce qu'il était à l'époque le seul diol à avoir été utilisé dans des réactions de désymétrisation oxydante, en utilisant des enzymes comme catalyseurs et l'oxygène de l'air comme oxydant.<sup>163</sup> Ce diol pourra nous servir comme référence et nous permettra de comparer les résultats obtenus à ceux de la bibliographie. La même équipe qui a synthétisé et testé ce substrat avait aussi synthétisé une série plus importante de diols avec le même squelette mais avec des substituants différents.<sup>164</sup> Ce qui nous a surpris est que ce diol était le seul à avoir été testé pour les réactions de désymétrisation énantiosélective au début de cette thèse, ce qui nous a fait penser que cette substitution serait la plus adéquate pour créer une énantiodifférenciation.

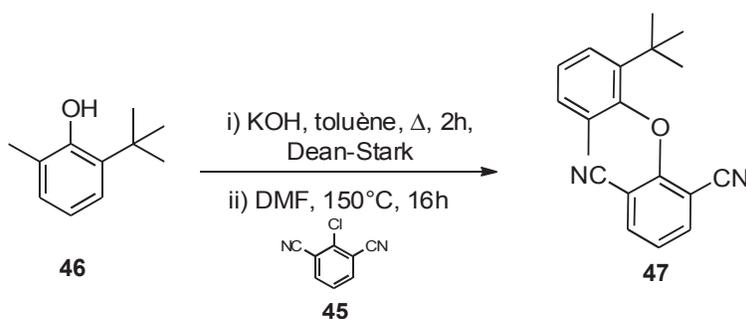


**Figure 78 : Diols synthétisés pendant notre étude**

Les diols biphényle (**43**) et phénylnaphtalène (**44**) ont été choisis parce que leur préparation semblait assez rapide à partir de produits dont on disposait au laboratoire ou pour lesquels l'accès était rapide. Dans le premier cas, un groupement  $\text{CF}_3$  permettait également de suivre les réactions par RMN  $^{19}\text{F}$ . Dans le second cas, le groupement naphthyle nous semblait garantir la présence d'atropoisomères au stade de la monooxydation. D'ailleurs, dans un article très récent,<sup>165</sup> l'équipe précédente a étendu la désymétrisation oxydante catalysée par des enzymes à plusieurs biaryles, dont ce diol phénylnaphtalène. Nous allons maintenant détailler la synthèse de ces trois diols.

### 3.1.1 Diol diphényléther

La synthèse du diol diphényléther **42** a déjà été décrite dans la bibliographie.<sup>164</sup> La première étape de leur synthèse consiste en une chloration avec de l'hexachloroéthane (un produit qui est très toxique et cancérigène) qui permet la formation du composé **45**. Dans la deuxième étape (Schéma 89), ce composé est utilisé dans une réaction de substitution nucléophile aromatique avec un phénolate pour former le composé biphénylique **47**.



**Schéma 89 : Deuxième étape de la synthèse décrite par Clayden et coll.**

Au laboratoire, on disposait d'une quantité importante de bromure **48**. Nous avons pensé que ce composé pourrait nous être utile pour la synthèse du squelette diphényléther en évitant l'étape de chloration. Plusieurs conditions ont été testées (Tableau 4) afin de synthétiser le

composé **49** à partir du bromure **48** et du phénol **46**. Voici le résumé de tous les essais.

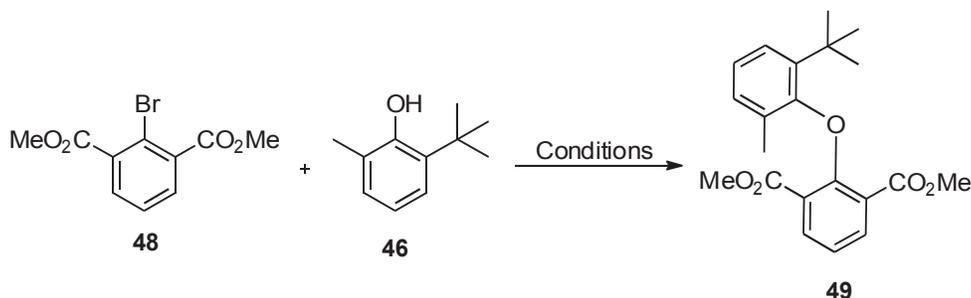


Schéma 90 : Réaction de substitution nucléophile aromatique testée avec le bromure **48**

Tableau 4: Conditions testées pour la réaction entre le bromure **48** et le phénol **46**

Entrée	Conditions	Résultat
1	KOH, DMF, MW, 150°C, 1h	Phénol <b>46</b>
2	<i>t</i> BuONa, DMF, MW, 150°C, 1h	Phénol <b>46</b> (+ diacide <b>50</b> )
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> , S-Phos, K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , toluène, MW, 125°C, 1h	Produits départ ( <b>48</b> + <b>46</b> )
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> , X-Phos, K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , toluène, 100°C, 16h	Produits départ ( <b>48</b> + <b>46</b> )
5	CuCl, NMI, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , toluène, MW, 140°C, 1h	Phénol <b>46</b> + déhalogénéation <b>51</b>
6	CuCl, NMI, [PdCl <sub>2</sub> (TPP) <sub>2</sub> ], K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , toluène, MW, 140°C, 1h	Produits départ ( <b>48</b> + <b>46</b> ) + déhalogénéation <b>51</b>

Dans un premier temps, nous avons voulu essayer la substitution nucléophile aromatique utilisée par Clayden et coll. mais avec le bromure **48** à la place du chlorure **45** (entrées 1 et 2). Les réactions ont été réalisées sous irradiation micro-ondes en mélangeant tous les produits en même temps. Deux bases différentes (KOH et *t*BuONa) ont été testées. Dans les deux cas, le phénol était le seul composé présent par RMN dans le milieu réactionnel. Pour l'expérience avec du *t*BuONa, le milieu réactionnel a été traité avec du HCl dilué puis extrait avec du diéthyléther. De cette façon, le composé **50** (Figure 79) a été récupéré, indiquant que le diester **48** a été saponifié sous ces conditions.

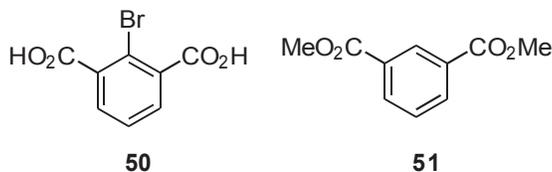
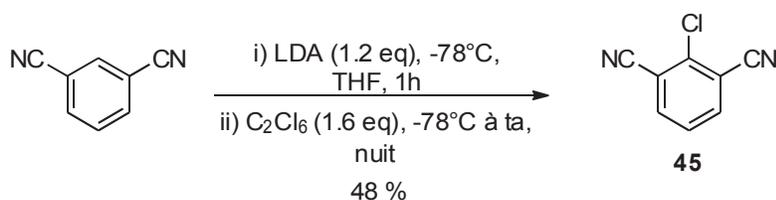


Figure 79 : Produits récupérés lors des réactions

Par la suite, nous avons voulu aussi essayer des conditions à base de palladium utilisées pour la formation de liaison C–hétéroatomes, et des conditions à base de cuivre utilisées pour le couplage de bromures d'aryle et de phénols.<sup>166,167</sup> Les conditions à base de Pd(OAc)<sub>2</sub> ont été testées en utilisant deux types de ligands disponibles au laboratoire, S-Phos et X-Phos (entrées 3 et 4). Dans les deux cas, la réaction n'a pas fonctionné et seulement les produits de départ ont été récupérés dans le milieu réactionnel. Pour les conditions de couplage à base de cuivre, les conditions décrites dans la bibliographie ont été testées avec nos substrats (entrée 5). Dans ce cas, le phénol **46** et le produit de déhalogénéation **51** (Figure 79) ont été les seuls produits récupérés dans le milieu. Par la suite, les mêmes conditions ont été utilisées mais en ajoutant du [PdCl<sub>2</sub>(TPP)<sub>2</sub>] (entrée 6). Dans ce cas aussi, la réaction n'a pas fonctionné et les produits de départ et le produit de déhalogénéation **51**, ont été les seuls à être identifiés par RMN.

Vu que ces premiers essais n'ont pas donné les résultats attendus et que la mise au point de conditions efficaces pour le couplage de ces réactifs très encombrés risquait de prendre beaucoup de temps, nous avons décidé de reprendre la synthèse décrite et de la reproduire pour synthétiser le diol biaryléther.

Dans un premier temps, le composé chloré **45** a été synthétisé (Schéma 91) à l'échelle du gramme par chloration de l'isophtalonitrile par action de la LDA et puis de l'hexachloroéthane. Même si on n'a rencontré aucun problème lors de la réaction ou de la purification, le rendement obtenu pour la réaction (48 %) a été nettement inférieur à celui obtenu par Clayden et coll. (88 %).



**Schéma 91 : Synthèse du composé chloré 45**

Pour la suite de la synthèse (Schéma 92), le phénolate du composé **46** a été formé par déprotonation avec du KOH (déplacement de la réaction par élimination de l'eau avec un Dean-Stark) pour faire une substitution nucléophile aromatique sur le chlorure **45**. Le composé biphénylique **47** a été obtenu avec un rendement de 49 % (40 % décrit). Dans notre cas, cette réaction a un faible rendement parce qu'elle n'a pas été complète et une partie du phénol a été récupéré à la fin de la réaction (le protocole de la littérature est imprécis. Un essai récent a montré qu'un chauffage de 15 min à 150°C conduit à une réaction complète). Le composé **47** a été réduit

avec du DIBALH pour former le dialdéhyde **52** avec 40% de rendement. Par rapport à la bibliographie (77 %), le rendement obtenu pour cette réaction a été plus faible. Nous avons observé qu'une partie de la matière (33 %) a été perdue pendant le traitement hydrolytique de la réaction ; la masse de brut avant purification était faible par rapport à la masse attendue. La dernière étape de la synthèse consiste en la réduction des fonctions aldéhyde en alcool par NaBH<sub>4</sub> qui permet la formation du diol **42**. Le rendement de cette réaction a été bon (76 %) de la même manière que celui décrit (83 %). Le diol diphenyléther a été obtenu après 4 étapes avec un rendement global de 7 %.

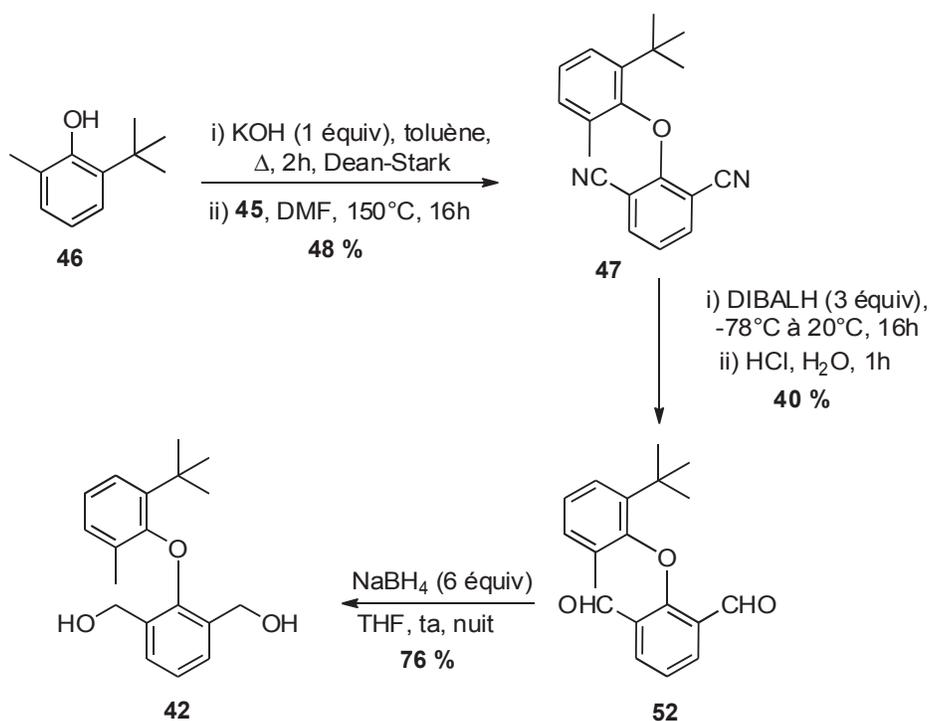
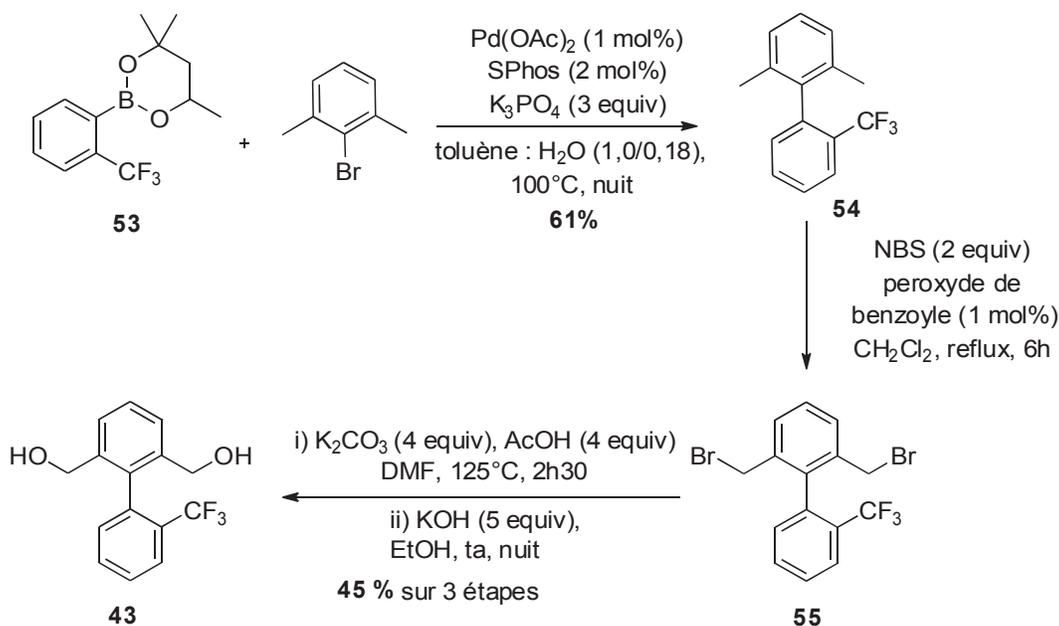


Schéma 92 : Suite de la synthèse selon Clayden et coll.

### 3.1.2 Diol biphenyl

Le deuxième substrat que nous avons synthétisé est le diol biphenyl (**43**). Nous avons développé une synthèse en 3 étapes (Schéma 93) à partir du 2-bromo-1,3-diméthylbenzène et de l'ester boronique **53** avec un rendement global de 27 %.



**Schéma 93 : Synthèse développée pour le diol biphényl**

Nous disposons au laboratoire de quantités importantes (>25 g) de l'ester boronique **53** qui nous permettait de synthétiser un substrat avec le groupement  $\text{CF}_3$  comme substituant. Cet ester boronique avait été préparé à partir de l'iodure d'aryle correspondant par une technique développée au laboratoire.<sup>168</sup> La présence de trois substituants *ortho* sur un motif biphényle nous semblait suffisante pour assurer la possibilité d'atropoisomères stables à température ambiante.<sup>165</sup>

La première étape de la synthèse consiste en un couplage de Suzuki entre l'ester boronique **53** et le 2-bromo-1,3-diméthylbenzène. Nous avons choisi des conditions qui ont été utilisées pour un cas très similaire au nôtre. Dans ces travaux, le couplage entre un ester boronique et le 2-chloro-1,3-diméthylbenzène a lieu avec un excellent rendement (94 %).<sup>169</sup> En utilisant ces conditions, le composé biarylque **54** a été obtenu avec un rendement de 61 %. Les conditions réactionnelles n'ont pas été optimisées. Le deuxième étape de la synthèse consiste en une bromation radicalaire en position benzylique avec du NBS.<sup>170</sup> Cette réaction a été très propre et le composé **55** a été utilisé par la suite sans purification. La dernière étape consiste en la transformation des bromures en alcools. Dans un premier temps, nous avons voulu tester rapidement deux conditions différentes pour essayer de faire une simple substitution nucléophile sur les bromures avec du NaOH. Pour les premières conditions, la réaction a été faite dans l'eau sous irradiation micro-ondes ( $120^\circ\text{C}$ ) avec du NaOH en large excès. Pour les deuxièmes conditions, la réaction a été faite à reflux dans un mélange biphasique (eau/THF) avec du NaOH concentré.

Dans aucun des cas la réaction n'a fonctionné et le produit dibromé **55** était le seul produit présent dans le brut réactionnel. Par la suite, nous avons donc essayé des conditions décrites dans la bibliographie qui permettait de faire cette transformation via une substitution par un acétate suivie d'une hydrolyse basique.<sup>171</sup> En utilisant ces conditions réactionnelles, le diol **43** a été obtenu avec un rendement de 45 % à partir du biphenyle **54**.

### 3.1.3 Diol phénylnaphtalène

Le troisième substrat que nous avons envisagé a été le diol phénylnaphtalène **44** (Figure 80). Ce substrat a été synthétisé d'une façon complètement différente du substrat précédent. En fait, la stratégie de synthèse utilisée pour le diol précédent présente le problème d'un intermédiaire dibromé benzylique dangereux. A un moment de notre étude, nous avons cherché à faire la synthèse du substrat **56** (Figure 80). Il s'est avéré que l'intermédiaire dibromé **57** était extrêmement lacrymogène, très difficile à manipuler et probablement dangereux. Nous avons pensé que la formation d'autres dérivés benzyliques bromés aurait tendance à présenter le même problème et nous avons décidé d'abandonner cette stratégie de synthèse pour la synthèse de nos diols.

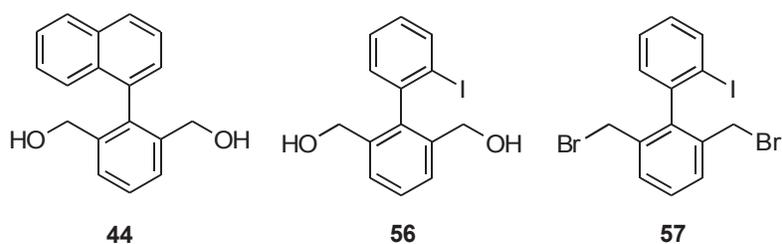
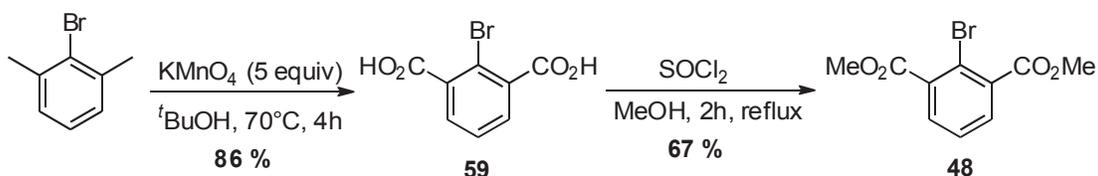


Figure 80 : Diol phénylnaphtalène **44**, diol iodé **56** et intermédiaire **57**

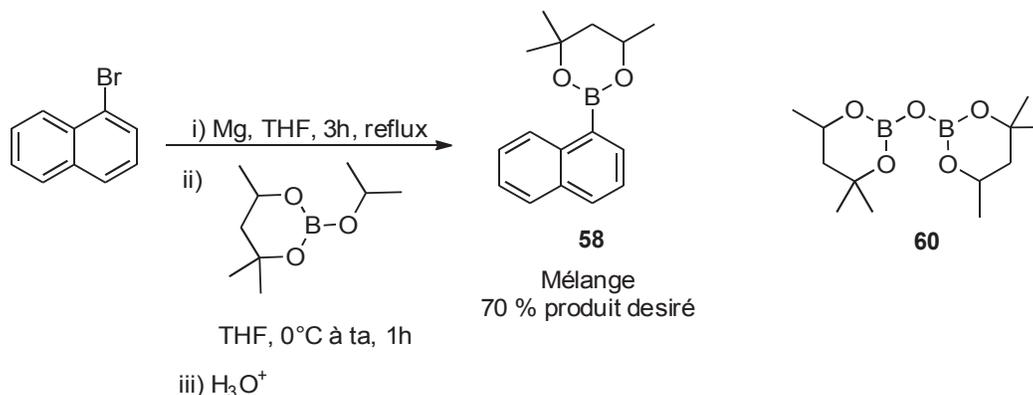
La formation du squelette biphenylique dans la nouvelle stratégie de synthèse continue en une réaction de couplage de Suzuki. Ce sont des fonctions ester qui ont été introduites auparavant pour pouvoir les transformer facilement après couplage en fonction alcool. Dans un premier temps, nous avons synthétisé le bromure **48** et l'ester boronique **58** pour pouvoir faire la réaction de couplage.

Pour la synthèse du bromure (Schéma 94), le 2-bromo-1,3-diméthylbenzène a été oxydé<sup>172</sup> avec du  $\text{KMnO}_4$  pour former le diacide **59** avec un rendement de 86 %. Une estérification<sup>172</sup> avec du  $\text{SOCl}_2$  dans le MeOH permet l'obtention du bromure **48** (67 % de rendement) qui pourra être utilisé pour la réaction de Suzuki.



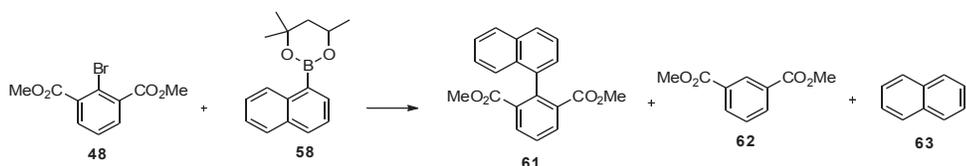
**Schéma 94 : Formation du bromure 48**

Pour la synthèse de l'ester boronique (Schéma 95), le bromure de 1-naphtylmagnésium a été préparé par une réaction de Grignard et mis en réaction avec un trialkylborate cyclique MBPOiPr afin de former l'ester boronique désiré (**58**).<sup>168</sup> Lors de cette réaction, nous avons obtenu un mélange (70:30) de deux produits qui n'étaient pas séparables par chromatographie. Nous avons pensé que probablement le produit secondaire était le composé **60**<sup>173</sup> parce que les signaux RMN de <sup>1</sup>H et de <sup>13</sup>B (singulet, à 18,6 ppm) pourraient correspondre à cette structure. Ce produit a pu être formé pendant l'hydrolyse par le borate en excès (1,3 équivalents). Nous avons décidé d'utiliser directement ce mélange pour tester le couplage de Suzuki en pensant que le produit secondaire ne gênerait pas la réaction.



**Schéma 95 : Synthèse de l'ester boronique**

Plusieurs conditions différentes qui étaient décrites comme efficaces pour le couplage de Suzuki de substrats encombrés<sup>169,174,175</sup> ont été testées pour la réaction entre l'ester boronique **58** et le bromure **48** (Schéma 96). Pour chaque condition la source de palladium, le ligand, la base et le solvant étaient différentes. Le Tableau 5 indique les différentes conditions testées ainsi comme les résultats obtenus pour chaque cas.



**Schéma 96: Réaction de couplage testée avec les produits secondaires obtenus**

**Tableau 5 : Conditions testées pour la réaction entre le bromure 48 et l'ester boronique 58**

Entrée	Conditions	Référence	Résultat
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> , S-Phos, K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> toluène:H <sub>2</sub> O, 100°C, nuit	169	<b>58 + 62 + 63</b>
2	[PdCl <sub>2</sub> (TPP) <sub>2</sub> ], CsF NMP, MW, 1h	175	<b>58 + 62</b>
3	[PdCl <sub>2</sub> (TPP) <sub>2</sub> ], CsF DMF, MW, 1h	175	<b>48 + 58 + 62</b>
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> , PPh <sub>3</sub> , Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> toluène:H <sub>2</sub> O:EtOH, MW, 2h, 110°C	174	<b>58 + 61</b>

Avant de commenter tous les résultats, il faut noter que deux produits non-désirés, qui ont été formés pendant la réaction, ont été détectés dans le milieu réactionnel des différentes réactions. Ainsi, le diester **62** est formé après hydrodéphalogenation du bromure **48** et le naphthalène (**63**) est formé par déborylation de l'ester boronique **58**.

Les premières conditions que nous avons testées (entrée 1) ont été déjà utilisées pour des réactions de couplage entre des esters boroniques et des chlorures encombrés. Dans notre cas, la réaction n'a pas fonctionné et dans le brut réactionnel il n'y avait que l'ester boronique **58** et les deux produits secondaires (**62** et **63**) dont on a parlé tout à l'heure. Le deuxième type de conditions que nous avons testées (entrées 2 et 3) ont été mises au point au laboratoire pour des couplages de Suzuki avec des esters boroniques dérivés comme ici de l'hexylène-glycol. Pour la réaction avec la NMP, l'ester boronique **58** et le produit **62** ont été récupérés dans le milieu réactionnel. Pour la réaction dans le DMF, seulement les produits de départ (**48** et **58**) et le produit **62** ont été retrouvés dans le milieu.

Ce n'est qu'avec le troisième jeu de conditions (entrée 4) que nous avons identifié pour la première fois le produit de couplage **61**. En essayant de refaire la réaction, nous nous sommes rendu compte que la réaction n'était pas tout à fait reproductible. En changeant un peu les conditions réactionnelles (plus grande échelle, chauffage thermique ou même en répétant exactement les mêmes conditions), les rendements de la réaction sont très variables avec des

rendements compris entre 0 et 75 %.

Ces difficultés illustrent un problème général de la réaction de Suzuki : il est parfois difficile de trouver parmi les centaines de protocoles proposés dans la bibliographie lequel permettra de réussir un couplage difficile.

Vues les difficultés rencontrées lors du couplage avec le bromure **48**, nous avons décidé de tester rapidement la même réaction mais en utilisant le 2-bromo-1,3-diméthylbenzène (Schéma 97). Si la réaction fonctionnait très bien, nous aurions pu envisager de reprendre la stratégie de synthèse utilisée pour le diol biphenyle (Schéma 97). En utilisant plusieurs fois les conditions des entrées 3 et 4 (Tableau 5), aucune trace de produit désiré n'a été observée.

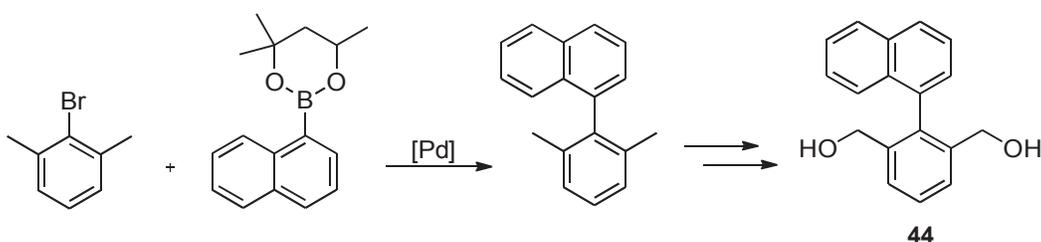


Schéma 97 : Échec du couplage avec le 2-bromo-1,3-diméthylbenzène

A ce point de notre étude, nous disposions cependant d'assez de produit **61** et afin de ne pas perdre plus de temps, nous avons décidé de continuer avec la synthèse du diol sans avoir clarifié les problèmes rencontrés lors du couplage. La réduction des fonctions esters<sup>172</sup> avec du  $\text{LiAlH}_4$  (Schéma 98) permet l'obtention du diol désiré avec 59 % de rendement. Le diol phénylnaphtalène **44** a été obtenu après 4 étapes de réaction. Nous disposions ainsi de plusieurs centaines de milligrammes de chacun des trois diols.

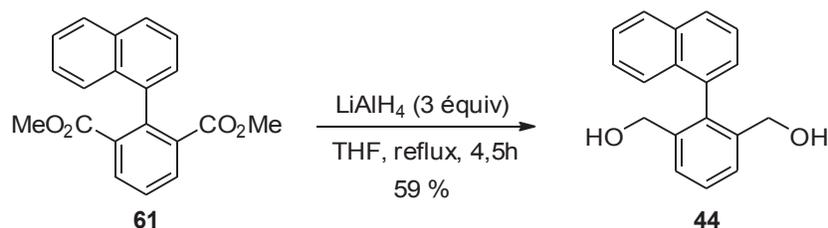


Schéma 98 : Réduction finale

## 4 Résultats

Dans cette section nous présentons l'application de nos catalyseurs énantio-purs pour la

désymétrisation oxydante des 3 diols synthétisés. Les structures des 6 catalyseurs chiraux dont on dispose et qu'on va tester sont représentées dans la Figure 81.

Les trois premiers (**18a-18c**) sont les molécules du début de ce projet. Elles sont très faciles d'accès, auraient particulièrement valorisé l'étude en cas de succès, et nous avons tenu à les tester systématiquement, même si toute l'étude qui précède n'était pas particulièrement encourageante. Les trois autres (**18d1**, **18d2**, **24b**) sont des structures sélectionnées à la suite de cette première étude, et qui soit par leur système bipyridine chélatant, soit par une stabilité accrue par la suppression du reste isopropyle, peuvent conduire à de meilleurs résultats. C'est pourquoi dans la suite, nous présenterons nos résultats séparément pour chacun de ces deux groupes.

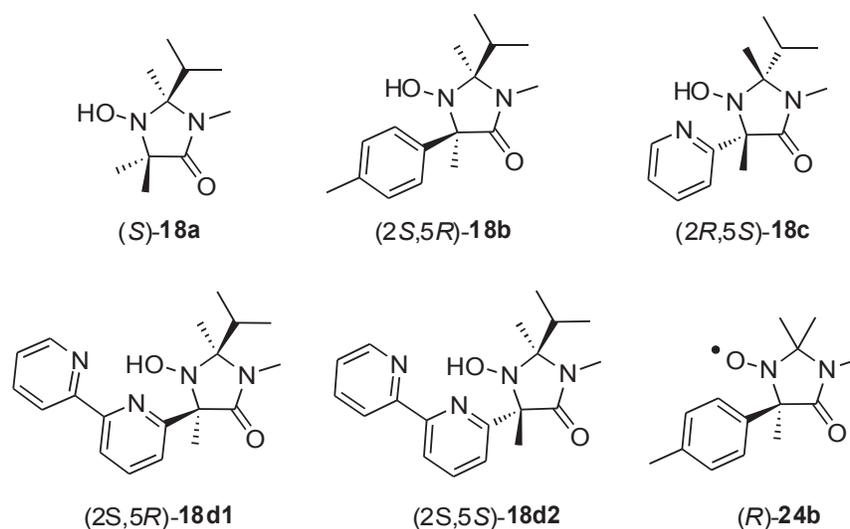
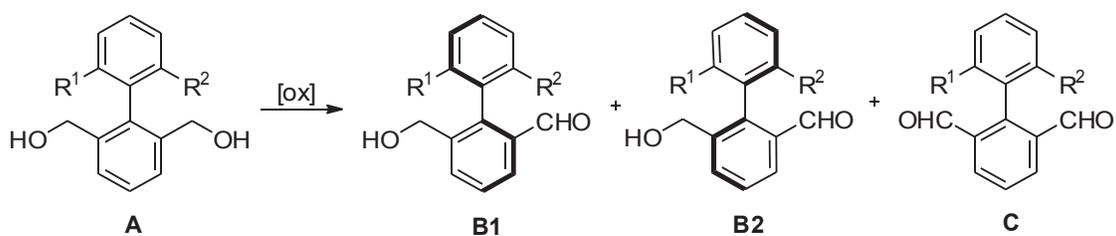


Figure 81 : Catalyseurs testés pour l'oxydation énantiosélective

Avant de commencer à tester nos catalyseurs énantio-purs, nous avons décidé de mettre au point un protocole pour l'oxydation de chaque diol qui nous permettra par la suite de pouvoir suivre et comparer les différentes réactions. Pour cela, nous avons fait une première oxydation de chacun des diols en utilisant un catalyseur non chiral (soit TEMPO, soit **20b**) et en faisant plusieurs prélèvements à différents temps de réaction. Faire ces réactions nous a permis de vérifier plusieurs aspects sur la réaction.

Avant de détailler tous ces points, il faut considérer toutes les espèces possibles qu'on peut trouver lors d'une désymétrisation oxydante d'un diol comme les nôtres (Schéma 99).



**Schéma 99 : Desymmétrisation oxydante d'un diol benzylique**

Dans un premier temps, une des fonctions alcools du diol (**A**) va être oxydée pour former du produit mono-oxydé. Ce produit nous intéresse spécialement parce qu'on s'attend la formation d'atropoisomères. Deux énantiomères (**B1** et **B2**) peuvent donc être formés pendant cette première étape. Par la suite, une deuxième réaction d'oxydation sur le produit mono-oxydé peut conduire au produit de di-oxydation (**C**) qui ne nous intéresse pas parce qu'il n'est pas chiral. La formation de ce produit aura lieu avant conversion totale de **A** si l'oxydation de **B1** et **B2** est plus rapide que celle du diol. Les différences électroniques des deux composés joueront un rôle important sur ce rapport de vitesses. Selon la bibliographie, ce comportement est difficile à prédire pour les systèmes à base de cuivre : les résultats sont très variables. Dans quelques cas, les substrats avec des groupes électroattracteurs s'oxydent plus facilement<sup>102,176,177</sup> pendant que pour d'autres leur oxydation est plus difficile.<sup>178-180</sup> Finalement donc, au moins quatre espèces peuvent être présentes dans le milieu réactionnel.

Les réactions que nous avons réalisées avec de catalyseurs non chiraux (TEMPO et **20b**), nous ont permis de vérifier par RMN de <sup>1</sup>H qu'à des conversions élevées, il n'existe pas de produits de suroxydation pour aucun des diols. Dans le milieu réactionnel nous n'avons trouvé aucune trace d'acide carboxylique et donc nous pouvons conclure que les seuls produits qui seront présents dans le milieu réactionnel sont ceux indiqués dans le Schéma 99 (**A**, **B1**, **B2** et **C**).

Ces réactions nous ont permis aussi de mettre au point un protocole pour pouvoir suivre les réactions par HPLC sur phase chirale. Dans un premier temps, nous avons trouvé des conditions HPLC pour lesquelles les 4 produits ne se superposent pas. Des échantillons prélevés à différents temps de réaction, ont été analysés par RMN de <sup>1</sup>H. Après détermination de leur composition, ces échantillons ont été utilisés pour étalonner l'analyse HPLC (détermination des coefficients relatifs de réponse de chaque composant), permettant ensuite de remonter à la composition relative d'un échantillon inconnu. Les chromatogrammes obtenus en série racémique permettent de vérifier que les coefficients de réponse mesurés pour chaque énantiomère du produit de monoxydation

sont identiques (en HPLC, la mesure d'un coefficient de réponse peut être biaisée par une mauvaise séparation ou la présence d'impuretés superposées au pic mesuré). Pour les trois diols, l'écart entre les réponses des deux énantiomères du racémique était inférieure à 1 %.

Afin de pouvoir interpréter et comparer les résultats d'oxydation obtenus avec les différents catalyseurs, nous avons déterminé 3 paramètres qui seront étudiés au cours de la réaction. Le premier est la conversion du diol. Compte tenu que nous n'avons jamais détecté de suroxydation, on peut établir cette conversion comme étant la quantité de produits oxydés par rapport à la quantité de diol initial (Équation 1). Le deuxième est la sélectivité de la réaction qu'on a définie comme étant la quantité de produit oxydé qui nous intéresse (**B1** et **B2**) par rapport à tous les produits oxydés (**B1**, **B2** et **C**) (Équation 2). Et le dernier est l'excès énantiomérique de la réaction (Équation 3).

$$(1) \quad \text{Conversion} = \frac{B1+B2+C}{A+B1+B2+C}$$

$$(2) \quad \text{Sélectivité} = \frac{B1+B2}{B1+B2+C}$$

$$(3) \quad ee = \frac{|B1-B2|}{B1+B2}$$

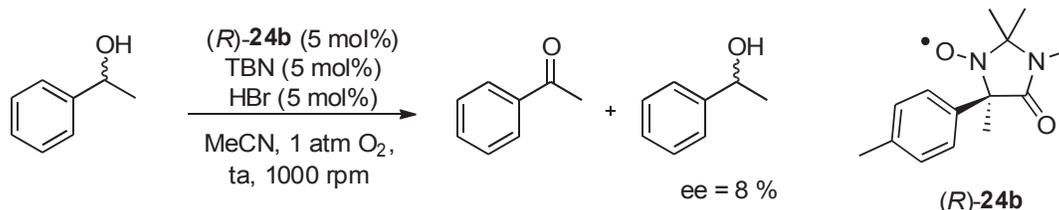
Nous allons maintenant présenter les résultats obtenus pour l'oxydation des 4 substrats choisis (les 3 diols et le 1-phényléthanol) avec nos catalyseurs énantio-purs en utilisant les deux jeux de conditions sélectionnés.

Dans la suite, nous allons donner des valeurs d'excès énantiomérique (ee) mesurées par HPLC en phase chirale. Pour une seule des trois molécules analysées, nous avons déterminé après coup quelle configuration absolue correspond à l'un ou l'autre pic chromatographique. L'ee est par définition une valeur absolue. Il est important pour la discussion d'indiquer aussi lequel des énantiomères est en excès. Nous définirons donc par convention pour la suite que l'ee sera positif si l'énantiomère qui sort en premier dans la HPLC est majoritaire par rapport à l'autre. Dans le cas contraire, il sera négatif. Par contre et pour des raisons de lisibilité ce sont des valeurs absolues d'ee qui seront portés sur les graphiques.

## 4.1 Conditions TBN/HBr

Les conditions TBN/HBr sont donc efficaces pour l'oxydation d'alcools benzyliques primaires et secondaires en utilisant les catalyseurs de la série diméthyle. On rappelle qu'un des inconvénients de ce système est que le blanc réactionnel n'est pas négligeable ce qui pourrait provoquer un effet négatif sur l'énantiosélectivité de la réaction. Le catalyseur (*R*)-**24b** a été utilisé pour l'oxydation du 1-phényléthanol et du diol biphényle en utilisant les conditions standard douces de température ambiante et d'1 atm d'O<sub>2</sub>.

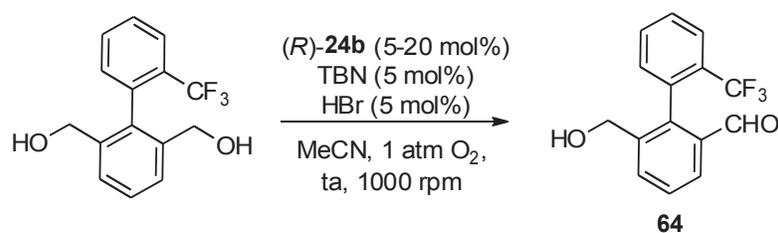
Pour le dédoublement cinétique du 1-phényléthanol (Schéma 100), la réaction a été suivie par RMN <sup>1</sup>H et l'excès énantiomérique a été déterminé par HPLC chirale. La réaction a été arrêtée quand la conversion est arrivée à 50 % (après 2h30 de réaction). L'excès énantiomérique de l'alcool non-réagi est de 8 %.



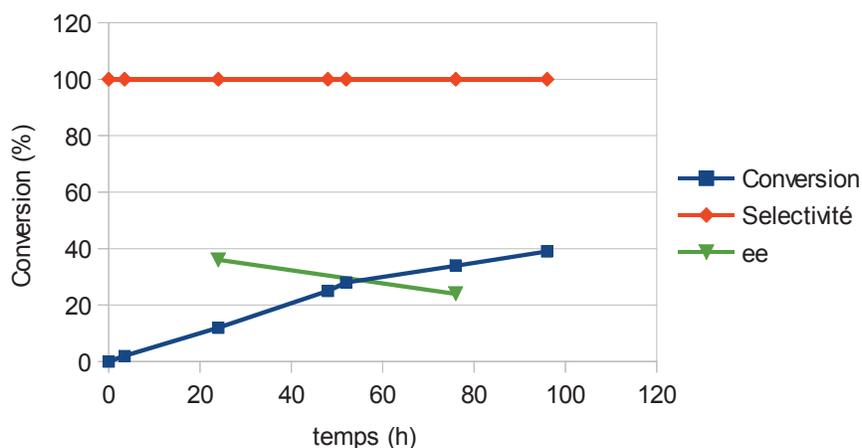
**Schéma 100 : Dédoublement cinétique du 1-phényléthanol dans les conditions TBN/HBr**

Avec ce résultat et en comparant les conversions obtenues en présence et en absence (blanc) de notre catalyseur (50 % vs 10 %, respectivement), on peut supposer que la faible énantiosélectivité obtenue est due à une manque d'induction asymétrique de la part de notre catalyseur plutôt qu'à la perte d'énantiosélectivité produite par la réaction sans nitroxyde.

Le même catalyseur a été utilisé pour la désymétrisation oxydante du diol biphényle (Schéma 101). Il faut noter que par rapport à l'alcool benzylique (réaction finie après 24 h), cette oxydation est beaucoup plus lente. Cette différence est peut-être due à un encombrement stérique plus important pour le diol biphényle. En plus, la réaction n'avance plus si des quantités de TBN/HBr (5 mol% de chaque) ne sont pas ajoutées chaque 24 h. Dans la Figure 82 sont rassemblés les résultats obtenus pour l'oxydation de ce diol avec le catalyseur (*R*)-**24b** en faisant des ajouts successifs de TBN/HBr chaque 24h.



**Schéma 101 : Oxydation énantiosélective du diol biphényle**



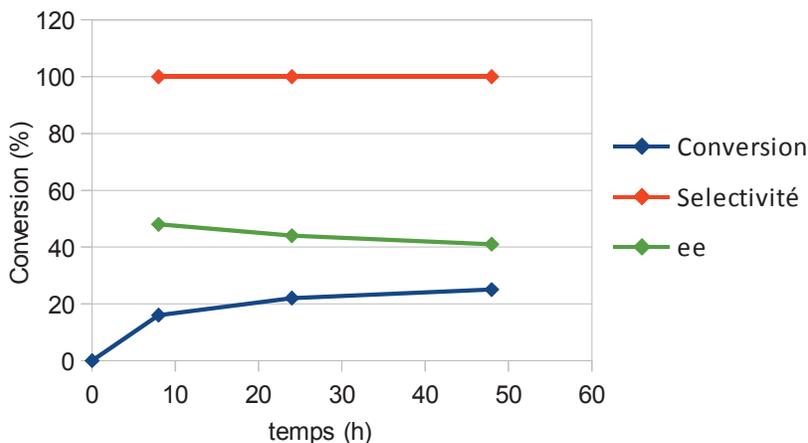
**Figure 82 : Résultats obtenus pour l'oxydation du diol biphényle avec 5 mol% de (R)-24b**

On observe que la réaction avance très doucement et qu'après 96 h, elle est à seulement 39 % de conversion pendant que le blanc réactionnel, obtenu dans les mêmes conditions (ajouts de TBN/HBr chaque 24 h), est de 8 %. La sélectivité de la réaction est excellente : aucune trace de produit de dioxydation est observée. L'excès énantiomérique est de l'ordre de 30 % et diminue au cours de la réaction.

Nous avons vérifié que l'excès énantiomérique d'un échantillon utilisé pour l'analyse par HPLC sur phase chirale (solvant hexane / éthanol) restait identique après 7 jours à température ambiante (voir § 4.2.1 pour une étude plus complète). Par ailleurs, un mélange dans l'acétonitrile de nitroxyde chirale (R)-24b, TBN et HBr dans les proportions 1:1:1 a été placé sous agitation sous atmosphère d'oxygène pendant 24h : l'excès énantiomérique sur (R)-24b n'a pas évolué. Nous pouvons donc penser que la diminution de l'excès énantiomérique provient de la réaction concurrente non catalysée par le nitroxyde chirale (blanc).

Nous avons voulu confirmer ce premier résultat intéressant en terme d'excès énantiomérique. Pour cela, nous avons fait la même réaction mais en augmentant la charge de

catalyseur à 20 mol% en gardant 5 mol% de TBN/HBr et en n'en ajoutant pas au cours de la réaction. Dans les premières heures de réaction, nous observons (Figure 83) que l'expérience avec 20 mol% est légèrement plus rapide que celle à 5 mol% (Figure 82). On observe aussi l'arrêt de la réaction après plus ou moins 30 h, mais avec des valeurs d'excès énantiomériques supérieures à l'essai à 5 mol%.



**Figure 83 : Résultats obtenus pour l'oxydation du diol biphényl avec 20 mol% de (R)-24b**

Dans les premières heures de réaction, l'oxydation est plus rapide en présence de plus de catalyseur. En revanche, l'ee n'augmente que faiblement.

On peut penser à deux possibilités qui expliqueraient l'arrêt de la réaction. La première est la dégradation du catalyseur nitroxyde dans le milieu réactionnel. La deuxième serait la perte des oxydes d'azote du milieu réactionnel, ce qui ne permettrait plus de faire tourner le cycle catalytique. Cette deuxième explication semble plus cohérente avec les résultats : moins de catalyseur hydroxylamine conduit à une meilleure conversion globale si on réintroduit régulièrement des oxydes d'azote (Figure 82).

En ce qui concerne l'ee, on constate tout d'abord qu'il est initialement pratiquement au même niveau dans les deux expériences. Ceci indique que ce niveau moyen n'est pas dû majoritairement à une perte de ee causée par une oxydation racémique concurrente. C'est confirmé par la relativement faible érosion de l'ee dans la seconde expérience, alors qu'après 10 à 15 h, il est probable que l'hydroxylamine chirale n'est plus ré-oxydée par manque de  $\text{NO}_x$ , et que la conversion qui a lieu n'est probablement pas catalysée par l'agent chiral. Donc, la valeur d'ee de 45 % obtenue en début de la seconde expérience (Figure 83) reflète sans doute l'énantiosélectivité

réelle du système catalytique, et est proche du maximum qu'on puisse espérer.

#### 4.1.1 Conclusions conditions TBN/HBr

Les premières conditions essayées ont été le système TBN/HBr. Le dédoublement cinétique du 1-phényléthanol en utilisant ces conditions n'a pas été efficace parce que les excès énantiomériques obtenus ont été faibles (8 %).

Avec les conditions TBN/HBr la désymétrisation du diol biphényle ne s'est pas non plus avérée efficace. Dans ce cas-là, la réaction s'arrête après 24 h, sûrement à cause de la perte des oxydes d'azote dans le milieu. En faisant des ajouts successifs de TBN/HBr (5 mol% chaque 24 h) la réaction continue à avancer mais lentement et au détriment de l'énantiosélectivité.

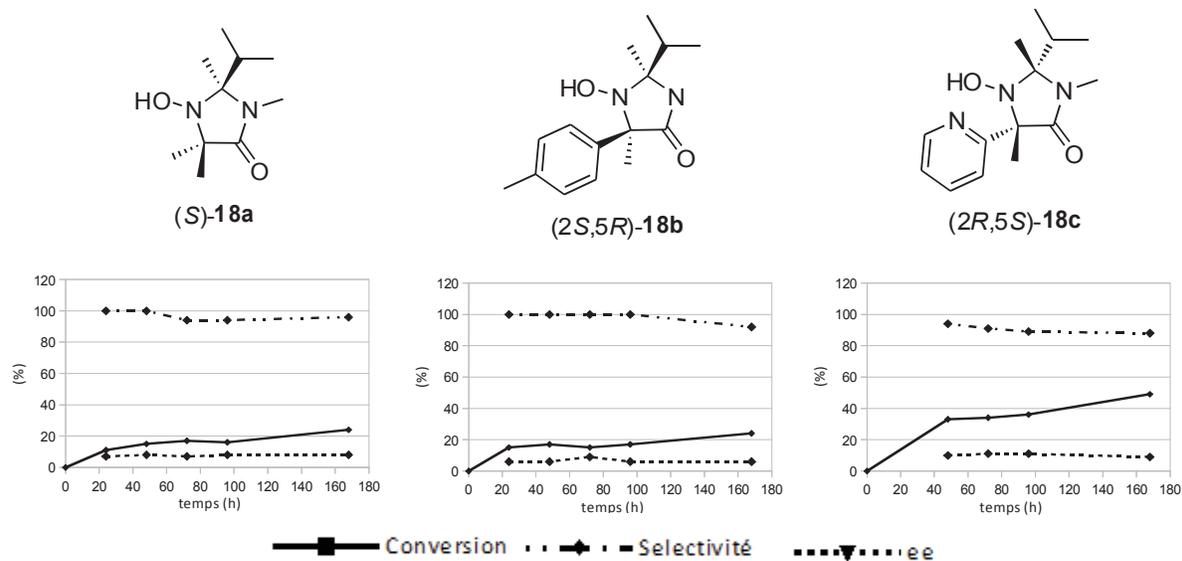
On peut donc conclure que pour ces différentes raisons, les conditions TBN/HBr ne sont pas efficaces pour des oxydations énantiosélectives avec nos catalyseurs. Cependant, l'ee obtenu sur le monoaldéhyde **64** est notable, ce qui indique que les nitroxydes chiraux à squelette imidazolidinone que nous avons conçus peuvent être énantiosélectifs.

## 4.2 Conditions Stahl

Comme nous avons conclu précédemment, l'utilisation de nos catalyseurs avec les conditions Stahl est efficace seulement pour l'oxydation d'alcools benzyliques primaires. L'ensemble des catalyseurs représentés dans la Figure 81 ont été testés pour la désymétrisation oxydante des trois diols synthétisés. Nous rappelons que les conditions Stahl sont catalyseur (5 mol%), CuOTf (5 mol%), bipyridine (5 mol%) et NMI (10 mol%) dans l'acétonitrile. Pour les composés avec motif bipyridine, la réaction a eu lieu sans ajout de bipyridine.

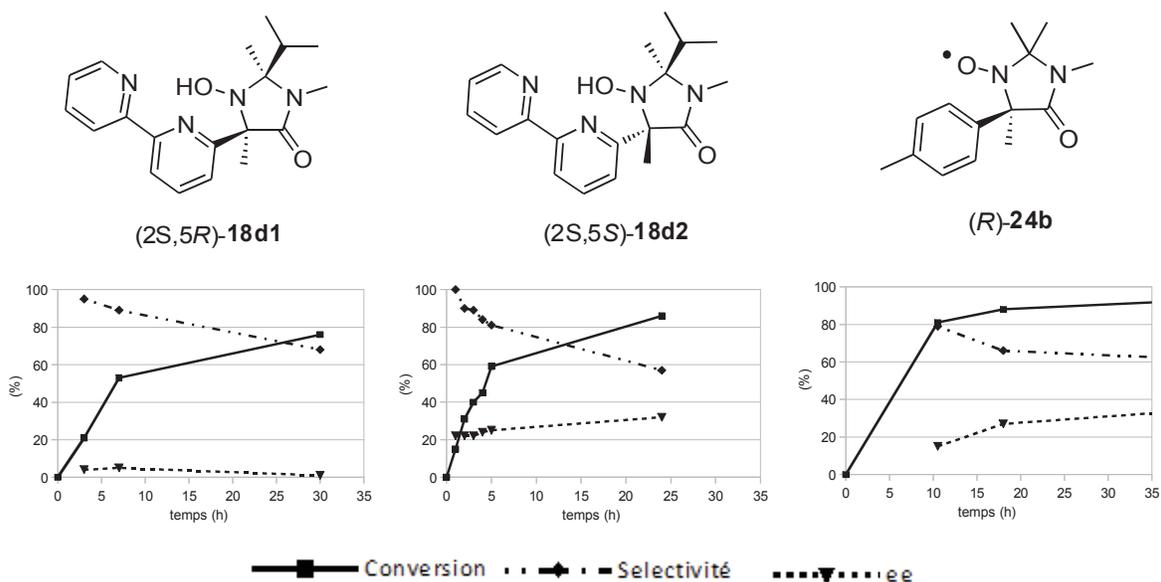
### 4.2.1 Diol biphényle 43

Voici les résultats obtenus pour la désymétrisation oxydante du diol biphényle **43** avec les catalyseurs de la série *iso*-propylméthyle (*S*)-**18a**, (*2S,5R*)-**18b** et (*2R,5S*)-**18c**.



Pour les trois cas, la réaction est lente et après une semaine les conversions ne dépassent dans aucun des cas 50 %. Des trois catalyseurs, le dérivé pyridine (*2R,5S*)-**18c** est le plus actif conduisant à une conversion d'environ 50 % après ce temps de réaction. Dans tous les cas, la réaction avance très doucement mais elle ne s'arrête pas (point à 95 h vs 170 h) ; soit il reste encore du catalyseur chiral dans le milieu réactionnel, soit un autre système catalytique a pris le relais. Nous avons essayé de détecter la présence du nitroxyde ou de ses dérivés dans le milieu réactionnel. Pour cela, les prélèvements de suivi de réaction et des échantillons de chaque catalyseur pur ont été analysés par HPLC-MS sous les mêmes conditions. Dans aucun des cas, les valeurs *m/z* correspondants au catalyseur n'ont été retrouvés sur le chromatogramme du milieu réactionnel. Pour toutes les réactions, peu de produit dioxydé a été formé au cours de la réaction et donc la sélectivité de la réaction reste bonne. Les excès énantiomériques pour les trois catalyseurs sont faibles (autour de -10 %), en ayant le même signe pour les trois catalyseurs.

De meilleurs résultats d'oxydation ont été obtenus pour les trois catalyseurs énantiopurs (2*S*,5*R*)-**18d1**, (2*S*,5*S*)-**18d2** et (*R*)-**24b**.

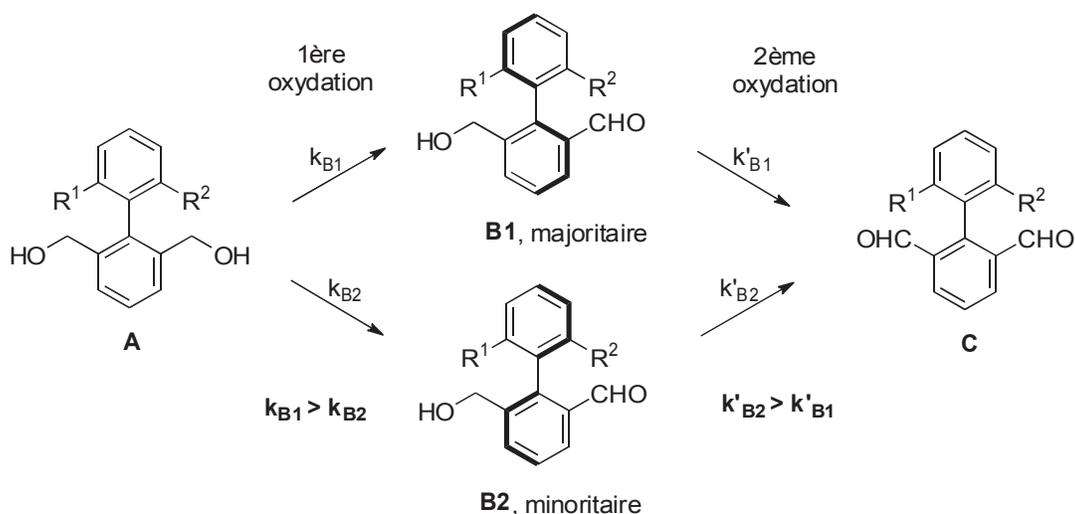


Ces résultats montrent que pour ces trois catalyseurs la réaction est beaucoup plus rapide et qu'avant 30 h de réaction, toutes les conversions sont de l'ordre de 80 % (au lieu de 20 % dans les essais précédents)

En comparant les deux diastéréoisomères à motif bipyridyl, on observe des différences assez importantes. Le diastéréoisomère majoritaire, (2*S*,5*R*)-**18d1**, est légèrement moins actif (30 h, 76 % de conversion) et les excès énantiomériques obtenus sont négatifs et proches de zéro. Pour l'autre diastéréoisomère (2*S*,5*S*)-**18d2** (24 h, 86 % de conversion), la réaction avance un peu plus vite et les excès énantiomériques sont beaucoup plus élevés (entre -24 et -32 %). En comparant ce diastéréoisomère et le catalyseur (*R*)-**24b**, on observe que les ordres de grandeur de vitesses sont similaires et que dans les deux cas, les excès énantiomériques augmentent au cours du temps mais en ayant de signes opposés. Pour le catalyseur (*R*)-**24b**, les excès énantiomériques arrivent à des valeurs de 45 %. Pour ce qui concerne la sélectivité de la réaction elle diminue à mesure que la conversion augmente dans les trois cas.

Le fait que l'excès énantiomérique augmente au cours de la réaction peut s'expliquer par deux phénomènes qui ont lieu en même temps pendant l'oxydation (Schéma 102). Lors de la première oxydation, une désymétrisation oxydante permet l'obtention d'un des atropisomères (**B1**) de façon majoritaire ( $k_{B1} > k_{B2}$ ). La fonction alcool restante des produits de mono-oxydation

(**B1** et **B2**) commence à s'oxyder en présence du catalyseur chiral. Les vitesses d'oxydation des deux atropisomères ne sont *a priori* pas les mêmes ; on a affaire à un phénomène de dédoublement cinétique. Dans l'atropisomère majoritaire **B1**, le OH qui reste à oxyder est celui qui n'avait pas été « choisi », pour des raisons stériques, par le même catalyseur chiral dans la première oxydation. Il est donc vraisemblable que la constante de vitesse pour l'oxydation de **B1** soit plus faible que celle pour l'oxydation de **B2** :  $k'_{B1} < k'_{B2}$ . L'atropisomère minoritaire **B2** est alors consommé plus rapidement que **B1** par la seconde oxydation ; la quantité relative de **B1** par rapport à **B2** augmente donc, ce qui se traduit par une augmentation de l'excès énantiomérique. Ce phénomène a déjà été observé précédemment dans d'autres réactions de désymétrisation de diols par oxydation. <sup>163,165,181</sup>



**Schéma 102 : Désymétrisation oxydante plus dédoublement cinétique**

Afin de déterminer si les atropisomères formés à partir du diol biphenyle étaient stables vis-à-vis d'une racémisation, quelques échantillons utilisés pour l'analyse HPLC sur phase chirale (iPrOH comme solvant) des prélèvements de plusieurs suivis de réaction ont été soumis à différentes conditions.

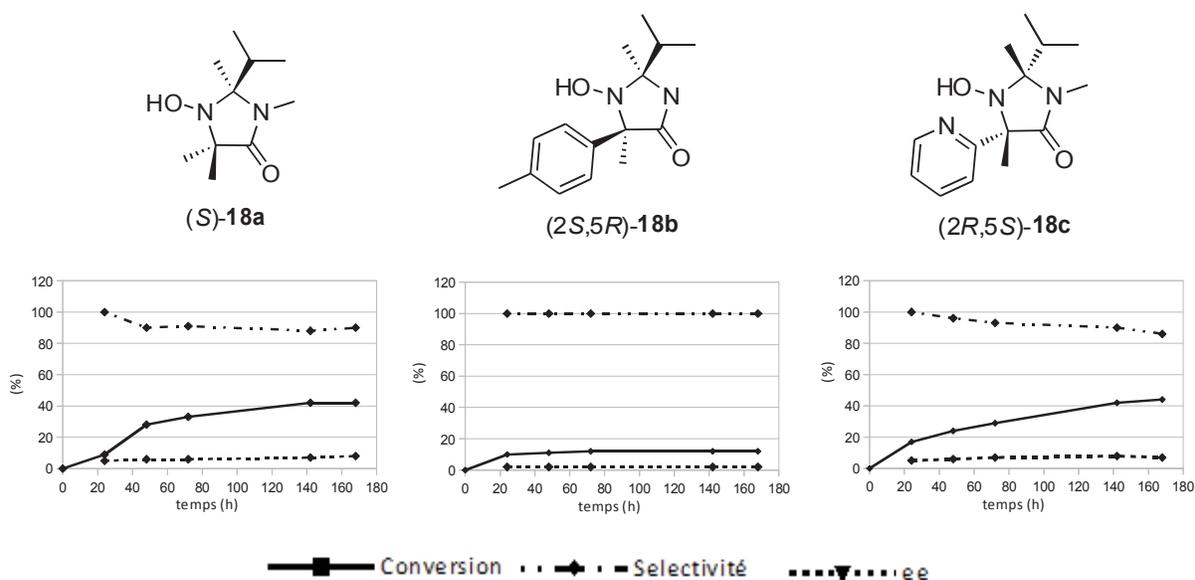
Dans un premier temps, deux échantillons avec des excès énantiomériques de 22 et 28 % ont été laissés à température ambiante pendant une semaine sans aucun changement des valeurs des excès énantiomériques. Par la suite, les mêmes échantillons ont été soumis à une température de 60°C pendant 20 h sans, à nouveau, aucun changement de ces valeurs.

Avec ces essais on a démontré que les atropisomères provenant du diol biphenyle étaient stables dans l'iPrOH aux conditions auxquelles ils ont été soumis : température ambiante/1

semaine et 60 °C/20 h. Nous pensons que ces atropoisomères seraient aussi stables dans les conditions réactionnelles (même si elles ne sont pas exactement les mêmes) qui sont très douces en température et en pression. Il n'y aurait aucune réaction d'isomérisation pendant l'oxydation et donc les excès énantiomériques observés seraient directement liés à la capacité d'induction asymétrique de nos catalyseurs.

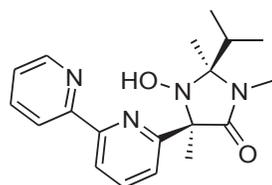
#### 4.2.2 Diol phénylnaphtalène **44**

Ci-dessous sont présentés les résultats obtenus pour les catalyseurs de la série *iso*-propylméthyle (*S*)-**18a**, (*2S,5R*)-**18b** et (*2R,5S*)-**18c** dans la désymétrisation oxydante du diol naphthalénique **44**.

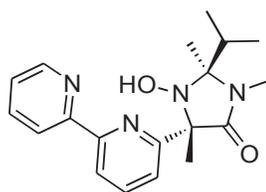


Ces résultats montrent que les réactions sont lentes et qu'elles sont loin d'être finies après une semaine de réaction. Pour les catalyseurs (*S*)-**18a** et (*2R,5S*)-**18c** on arrive à des conversions qui dépassent légèrement 40 % à ce temps de réaction. Pour le catalyseur (*2S,5R*)-**18b** la réaction n'évolue plus après 24 h de réaction avec des conversions faibles de 12 %. Les sélectivités pour les trois réactions sont bonnes. Néanmoins, les excès énantiomériques sont faibles et constants pour les trois cas et ne dépassent pas -9 % dans aucun des cas. Comme observé précédemment, le signe des excès énantiomériques est le même pour les trois composés et de signe négatif.

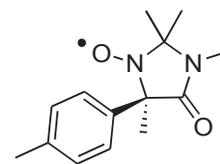
Voici maintenant les résultats obtenus pour les trois catalyseurs énantio-purs (2*S*,5*R*)-**18d1**, (2*S*,5*S*)-**18d2** et (*R*)-**24b**.



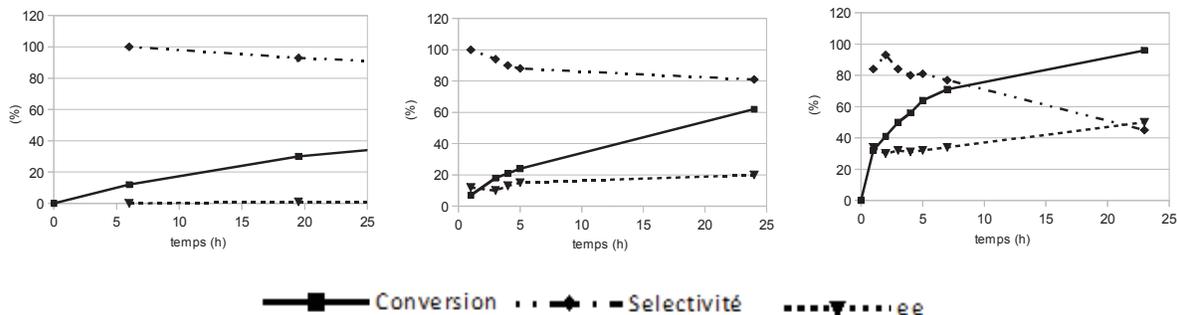
(2*S*,5*R*)-**18d1**



(2*S*,5*S*)-**18d2**



(*R*)-**24b**



Pour ces trois catalyseurs on observe les mêmes tendances pour ce qui concerne les vitesses de réaction. Le composé (2*S*,5*R*)-**18d1** est le plus lent (24 h, conversion entre 30 et 40 %) et les excès énantiomériques sont à nouveau proches de zéro. Le composé (2*S*,5*S*)-**18d2** présente des vitesses intermédiaires (24 h, 62 % de conversion) et les excès énantiomériques sont constants de l'ordre de -20 %. Le composé (*R*)-**24b** est le plus rapide (24 h, 96 % de conversion) et présente des excès énantiomériques qui augmentent au cours de la réaction (de +30 à +50 %) et qui sont encore de signe opposé au composé (2*S*,5*S*)-**18d2**.

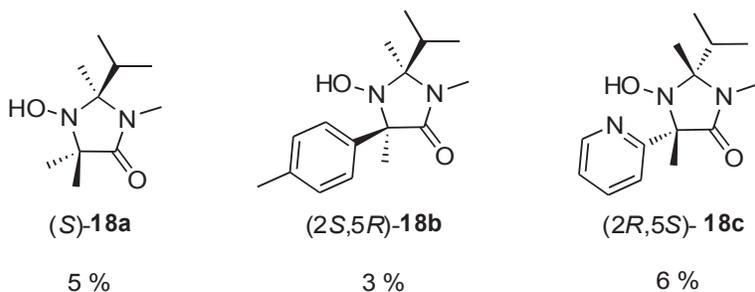
### 4.2.3 Diol diphényléther **42**

Dans cette section nous montrerons les résultats obtenus pour la désymétrisation oxydante du diol diphényléther **42** ainsi que les résultats de plusieurs variations dans le système catalytique afin de comprendre mieux son fonctionnement.

#### 4.2.3.1 Résultats

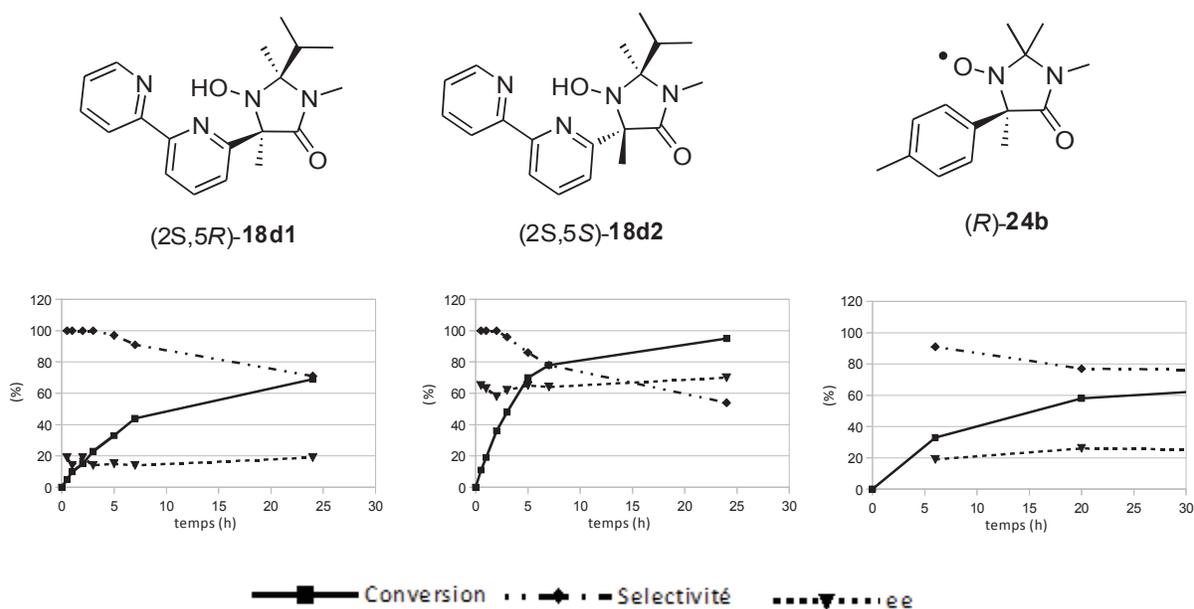
Les oxydations de cet alcool avec les catalyseurs de la série *iso*-propylméthyle (*S*)-**18a**, (2*S*,5*R*)-**18b** et (2*R*,5*S*)-**18c**, donnent des conversions très faibles même en laissant tourner la réaction longtemps. Après une semaine de réaction, les conversions sont entre 3 et 6 % (Figure

84). Les excès énantiomériques n'ont pas pu être déterminés à cause de la trop faible concentration du produit mono-oxydé.



**Figure 84 : Conversions du diol diphényléther 42 après 1 semaine de réaction**

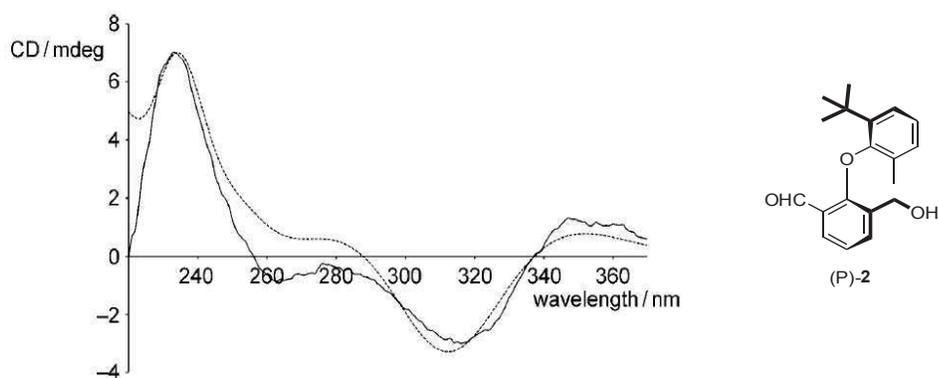
Pour les trois catalyseurs énantio-purs (2S,5R)-**18d1**, (2S,5S)-**18d2** et (R)-**24b**, voici les résultats obtenus.



Le catalyseur (2S,5S)-**18d2** est le plus rapide pour l'oxydation du diol diphényléther. En 24 h, la réaction est presque complète pendant que les autres catalyseurs présentent des conversions plus faibles : (2S,5R)-**18d1** (24 h, 69 %) et (R)-**24b** (24 h, autour de 60 %). Il faut noter que le catalyseur (R)-**24b** présente une activité inférieure à celle observée pour les oxydations des autres diols. La sélectivité de la réaction diminue dans les trois cas au cours de la réaction, comme déjà observé précédemment. Pour ce qui concerne l'excès énantiomérique, des comportements différents sont observés pour chaque catalyseur. Pour le catalyseur (2S,5R)-**18d1** qui d'habitude présentait des excès presque nuls, cette fois ils sont de l'ordre de +20 %. Pour le catalyseur (2S,5S)-**18d2**, l'excès énantiomérique est plus ou moins constant et se situe à de valeurs entre -60 et -70

%. Les signes de l'excès énantiomérique pour les deux diastéréoisomères sont donc opposés. Pour le catalyseur (*R*)-**24b**, ces valeurs sont aussi constantes : un peu supérieures à +20 %. A nouveau, le signe de l'excès énantiomérique est de signe opposé à (*2S,5S*)-**18d2**.

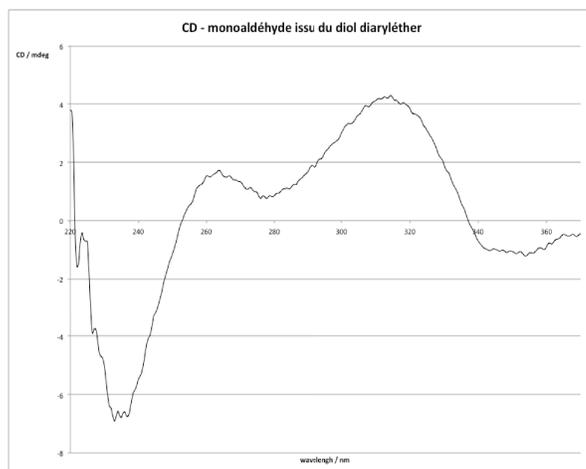
La désymétrisation oxydante du diol diphenyléther **42** a été étudiée comme indiqué au paragraphe 3.1.1 Diol diphenyléther<sup>163</sup> et les auteurs ont déterminé la configuration absolue de l'atropoisomère majoritaire en réalisant son spectre de dichroïsme circulaire et en le comparant avec le spectre modélisé. Ils en ont conclu que leur atropoisomère présentait la stéréochimie (*P*) (Figure 85).



**Figure 3.** CD spectra of **2**. Solid line: spectrum observed for the less reactive enantiomer of **2**; dashed line: spectrum modeled for the lowest-energy conformer of (*P*)-**2**.

**Figure 85 : Extrait du travail de Clayden et coll.**<sup>163</sup>

Nous avons mesuré le spectre de dichroïsme circulaire pour un de nos échantillons obtenu avec le catalyseur (*2S,5S*)-**18d2** et présentant un ee de -63 %. Ce spectre est présenté dans la Figure 86 ci-dessous. Par comparaison avec le spectre de la bibliographie (Figure 85), nous pouvons donc dire que l'atropoisomère majoritaire est (*M*) lorsque le catalyseur (*2S,5S*)-**18d2** est utilisé.



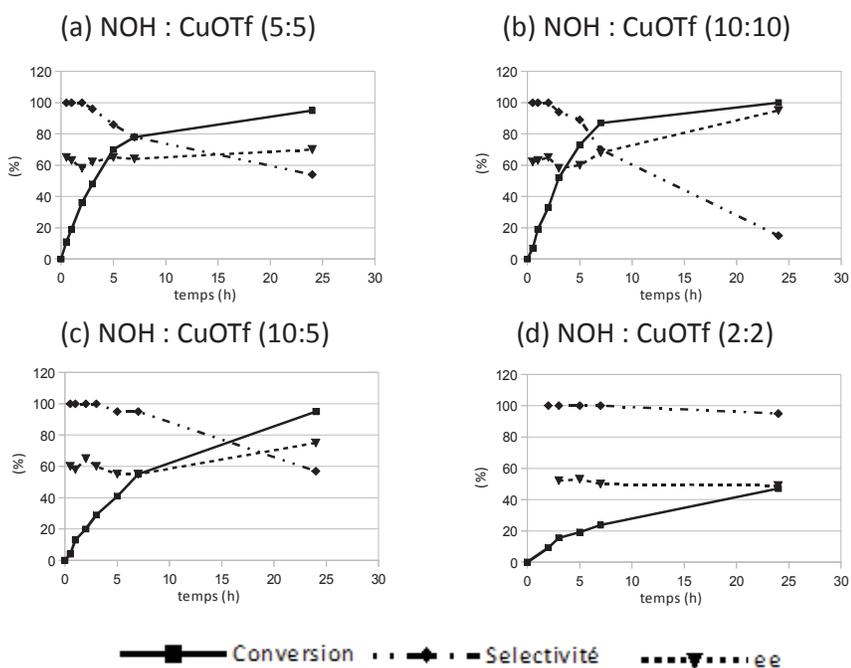
**Figure 86 : Spectre de dichroïsme circulaire obtenu pour notre échantillon**

#### 4.2.3.2 Variation des composants

Comme avec le catalyseur (2*S*,5*S*)-**18d2** nous arrivons à de bons excès énantiomériques, on a voulu étudier plus ce système pour comprendre un peu mieux son fonctionnement et les possibles effets de chaque composant. En utilisant ce catalyseur, on a réalisé plusieurs expériences en variant la quantité ou la présence de quelques composés.

##### 4.2.3.2.1 *Variation des quantités de catalyseur et cuivre*

Pour commencer nous avons voulu voir l'effet de la variation des quantités de cuivre et de catalyseur chiral dans le système. Dans tous les cas, la quantité de NMI (10 mol%) a été la même.



La Figure 87 regroupe les conversions de chacune des expériences. Les vitesses de réaction pourront de cette façon être comparés plus facilement.

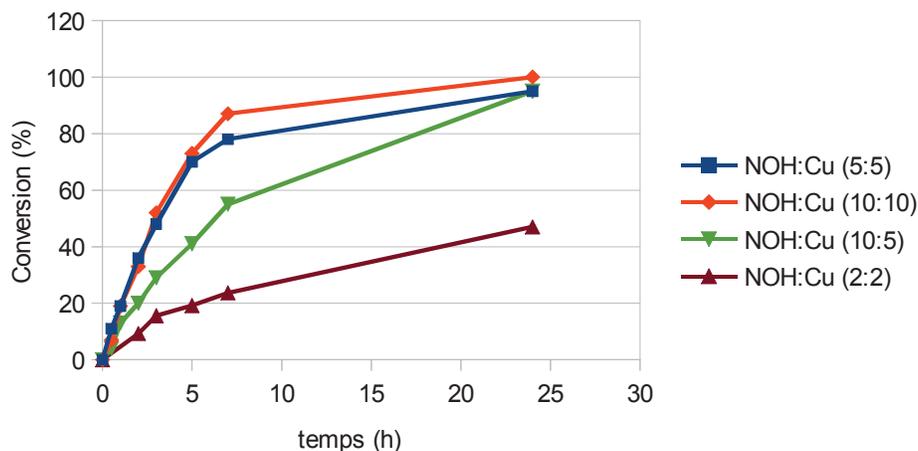


Figure 87 : Variations des conversions selon les conditions utilisées

Le fait d'augmenter la quantité de catalyseur chiral et de cuivre à 10 mol% pour chaque composant (courbe orange) a un faible effet sur la vitesse d'oxydation du diol. Deux faits sont remarquables.

Dans les trois essais où sont introduites des quantités équimolaires de cuivre et d'hydroxylamine, les vitesses initiales des réactions ne sont pas proportionnelles à la quantité de Cu/hydroxylamine (courbes bleue, orange, violette). Il est possible que dans l'expérience Cu:NOH

(10:10), ce soit la quantité de NMI qui devient limitante (10 % de NMI dans tous les essais). Mais il se peut aussi que la concentration en dioxygène soit limitante en début de réaction, ce qui expliquerait mieux la différence entre graphes (a) et (b) au bout de 7 h et au-delà. Quand les réactions ralentissent la concentration en dioxygène n'est plus limitante, et l'essai avec 10% de catalyseur devient plus rapide. Au bout de 24 h, la seconde oxydation a été plus rapide avec 10% de catalyseur, comme on le constate par la moins bonne sélectivité couplée à un meilleur ee pour le monoaldehyde restant.

Cette augmentation de l'excès énantiomérique quand la sélectivité diminue a été observée dans d'autres expériences, telle que celle présentée dans le graphe (c). On voit donc que pour le diol diphényléther le phénomène désymétrisation du diol plus dédoublement cinétique des atropoisomères a aussi lieu et devient très perceptible quand la deuxième oxydation est majoritaire par rapport à la première.

L'ajout d'un excès d'hydroxylamine par rapport à Cu ralentit la réaction (courbes bleue et verte). Pour l'expliquer, on rappellera que l'hydroxylamine est aussi une bipyridine. Peut-être que la formation partielle ou réversible de complexes (inertes) à deux bipyridines diminue la concentration en espèce active.

Et finalement, on a essayé de baisser la quantité de catalyseur chiral et de cuivre à 2 mol% pour chaque composant (graphe (d)). Avec ces résultats on observe que même si la réaction est plus lente, elle fonctionne encore assez bien. Les excès énantiomériques obtenus (environ 50 %) sont un peu plus faibles que ceux obtenus en utilisant 5 mol% de chaque composant.

Tout de même, les variations des quantités de catalyseurs n'ont eu qu'un effet minime sur les ee, alors qu'elles ont un effet sur les vitesses. Si l'ee ne changeait pas du tout avec la quantité de catalyseur chiral, ce serait l'indice qu'il n'y a pas de réaction racémique concurrente. Ici, la faible érosion de l'ee avec 2 % de catalyseur indique que cette oxydation racémique est non nulle, mais faible.

#### 4.2.3.2.2 Réaction sans NMI

Afin de voir l'effet de la NMI sur le système, on a fait une expérience avec les conditions de Stahl habituelles ((2*S*,5*S*)-**18d2**:CuOTf, 5 mol% de chaque) mais en absence de ce composant. On a observé un ralentissement très important de la réaction : après 24 h, la conversion est seulement

de 5 %, alors que pour la réaction avec du NMI elle était de 95 %. L'excès énantiomérique obtenu est de 34 %, donc l'induction asymétrique est conservée : il ne s'agit pas d'une oxydation « hors catalyseur ».

### 4.3 Conclusions conditions Stahl

En regardant toutes les réactions effectuées avec les conditions Stahl, on peut dégager quelques généralités sur nos catalyseurs et sur la dépendance avec les conditions réactionnelles utilisées.

Tout d'abord, les trois catalyseurs (*S*)-**18a**, (*2S,5R*)-**18b** et (*2R,5S*)-**18c** (Figure 88) utilisés pour les oxydations des diols n'ont pas été efficaces. Les réactions sont très lentes et les excès énantiomériques sont faibles. Nous avons essayé de voir si le manque d'activité pouvait être dû à la dégradation du catalyseur, sans résultat concluant. Notons tout de même que les réactions ont l'air d'évoluer doucement mais de ne pas être arrêtées.

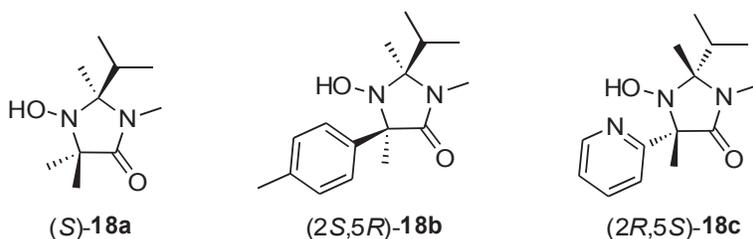
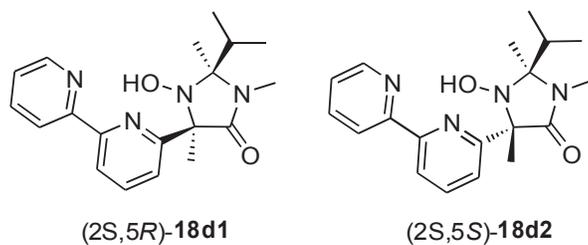


Figure 88 : Trois premiers catalyseurs

Si on compare les deux diastéréoisomères ((*2S,5R*)-**18d1**, (*2S,5S*)-**18d2**, Figure 89) avec le reste des molécules de la série *iso*-propylméthyle, on se rend compte que la présence d'un motif bipyridine fait augmenter beaucoup l'activité de ces catalyseurs dans des systèmes où on utilise le cuivre. Ces molécules deviennent donc des bons catalyseurs. Si on compare les deux diastéréoisomères entre eux, il est évident que c'est le minoritaire qui est largement plus efficace. Les réactions avec ce dernier sont plus rapides et en plus c'est le catalyseur qui a donné les meilleurs excès énantiomériques de toutes les molécules qu'on a synthétisées. Tout en étant celui qu'on a obtenu avec les plus faibles rendements.



**Figure 89 : Deux diastéréoisomères de la série *iso*-propylméthyl**

Le catalyseur de la série diméthyle (*S*)-**24b** présente des activités similaires à (2*S*,5*S*)-**18d2** sauf pour l'oxydation du diol diphényléther **42** avec lequel il est nettement moins rapide. Ce composé a donné des excès énantiomériques acceptables qui varient en fonction du diol oxydé.

Grâce aux différentes conditions testées sur le diol diphényléther **42**, on peut conclure que :

- (1) La variation des quantités de catalyseur et de cuivre n'affecte pas beaucoup les résultats obtenus. Seul le fait d'utiliser 10 mol% de catalyseur et 5 mol% de CuOTf ralentit un peu la réaction sûrement à cause de la formation d'un complexe de cuivre un peu moins réactif.
- (2) En baissant la quantité de catalyseur et de CuOTf (à 2 mol% chacun) la réaction ralentit et les excès diminuent un peu mais les résultats sont acceptables.
- (3) Dans ces conditions le NMI est indispensable pour que la réaction avance bien.



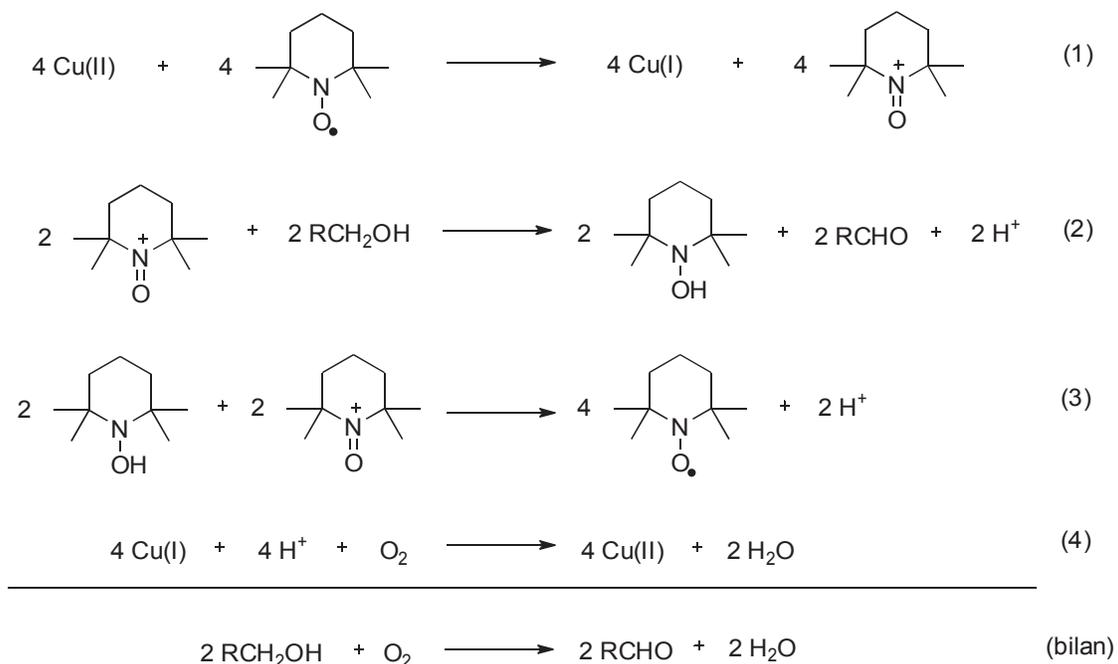
## Partie 3. Mécanisme réactionnel pour les systèmes à base de cuivre

Dans cette partie du manuscrit, nous allons discuter des différents mécanismes qui ont été proposés pour les oxydations aérobies catalysées par des nitroxydes avec co-catalyse au cuivre. Nous présenterons par ordre chronologique les trois mécanismes réactionnels les plus significatifs.

### 1 Semmelhack

Le premier mécanisme pour ce type de réactions a été proposé par Semmelhack en 1984.<sup>102</sup> Dans cette étude, en même temps que l'auteur décrit un nouveau système d'oxydation à base de TEMPO (10 mol%) et de CuCl (10 mol%), il propose aussi un possible mécanisme réactionnel. Les auteurs se sont inspirés du mécanisme réactionnel de l'électroxydation des alcools mais aucune étude mécanistique plus poussée n'a été réalisée dans ces travaux. Même s'il n'y a pas de preuves qui appuient ce mécanisme, nous avons considéré qu'il est important parce que ça a été la première proposition de mécanisme pour les systèmes à base de cuivre.

Dans leur hypothèse, l'oxoammonium est l'espèce active du cycle catalytique et donc la responsable de l'oxydation de l'alcool. Le Schéma 103 montre l'ensemble des réactions constituant le mécanisme proposé.



**Schéma 103 : Mécanisme proposé par Semmelhack**

Les auteurs considèrent que dans un premier temps le Cu(II) oxyde le TEMPO pour former du Cu(I) et l'oxoammonium correspondant (Eq. 1). Comme dit précédemment, ce dernier composé est l'espèce active du cycle catalytique et il oxyde l'alcool pour former le composé carbonylé désiré et du TEMPOH (Eq. 2). Le TEMPOH formé subit une réaction d'antidismutation avec de l'oxoammonium qui se trouve dans le milieu réactionnel pour reformer le nitroxyde (Eq. 3) qui peut entrer à nouveau dans le cycle catalytique. Finalement, le Cu(II) est régénéré grâce à l'oxydation du Cu(I) par l'oxygène (Eq. 4), ce qui permet de fermer le cycle catalytique. Comme réaction globale donc, deux molécules d'alcool s'oxydent avec une d'oxygène pour former deux molécules de composé carbonylé et deux molécules d'eau (Eq. bilan).

Dans ce premier mécanisme, les auteurs ont proposé l'oxoammonium comme espèce active du cycle catalytique. Les sels d'oxoammonium sont connus pour être capables d'oxyder un grand éventail d'alcools (benzyliques et aliphatiques, primaires et secondaires) comme c'est le cas pour les systèmes qui utilisent d'autres oxydants (NaOCl, TCCA, BAIB) ou de l'oxygène en présence d'oxydes d'azotes. Néanmoins, la plupart de systèmes à base de cuivre (sauf utilisation d'ABNO avec les conditions Stahl) présentent un éventail de substrats beaucoup plus réduit. Cette différence notable en terme d'activité suggérerait que l'espèce active des deux types de systèmes

n'est pas la même et donc que l'oxoammonium ne serait pas l'espèce active pour les systèmes à base de cuivre. C'est principalement pour cette raison que les recherches sur le mécanisme de ce type de réactions ont continué et que d'autres mécanismes ont été proposés.

## 2 Sheldon

En 2003, Sheldon et coll. se sont inspirés du mécanisme de la galactose oxydase,<sup>182</sup> une enzyme mononucléaire à base de cuivre qui oxyde les alcools en aldéhydes avec réduction de l'O<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, pour proposer un nouveau mécanisme réactionnel pour les systèmes à base de cuivre. Dans ces travaux, les auteurs ont fait différentes études avec les conditions Semmelhack, TEMPO (10 mol%), CuCl (10 mol%) dans le DMF, et ils ont proposé finalement un mécanisme (Schéma 104) où un complexe entre le cuivre et le TEMPO est l'espèce active du cycle catalytique.

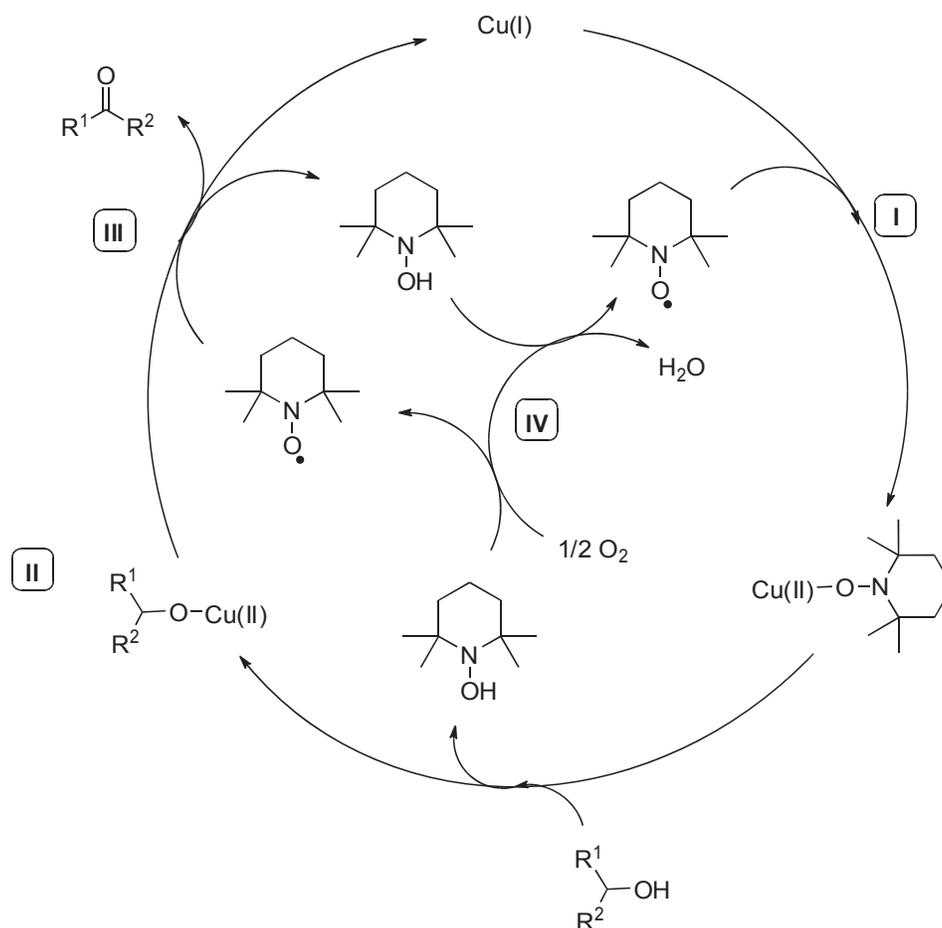


Schéma 104 : Mécanisme proposé par Sheldon

Le mécanisme est formé par plusieurs étapes (I à IV) qui ont été proposées grâce aux différentes données expérimentales. Dans la suite, nous allons expliquer un peu plus en détail les

étapes du mécanisme proposé.

La première étape (I) du mécanisme proposé consiste en la formation d'un complexe de Cu(II) à partir de Cu(I) et du TEMPO. Ce complexe se forme après oxydation monoélectronique du Cu(I) grâce au TEMPO. Les auteurs ont confirmé la faisabilité de la réaction en faisant réagir du Cu(I) avec du TEMPO dans le DMF sous atmosphère inerte (Schéma 105).

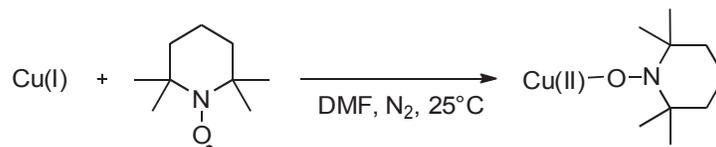


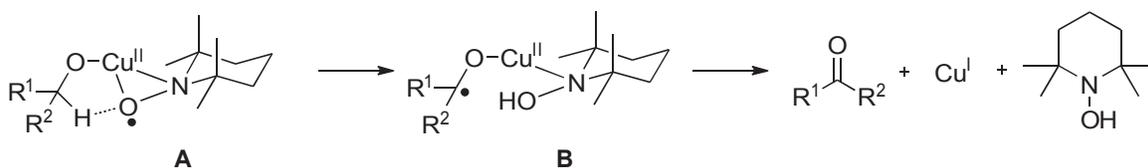
Schéma 105 : Formation du complexe Cu(II)-TEMPO

Le milieu réactionnel subit un changement de couleur d'incolore à vert, et la formation de Cu(II) a été confirmée par UV. Dans la bibliographie, la formation de complexes entre le TEMPO et le cuivre<sup>18,183,184</sup> ou d'autres métaux<sup>19,20</sup> a déjà été décrite.

La deuxième étape (II) du mécanisme consiste en l'oxydation du substrat à partir du complexe Cu(II)-TEMPO. Pour cette étape, les auteurs ont démontré la capacité de ce complexe à oxyder des quantités stœchiométriques d'alcool benzylique sous atmosphère inerte. Pour cela un équivalent de cet alcool a été ajouté sur une solution du complexe Cu(II)-TEMPO dans le DMF. La formation d'un solide blanc (précipité de CuCl) et d'un équivalent de benzaldéhyde a démontré le bon fonctionnement de la réaction. Les auteurs ont décrit cette étape en deux réactions qui sont : 1) la formation du complexe Cu(II)-alcoxyde après substitution de ligand sur le complexe Cu(II)-TEMPO et 2) l'oxydation de l'alcool du complexe de Cu(II)-alcoxyde grâce à une deuxième molécule de TEMPO (Etape III).

La troisième étape (III) du mécanisme est l'étape clef où l'alcool est oxydé en composé carbonylé. En utilisant les mêmes conditions d'oxydation que précédemment (système Semmelhack), les auteurs ont réalisé des études d'effets cinétiques isotopiques et des corrélations de Hammett. La comparaison des résultats obtenus avec ceux d'autres systèmes comparables (à base de cuivre ou d'oxoammonium), a permis aux auteurs de proposer un complexe actif comme celui de la galactose oxydase.

Dans ce complexe (complexe A, Schéma 106), l'alcool et le nitroxyde sont coordonnés en même temps au Cu(II). Le nitroxyde est probablement coordonnée selon un mode  $\eta^2$ , comme a déjà été observé pour des complexes Cu(II)-TEMPO qui ont été isolés.<sup>184</sup>



**Schéma 106 : Espèce active du cycle catalytique**

Après formation du complexe clef **A**, un transfert intramoléculaire de l'hydrogène en  $\alpha$  de l'alcoxyde vers le TEMPO générerait un nouveau radical intermédiaire (**B**). Par la suite, un transfert monoélectronique en sphère interne du ligand alcoxy vers le Cu(II) permet de former le composé oxydé, le Cu(I) et le TEMPOH.

La quatrième étape (**IV**) du mécanisme consiste en la régénération du TEMPO grâce à l'oxydation du TEMPOH par l'oxygène. Il faut noter que dans leur étude, les auteurs ont observé que la vitesse de cette réaction varie fortement selon le pH du milieu. Alors qu'en conditions basiques, le nitroxyde est formé instantanément (réapparition de la coloration orangée due au TEMPO) après contact avec l'oxygène, en conditions acides cette coloration n'apparaît même pas après 1 h de réaction.

### 3 Stahl

Stahl et coll. ont réalisé plusieurs études mécanistiques poussées afin de proposer un mécanisme réactionnel pour l'oxydation aérobie catalysée par des nitroxydes pour leur système à base de CuOTf, bipyridine et NMI.<sup>176,185</sup> Dans la suite, nous allons décrire les points les plus importants qui permettent d'expliquer le mécanisme proposé finalement.

#### 3.1 Études sur l'oxoammonium<sup>176</sup>

Dans un premier temps, les auteurs ont voulu écarter la possibilité que l'oxoammonium soit l'espèce active du cycle catalytique comme avait été proposé auparavant. Ils ont démontré par RPE et voltammétrie cyclique que la première réaction du mécanisme proposé par Semmelhack, c'est-à-dire l'oxydation du TEMPO en oxoammonium par Cu(II), ne peut pas avoir lieu dans leurs conditions. D'une part, l'ajout de TEMPO dans une solution de Cu(OTf)<sub>2</sub>, bpy et NMI (1:1:2) dans l'acétonitrile n'a pas fait changer le signal RPE du Cu(II), en démontrant ainsi qu'il n'y a pas de réaction entre les deux espèces. D'autre part, la voltammétrie cyclique d'une solution de TEMPO, CuOTf, bpy et NMI (1:1:1:2) présente une vague réversible de TEMPO/TEMPO<sup>+</sup> et une vague quasi

réversible de Cu(I)/Cu(II) (Figure 90). La vague TEMPO/TEMPO<sup>+</sup> est aussi presque identique à celle du nitroxyde sans aucun des autres composants.

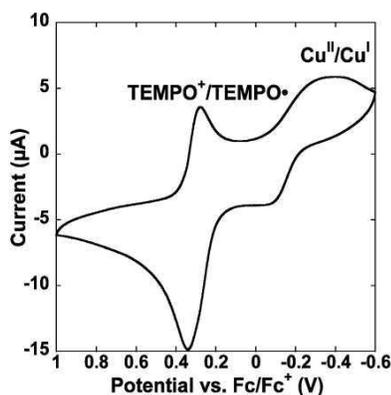


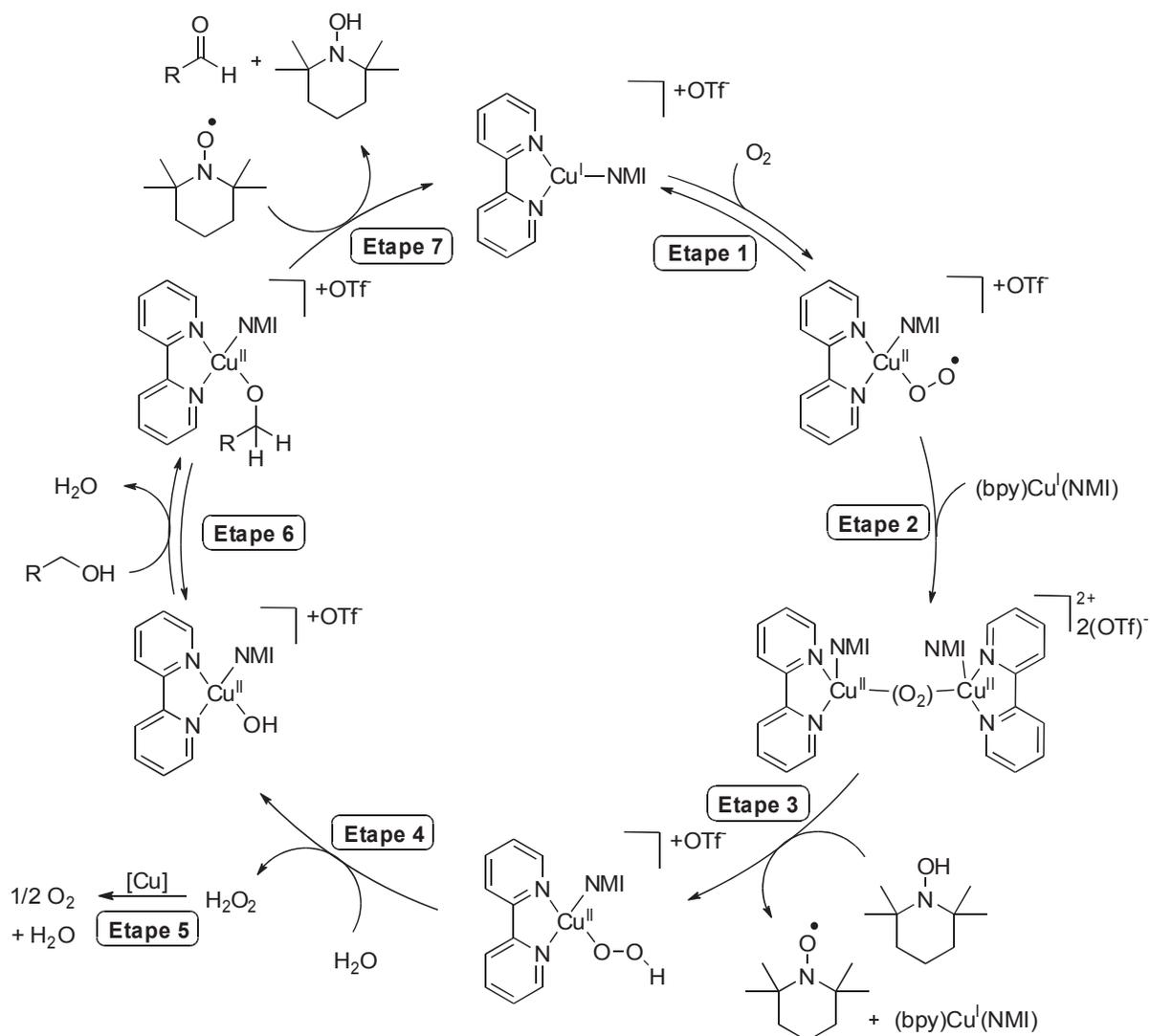
Figure 90 : Voltammétrie obtenue par Stahl<sup>176</sup>

De plus, les auteurs ont démontré que cinétiquement l'oxoammonium ne pouvait pas être l'espèce active du cycle catalytique. Pour cela, les vitesses d'oxydation de l'alcool benzylique et du cyclohexylméthanol avec 1 équivalent d'oxoammonium, TEMPO<sup>+</sup>OTf<sup>-</sup>, ont été comparées avec les résultats pour le système catalytique (bpy)Cu<sup>I</sup>/TEMPO. La réaction avec le sel d'oxoammonium s'est avérée être significativement plus lente que la réaction catalytique malgré la concentration en espèce active 20 fois supérieure. Ces résultats prouvent que cinétiquement l'oxoammonium ne peut pas être l'espèce active du cycle.

### 3.2 Proposition de cycle catalytique<sup>108,176</sup>

Une fois que l'oxoammonium a été écarté comme possible espèce active du cycle catalytique, les auteurs ont réalisé des études afin de déterminer le mécanisme et la nature de l'espèce active du cycle. Dans les premières études, les auteurs ont décidé d'étudier séparément le comportement des alcools activés (avec l'alcool benzylique) et des alcools non-activés (avec le cyclohexylméthanol). Pour chacun des alcools, ils ont étudié : 1) la variation de concentration de TEMPO (par RPE) et de Cu(I) et Cu(II) (par UV) pendant la réaction d'oxydation avec les conditions Stahl. 2) Les ordres de réaction par rapport à l'oxygène, le substrat, le CuOTf et le TEMPO. 3) Les effets cinétiques isotopiques et 4) les corrélations de Hammett.

Avec tous les résultats obtenus lors de ces études, les auteurs ont proposé finalement le mécanisme représenté dans le Schéma 107. Ce mécanisme vérifie tous les résultats obtenus dans les différentes études réalisées.



**Schéma 107 : Mécanisme proposé par Stahl**

Dans le cycle catalytique proposé par les auteurs, deux grandes parties peuvent être bien différenciées. La première concerne l'oxydation du complexe de Cu(I) en Cu(II) par action de l'oxygène et elle comprend les étapes 1 à 5. La deuxième partie consiste en l'oxydation du substrat par le complexe de Cu(II) et elle comprend les étapes 6 et 7.

La différence de comportement entre les alcools activés et les alcools non-activés a été observée dans toutes les études réalisées. Que ce soit pour les concentrations de TEMPO, Cu(I) ou Cu(II), pour les effets cinétiques isotopiques ou pour les ordres de réaction déterminés, il existe une grande différence selon la nature du substrat. Toutes ces différences s'expliquent si on considère que l'étape déterminante de vitesse pour chaque substrat n'est pas la même. Pour le cas des alcools activés, cette étape est l'oxydation du complexe de Cu(I) par l'oxygène, alors que pour

les alcools non-activés, cette étape est l'oxydation du substrat par le complexe de Cu(II).

Dans la suite, nous allons rentrer en peu plus en détail sur les deux parties différenciées précédemment du cycle catalytique proposé par les auteurs.

### 3.2.1 Oxydation complexe de cuivre par O<sub>2</sub>

Comme dit précédemment, cette partie du cycle consiste en l'oxydation du complexe de Cu(I) à Cu(II) par l'oxygène.<sup>176</sup> Dans un premier temps, le complexe de Cu(I) réagit avec l'oxygène pour former un complexe Cu(II)-superoxyde (**Étape 1**). Cette étape est en accord avec les ordres partiels observés pour l'O<sub>2</sub> et le cuivre. D'autres réactions biomimétiques présentant les mêmes lois de vitesse, passent par un intermédiaire similaire. Après la formation de ce complexe, la réaction avec un second complexe de Cu(I) (**Étape 2**) conduit au complexe binucléaire de Cu(II) avec le groupement peroxy pontant.

L'**étape 3** consiste en le transfert d'un atome d'hydrogène du TEMPOH vers le complexe binucléaire, ce qui permet la formation de TEMPO, du complexe Cu(II)-OOH et du complexe de Cu(I) initial. Les auteurs expliquent que l'oxydation du Cu(I) avec de l'oxygène peut se faire sans TEMPOH mais qu'il accélère significativement la vitesse de réaction et permet d'obtenir des temps de réaction corrects.

L'**étape 4** consiste en une substitution de ligand sur le complexe Cu(II)-OOH avec de l'eau ou directement avec le substrat à oxyder. Cette réaction formerait du complexe Cu(II)-OH ou Cu(II)-OCH<sub>2</sub>R et du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ce dernier composé n'est pas stable dans les conditions réactionnelles et il subit une dismutation (**Étape 5**) pour former de l'eau et de l'oxygène.

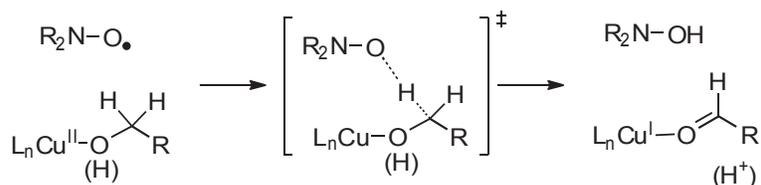
### 3.2.2 Oxydation de l'alcool par Cu(II)/TEMPO

Cette deuxième partie du cycle catalytique concerne l'oxydation de l'alcool par le complexe de Cu(II).<sup>176</sup> Dans un premier temps, le complexe Cu(II)-alcoxyde (**Étape 6**) est formé pour ensuite subir une abstraction d'hydrogène par le TEMPO (**Étape 7**). Pour les alcools activés ces deux réactions sont rapides alors que pour les alcools non-activés, c'est l'étape déterminant la vitesse. A partir des résultats cinétiques obtenus, Stahl et coll. proposent dans leur première étude que l'abstraction d'hydrogène par le TEMPO a lieu *via* une réaction bimoléculaire entre le complexe Cu(II)-alcoxyde et le TEMPO où le Cu(II) et le TEMPO agissent de façon concertée pour faire une

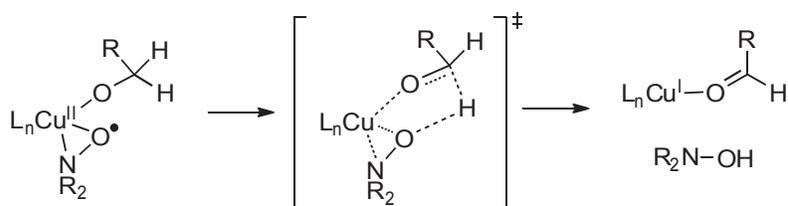
oxydation à deux électrons. Néanmoins, aucune autre possibilité pour le mécanisme n'a été écartée à ce stade.

C'est dans les travaux mécanistiques suivants que Stahl et coll. ont étudié avec plus de détail l'étape d'abstraction d'hydrogène du complexe Cu(II)-alcoxyde par le TEMPO.<sup>185</sup> Dans cette étude, les différents mécanismes possibles pour cette étape ont été étudiés grâce à différentes expériences et aux calculs théoriques réalisés. Le Schéma 108 montre les mécanismes possibles pour cette étape qui correspondraient avec les données expérimentales.

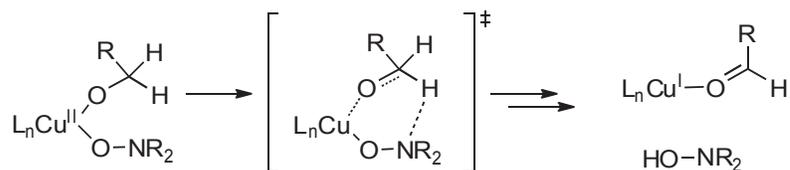
**A. Transfert bimoléculaire d'atome d'hydrogène**



**B. Transfert d'atome d'hydrogène vers un nitroxyde- $\eta^2$**



**C. Transfert d'hydrogène vers un nitroxyde- $\eta^1$**



**Schéma 108 : Mécanismes d'abstraction d'hydrogène étudiés par Stahl**

Les trois mécanismes possibles qui ont été étudiés sont : **(A)** un transfert bimoléculaire d'atome d'hydrogène proposé par Brackman et Gaasbeek,<sup>101</sup> **(B)** un transfert d'atome d'hydrogène sur le nitroxyde coordonné au cuivre selon un mode  $\eta^2$  décrit par Sheldon et coll. et qui est basé sur la galactose oxydase<sup>182</sup> et **(C)** un transfert d'hydrogène sur un nitroxyde coordonné au cuivre de façon  $\eta^1$  décrit par Baerends et coll. qui est basé sur des calculs théoriques.<sup>186,187</sup>

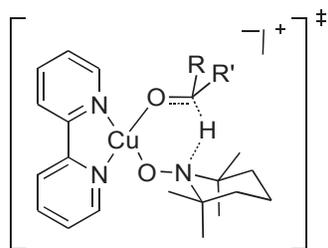
Dans un premier temps, le mécanisme proposé par Sheldon **(B)** a été écarté à cause du caractère radicalaire de ses intermédiaires. Pour démontrer la présence ou pas de ces radicaux, Stahl et coll. ont réalisé l'oxydation de plusieurs substrats sondes à radicaux en utilisant leurs conditions de réaction. L'oxydation a été efficace pour tous les cas et aucune trace d'aldéhyde ou

de cétone réarrangé n'a été observée. Or la réaction de réarrangement radicalaire devrait être rapide et elle avait permis de montrer le passage par des radicaux pour des oxydations catalysées par la galactose oxydase. Ceci permet clairement d'écarter la possibilité d'un intermédiaire radicalaire dans l'oxydation aérobie dans les conditions Stahl.

Dans un deuxième temps, des études théoriques ont été réalisées afin d'avoir plus d'information sur les états de transition du système. Pour cela, différents types d'alcools (alcool benzylique, 1-propanol et 2-propanol) ont été utilisés pour modéliser les états de transition correspondants aux mécanismes de Brackman et Gaasbeek (**A**) et de Baerends et coll. (**C**).

Pour le mécanisme de transfert bimoléculaire d'hydrogène (**A**), les calculs ont révélé que la réduction de Cu(II) en Cu(I) et le transfert d'hydrogène se font de façon concertée ; c'est pour cette raison qu'il n'y a pas d'intermédiaires radicalaires. L'énergie des états de transition de cette transformation est accessible mais assez élevée ( $\Delta G = 20,6-21,8$  kcal/mol selon l'alcool). On observe qu'entre les énergies pour le 1-propanol ( $\Delta G = 21,0$  kcal/mol) et le 2-propanol ( $\Delta G = 21,8$  kcal/mol) il n'y a pas beaucoup de différence, ce qui n'est pas cohérent avec les différences de vitesses observées expérimentalement entre alcools primaires et secondaires.

Pour le mécanisme de transfert d'hydrogène sur un nitroxyde coordonné au cuivre selon un mode  $\eta^1$  (**C**), les calculs ont révélé qu'en termes énergétiques la coordination du nitroxyde sur le cuivre de façon  $\eta^1$  est beaucoup plus favorable que la coordination  $\eta^2$ . Pour l'état de transition, le chemin de plus faible énergie est celui pour lequel le transfert d'hydrogène se fait sur l'atome d'azote du nitroxyde *via* un état de transition à 6 chaînons (Figure 91) similaire à celui obtenu par Baerends et coll.<sup>186,187</sup>



**Figure 91 : État de transition du mécanisme C**

Dans ce cas là aussi, la réduction du Cu(II) et le transfert d'hydrogène se font de façon concertée en évitant la formation de radicaux. Dans ce mécanisme, les énergies des états de transition sont inférieures à celles du précédent et les différences observées pour les alcools

correspondent très bien aux tendances observées expérimentalement pour les vitesses d'oxydation : alcool benzylique ( $\Delta G = 15,8$  kcal/mol), 1-propanol ( $\Delta G = 16,9$  kcal/mol) et 2-propanol ( $\Delta G = 23,2$  kcal/mol). En faisant la même approche mais avec le nitroxyde ABNO, les énergies des états de transitions pour le 1-propanol et le 2-propanol ont diminué considérablement ( $\Delta G = 9,0-9,3$  kcal/mol) et la différence d'énergie entre les deux substrats est minimale. Ce fait aussi correspond aux données expérimentales observées avec ce nitroxyde.

A partir des calculs réalisés dans cette étude, les auteurs sont arrivés à la conclusion que le mécanisme de transfert d'hydrogène intermoléculaire avec le nitroxyde coordonné au cuivre selon un mode  $\eta^1$  (C) est celui qui correspondrait le mieux avec toutes les données expérimentales observées. Ce mécanisme serait donc le plus probable.

## 4 Notre contribution

Nous avons cherché à avoir des informations sur le mécanisme réactionnel dans notre cas, c'est-à-dire dans les conditions Stahl, avec les nitroxydes à squelette imidazolidin-4-one, en particulier ceux intégrant le motif bipyridine. Pour cela, nous avons fait différentes études en RPE et en voltammétrie cyclique.

### 4.1 RPE\*

Les études de RPE nous ont servi à étudier l'interaction de chaque composant du système sur le cuivre. Ces études nous ont permis d'avoir un peu plus d'information sur la structuration des ligands autour du cuivre et de déterminer quelles espèces ont plus tendance à être coordonnées sur ce métal.

Au cours de la catalyse, deux espèces paramagnétiques sont présentes en solution, le  $\text{Cu}^{\text{II}}$  qui a une configuration électronique  $d^9$  et possède donc un électron célibataire conduisant à spin électronique  $S = 1/2$  et le radical nitroxyde qui possède également un électron célibataire et donc un spin électronique  $S = 1/2$ . Dans ce contexte, la spectroscopie de RPE représente un outil de choix puisqu'elle permet de caractériser les espèces paramagnétiques. Les spectres RPE de systèmes  $S = 1/2$  se caractérisent par un signal isotrope à température ambiante qui se complique lorsque l'électron célibataire interagit avec un noyau de spin nucléaire non nul : l'interaction

\* Cette partie a été réalisée en collaboration avec Dr Carole Duboc et Florian Molton (DCM, équipe CIRE)

hyperfine. Le nombre de raies hyperfines attendu est égal à  $2nI+1$  ( $n$  = nombre de noyaux,  $I$  = spin nucléaire). Ainsi dans le cas des radicaux nitroxydes, l'électron célibataire interagit avec le spin nucléaire de l'azote ( $I_N = 1$ ) et le signal RPE, enregistré à température ambiante, est constitué d'un triplet. Dans le cas du  $\text{Cu}^{\text{II}}$ , les spectres doivent être enregistrés à plus basse température pour observer un signal (100 K). Dans ces conditions, l'anisotropie du tenseur  $\mathbf{g}$  (effet Zeeman électronique) est résolue, conduisant à des spectres qui peuvent être soit isotropes (1 seule raie,  $g_x = g_y = g_z$ ), axiaux (2 raies,  $g_x = g_y = g_{\perp} \neq g_z = g_{\parallel}$ ) ou rhombiques (3 raies,  $g_x \neq g_y \neq g_z$ ). Dans le cas du  $\text{Cu}^{\text{II}}$ , les spectres RPE sont majoritairement de type axial. De plus, le spin nucléaire du cuivre étant non nul ( $I_{\text{Cu}} = 3/2$ ), chaque transition peut être divisée en 4 raies. En revanche, dans les conditions d'enregistrement du spectre du  $\text{Cu}^{\text{II}}$ , le signal provenant du radical est le plus souvent saturé et donc inanalysable.

L'objectif de cette étude RPE était de définir les propriétés de coordination des différents composants du système catalytique sur le cuivre. Pour réaliser ces expériences, nous nous sommes focalisés sur le système développé par Stahl en conservant les rapports entre les différents composants, sauf pour le substrat où seulement 5 équivalents ont été ajoutés par rapport au cuivre. Ainsi les propriétés de coordination de la bipyridine (bipy), du NMI, des nitroxydes et du substrat (alcool benzylique) sur le  $\text{Cu}^{\text{II}}$  ont été étudiées. Bien que toutes les expériences aient été réalisées dans des tubes séparés, l'intensité relative des spectres RPE enregistrés pour différents mélanges a pu être comparée. En effet, chaque tube a été préparé à partir de solutions mères concentrées de chaque composé et de l'acétonitrile a été rajouté afin de garantir la même concentration dans tous les tubes. Les nitroxydes utilisés lors de cette étude (Figure 92) ont été choisis pour étudier l'effet potentiel de substitutions sur la partie aromatique sur la coordination des différents constituants du système.

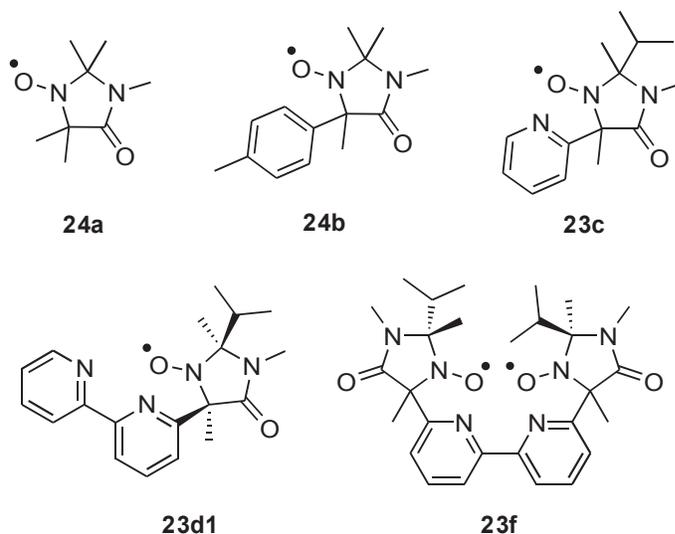


Figure 92 : Nitroxydes utilisés pour la RPE

#### 4.1.1 Étude de l'interaction de la bipyridine et du NMI sur le Cu<sup>II</sup>

La Figure 93 présente différents spectres enregistrés à 100 K sur plusieurs mélanges afin d'étudier l'interaction du NMI et de la bipyridine sur le Cu<sup>II</sup>, Cu<sup>II</sup>:bipy (1:1), Cu<sup>II</sup>:NMI (1:2) et Cu<sup>II</sup>:bipy:NMI (1:1:2).

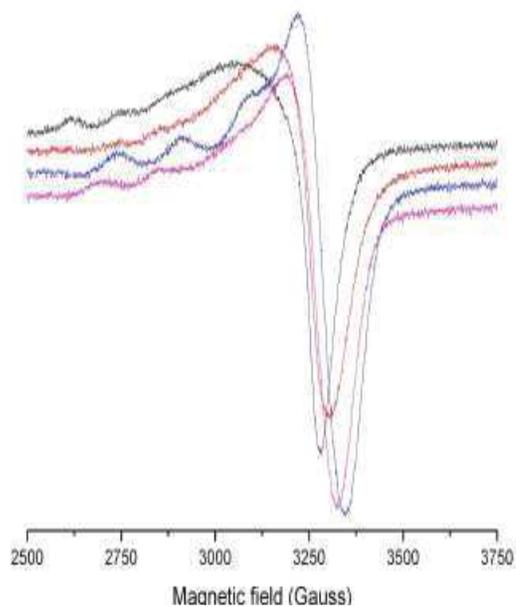


Figure 93 : Spectres RPE enregistrés à 100 K sur les mélanges Cu<sup>II</sup> (noir), Cu<sup>II</sup>:bipy (1:1) (rouge), Cu<sup>II</sup>:NMI (1:2) (rose) et Cu<sup>II</sup>:bipy:NMI (1:1:2) (bleu).

Les spectres RPE sont caractéristiques d'un complexe mononucléaire de Cu<sup>II</sup>. Il s'agit d'un système axial, avec  $g_{\parallel} > g_{\perp}$ . Le couplage hyperfin du cuivre est visible uniquement sur la composante parallèle. Des différences notables sont observées entre ces spectres, en particulier au niveau de l'interaction hyperfine traduisant une structure différente autour de l'ion Cu<sup>II</sup> dans chacun des cas. Ces résultats démontrent que la bipy ou le NMI se lient au métal. En présence de bipy ET de NMI, le complexe formé est différent de ceux enregistrés avec bipy ou NMI seul. Ainsi ces deux constituants sont coordonnés au Cu<sup>II</sup>.

#### 4.1.2 Étude de l'interaction des nitroxydes sur le Cu<sup>II</sup>

Dans le cas d'une interaction entre le Cu<sup>II</sup> et le nitroxyde, plusieurs possibilités sont envisageables. Le radical peut se lier directement sur le Cu<sup>II</sup> par la fonction nitroxyde : soit les deux électrons célibataires s'apparient de manière anti-parallèle conduisant à  $S = 0$  (couplage antiferromagnétique), ou parallèle conduisant à  $S = 1$  (couplage ferromagnétique). Dans les deux cas, le spectre RPE résultant sera soit silencieux, soit il présentera des transitions à bas champ. Il se peut aussi qu'il n'existe pas de coordination directe entre le Cu et le radical mais qu'ils interagissent de manière faible. Dans ce cas, les transitions RPE du Cu et du radical devraient évoluer en fonction de la température (élargissement des raies à basse température). Dans toutes nos expériences, nous n'avons vu aucune interaction directe ou faible entre le catalyseur et le nitroxyde. De plus à température ambiante, le spectre RPE est identique dans tous les cas (un triplet).

Dans un premier temps, les mêmes conditions de catalyse décrites par Stahl en absence de substrat ont été utilisées: nitroxyde, Cu<sup>II</sup>, bipy et NMI (1:1:1:2) dans l'acétonitrile. Nous avons d'abord regardé le comportement des nitroxydes **24b** et **23d1**. Dans le cas de **23d1**, la bipyridine n'est pas ajoutée puisque cette unité est déjà présente, et doit donc pouvoir se coordiner. En effet, la composante parallèle (bas champ) des trois spectres RPE reportés dans la Figure 94 est similaire, ce qui atteste d'une sphère de coordination comparable dans les trois cas, à savoir Cu<sup>II</sup>:bipy:NMI (1:1:2), **24b**:Cu<sup>II</sup>:bipy:NMI (1:1:1:2) et **23d1**:Cu<sup>II</sup>:NMI (1:1:2).

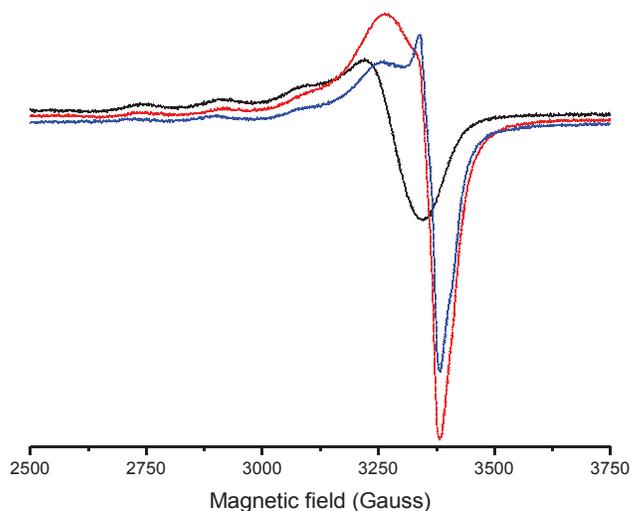


Figure 94 : Spectres RPE enregistrés à 100 K sur les mélanges Cu<sup>II</sup> :bipy:NMI (1:1:2) (noir), 24b:Cu<sup>II</sup>:bipy:NMI (1:1:1:2) (rouge) et 23d1:Cu<sup>II</sup>:NMI (1:1:2) (bleu)

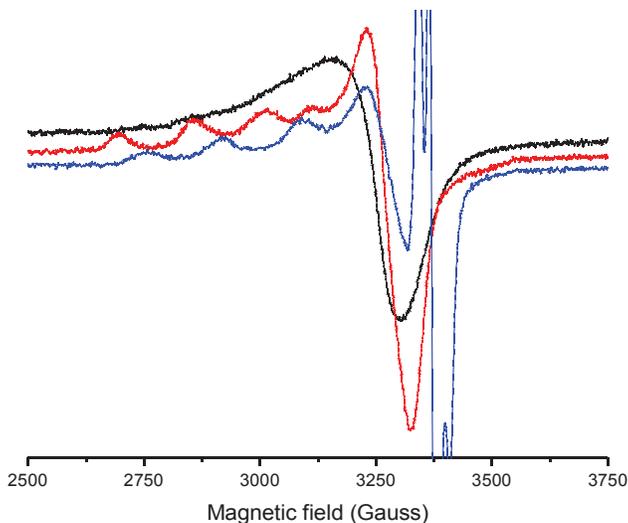
De ces expériences RPE, plusieurs conclusions peuvent être tirées :

- Le nitroxyde **24b** ne se coordine pas au Cu<sup>II</sup> (pas de couplage des électrons célibataires) et sa présence en solution ne modifie pas la coordination autour du Cu<sup>II</sup>.
- Le nitroxyde **23d1** se coordonne au Cu par l'unité bipyridine.

#### 4.1.3 Étude de l'interaction du substrat sur le Cu<sup>II</sup>

Nous avons étudié l'effet de l'alcool benzylique sur le système. De manière surprenante, nous avons pu mettre en évidence que le NMI et le substrat jouent un rôle très important dans la « structuration » du complexe de Cu<sup>II</sup> obtenu.

Pour illustrer ce résultat, les expériences réalisées avec le nitroxyde **23c**, présentant un motif 2-pyridyle, sont présentées sur la Figure 95. Les premières expériences ont été réalisées en absence de NMI.



**Figure 95 : Spectres RPE enregistrés à 100 K sur les mélanges Cu<sup>II</sup>:bipy (1:1) (noir), Cu<sup>II</sup>:bipy:substrat (1:1:5) (rouge) et 23c:Cu<sup>II</sup>:bipy :substrat (1:1:1:5) (bleu)**

Plusieurs conclusions sont issues de ces résultats :

- Le substrat se fixe sur le Cu<sup>II</sup> dans le mélange Cu<sup>II</sup>:bipy puisque le spectre est notablement différent (comparer courbes noire et rouge).
- Le nitroxyde se fixe sur le Cu<sup>II</sup> dans le mélange Cu<sup>II</sup>:bipy:substrat alors qu'il ne se fixe pas sur le mélange Cu<sup>II</sup>:bipy (spectres non présentés). Ainsi la présence de substrat aurait une influence sur la coordination du nitroxyde sur le cuivre, très certainement en conduisant à une géométrie qui stabiliserait le complexe résultant.

Dans un deuxième temps, le système complet de Stahl en présence de NMI a été étudié. Les résultats sont présentés sur la Figure 96. L'ajout de NMI sur le mélange **23c**:Cu<sup>II</sup>:bipy:substrat conduit à un spectre bien mieux résolu, signature de la présence d'une seule espèce en solution (comparer les courbes bleues Figure 95 et Figure 96). Par ailleurs, en comparant les courbes Cu<sup>II</sup>:bipy:NMI (courbe noire) et Cu<sup>II</sup>:bipy:NMI:substrat (courbe rouge) d'une part, **23c**:Cu<sup>II</sup>:bipy:NMI (courbe rose) et **23c**:Cu<sup>II</sup>:bipy:NMI:substrat (courbe bleue) d'autre part, on constate à nouveau que l'alcool benzylique joue un rôle quant à la coordination autour de l'ion Cu. Deux hypothèses sont alors possibles, soit le substrat se coordonne au métal, soit il se lie par sphère externe au complexe et ainsi rigidifie sa structure.

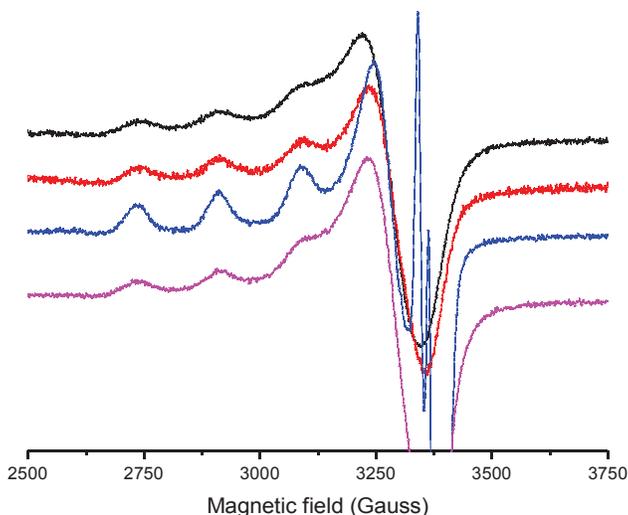


Figure 96 : Spectres RPE enregistrés à 100 K sur les mélanges  $\text{Cu}^{\text{II}}:\text{bipy}:\text{NMI}$  (1:1:2) (noir),  $\text{Cu}^{\text{II}}:\text{bipy}:\text{NMI}:\text{substrat}$  (1:1:2:5) (rouge),  $^{23}\text{c}:\text{Cu}^{\text{II}}:\text{bipy}:\text{NMI}:\text{substrat}$  (1:1:1:2:5) (bleu) et  $^{23}\text{c}:\text{Cu}^{\text{II}}:\text{bipy}:\text{NMI}$  (1:1:1:2) (rose)

#### 4.1.4 Étude de l'interaction du nitroxyde **23f** sur le $\text{Cu}^{\text{II}}$

Le catalyseur **23f** présente une structure particulière puisqu'il possède deux fonctions nitroxydes et un motif bipyridine pontant. Dans les conditions de catalyse développées par Stahl en absence de bipyridine et de substrat, le spectre obtenu (Figure 97) est proche de celui du mélange  $\text{Cu}^{\text{II}}:\text{bipy}:\text{NMI}$  avec ou sans nitroxyde de type **24b**, suggérant que le bisnitroxyde se fixe sur le Cu par le motif bipyridine. Ceci est confirmé par la présence d'interaction superhyperfine dans la composante perpendiculaire du signal (9 raies) correspondant à l'interaction de l'électron célibataire du Cu avec quatre atomes d'azote issus de l'unité bipyridine du nitroxyde **23f** et probablement du NMI (2 équivalents). De plus, l'observation de ce couplage démontre une grande structuration du complexe. Ceci est en accord avec les résultats de catalyse puisque la vitesse d'oxydation de l'alcool benzylique par ce catalyseur est très lente, suggérant la formation d'un complexe très encombré sans position labile.

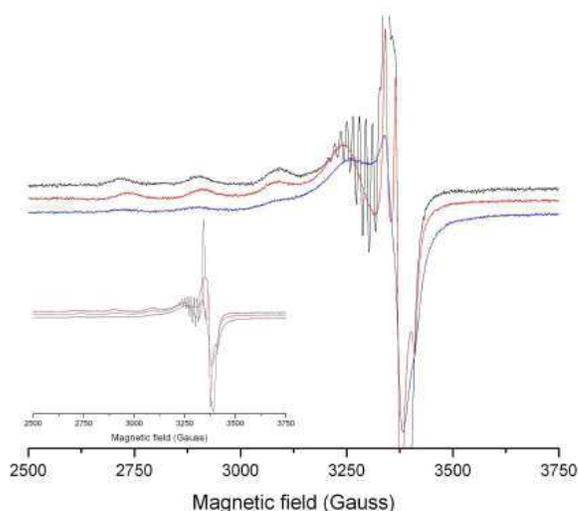


Figure 97 : Spectres RPE enregistrés à 100K sur les mélanges 23f:Cu<sup>II</sup>:NMI (1:1:2) (noir) et 24a:Cu<sup>II</sup>:bipy:NMI (1:1:1:2) (rouge) et 23d1:Cu<sup>II</sup>:NMI (1:1:2) (bleu)

## 4.2 Voltammétrie cyclique

En plus des voltammétries des nitroxydes pour étudier le couple nitroxyde/oxoammonium, nous avons aussi réalisé des voltammétries en présence de cuivre afin de se rapprocher des conditions réactionnelles.

Dans un premier temps, on a voulu voir l'effet de l'ajout de la bipyridine et/ou de la NMI sur la vague d'oxydation Cu<sup>I</sup>/Cu<sup>II</sup>. La Figure 99 et la Figure 98 représentent les résultats obtenus.

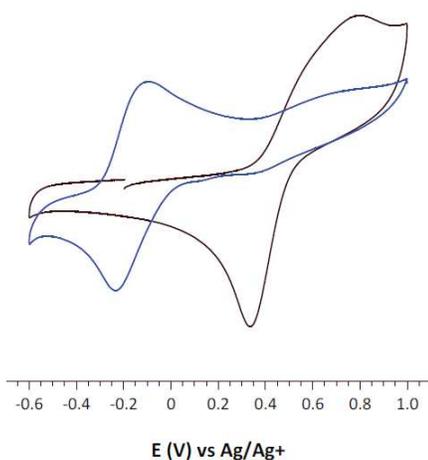


Figure 99 : Effet de l'ajout de bipyridine. CuOTf et CuOTf/bipy (1:1)

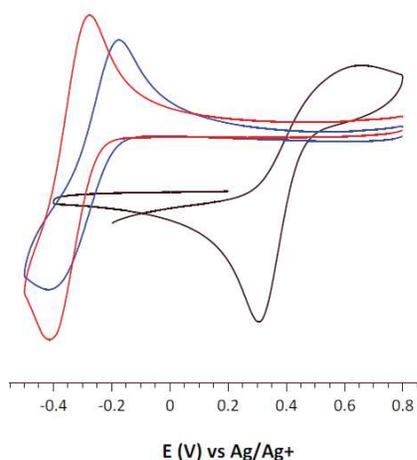
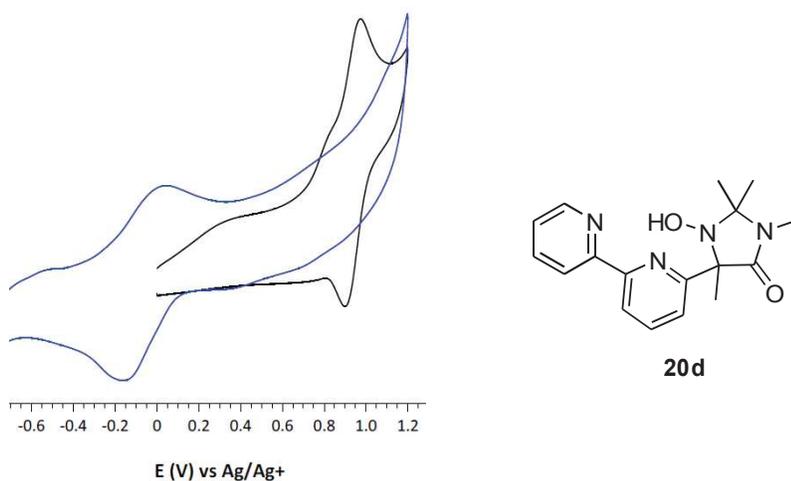


Figure 98 : Effet de l'ajout de NMI. CuOTf, CuOTf/NMI (1:2), CuOTf/NMI/bipy (1:2:1)

Nous observons que l'ajout de bipyridine ou de NMI affecte dans les deux cas de la même manière le comportement du couple Cu<sup>I</sup>/Cu<sup>II</sup> : les voltammogrammes sont décalés vers les plus bas potentiels ; on passe d'un potentiel d'oxydation  $E_{1/2} = +0,534$  V pour CuOTf seul à  $-0,197$  V en présence de bipy et  $-0,264$  V en présence de NMI. Dans le cas où les deux composés sont ajoutés, le potentiel d'oxydation Cu<sup>I</sup>/Cu<sup>II</sup> diminue encore plus ( $E_{1/2} = -0,326$  V ; Figure 98). Ces variations permettent de dire que les deux composés se coordonnent bien au métal, et sont en accord avec les résultats de voltammétrie cyclique de Stahl et coll.<sup>174</sup> et nos résultats RPE.

Par la suite, nous avons choisi un de nos catalyseur pour faire la voltammétrie cyclique en présence de cuivre. Pour cela, on a sélectionné un catalyseur de la série diméthyle, **20d**, qui donnait une vague réversible nitroxyde/oxoammonium et qui grâce au motif bipyridine de sa structure pourrait se coordonner sur le cuivre. Les résultats obtenus en présence et absence de CuOTf sont représentés dans la Figure 100. Il faut noter que les expériences ont été réalisées en absence de NMI.



**Figure 100 : Voltammétrie avec notre catalyseur. 20d, 20d/CuOTf (1:1)**

La voltammétrie cyclique en noir est celle du catalyseur **20d** seul : on observe la vague réversible d'oxydation nitroxyde/oxoammonium. Avec l'ajout d'un équivalent de CuOTf (courbe bleue), on observe deux particularités. D'un côté, on observe que la vague d'oxydation Cu<sup>I</sup>/Cu<sup>II</sup> se trouve à des potentiels ( $E_{1/2} = -0,066$  V) intermédiaires entre la vague de Cu<sup>I</sup>/Cu<sup>II</sup> obtenue précédemment en présence ( $-0,197$  V) ou en absence ( $+0,534$  V) de bipyridine. Cette diminution de potentiel indiquerait une coordination du motif bipyridine sur le cuivre. D'un autre côté, on observe la disparition de la vague du nitroxyde. Ce fait n'a pas été observé quand le nitroxyde

utilisé est le TEMPO : dans des études de voltammétrie réalisées par Stahl sur un mélange contenant TEMPO, CuOTf, bipy et NMI (1:1:1:2), la vague de nitroxyde est encore présente avec presque pas de modification des valeurs de potentiels<sup>176</sup> (Figure 90). Dans notre cas, la présence du complexe chargé bipy-Cu(II) entraîne logiquement une augmentation du potentiel d'oxydation du nitroxyde, donc en dehors de la fenêtre expérimentale explorable dans nos conditions.

## 5 Discussion

Dans cette section du manuscrit nous allons discuter sur le mécanisme réactionnel pour les oxydations aérobies à base de cuivre catalysées par des nitroxydes. Nous allons faire un point des résultats obtenus dans nos travaux qui peuvent apporter de l'information à ce niveau-là et les comparer aux résultats de la bibliographie.

Nous allons commencer par faire un résumé des informations les plus importantes obtenues pendant notre étude.

Les différentes études de voltammétrie cyclique réalisées avec nos catalyseurs indiquent que, dans le temps de mesure de la voltamétrie cyclique : (1) les ions oxoammoniums de la série *iso*-propylméthyle ne sont pas stables ; (2) les ions oxoammoniums de la série diméthyle sont stables.

Les études de RPE réalisées avec nos catalyseurs indiquent que : (1) la bipyridine (ou le motif bipyridine présent dans la structure du nitroxyde) et la NMI sont coordonnées sur l'atome de cuivre (et ce point est confirmé par voltammétrie cyclique). (2) L'alcool benzylique provoque un effet structurant, et entre donc dans la sphère de coordination du cuivre. (3) La fonction nitroxyde n'est pas coordonnée directement sur le cuivre (II).

Dans les réactions d'oxydation réalisées avec nos composés, nous avons observé que : (1) il existe de l'induction asymétrique avec des catalyseurs non-coordinants, comme (*R*)-**24b**, et des catalyseurs coordinants, comme (2*S*,5*S*)-**18d2**. (2) Nous avons des réactions qui fonctionnent bien avec des composés de la série *iso*-propylméthyl ((2*S*,5*R*)-**18d1** et (2*S*,5*S*)-**18d2**) dont l'oxoammonium n'est pas stable (voltammétrie cyclique). (3). Les oxoammonium des composés de la série diméthyle sont stables dans le temps de mesure de la voltammétrie cyclique.

## 5.1 Apport des études électrochimiques

La voltammétrie cyclique nous a permis de déterminer que les ions oxoammoniums des composés à squelette imidazolidin-4-one avec un groupement *iso*-propyle en position  $\alpha$  ne sont pas stables. Dans des essais d'oxydation, où le cycle catalytique passe sans ambiguïté par un intermédiaire oxoammonium (par exemple avec le système TBN/HBr), ces catalyseurs se sont avérés inefficaces. Si le groupement *iso*-propyle est remplacé par un méthyle, ces molécules deviennent efficaces pour l'oxydation sous les mêmes conditions.

Grâce à ces résultats, on peut déduire que si un système catalytique fonctionne avec une molécule de la série *iso*-propylméthyle, c'est parce qu'il ne passe pas par un intermédiaire oxoammonium. Dans ce cas, nous pouvions confirmer les conclusions de Stahl sur ce point :<sup>176</sup> les oxydations co-catalysées par le cuivre et un nitroxyde ne passent pas par des intermédiaires de type oxoammonium. Pour déterminer ce point, Stahl et coll. se sont basés sur une comparaison cinétique sous leurs conditions réactionnelles pour une réaction en présence d'oxoammonium en quantité stœchiométrique et une autre réalisée avec du nitroxyde en quantité catalytique. La deuxième réaction s'est avérée considérablement plus rapide.

Pour finir avec la voltammétrie cyclique, nous avons présenté le premier exemple de voltammétrie cyclique d'un nitroxyde où le motif bipyridine est lié de façon covalente à la structure. Ce qui est intéressant est que la voltammétrie ne présente qu'une seule vague d'oxydation à des potentiels proches de ceux d'un complexe Cu/bipyridine. Probablement, le potentiel du couple nitroxyde/oxoammonium s'est vu perturbé par la présence du cation cuivre dans la structure ce qui a fait augmenter sa valeur et l'a fait sortir de la fenêtre de potentiel permise par le solvant. Cette nouvelle propriété observée mériterait d'être mieux examinée avec des études électrochimiques plus poussées.

## 5.2 Apport des études de RPE

Les résultats de RPE obtenus avec nos catalyseurs sont en accord avec ceux obtenus par Stahl :<sup>176</sup> nous n'avons pas observé la modification du signal RPE qui démontrerait la formation d'une nouvelle liaison entre le nitroxyde et le cuivre. Par rapport à ces résultats et à des arguments cinétiques, Stahl et coll. ont conclu que le complexe nitroxyde-cuivre se forme seulement de façon transitoire dans le cycle catalytique et que ce complexe n'est pas un état de repos du catalyseur.<sup>185</sup>

Nos expériences de RPE indiquent quand même un effet de la fonction nitroxyde sur la sphère de coordination du cuivre. C'est comme si un mélange de cuivre, de bipyridine, de NMI, de substrat alcool et de nitroxyde formait un complexe plutôt bien défini. On peut donc raisonner sur les hypothèses mécanistiques émises par Stahl et coll.<sup>185</sup> et se demander si une coordination du nitroxyde sur le cuivre, même transitoire, est envisageable.

La RPE de nos composés porteurs d'un groupement bipyridine confirme une liaison entre ce motif et le cuivre. Le cuivre se trouvant plus près de la fonction nitroxyde, la formation de la liaison covalente entre cette fonction et le cuivre est plus favorable entropiquement que dans le cas d'un nitroxyde non-coordinant, mais elle n'est pas non plus détectée. L'examen de modèles moléculaires de ce système confirme que la coordination supplémentaire  $\eta^1$  entre l'oxygène du nitroxyde et le cuivre pourrait avoir lieu (Figure 101).

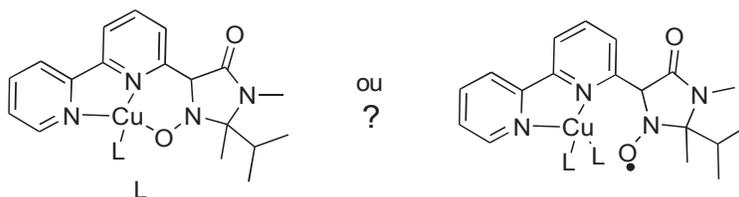


Figure 101 : Complexes possibles entre nitroxyde **18d** et le cuivre

L'existence d'une telle coordination impliquerait cependant une géométrie tétraédrique pour le cuivre. Sans la réalisation de modélisations *ab initio*, il est difficile de prédire si la contrainte stérique est importante. Si elle l'était, des ligands (comme la NMI) pourraient déplacer le nitroxyde pour former un complexe plus stable et avec un changement de géométrie autour du cuivre qui correspondrait mieux à l'état de repos du catalyseur, et à l'état observé dans les expériences de RPE.<sup>185</sup>

Notre étude RPE a démontré aussi que la NMI est bien coordonnée au cuivre : ce ligand est celui qui provoque les variations les plus importantes dans la structure fine des spectres. Stahl attribue un double rôle pour la NMI :<sup>108</sup> elle agit comme base pour activer le pré-catalyseur et comme ligand pour stabiliser le complexe correspondant à l'état de repos du catalyseur. Avec le nitroxyde **18d**, on ne sait pas s'il faut toujours stabiliser le catalyseur dans son état de repos. Tout ceci nous indique que le rôle de la NMI dans notre système catalytique devrait être étudié plus en détail, ainsi que son remplacement éventuel par une base non coordinante.

### 5.3 Comparaison de vitesses de réaction

Dans le cas des oxydations dans les conditions Stahl, on constate qu'il existe une très grande différence de vitesse, à même substitution, entre l'oxydation de l'alcool benzylique par une molécule de la série diméthyle et par une molécule de la série *iso*-propylméthyle (20 fois plus lente). Le groupement *iso*-propyl, introduit à l'origine pour contrôler la formation du deuxième centre asymétrique, a un effet très important sur les vitesses d'oxydation. Cette différence de réactivité s'explique par l'augmentation de l'encombrement stérique avec l'introduction de ce groupement.

Nous avons aussi constaté que l'oxydation de l'alcool benzylique est plus lente avec le catalyseur **20d** qu'avec le catalyseur **20b** (Figure 102). En principe, on pourrait attendre le contraire puisque le cuivre et le nitroxyde sont en proximité permanente dans le cas de **20d**. Avec ce résultat, on peut conclure que probablement la géométrie du complexe **20d** n'est pas idéale pour positionner l'alcoolate de telle façon à faciliter l'oxydation. La meilleure efficacité du composé **20b** viendrait sûrement d'une plus grande facilité du nitroxyde à se positionner correctement dans l'état de transition.

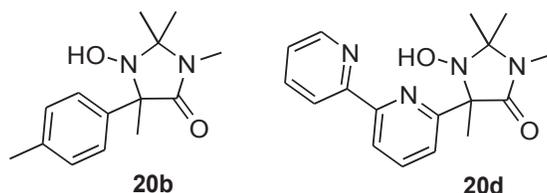
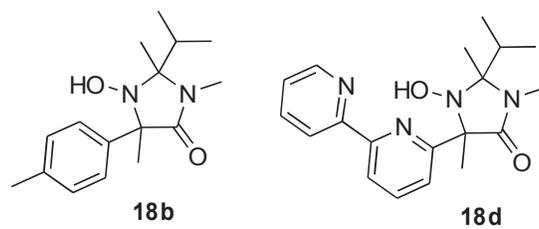


Figure 102 : Nitroxydes de la série diméthyle **20b** et **20d**

Finalement, nous avons constaté que l'oxydation de l'alcool benzylique ou des substrats prochiraux est plus rapide avec le catalyseur (2*S*,5*R*)-**18d1** ou (2*S*,5*S*)-**18d2** qu'avec le catalyseur **18b** (Figure 103). C'est donc l'inverse du cas précédent. A notre avis l'explication est simple : bien que le système catalytique utilisé ne passe pas par un intermédiaire oxoammonium, la formation de ce composé dans le milieu n'est pas totalement exclue et le nitroxyde de **18b** serait lentement dégradé au cours de la réaction. Quand le nitroxyde est engagé dans un complexe cationique de cuivre (complexe Cu-(2*S*,5*R*)-**18d1** ou Cu-(2*S*,5*S*)-**18d2**), celui-ci serait plus protégé de l'oxydation en oxoammonium (cf discussion sur la voltammétrie ci-dessus), et donc la concentration en nitroxyde dans le milieu serait maintenue.



**Figure 103 : Catalyseurs de la série *iso*-propylméthyle 18b et 18d**

Nos résultats avec des nitroxydes à squelette imidazolidin-4-one restent donc en cohérence avec les propositions mécanistiques récentes de Stahl et coll.<sup>185</sup> Les études réalisées nous ont ouvert quelques pistes que nous évoquerons dans la section suivante.

## Conclusion et perspectives

Au cours de ce travail, nous avons conçu et préparé une nouvelle famille de nitroxydes stables à squelette imidazolidin-4-one. Ces composés sont chiraux et une partie d'entre eux peuvent être préparés à partir de la MiPNO énantio pure, ce qui permet de contrôler la stéréochimie absolue. Par la suite, nous avons démontré que ce type de nitroxydes peuvent être utilisés en tant que catalyseurs pour l'oxydation aérobie d'alcools. Sous les conditions testées et en utilisant l'oxygène comme oxydant, les alcools benzyliques primaires peuvent être oxydés en utilisant ces composés. Nous avons observé que la substitution en position  $\alpha$  joue un rôle essentiel sur l'activité du catalyseur en pouvant l'augmenter (par exemple, ajout de motifs bipyridine) ou la diminuer (par exemple, substituant *iso*-propyl).

Pendant notre étude, différents systèmes catalytiques ont été testés. Le système à base de cuivre développé par Stahl et coll. s'est avéré le plus efficace. Nous avons mis en évidence que les systèmes à base de cuivre présentent un mécanisme réactionnel différent. Ce changement de mécanisme fait que les nitroxydes porteurs d'un groupe *iso*-propyl ne soient pas dégradés dans les conditions réactionnelles, et qu'ils puissent être employés comme catalyseurs.

Par la suite, ces catalyseurs ont été employés dans des oxydations énantiosélectives. L'oxydation étant limitée aux alcools benzyliques primaires, le champ d'application de cette catalyse énantiosélective est la monooxydation de diols, conduisant à des molécules chirales par atropoisomérisation. Nous sommes parvenus à des excès énantiomériques de 60 à 70 %.

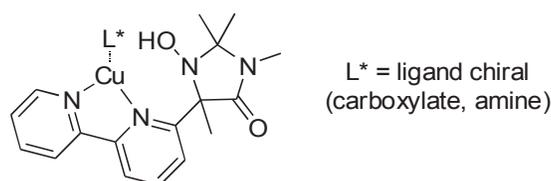
Pour la suite du projet, plusieurs axes de recherche pourraient être envisagés.

Comme on a pu voir au long du manuscrit, la substitution en position  $\alpha$  joue un rôle essentiel qui peut modifier significativement l'activité du catalyseur. Nous avons réfléchi alors à des possibles modifications qui pourraient se faire en utilisant la même stratégie de synthèse développée au laboratoire. La première modification à laquelle on a pensé est basée sur les résultats obtenus par RPE qui ont démontré que la NMI joue un rôle important autour du cuivre. Nous avons donc pensé que le fait de lier un motif NMI sur la structure du nitroxyde pourrait être une autre approche. Dans ce but, nous avons visé le composé (2*S*,5*R*)-**66**. Pour l'instant, seuls des essais préliminaires ont été réalisés et l'hydroxylamine, (2*S*,5*R*)-**66**, a été obtenue avec un



majoritaire est celui qui donne les excès énantiomériques plus faibles. De plus, la présence du groupement *iso*-propyl ralentit les oxydations et déstabilise les espèces (voir le chapitre 5 Discussion).

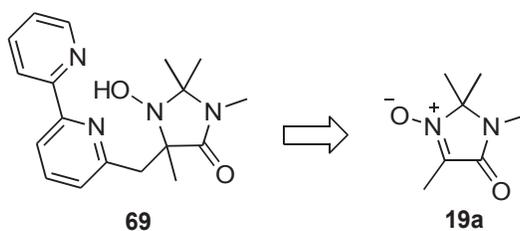
Il serait donc mieux de coupler les nitrones MiniPNO **15** ou CyCNO **16** avec les bipyridines. Le choix entre l'une ou l'autre se ferait en fonction de raisons pratiques (solubilité, purification) en sachant aussi que nous avons déjà obtenus des bons résultats d'oxydation avec les dérivés de la MiniPNO **15**. L'utilisation de ces nitrones impliquerait la préparation des produits racémiques. Il faudra donc prévoir et résoudre une question de séparation d'énantiomères. Comme on a vu dans cette thèse, ça ne sera pas facile avec les stratégies utilisées précédemment. Mais puisque nous parlons maintenant de ligands chiraux, on peut envisager de dédoubler des complexes de Cu par des techniques de dédoublement par cristallisation de complexes avec des ligands chiraux.



**Figure 105: Formation d'un complexe avec l'hydroxylamine en série diméthyl**

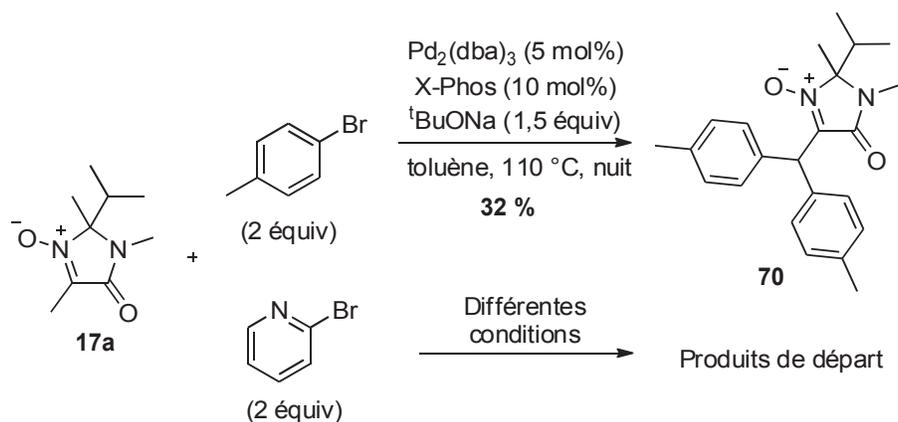
Le deuxième axe de recherche possible pour la suite du projet concerne aussi la modification de la structure des catalyseurs mais cette fois en changeant la stratégie de synthèse. On envisage deux types de modifications qui impliqueraient la mise au point des nouvelles réactions.

Au cours de nos travaux, nous avons observé que la présence d'un motif bipyridine fait augmenter très significativement l'activité des catalyseurs de la série *iso*-propylméthyle à cause de la coordination de cuivre avec ce motif. Cependant, il apparaît aussi que le positionnement spatial du cuivre et du nitroxyde est loin d'être idéal pour permettre l'organisation dans l'espace d'un état de transition. La modification qu'on envisage consisterait à éloigner cette partie aromatique d'un atome de carbone (**69**, Schéma 110) par rapport à la fonction hydroxylamine. Dans la bibliographie, Fagnou et coll.<sup>190</sup> ont réalisé des activations Csp<sup>3</sup>-H en position  $\alpha$  des nitrones, catalysées au palladium, pour introduire différents groupements aromatiques en cette position. Nous avons donc pensé que l'éloignement de la partie aromatique qu'on envisage pourrait être réalisé de cette manière à partir de la nitrone **19a**.



**Schéma 110 : Éloignement de la partie aromatique**

Les premiers essais pour la réalisation d'activations  $\text{Csp}^3\text{-H}$  en  $\alpha$  sur le composé **17a** ont été réalisés avec le 4-bromotoluène et la 2-bromopyridine (Schéma 111).



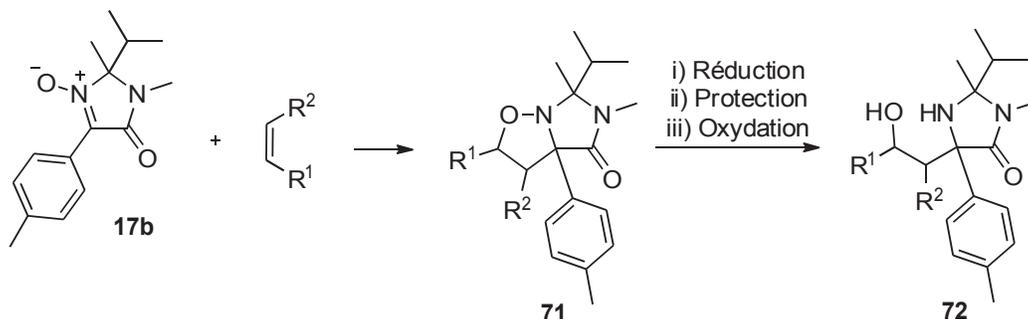
**Schéma 111 : Essais de  $\text{Csp}^3\text{-H}$  activation**

Avec le 4-bromotoluène, l'utilisation des conditions décrites dans la bibliographie (2 équiv de bromure) a permis d'isoler le composé ditolylé **70**. La variation du nombre d'équivalents de bromure (1 à 3 équivalents) n'a pas conduit aux produits de mono- ou de tri-couplage et le produit **70** a été à nouveau le seul à être récupéré. On observe donc qu'avec nos nitrones l'activation  $\text{Csp}^3\text{-H}$  n'est pas pour l'instant sélective. Avec la 2-bromopyridine, toutes les conditions testées (celles décrites dans la bibliographie et plusieurs conditions en présence de cuivre) n'ont pas fonctionné et seuls les produits de départ ont été récupérés.

Dans un deuxième temps, nous avons voulu essayer une méthylation sur le composé **70** pour voir si la suite de cette piste était viable. Comme on peut observer, ce composé présente des protons acides qui pourraient poser des problèmes lors de l'utilisation d'un organomagnésien. Les essais que nous avons réalisés pour le moment n'ont pas fonctionné et seule la nitroène de départ a été récupérée.

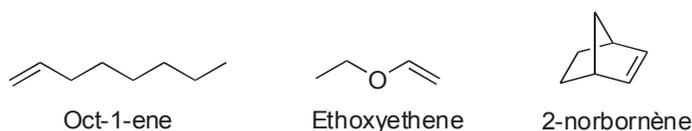
Un point a clairement posé des problèmes tout au long de ce travail : la méthylation par un organomagnésien. Une solution possible est de créer le centre quaternaire par une cycloaddition

1,3-dipolaire [3+2] entre une nitronne et un alcène. Par exemple, la nitronne **17b** (Schéma 112) pourrait après cycloaddition 1,3-dipolaire conduire au composé **71** qui pourrait être converti en le composé **72** et être utilisé dans des réactions d'oxydation.



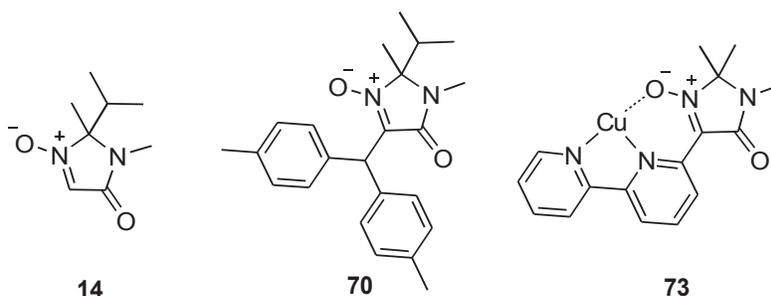
**Schéma 112 : Intérêt de la cycloaddition 1,3-dipolaire [3+2]**

Les essais préliminaires pour faire des cycloadditions 1,3-dipolaires sur l'arylnitronne **17b** ont été effectués en utilisant différents alcènes (oct-1-ène, éthoxyéthène et 2-norbornène, Figure 106) et différentes conditions réactionnelles (irradiation microondes, 170 °C. Solvants : alcène, diméthylacetamide, *N*-méthyl-2-pyrrolidone). Pour l'instant, la réaction n'a pas fonctionné sur des arylnitronnes et seulement le produit de départ et un peu de dégradation de l'alcène dans quelques cas, ont été récupérés.



**Figure 106 : Alcènes testés**

La faisabilité des réactions 1,3-dipolaires sur des nitronnes a déjà été étudiée au laboratoire. Ce type de réactions ont déjà été effectués sur la MiPNO **14** (Figure 107). Dans nos essais préliminaires, les arylnitronnes ne semblent pas réagir de la même façon. Il s'agirait donc de savoir si ces réactions pourraient fonctionner sur des nitronnes de type **70** ou même sur des complexes cuivre-nitronne (**73**).



**Figure 107 : Nitronnes pour la cycloaddition 1,3-dipolaire [3+2]**

Le dernier axe sur lequel il faudra travailler sera sur l'étendue de la réaction. Avec nos nitroxydes et les conditions aérobies utilisées, seule l'oxydation d'alcools benzyliques primaires est efficace. Nous savons que les potentiels d'oxydation de nos catalyseurs sont assez élevés par rapport à d'autres nitroxydes dans la bibliographie. Le problème ne viendrait donc pas de l'incapacité de l'espèce à oxyder des alcools, mais de l'inefficacité de la réoxydation par  $O_2$ .

Nous savons à la suite de cette thèse, que des nitroxydes dérivés d'imidazolidinone (série diméthyl) peuvent conduire à des oxoammoniums stables et à potentiel redox élevé. L'utilisation d'autres oxydants stœchiométriques que  $O_2$  est donc possible et devrait être efficace pour l'oxydation d'une plus grande variété d'alcools. Avec l'expérience de cette thèse, nous commencerions sans doute par une oxydation électrochimique catalysée par ces composés.

# Experimental part

## General procedures

All experiments were carried out under a nitrogen atmosphere in oven-dried glassware equipped with a magnetic stir bar. Standard inert-atmosphere techniques were used in handling all air- and moisture-sensitive reagents. THF and Et<sub>2</sub>O were freshly distilled from sodium benzophenone ketyl, and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and DMF from CaH<sub>2</sub>. Anisole was washed with 10% aqueous NaOH and water, dried over magnesium sulfate, distilled, stored, and handled under N<sub>2</sub> atmosphere. Palladium sources were stored in a desiccator and were weighed out in air. All other reagents and solvents were purchased from commercial sources and used as received.

Product purifications by dry column vacuum chromatography<sup>191</sup> were performed using Macherey Nagel silica gel 60 (0.015-0.04 mm) and gradient elution depending on the product: cyclohexane/ethyl acetate, then ethyl acetate/ethanol.

For optical rotations [ $\alpha$ ], the corresponding concentration is given in g per 100 cm<sup>-3</sup>. Infrared spectra (IR) were recorded using ATR (attenuated total reflection); wavenumbers are reported in reciprocal centimeters (cm<sup>-1</sup>). <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub> (standard for <sup>1</sup>H spectra: tetramethylsilane,  $\delta_{\text{H}}$  = 0.0 ppm; standard for <sup>13</sup>C spectra: CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{C}}$  = 77.16 ppm), or MeOH-*d*<sub>4</sub> (standard for <sup>1</sup>H NMR spectra: CHD<sub>2</sub>OD  $\delta_{\text{H}}$  = 3.31 ppm). Multiplicities are declared as follows: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), hept (heptuplet), m (multiplet); br (broad). Coupling constants (*J*) are given in hertz. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C resonance assignments were performed using conventional 1D and 2D techniques (DEPT, COSY, HMQC and HMBC experiments). Relative stereochemistry was assigned using NOESY experiments.

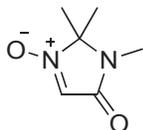
Electrochemical measurements were conducted at 293 K under argon in a standard one-compartment, three-electrode electrochemical cell using a CH-Instrument 660B potentiostat. Investigations were carried out with 2 mM solutions of compounds in acetonitrile/water (95:5, v:v) containing sodium perchlorate (0.2 M) as supporting electrolyte and 2,6-lutidine (8 equiv.) as base. An automatic ohmic drop compensation procedure was systematically implemented prior to recording CV data. CH-Instrument vitreous carbon ( $\varnothing$  = 3 mm) working electrodes were polished with 1  $\mu\text{m}$  diamond paste before each recording. The reference electrode was Ag/AgNO<sub>3</sub> (10 mM in CH<sub>3</sub>CN containing 0.1 M TBAP). The potential of the regular ferrocene/ferrocenium (Fc/Fc<sup>+</sup>) redox couple in acetonitrile was 0.07 V under our experimental conditions. A platinum wire was used as the counter electrode.

## Part 1

### Preparation of starting nitrones

Starting nitrones for the synthesis of our catalysts were prepared using a previously described sequence, starting from a glycine derivative and a ketone. The preparations and characterisations of nitrones MiPNO **14** and CyCNO **16** were described elsewhere (MiPNO,<sup>83</sup> CyCNO<sup>84</sup>).

## 1,2,2-trimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide (MiniPNO, **15**)



In a 250-mL round-bottom flask, glycine ethyl ester hydrochloride (40.7 g, 0.292 mol) was added in one portion to 102 mL of a 40 % aqueous solution of methylamine, and the solution was stirred overnight. Excess methylamine and water were eliminated by repeated co-evaporations with EtOH, to yield a white sticky solid (51 g). Acetone (100 mL) and triethylamine (60 mL) were added, and the flask was fitted with a Soxhlet extractor filled with 110 g of activated 4 Å molecular sieves. After refluxing for 3 h, the reaction mixture was concentrated, then EtOAc (200 mL) and triethylamine (3 mL) were added. The precipitate (triethylamine hydrochloride) was filtered and rinsed with EtOAc. Filtrate concentration yielded 2,2,3-trimethylimidazolidin-4-one as a brown oil (43.8 g). EtOH (100 mL) and a solution of Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O (4.4 g) in water (6 mL) were added. The flask was plunged in a water bath at 15 °C, and a 35 % solution of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in water (75 mL) was added dropwise over 3 h, keeping the reaction temperature below 50 °C. Stirring was continued for 1 h, then small portions of MnO<sub>2</sub> were added to destroy the excess peroxides, until the end of O<sub>2</sub> evolution. EtOH was evaporated, the mixture was dissolved in EtOAc (400 mL), decanted, washed with brine. After drying over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentration, nitrone **15** was recovered as a yellow solid (35.1 g, 85 %). Recrystallization in acetone yielded analytically pure **15** (m.p. 103-104 °C).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.04 (s, 1H, HC=N), 3.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 1.64 (s, 6H, CH<sub>3</sub>C) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.6 (CO), 123.9 (CH=N), 89.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>N), 23.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C) ppm. IR: ν = 3120, 3092, 2990, 1690, 1561 cm<sup>-1</sup>. LRMS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 143 [M+H]<sup>+</sup>, 165.0 [M+Na]<sup>+</sup>. Anal. Calcd for C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 50.68; H, 7.10; N, 19.71. Found: C, 50.25; H, 7.02; N, 19.87.

## Preparation of substituted nitrones

Arylnitrones were prepared by direct C-H arylation of starting nitrones using Method A or B. Methylnitrones were prepared in one step by nucleophilic addition of the starting nitrone followed by oxydation of the corresponding hydroxylamine (Method E).

### Method A. Coupling reaction between nitrone and 4-bromotoluene

A Schlenk flask under an N<sub>2</sub> atmosphere was charged with nitrone **14**, **15** or **16**, 4-bromotoluene (1.1 equiv), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1 mol %; i.e. 2 mol % Pd), triphenylphosphine (2 mol %), pivalic acid (0.2 equiv), and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv). The flask was evacuated and purged with N<sub>2</sub>, and anisole was added to give a 1.0 M solution. The Schlenk flask was plunged into a 150 °C preheated oil bath, and the reaction was monitored by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of small aliquots. After completion of the reaction (< 2 h), the crude solution was purified over silica gel to give the arylnitron.

### Method B. Coupling reaction between nitrone and 2-bromopyridine, 2,6-dibromopyridine, 2-bromobipyridine ou 2,2'-dibromobipyridine.

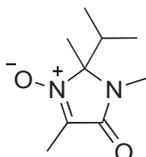
A Schlenk flask under an N<sub>2</sub> atmosphere was charged with nitrone **14**, **15** or **16**, the corresponding bromide or dibromide (1.1 equiv), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1 mol %; i.e. 2 mol % Pd), triphenylphosphine (2 mol %), CuBr·DMS (5 mol %), 1,10-phenanthroline (5 mol %) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv). The flask was evacuated and purged with N<sub>2</sub>, and anisole was added to give a 1.0 M solution. The Schlenk flask was plunged into a 150 °C preheated oil bath, and the reaction was monitored by <sup>1</sup>H NMR

spectroscopy of small aliquots. After completion of the reaction (< 2 h), the crude solution was purified over silica gel to give the arylnitron.

**Method E.** Methylation of the starting nitron and oxidation of hydroxylamine with MnO<sub>2</sub>. MeMgCl (1.5-2.0 equiv, in THF) was rapidly added to a stirred solution of nitron **14** or **15** in anhydrous THF (0.5-1.0 M) at room temperature (water bath) under N<sub>2</sub>. The mixture was stirred for 15 min and quenched by addition of a saturated ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.15-1.1 M) and MnO<sub>2</sub> (1.7-2 equiv) was added. The reaction was stirred for at least 1.5 h, then the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel to give the methylnitron.

### Nitrones from *iso*-propylemethyl series

#### 2-isopropyl-1,2,4-trimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide (**17a**)

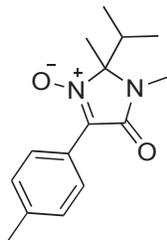


MiPNO **15** (2.55 g, 15 mmol) was methylated with methylmagnesium chloride (2.6 M, 6.35 mL, 16.5 mmol) according to Method E. The crude hydroxylamine was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mL), and MnO<sub>2</sub> (2.73 g, 31.5 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 1.5 h, then the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel to give the desired nitron as a yellow oil (1.52 g, 65 %).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 3.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 2.41-2.28 (m, 1H, CH <sup>*i*</sup>Pr), 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=N), 1.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C<sup>*i*</sup>Pr), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> <sup>*i*</sup>Pr), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> <sup>*i*</sup>Pr) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 163.5 (CO), 134.6 (C=N), 92.0 (C(Me)-<sup>*i*</sup>Pr), 34.4 (CH <sup>*i*</sup>Pr), 26.5 (CH<sub>3</sub>N), 21.3 (CH<sub>3</sub>-C<sup>*i*</sup>Pr), 16.2 (CH<sub>3</sub> <sup>*i*</sup>Pr), 15.6 (CH<sub>3</sub> <sup>*i*</sup>Pr), 7.6 (CH<sub>3</sub>-C=N) ppm. **IR:**  $\nu$  = 3556, 2968, 2875, 1701, 1590, 1252 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI):** *m/z* calcd for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 185.1285; found 185.1290.

**(S)-17a** was prepared according to Method E from (S)-MiPNO (425 mg, 2.5 mmol), MeMgCl (1.20 mL, 2.7 M, 3.25 mmol) and MnO<sub>2</sub> (543 mg, 6.25 mmol). Yellow oil (378 mg, 82 %).  $[\alpha]_D^{20}$  = + 55.8 (c 1.02, 20°C, CHCl<sub>3</sub>).

#### 2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-4-(*p*-tolyl)-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide (**17b**)

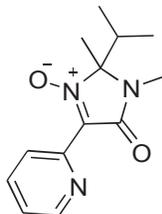


The title compound was prepared according to Method A from MiPNO **14** (850 mg, 5 mmol) and 4-bromotoluene: yellow solid (1.30 g, quantitative).

**M.p.** = 75–76 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.70 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.28 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 3.08 (3H, s, CH<sub>3</sub>N), 2.48–2.35 (1H, m, CH<sup>i</sup>Pr), 2.42 (3H, s, CH<sub>3</sub>-Ar), 1.72 (3H, s, CH<sub>3</sub>-C), 1.02 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr), 0.96 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 163.1 (CO), 141.3 (C<sub>ipso</sub>), 130.6 (C<sub>ipso</sub>), 129.0 (CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (CH<sub>Ar</sub>), 123.2 (CH=N), 90.8 (C<sub>q</sub>), 35.0 (CH<sup>i</sup>Pr), 26.5 (CH<sub>3</sub>N), 21.7 (CH<sub>3</sub>-Ar), 21.5 (CH<sub>3</sub>-C), 16.3 (CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr), 15.6 (CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr). **IR:** ν = 3370, 3079, 2971, 2879, 1690, 1556.

(*S*)-**17b** was prepared according to Method A from (*S*)-MiPNO (*S*)-**14** (234 mg, 1.65 mmol) and 4-bromotoluene (257 mg, 1.5 mmol): yellow solid (386 mg, 90 %). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +96.9 (c 1.1, 20 °C, CHCl<sub>3</sub>).

### 2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-4-(pyridin-2-yl)-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide (**17c**)

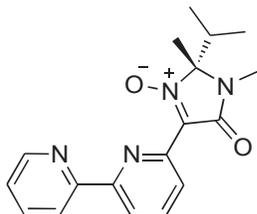


The title compound was prepared according to Method B from MiPNO **14** (1.70 g, 10 mmol): orange oil (2.40 g, 97% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.86 (1H, d, *J* = 4.8, CH<sub>Ar</sub>), 8.43 (1H, d, *J* = 7.9, CH<sub>Ar</sub>), 7.81 (1H, td, *J* = 7.9, 1.8, CH<sub>Ar</sub>), 7.33 (1H, ddd, *J* = 7.6, 4.9, 0.7 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 3.11 (3H, s, CH<sub>3</sub>N), 2.48–2.41 (1H, m, CH<sup>i</sup>Pr), 1.76 (3H, s, CH<sub>3</sub>-C), 1.05 (3H, d, *J* = 7.1, CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr), 1.02 (d, *J* = 6.8, 3H, CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 161.9 (CO), 150.1 (CH<sub>Ar</sub>), 145.4 (C=N), 136.2 (CH<sub>Ar</sub>), 131.0 (C<sub>ipso</sub>), 124.5 (CH<sub>Ar</sub>), 124.4 (CH<sub>Ar</sub>), 92.1 (C<sub>q</sub>), 35.0 (CH<sup>i</sup>Pr), 26.6 (CH<sub>3</sub>-N), 21.6 (CH<sub>3</sub>-C), 16.2 (CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr), 15.5 (CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr). **IR:** ν = 3573, 3060, 2968, 2879, 1698, 1549, 1361, 1283.

(*R*)-**17c** was prepared according to Method B from (*R*)-MiPNO (*R*)-**14** (276 mg, 1.65 mmol) and 2-bromopyridine (237 mg, 1.5 mmol); yellow oil (208 mg, 56 % yield).

### (*R*)-4-([2,2'-bipyridin]-6-yl)-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide (**17d**)

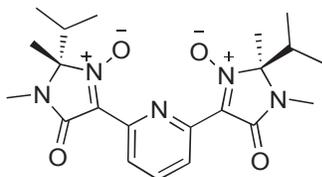


The title compound was prepared according to Method B from (*R*)-MiPNO (*R*)-**14**, 340 mg, 2.0 mmol) and 6-bromo-2,2'-bipyridine (517 mg, 2.2 mmol): yellow oil (456 mg, 70 %).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.69 (1H, dt, *J* = 7.9 and 0.9 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 8.66 (1H, dt, *J* = 4.9 and 0.9 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 8.60 (1H, dd, *J* = 8.0 and 1.0 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 8.48 (1H, dd, *J* = 8.0 and 1.0, CH<sub>Ar</sub>), 7.94 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.84 (1H, td, *J* = 7.5 and 1.6 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.31 (1H, ddd, *J* = 7.5, 5.0 and 1.0 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 3.14 (3H, s, CH<sub>3</sub>N), 2.50–2.43 (1H, m, CH<sup>i</sup>Pr), 1.78 (3H, s, CH<sub>3</sub>-C), 1.07 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr), 1.03 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 162.0 (CO), 156.1 (C<sub>q</sub>), 155.8 (C<sub>q</sub>), 149.0 (CH<sub>Ar</sub>), 144.9 (C<sub>q</sub>), 137.4 (CH<sub>Ar</sub>), 137.2 (CH<sub>Ar</sub>), 131.1 (C=N), 124.1 (CH<sub>Ar</sub>), 124.0 (CH<sub>Ar</sub>), 122.0

(CH<sub>ar</sub>), 121.7 (CH<sub>ar</sub>), 92.0 (C(Me)-<sup>i</sup>Pr), 35.2 (CH <sup>i</sup>Pr), 36.7 (CH<sub>3</sub>N), 21.6 (CH<sub>3</sub>-C), 16.3 (CH<sub>3</sub> <sup>i</sup>Pr), 15.6 (CH<sub>3</sub> <sup>i</sup>Pr) ppm. **IR:**  $\nu$  = 3056, 2969, 2932, 1695, 1548, 1334 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI):** *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>/*z* 325.1659, found 325.1662; calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>/*z* 347.1479, found 347.1479. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = - 77 (c 0.46, 20 °C, CHCl<sub>3</sub>).

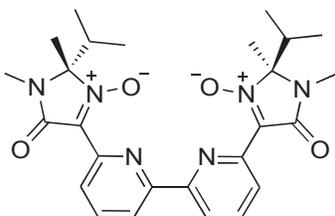
**(2*S*,2'*S*)-4,4'-(pyridine-2,6-diyl)bis(2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-imidazole-3-oxide) (17e)**



The title compound was prepared according to Method B from (*S*)-MiPNO ((*S*)-**14**, 748 mg, 4.4 mmol) and 2,6-dibromopyridine (474 mg, 2.0 mmol): brown solid (517 mg, 62 %).

**m.p.** = 228-229 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.58 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, CH<sub>ar</sub> ortho), 7.91 (1H, t, *J* = 8.2 Hz, CH<sub>ar</sub> meta), 3.10 (6H, s, CH<sub>3</sub>N), 2.48-2.41 (2H, m, CH <sup>i</sup>Pr), 1.73 (6H, s, CH<sub>3</sub>-C-<sup>i</sup>Pr), 1.04 (6H, d, *J* = 7.2, CH<sub>3</sub> <sup>i</sup>Pr), 1.00 (6H, d, *J* = 7.2, CH<sub>3</sub> <sup>i</sup>Pr). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 161.5 (CO), 145.9 (C<sub>ipso</sub>), 136.6 (CH<sub>ar</sub> meta), 130.8 (C=N), 124.8 (CH<sub>ar</sub> ortho), 92.1 (C(Me)-<sup>i</sup>Pr), 35.1 (CH <sup>i</sup>Pr), 26.4 (CH<sub>3</sub>N), 21.5 (CH<sub>3</sub>-C), 16.4 (CH<sub>3</sub> <sup>i</sup>Pr), 15.7 (CH<sub>3</sub> <sup>i</sup>Pr). **IR:**  $\nu$  = 2981, 2959, 1652, 1564, 1356 cm<sup>-1</sup>. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 57.1 (c 0.24, 20°C, CHCl<sub>3</sub>).

**(2*S*,2'*S*)-4,4'-[2,2'-(bipyridine)-6,6'-diyl]bis(2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-imidazole 3-oxide) (17f)**

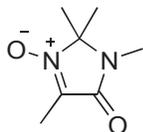


The title compound was prepared according to Method B from (*S*)-MiPNO, ((*S*)-**14**, 238 mg, 1,4 mmol) and 2,2'-dibromobipyridine (219 mg, 0.7 mmol): yellow solid (243 mg, 71 %).

**m.p.** = 246-247 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.76 (2H, dd, *J* = 7.7 and 0.7, CH<sub>ar</sub> ortho), 8.62 (2H, dd, *J* = 7.7 and 0.6, CH<sub>ar</sub> para), 7.96 (2H, t, *J* = 7.7, CH<sub>ar</sub> meta), 3.14 (6H, s, CH<sub>3</sub>N), 2.51-2.44 (2H, m, CH <sup>i</sup>Pr), 1.77 (6H, s, CH<sub>3</sub>-C-<sup>i</sup>Pr), 1.08 (6H, d, *J* = 6.9, CH<sub>3</sub> <sup>i</sup>Pr), 1.03 (6H, d, *J* = 6.9, CH<sub>3</sub> <sup>i</sup>Pr) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 162.0 (CO), 155.7 (C<sub>ipso</sub>), 144.7 (C<sub>ipso</sub>), 137.6 (CH<sub>ar</sub> meta), 131.0 (C=N), 124.2 (CH<sub>ar</sub> ortho), 122.6 (CH<sub>ar</sub> para), 91.9 (C(Me)-<sup>i</sup>Pr), 35.5 (CH <sup>i</sup>Pr), 26.7 (CH<sub>3</sub>N), 21.7 (CH<sub>3</sub>-C), 16.4 (CH<sub>3</sub> <sup>i</sup>Pr), 15.6 (CH<sub>3</sub> <sup>i</sup>Pr) ppm. **IR:**  $\nu$  = 3091, 2970, 2936, 1694, 1539, 1441, 1368, 1235 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI):** *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>/*z* 493.2558, found 493.2559; calcd for C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>/*z* 515.2377, found 515.2376. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 96.2 (CHCl<sub>3</sub>, c 0.96, 20°C).

Nitrones from dimethyl series

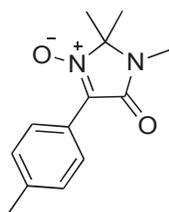
### 1,2,2,4-tetramethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide (19a)



MiniPNO **15** (2 mmol) was methylated with methylmagnesium chloride (1.33 M, 2.3 mL, 3 mmol) according to Method E. The crude hydroxylamine was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) and  $\text{MnO}_2$  (0.435 g, 5 mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight, filtered over celite, and the filtrate was concentrated. The crude material was purified over silica gel to give the desired nitrone as a yellow oil (0.179 g, 57 %) that crystallized upon standing.

**M.p.** = 123-125 °C.  **$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 3.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C=N}$ ), 1.62 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 162.4 (CO), 133.8 (C=N), 87.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 23.9 ( $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 8.0 ( $\text{CH}_3\text{-C=N}$ ) ppm. **IR:**  $\nu$  = 2990, 1693, 1597  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  157.0972; found 157.0975.

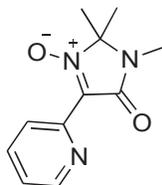
### 1,2,2-trimethyl-5-oxo-4-(*p*-tolyl)-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide (19b)



The title compound was prepared according to Method A from MiniPNO **15** (1.42 g, 10 mmol) and 4-bromotoluene (1.88 g, 11 mmol): yellow solid (2.30 g, 99 %).

**M.p.** = 117-118 °C.  **$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.72 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar ortho}}$ ), 7.27 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar meta}}$ ), 3.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ), 1.69 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 162.1 (CO), 141.5 ( $\text{C}_{\text{ipso-Me}}$ ), 129.9 (C=N), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{ar ortho}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{ar meta}}$ ), 123.6 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 86.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 24.3 ( $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ) ppm. **IR:**  $\nu$  = 3075, 2995, 2932, 2910, 1701, 1550, 1501, 1435, 1355  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  233.1285; found 233.1289.

### 1,2,2-trimethyl-5-oxo-4-(pyridin-2-yl)-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide (19c)

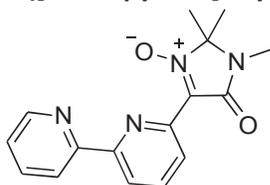


The title compound was prepared according to Method B from MiniPNO **15** (156 mg, 1.1 mmol) and 2-bromopyridine (158 mg, 1.0 mmol): yellow solid (166 mg, 81%).

**M.p.** = 125-126 °C.  **$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.89-8.82 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar-N}}$ ), 8.44 (dt,  $J$  = 7.9 and 0.9 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar ortho}}$ ), 7.82 (td,  $J$  = 7.9 and 1.8 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar meta}}$ ), 7.34 (ddd,  $J$  = 7.9, 4.8 and 1.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar para}}$ ), 3.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 1.72 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 160.9 (CO), 150.2 ( $\text{CH}_{\text{ar ortho}}$ ), 145.7 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 136.4 ( $\text{CH}_{\text{ar para}}$ ), 130.2 (C=N), 124.60 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 124.57 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 88.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 24.3 ( $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ) ppm. **IR:**  $\nu$  = 3110, 3060, 2993, 2933, 2790, 1698, 1574, 1548,

1428, 1385, 1358  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  220.1081; found 220.1085.

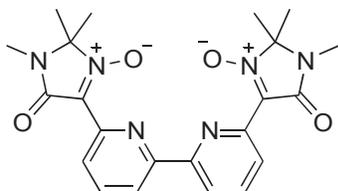
#### 4-([2,2'-bipyridin]-6-yl)-1,2,2-trimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide (19d)



The title compound was prepared according to Method B from 6-bromo-2,2'-bipyridine (240 mg, 1.02 mmol), nitron MiniPNO **15** (159 mg, 1.12 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{TPP})_2$  (14 mg, 0.02 mmol, 2 mol%), 1,10-Phenanthroline (9 mg, 0.05 mmol, 5 mol%),  $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$  (10 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (207 mg, 1.5 mmol) in anisole (2 mL). The mixture was stirred at 150 °C for 3 h. The mixture was diluted in AcOEt (100 mL) and filtered through a pad of Celite. The organic phase was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated to yield a brown oil, that was triturated in ether, to produce a brown solid (147 mg, quantitativ).

**M.p.** = 152-153 °C.  **$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.74 – 8.67 (2H, m, 2  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.64 (1H, dd,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.51 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 1.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.97 (1H, t,  $J$  = 7.9 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.86 (1H, td,  $J$  = 7.7, 1.9 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.33 (1H, ddd,  $J$  = 7.5, 4.7 and 1.3 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 3.17 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 1.77 (6H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 162.7 (CO), 161.0 ( $\text{C}_q$ ), 156.2 ( $\text{C}_q$ ), 155.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 149.1 ( $\text{C}_q$ ), 145.2 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 137.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 137.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 124.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 122.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 121.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 77.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_3\text{-N}$ ), 24.4 ( $\text{CH}_3\text{-C}$ ) ppm. **IR:**  $\nu$  = 3047, 2988, 1713, 1552, 1363, 781, 755  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4,4'-[2,2'-(bipyridine)-6,6'-diyl]bis(1,2,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide) (19f)

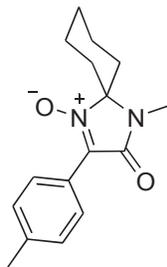


The title compound was prepared according to general procedure B from 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine (630 mg, 2.01 mmol), nitron MiniPNO **15** (320 mg, 2.25 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{TPP})_2$  (78 mg, 0.11 mmol, 5.6 mol%), 1,10-Phenanthroline (18 mg, 0.1 mmol, 5 mol%),  $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$  (25 mg, 0.12 mmol, 6 mol%) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (830 mg, 6 mmol) in anisole (2 mL). The mixture was stirred at 150°C for 2.5 h. On cooling the product crystallized out of the reaction medium. The medium was filtered the solide taken in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) and acidic water (5 mL). The organic layer was decanted, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated. Purification by trituration in ether afforded a brown solid (419 mg, 48 % yield).

**M.p.** > 250 °C.  **$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.74 (2H, d,  $J$  = 7.8 Hz, 2  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.63 (2H, d,  $J$  = 7.8 Hz, 2  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.95 (2H, t,  $J$  = 7.9 Hz, 2  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 3.12 (6H, s,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 1.69 (12H, d,  $J$  = 21.0 Hz,  $\text{CH}_3\text{-C-N}$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 161.0 (CO), 155.7 ( $\text{C}_q$ ), 145.0 ( $\text{C}_q$ ), 137.7 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 130.1 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 124.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 122.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 87.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_3\text{-N}$ ), 24.4 ( $\text{CH}_3\text{-C}$ ). **IR:**  $\nu$  = 3097, 2990, 1704, 1359, 812  $\text{cm}^{-1}$ . **LRMS (APCI):**  $m/z$  437 (100), 438 (21).

## Nitrones from cyclohexyl séries

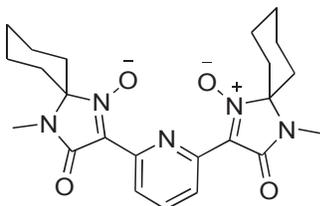
### 4-methyl-3-oxo-2-(*p*-tolyl)-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-ene 1-oxide (21b)



The title compound was prepared according to Method A from CyCNO **16** (1.00 g, 5.5 mmol) and 4-bromotoluene (0.85 g, 5 mmol): beige solid (1.20 g, 88 %).

**M.p.** = 140-141 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.69 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H,  $CH_{ar}$  ortho), 7.27 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H,  $CH_{ar}$  meta), 3.17 (s, 3H,  $CH_3N$ ), 2.39 (s, 3H,  $CH_3$ -Ar), 2.33-2.20 (m, 2H,  $CH$  cy), 2.19-2.07 (m, 2H,  $CH$  cy), 1.94-1.83 (m, 2H,  $CH$  cy), 1.83-1.66 (m, 3H,  $CH$  cy), 1.59-1.46 (m, 1H,  $CH$  cy) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 162.6 (CO), 141.2 ( $C_{ipso}$ -Me), 129.7 (C=N), 129.0 ( $CH_{ar}$  ortho), 127.6 ( $CH_{ar}$  meta), 123.6 ( $C_{ipso}$ ), 86.8 ( $C_{spiro}$ ), 34.0 ( $CH_2$  cy), 26.6 ( $CH_3N$ ), 23.9 ( $CH_2$  cy), 21.84 ( $CH_3$ -Ar), 21.76 ( $CH_2$  cy) ppm. **IR:**  $\nu$  = 3034, 2947, 2925, 2865, 1685, 1559 cm<sup>-1</sup>. **LRMS (DCI):**  $m/z$  = 273.3 [M+H]<sup>+</sup>. Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 70.55; H, 7.42; N, 10.29. Found: C, 70.80; H, 7.58; N, 10.44.

### 2,2'-(pyridine-2,6-diyl)bis(4-méthyl-3-oxo-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-ene-1-oxide) (21e)



The title compound was prepared according to Method B from CyCNO **16** (1.00 g, 5.5 mmol) and 2,6-dibromopyridine (588 mg, 2.5 mmol): brown solid (840 mg, 76 %).

**M.p.** = 112-113 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.60 (2H, d,  $J$  = 8.1 Hz,  $CH_{ar}$  ortho), 7.90 (1H, t,  $J$  = 8.1 Hz,  $CH_{ar}$  meta), 3.18 (6H, s,  $CH_3N$ ), 2.30-2.24 (3 H, m,  $CH_{aliph}$ ), 2.20-2.13 (4 H, m,  $CH_{aliph}$ ), 1.94-1.86 (5 H, m,  $CH_{aliph}$ ), 1.79-1.72 (8H, m,  $CH_{aliph}$ ) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 161.3 (CO), 146.1 ( $C_{ipso}$ ), 136.6 ( $CH_{ar}$  meta), 129.7 (C=N), 124.8 ( $CH_{ar}$  ortho), 88.1 ( $C_{aliph}$ ), 33.8 ( $CH_2$ ), 26.6 ( $CH_3N$ ), 23.7 ( $CH_2$ ), 21.6 ( $CH_2$ ) ppm. **IR:**  $\nu$  = 2933, 2860, 1736, 1550, 1234. **HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>/ $z$  440.2292, found 440.2295.

## Preparation of hydroxylamines

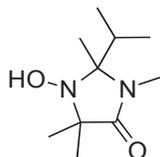
Hydroxylamines were prepared by methylation of aryl nitrones using Method C or D.

**Method C.** Nitronone methylation with MeMgCl (in THF)

MeMgCl (1.5-2.0 equiv, in THF) was rapidly added to a stirred solution of nitronone **3** in anhydrous THF (0.5-1.0 M) at room temperature (water bath) under N<sub>2</sub>. The mixture was stirred for 15 min and quenched by addition of a saturated ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel to give the desired hydroxylamine.

**Method D.** Nitronone methylation with MeMgI (in diethylether)

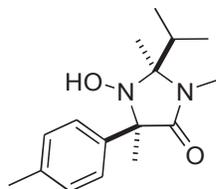
MeMgI (2.0-3.5 equiv, in Et<sub>2</sub>O) was added dropwise to a stirred solution of nitronone **3** in anhydrous Et<sub>2</sub>O (0.1 M) at 0°C under N<sub>2</sub>. Immediate precipitation took place. The mixture was stirred for 30 min at room temperature and quenched by addition of a saturated ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel to give the desired hydroxylamine.

Hydroxylamine from *iso*-propylmethyl series**1-hydroxy-2-isopropyl-2,3,5,5-tetramethyl-imidazolidin-4-one (18a)**

The title compound was prepared according to Method C from **17a** (523 mg, 2.8 mmol) in THF (10 mL) and methylmagnesium chloride (2.6 M, 3.6 mL, 9.3 mmol): beige solid (936 mg, 60 %).

**M.p.** = 97-98 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 4.53 (s, 1H, OH), 2.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 1.89-1.77 (m, 1H, CH <sup>i</sup>Pr), 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C-<sup>i</sup>Pr), 1.30 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.29 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> <sup>i</sup>Pr), 0.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> <sup>i</sup>Pr) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 173.9 (CO), 83.8 (C(Me)-<sup>i</sup>Pr), 64.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 35.5 (CH <sup>i</sup>Pr), 25.6 (CH<sub>3</sub>-C-CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>N), 20.4 (CH<sub>3</sub>-C-CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>-C-<sup>i</sup>Pr), 17.7 (CH<sub>3</sub> <sup>i</sup>Pr), 16.3 (CH<sub>3</sub> <sup>i</sup>Pr) ppm. **IR:** ν = 3354, 2970, 2932, 2879, 1663, 1479, 1400 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI):** *m/z* calcd for C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 201.1598; found 201.1600.

(*S*)-**18a** was prepared according to Method C from nitronone (*S*)-**17a** (299 mg, 1.6 mmol) and MeMgCl (0.84 mL, 2.7M, 2.3 mmol): colorless solid (61 mg, 19%). **M.p.** = 125-126 °C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 46.1 (c 0.56, 20 °C, CHCl<sub>3</sub>).

**(rac)-(2*S*\*,5*R*\*)-1-hydroxy-2-isopropyl-2,3,5-trimethyl-5-(*p*-tolyl)-imidazolidin-4-one (18b)**

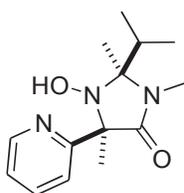
The title compound was prepared according to Method C from **17b** (2.42 g, 9.3 mmol) and methylmagnesium chloride (2.6 M, 7.2 mL, 18.6 mmol): pale yellow solid (2.28 g, 89 % yield).

**M.p.** = 160-161 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH<sub>ar</sub> ortho), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH<sub>ar</sub> meta), 4.36 (s, 1H, OH), 2.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.00-1.83 (m, 1H, CH<sup>i</sup>Pr), 1.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C-Ar), 1.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C-<sup>i</sup>Pr), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.9 (CO), 139.9 (C<sub>ipso</sub>), 136.4 (C<sub>ipso</sub>-Me), 128.5 (CH<sub>ar</sub> meta), 126.2 (CH<sub>ar</sub> ortho), 83.7 (C(Me)-<sup>i</sup>Pr), 68.8 (C(Me)-Ar), 36.9 (CH<sup>i</sup>Pr), 25.4 (CH<sub>3</sub>N), 20.7 (CH<sub>3</sub>-Ar), 19.9 (CH<sub>3</sub>-C-Ar), 17.9 (CH<sub>3</sub>-C-<sup>i</sup>Pr), 17.6 (CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr), 16.7 (CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr) ppm. **IR:** ν = 3319, 2971, 2938, 1666, 1429, 1368 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI):** *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 277.1911; found 277.1914.

(2*S*,5*R*)-**18b** was prepared according to Method D from nitron (S)-**17** (1.93 g, 7.4 mmol) and MeMgI (8.28 mL, 3 M, 3.4 mmol): yellow solid (1.73 g, 83 % yield). **M.p.** = 168-169 °C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -111.7 (c 0.46, CHCl<sub>3</sub>).

(2*S*,5*R*)-**18b** was also prepared according to Method C from nitron (S)-**17b** (305 mg, 1.17 mmol) and MeMgCl (1.09 mL, 2.7M, 2.93 mmol): yellow-colorless solid (126 mg, 39 %).

#### (rac)-(2*S*\*,5*R*\*)-1-hydroxy-2-isopropyl-2,3,5-trimethyl-5-(pyridin-2-yl)-imidazolidin-4-one (**18c**)

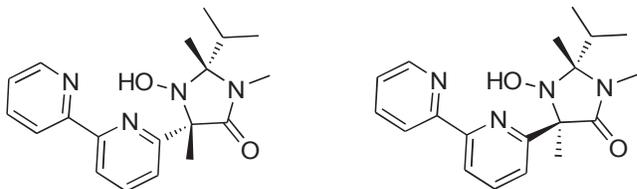


The title compound was prepared according to Method C from **17c** (2.29 g, 9.3 mmol) and methylmagnesium chloride (2.6 M, 5.3 mL, 13.9 mmol): brown solid (1.79 g, 73%).

**M.p.** 158-160 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.54 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub>-N), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub> ortho), 7.66-7.59 (m, 1H, CH<sub>ar</sub> meta), 7.19-7.09 (m, 1H, CH<sub>ar</sub> para), 5.32 (s, 1H, OH), 2.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 1.98-1.84 (m, 1H, CH<sup>i</sup>Pr), 1.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C-Ar), 1.57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C-<sup>i</sup>Pr), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr), 0.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.6 (CO), 162.0 (C<sub>ipso</sub>), 149.0 (CH<sub>ar</sub>-N), 136.4 (CH<sub>ar</sub> meta), 122.2 (CH<sub>ar</sub> ortho), 120.7 (CH<sub>ar</sub> para), 83.9 (C(Me)-<sup>i</sup>Pr), 70.6 (C(Me)-Ar), 36.0 (CH<sup>i</sup>Pr), 25.7 (CH<sub>3</sub>N), 19.7 (CH<sub>3</sub>-C-Ar), 18.1 (CH<sub>3</sub>-C-<sup>i</sup>Pr), 17.7 (CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr), 16.8 (CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr) ppm. **IR:** ν = 3271, 2986, 2936, 2885, 1675, 1470, 1425, 1372 cm<sup>-1</sup>. **LRMS (ESI+):** *m/z* = 564.1 [M+H]<sup>+</sup>. Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.84; H, 8.05; N, 15.96. Found: C, 63.82; H, 8.03; N, 15.81. On storage, a spontaneous recrystallization by sublimation provided white crystals suitable for X-ray analysis. Data for the crystal structure have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Center, referene No. CCDC-987363.

(2*R*,5*S*)-**18c** was prepared according to Method C from nitron (R)-**17c** (198 mg, 0.8 mmol) and methylmagnesium chloride (2.7 M, 0.59 mL, 1.6 mmol). After purification and cristallisation upon standing the desired product is obtained as a colorless solid (78 mg, 37 % yield). **M.p.** =187-188 °C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +29.6 (c 0.50, 20 °C, CHCl<sub>3</sub>).

**(2R,5S) and (2R,5R)-5-([2,2'-bipyridin]-6-yl)-1-hydroxy-2-isopropyl-2,3,5-trimethyl-imidazolidin-4-one (18d1 et 18d2)**

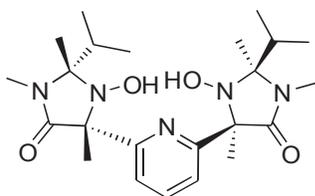


The title compounds were prepared according to Method C from **17d** (436 mg, 1.35 mmol) and methylmagnesium chloride (2.6 M, 1.55 mL, 4.04 mmol). The  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product showed a mixture of two diastereomers (3:1). After purification, the major diastereomer (**2R,5S**) was obtained as an orange solid (216 mg, 47 % yield) and the minor diastereomer (**2R,5R**) was obtained as a yellow solid (77 mg, 17 % yield).

Major diastereomer (**2R,5S**)-**18d1**: **M.p.** = 162-163°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.64 (1H, dt,  $J$  = 7.1 and 1.0,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.38 (1H, dt,  $J$  = 8.0 and 1.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.23 (1H, dd,  $J$  = 7.8 and 0.8 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.77 (1H, td,  $J$  = 7.8 and 1.8 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.73 (1H, t,  $J$  = 7.8 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J$  = 7.9 and 0.9 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.28 (1H, ddd,  $J$  = 7.4, 4.6 and 1.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 5.33 (1H, s, OH), 2.88 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 1.96-1.90 (1H, m,  $\text{CH}^{\text{iPr}}$ ), 1.88 (3H, s,  $\text{CH}_3(\text{Me})\text{-Ar}$ ), 1.60 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{-C}^{\text{iPr}}$ ), 1.09 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ), 0.84 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 172.0 (CO), 161.3 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 156.7 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 155.2 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 149.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 137.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 137.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 123.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 121.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 121.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 119.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 84.3 ( $\text{C}(\text{Me})\text{-}^{\text{iPr}}$ ), 71.3 ( $\text{C}(\text{Me})\text{-Ar}$ ), 36.3 ( $\text{CH}^{\text{iPr}}$ ), 26.1 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 19.3 ( $\text{CH}_3\text{-C}^{\text{iPr}}$ ), 18.5 ( $\text{CH}_3\text{-C-Ar}$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ), 17.2 ( $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ) ppm. IR:  $\nu$  = 3249, 2984, 2969, 2943, 1684, 1427  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2^+ / z$  341.1972, found 341.1974; calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}^+ / z$  363.1792, found 363.1792.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = - 49.3 (c 1.04, 20°C,  $\text{CHCl}_3$ ).

Minor diastereomer (**2R,5R**)-**18d2**: **M.p.** = 196-197 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.70 (1H, dt,  $J$  = 4.6 and 1.0,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.34 (1H, dd,  $J$  = 7.9 and 0.9 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.11 (1H, dt,  $J$  = 8.0 and 0.9 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.87-7.82 (2H, m,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J$  = 7.7 and 0.6 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.34 (1H, ddd,  $J$  = 7.5, 4.8 and 1.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 2.82 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 1.97-1.91 (1H, m,  $\text{CH}^{\text{iPr}}$ ), 1.89 (3H, s,  $\text{CH}_3(\text{Me})\text{-Ar}$ ), 1.44 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{-C}^{\text{iPr}}$ ), 1.14 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ), 0.90 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.8 (CO), 161.9 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 149.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 138.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 137.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 124.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 123.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 120.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 120.5 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 84.4 ( $\text{C}(\text{Me})\text{-}^{\text{iPr}}$ ), 68.3 ( $\text{C}(\text{Me})\text{-Ar}$ ), 35.8 ( $\text{CH}^{\text{iPr}}$ ), 26.1 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 25.6 ( $\text{CH}_3\text{-C-Ar}$ ), 18.5 ( $\text{CH}_3\text{-C}^{\text{iPr}}$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ), 16.7 ( $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ) ppm. HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2^+ / z$  241.1972, found 341.1978; calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}^+ / z$  363.1792, found 363.1792.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = +103.2 (c 1.02, 20°C,  $\text{CHCl}_3$ ).

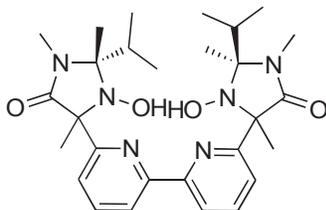
**(2S,2'S,5R,5'R)-5,5'-(pyridine-2,6-diyl)bis(1-hydroxy-2-isopropyl-2,3,5-trimethyl-imidazolidine-4-one) (18e)**



The title compound was prepared according to Method C from **17e** (511 mg, 1.23 mmol) and methylmagnesium chloride (2.6 M, 1.89 mL, 4.92 mmol): pink solid (250 mg, 45 % yield, single diastereoisomer in the crude mixture).

**M.p.** = 191-192 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.59 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>ar meta</sub>), 7.50 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>ar ortho</sub>), 2.83 (6H, s, CH<sub>3</sub>N), 1.90-1.84 (2H, m, CH<sup>i</sup>Pr), 1.77 (6H, s, CH<sub>3</sub>-C-CO), 1.56 (6H, s, CH<sub>3</sub>-C<sup>i</sup>Pr), 1.06 (6H, d, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr), 0.73 (6H, d, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 171.5 (CO), 160.1 (C<sub>ipso</sub>), 136.8 (CH<sub>ar meta</sub>), 117.7 (CH<sub>ar ortho</sub>), 86.6 (C(Me)<sup>i</sup>Pr), 70.5 (C(Me)-Ar), 35.8 (CH<sup>i</sup>Pr), 25.5 (CH<sub>3</sub>N), 19.8 (CH<sub>3</sub>-C-Ar), 17.9 (CH<sub>3</sub>-C<sup>i</sup>Pr), 17.6 (CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr), 16.7 (CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr) ppm. **IR:** ν = 3271, 2971, 2940, 1682, 1446 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI):** *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>/*z* 447,2840, found 447,2841; calcd for C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>/*z* 448,2918, found 448,2918. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = - 27.6 (c 0.14, 20°C, CHCl<sub>3</sub>).

**(2*S*,2'*S*)-5,5'-[2,2'-(bipyridine)-6,6'-diyl]bis(1-hydroxy-2-isopropyl-2,3,5-trimethyl-imidazolidine-4-one) (18f)**

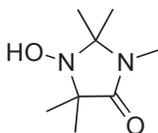


The title compound was prepared according to Method C from **17f** (98 mg, 0.20 mmol) and methylmagnesium chloride (2.8 M, 0.29 mL, 0.8 mmol) although the addition and the reaction were performed at 0°C and the reaction was stirred for 45 min. The <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product showed a mixture of two diastereomers (3:1), together with unknown products (about 30 %) that we think to be nitroxides. All our attempts of purification failed and a yellow oil was obtained (33 mg, 31 %, mixture of diastereomers 3:1, about 30 % of impurities that we think to be nitroxides).

Major diastereomer. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.27 (2H, d, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>ar</sub>), 7,77 (2H, t, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>ar</sub>), 7,67 (2H, d, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>ar</sub>), 5,09 (2H, s, OH), 2,87 (6H, s, CH<sub>3</sub>-N), 1,96-1,89 (2H, m, CH<sup>i</sup>Pr), 1,85 (6H, s, CH<sub>3</sub>-C-Ar), 1,59 (6H, s, CH<sub>3</sub>-C<sup>i</sup>Pr), 1,07 (6H, d, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr), 0,81 (6H, d, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr) ppm.

**Hydroxylamines from dimethyl series**

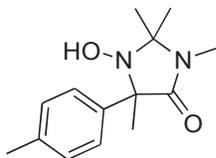
**1-hydroxy-2,2,3,5,5-pentamethyl-imidazolidin-4-one (20a)**



The title compound was prepared according to Method C from **19a** (2.34 g, 15 mmol) and methylmagnesium chloride (3.0 M, 6.0 mL, 18 mmol): yellow-brown solid (1.45 g, 68%).

**M.p.** = 173-174 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 4.86 (br s, 1H, OH), 2.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 1.38 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C-N), 1.31 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C-CO) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 172.9 (CO), 79.7 (N-C-N), 63.4 (C-CO), 24.4 (CH<sub>3</sub>N), 23.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C-N), 22.5 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C-CO) ppm. **IR:** ν = 3178, 2983, 2932, 2856, 1666, 1501, 1438, 1405, 1365 cm<sup>-1</sup>. **LRMS (ESI+):** *m/z* = 173.1 [M+H]<sup>+</sup>, 195.0 [M+Na]<sup>+</sup>. Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 55.80; H, 9.37; N, 16.27. Found: C, 55.73; H, 9.33; N, 16.70.

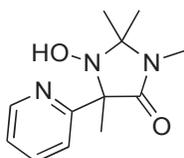
### 1-hydroxy-2,2,3,5-tetramethyl-5-(*p*-tolyl)-imidazolidin-4-one (20b)



The title compound was prepared according to Method D from **19b** (117 mg, 0.5 mmol) and methylmagnesium iodide (1.0 M, 1.00 mL, 1.0 mmol): yellow solid (50 mg, 40 % yield).

**M.p.** = 146-149 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.42 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$  ortho), 7.14 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$  meta), 5.22 (br s, 1H, OH), 2.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ), 1.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C-Ar}$ ), 1.49 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.6 (CO), 139.3 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 137.2 ( $\text{C}_{\text{ipso-Me}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$  meta), 126.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$  ortho), 81.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 69.8 ( $\text{C}(\text{Me})\text{-Ar}$ ), 26.0 ( $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 22.0 ( $\text{CH}_3\text{-C-Ar}$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$ ) ppm. **IR:**  $\nu$  = 3285, 2987, 2936, 2860, 1666, 1434, 1402, 1379, 1362  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  249.1598; found 249.1601.

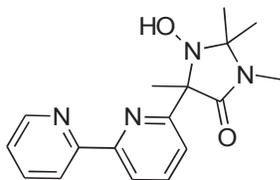
### 1-hydroxy-2,2,3,5-tetramethyl-5-(pyridin-2-yl)-imidazolidin-4-one (20c)



The title compound was prepared according to Method C from **19c** (811 mg, 3.7 mmol) and methylmagnesium chloride (2.5 M, 2.2 mL, 5.6 mmol): orange oil (777 mg, 89 %) that crystallized upon standing.

**M.p.** = 116-117 °C.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.60 (br s, 1H, OH), 8.45 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar-N}}$ ), 7.77-7.58 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.23-7.07 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$  para), 2.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 1.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C-Ar}$ ), 1.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.1 (CO), 162.4 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 147.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 136.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 122.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 121.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 80.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 67.9 ( $\text{C}(\text{Me})\text{-Ar}$ ), 25.0 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 23.7 ( $\text{CH}_3\text{-C-Ar}$ ), 23.2 ( $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$ ) ppm. **IR:**  $\nu$  = 3153, 3003, 2865, 1682, 1594, 1425, 1400, 1366  $\text{cm}^{-1}$ . **LRMS (ESI+):**  $m/z$  = 236.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 258.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 61.24; H, 7.30; N, 17.86. Found: C, 60.76; H, 7.38; N, 17.79.

### 5-([2,2'-bipyridin]-6-yl)-1-hydroxy-2,2,3,5-tetramethylimidazolidin-4-one (20d)

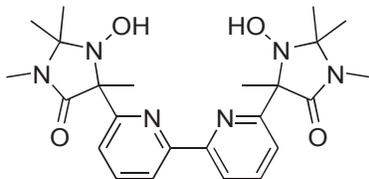


The title compound was prepared according to Method C from **19d** (288 mg, 0.972 mmol) and methylmagnesium chloride (2.7 M, 1.8 mL, 4.8 mmol): 40 min; trituration in ether afforded a light brown solid (151 mg, 48 % yield).

**M.p.** = 163-164 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.70 – 8.66 (2H, m, OH and  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.30 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 0.7 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.21 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.83 (1H, td,  $J$  = 8.0, 0.8 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.80 (1H, t,  $J$  = 8.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.70 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 0.8 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.32 (1H, ddd,  $J$  = 8.0, 4.8, 0.8 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 2.89 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 1.87 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{-C-Ar}$ ), 1.51 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{-C-N}$ ), 1.31 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{-C-N}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 170.2 (CO), 162.0 ( $C_q$ ), 155.3 ( $C_q$ ), 154.2 ( $C_q$ ), 149.4 ( $CH_{ar}$ ), 138.1 ( $CH_{ar}$ ), 137.1 ( $CH_{ar}$ ), 123.9 ( $CH_{ar}$ ), 122.0 ( $CH_{ar}$ ), 120.9 ( $CH_{ar}$ ), 120.0 ( $CH_{ar}$ ), 80.9 ( $C(CH_3)$ -Ar), 67.9 ( $C(CH_3)_2$ ), 25.2 ( $CH_3$ -N), 24.2 ( $CH_3$ -C), 23.1 ( $CH_3$ -C), 22.9 ( $CH_3$ -C-Ar). IR:  $\nu$  = 3135, 2996, 2976, 1699, 1393, 775  $cm^{-1}$ . LRMS (APCI):  $m/z$  313 (100), 314 (19).

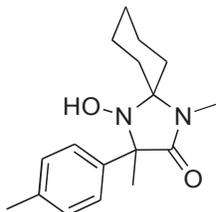
#### 5,5'-([2,2'-bipyridine]-6,6'-diyl)bis(1-hydroxy-2,2,3,5-tetramethylimidazolidin-4-one) (20f)



The title compound was prepared according to Method C from **19f** (310 mg, 0.71 mmol) and methylmagnesium chloride (2.7 M, 1.3 mL, 3.5 mmol), 3h. The  $^1H$  NMR analysis of the crude product showed a complex mixture of monomethylated product and two diastereomers. Moreover, this mixture oxidizes rapidly on handling and the NMR signals are broadened (presence of nitroxides). All attempts of purification failed and a brown low-melting solid was obtained (80 mg, mixture of monomethylated product and two diastereomers).

#### Hydroxylamines from cyclohexyl series

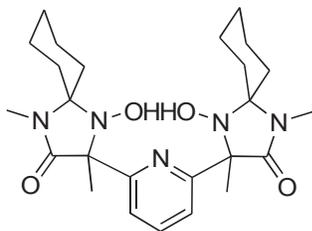
#### 4-hydroxy-1,3-dimethyl-3-(*p*-tolyl)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-one (22b)



The title compound was prepared according to Method D from **21b** (136 mg, 0.5 mmol) and methylmagnesium iodide (1.7 M, 1.03 mL, 1.75 mmol): yellow solid (80 mg, 55% yield).

**M.p.** = 180-182 °C.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.50 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H,  $CH_{ar}$  ortho), 7.08 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H,  $CH_{ar}$  meta), 5.03 (s, 1H, OH), 2.82 (s, 3H,  $CH_3$ N), 2.44-2.24 (m, 1H, CH cy), 2.30 (s, 3H,  $CH_3$ -Ar), 1.84-1.46 (m, 6H, CH cy), 1.62 (s, 3H,  $CH_3$ -C-Ar), 1.41-1.06 (m, 2H, CH cy), 0.98-0.88 (m, 1H, CH cy) ppm.  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 173.6 (CO), 141.9 ( $C_{ipso}$ ), 136.7 ( $C_{ipso}$ -Me), 129.0 ( $CH_{ar}$  ortho), 125.6 ( $CH_{ar}$  meta), 84.5 ( $C_{spiro}$ ), 73.1 ( $C(Me)$ -Ar), 33.5 ( $CH_2$  cy), 31.7 ( $CH_2$  cy), 25.8 ( $CH_3$ N), 25.08 ( $CH_2$  cy), 25.04 ( $CH_3$ -C-Ar), 23.2 ( $CH_2$  cy), 22.7 ( $CH_2$  cy), 21.1 ( $CH_3$ -Ar) ppm. IR:  $\nu$  = 3368, 2977, 2922, 2857, 1672, 1474, 1403, 1360  $cm^{-1}$ . HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $C_{17}H_{25}N_2O_2$  [M+H] $^+$  289.1911; found 289.1910.

### 3,3'-(pyridine-2,6-diyl)bis(4-hydroxy-1,3-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-one) (22e)



The title compound was prepared according to a modification of method D. MeMgI (1.7M, 0.78 mL, 1.33 mmol) was added dropwise to a stirred solution of nitrone **21e** (97 mg, 0.22 mmol) and trimethylsilyl chloride (144 mg, 1.33 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (0.1 M) at 0 °C under N<sub>2</sub>. The mixture was stirred for 30 min at room temperature; the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of ammonium chloride (10 mL). The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product showed a mixture of two diastereomers. All our attempts to separate diastereomers by purification over silica gel failed and a yellow oil was obtained (72 mg, 69%, mixture of two diastereomers 7:3 in the crude material).

Major diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.60 (1H, dd, *J* = 8.8 and 6.5 Hz, CH<sub>ar meta</sub>), 7.54 (2H, dd, *J* = 8.8 and 6.5 Hz, CH<sub>ar ortho</sub>), 2.88 (6H, s, CH<sub>3</sub>N), 2.26-2.19 (2H, m, CH<sub>aliph</sub>), 2.04-1.70 (6H, m, CH<sub>aliph</sub>), 1.68 (6H, s, CH<sub>3</sub>-C), 1.66-1.60 (2H, m, CH<sub>aliph</sub>), 1.44-1.14 (8H, m, CH<sub>aliph</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.86 (CO), 137.7 (CH<sub>ar meta</sub>), 119.3 (CH<sub>ar ortho</sub>), 82.6 (C<sub>aliph</sub>), 71.3 (C(Me)-Ar), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>N), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 23.6 (CH<sub>3</sub>-C), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>) ppm. IR: ν = 3341, 2933, 2858, 1682, 1450. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>/*z* 472.2918, found 472.2916; calcd for C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>/*z* 494.2738, found 494.2731.

## Preparation of nitroxides

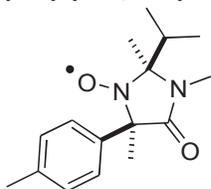
Nitroxides were prepared from the corresponding hydroxylamines using 3 different methods.

**Method 1: Oxidation by *m*-CPBA.** The hydroxylamine (0.5 mmol) and *m*CPBA (0.5 mmol) were dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) and stirred at 20°C for 1 h. MnO<sub>2</sub> (50 mg) was added, stirring was continued for 15 min to destroy the excess peroxides and the solvent was evaporated. The residue was taken up in EtOAc (20 mL) and washed with a saturated aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to yield the nitroxide.

**Method 2: Oxidation by MnO<sub>2</sub>.** To a solution of hydroxylamine (0.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) was added MnO<sub>2</sub> (1 mmol). The suspension was stirred at room temperature for 16 h, diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL), filtered over celite and concentrated under reduced pressure to yield the nitroxide.

**Method 3: Oxidation by air and copper salts.** To a solution of hydroxylamine (0,85 mmol) in acetonitrile (5 mL) was added Cu(OAc)<sub>2</sub> (0,85 mmol). The suspension was stirred in an open flask at room temperature overnight. The solvent was evaporated and the residue was taken up in EtOAc (10 mL). The organic phase was washed several times with aqueous ammonia (5x5 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to yield the nitroxide.

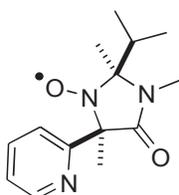
**(rac)-(2S\*,5R\*)-2-isopropyl-2,3,5-trimethyl-5-(p-tolyl)-imidazolidin-4-one-1-oxyl (23b)**



The title compound was obtained according to Method 2 from **18b** (138 mg, 0.5 mmol). A yellow oil (120 mg, 87 % yield) was obtained and used directly in the oxidation reactions.

**IR:**  $\nu = 2977, 2934, 1701, 1511, 1396 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2^{+}/z$  276.1832, found 276.1835. calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}^{+}/z$  298.1652, found 298.1653.

**(rac)-(2S\*,5R\*)-2-isopropyl-2,3,5-trimethyl-5-(pyridin-2-yl)-imidazolidin-4-one-1-oxyl (23c)**

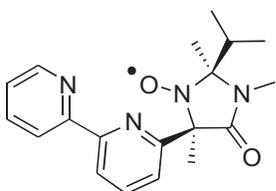


The title compound was prepared according to Method 2 starting from hydroxylamine **18c** (526 mg, 2 mmol). A red oil (522 mg) was obtained and was used directly in the oxidation reactions.

The title compound was also prepared according to Method 3, starting from hydroxylamine **18c** (223 mg, 0.85 mmol) and  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (154 mg, 0.85 mmol). A yellow oil was obtained (224 mg, 100 %) and was used directly for the EPR experiments.

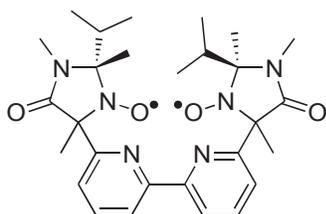
( $\text{MnO}_2$ ) **IR:**  $\nu = 2978, 2936, 1704, 1587, 1471, 1396 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2^{+}/z$  263.1628, found 263.1636.

**(2R,5S)-5-([2,2'-bipyridin]-6-yl)-2-isopropyl-2,3,5-trimethyl-imidazolidin-4-one-1-oxyl (23d)**



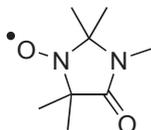
The title compound was obtained according to Method 3 from **18d1** (5.2 mg, 0.015 mmol) and  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (2.8 mg, 0.015 mmol). A yellow oil was obtained (4.9 mg, 96 % yield) and was directly used for the EPR experiments.

**(2S,2'S)-5,5'-[2,2'-(bipyridine)-6,6'-diyl]bis(2-isopropyl-2,3,5-trimethyl-imidazolidine-4-one-1-oxyl) (23f)**



The title compound used for the EPR experiments comes from a concentrated solution for the cyclic voltammetry of hydroxylamine **18f**, [Cu(MeCN)<sub>4</sub>]OTf (1 equiv) and NMI (2 equiv) that was left in contact of oxygen in a closed flask for several days. The solution was conveniently diluted in order to perform the EPR experiments.

### 2,2,3,5,5-pentamethylimidazolidin-4-one-1-oxyl (**24a**)



The title compound was prepared according to Method 1 starting from hydroxylamine **20a** (142 mg, 1 mmol). An orange solid was obtained (97 mg) and was directly used for the cyclic voltammetry and in the oxidation experiments.

**M.p.** = 65-66 °C. **IR:**  $\nu$  = 3423, 2984, 2937, 1683, 1634, 1438, 1404 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 172.1206; found 172.1211.

## Alcohols oxidation

### Conditions of pressure and temperature

**High O<sub>2</sub> pressure oxidations.** These reactions were performed in a High Pressure ChemSCAN II – HEL apparatus equipped with eight 16 mL stainless-steel reactors. Reactions were performed at 4 bar O<sub>2</sub> and stirred magnetically at 1000 rpm.

**Atmospheric O<sub>2</sub> pressure oxidations.** These reactions were performed in a 10 mL flask equipped with a balloon of O<sub>2</sub> and stirred with an orbital shaker (1000 rpm) to provide a large vortex.

### Catalytic systems used

**Catalytic system CuBr<sub>2</sub>/tBuOK/bipy.** The indicated amounts of reagents were added as solids or as solutions in CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (2:1): benzyl alcohol (1 mmol, 1 M), catalyst (5 mol%), CuBr<sub>2</sub> (5 mol%), tBuOK (5 mol%) and 2,2'-bipyridine (5 mol%).

**Catalytic system CuBr<sub>2</sub>/NaNO<sub>2</sub>.** The indicated amounts of reagents were added as solids or as solutions in PhCF<sub>3</sub>: benzyl alcohol (1 mmol, 1 M) or diol **12** (0.2 mmol, 0.2 M), catalyst (5 mol%), CuBr<sub>2</sub> (5 mol%) and NaNO<sub>2</sub> (5 mol%).

**Catalytic system HBr/TBN.** The indicated amounts of reagents were added as solids or as solutions in CH<sub>3</sub>CN: alcohol (0.2-1 mmol, 0.2-1 M), catalyst (5 mol%), HBr (5 mol%), TBN (5 mol%).

**Catalytic system [Cu(MeCN)<sub>4</sub>]OTf/bipy/NMI.** The indicated amounts of reagents were added as solids or as solutions in CH<sub>3</sub>CN: alcohol (0.2-1 mmol, 0.2-1 M), catalyst (5 mol%), bipyridine (5 mol%) and NMI (10 mol%).

## Réaction monitoring

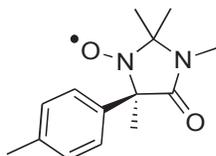
**Oxidation of Benzyl Alcohol.** The reaction was monitored by GC analysis. GC analyses were performed with a Shimadzu C17 apparatus equipped with a flame ionization detector and a BPX5 column (30 m x 0.25 mm, SGE; 100 °C; carrier H<sub>2</sub>; velocity 29 ms<sup>-1</sup>). Retention times: benzaldehyde, 1.52 min; benzyl alcohol, 2.01 min.

**Oxidation of 1-phenylethanol, 1-octanol and 2-octanol.** These reactions were monitored by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

## Part 2

### Preparation of enantiopur catalyst (*R*)-24b

#### (*R*)-2,2,3,5-tetramethyl-5-(*p*-tolyl)-imidazolidin-4-one-1-oxyl ((*R*)-24b)



Four consecutive steps were telescoped in order to synthesize the desired product from hydroxylamine (2*S*,5*R*)-**18b**.

(i) To a solution of (2*S*,5*R*)-**18b** (1.71 g, 6.2 mmol) in glacial AcOH (10 mL), zinc dust (8.10 g, 124 mmol) was added. The suspension was left under sonication at 80 °C for 3 h, filtered over celite and the filtrate was evaporated under reduced pressure to obtain the acetate salt **37** as a yellow oil (1.20 g).

*Characterization data for (2*R*,5*R*)-2-isopropyl-2,3,5-trimethyl-5-(*p*-tolyl)-imidazolidin-4-one acetate (37).* <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  = 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, CH<sub>ar ortho</sub>), 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, CH<sub>ar meta</sub>), 2.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 1.99 (s, 6H, xs AcOH), 1.87 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH<sup>*i*</sup>Pr), 1.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C), 1.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub><sup>*i*</sup>Pr), 0.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub><sup>*i*</sup>Pr) ppm.

(ii) A solution of crude **37** in aqueous HCl (6N, 10 mL) was exposed to microwave irradiation at 120°C for 40 min to afford the amino amide hydrochloride **38** as a colorless oil (1.21 g).

*Characterization data for (R)-2-amino-N-methyl-2-(*p*-tolyl)propanamide hydrochloride (38).* <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  = 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH<sub>ar ortho</sub>), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH<sub>ar meta</sub>), 2.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 1.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C-Ar) ppm.

(iii) In a 100 mL flask fitted with a Soxhlet extractor filled with activated 3 Å molecular sieves (50 g) were introduced the crude **38**, acetone (20 mL), 2,2-dimethoxypropane (20 mL), and triethylamine (0.63 g, 6.2 mmol). The reaction mixture was refluxed for 60 h, then the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was taken up in ethyl acetate (60 mL), washed with concentrated NaOH (10 mL) and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (4x 25 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent removed under

reduced pressure to afford the imidazolidinone **39** (672 mg).

**Characterization data for (R)-2,2,3,5-tetramethyl-5-(p-tolyl)-imidazolidin-4-one (39).**  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.64 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar ortho}}$ ), 7.12 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar meta}}$ ), 2.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ), 2.00 (br s, NH), 1.61 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ), 1.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ), 1.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ) ppm.

(iv) To a solution of crude **39** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) was added portionwise *m*CPBA (1.07 g, 4.3 mmol). The mixture was stirred for 1.5 h at room temperature, then quenched with diluted aqueous NaOH (30 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 50 mL) and the combined organic layers dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to give a red oil. Purification over silica gel gave (*R*)-**24b** as an orange oil that crystallized upon standing (407 mg, 30 % from (2*S*,5*R*)-**18b**).

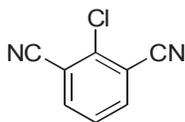
**M.p.** = 70-71 °C.  $[\alpha]_D^{20}$  = +86.3 (c 0.24,  $\text{CHCl}_3$ ). **HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^{++}$  248.1519; found 248.1522. **IR:**  $\nu$  = 2982, 2935, 2860, 1694, 1436, 1393.

A sample of (*rac*)-**24b** was prepared according to Method 1 from **20b** (38 mg, 0.15 mmol). Low-melting beige solid (35 mg).

The enantiomeric purity of (*R*)-**24b** ( $\geq 96\%$  ee) was determined by SFC on a Daicel Chiralpak IA-3 column, 4.6 x 100 mm, eluent  $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$  80:20, 1.7 mL/min, 37 °C, UV detection (220 nm), retention time 2.9 min for (*R*)-**24b** and 3.5 min for (*S*)-**24b**.

## Synthesis of diphényléther diol

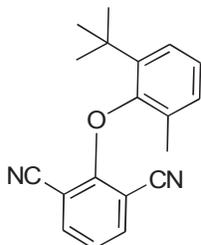
### 2-chloroisophthalonitrile (45)



Following the procedure described by Clayden and coll.,<sup>164</sup> and starting from isophthalonitrile (2.61 g, 20 mmol), LDA (24 mmol, 1.2 equiv) and hexachloroethane (32 mmol, 1.6 equiv), the desired product was obtained, after purification over silica gel, as an orange solid (1.57 g, 48 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.91 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.55 (1H, t,  $J$  = 8.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 137.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 115.6 ( $\text{C}_q$ ), 114.3 ( $\text{C}_q$ ) ppm.

### 2-(2-*tert*-Butyl-6-methylphenoxy)benzene-1,3-dinitrile (47)

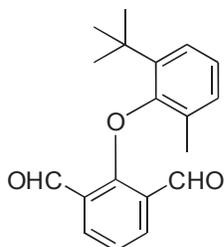


Following the procedure described by Clayden and coll.,<sup>164</sup> and starting from 2-*tert*-butyl-6-methylphenol (1.58 g, 9.6 mmol), potassium hydroxide (538 mg, 9.6 mmol) and 2-

chloroisophthalonitrile **45** (1.57 g, 9.6 mmol), the desired product was obtained, after purification over silica gel, as a yellow oil (1.35 g, 49 %).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.80 (2H, d,  $J$  = 7.90 Hz,  $CH_{ar}$ ), 7.33 (1H, d,  $J$  = 7.9 Hz,  $CH_{ar}$ ), 7.25 (1H, t,  $J$  = 7.9 Hz,  $CH_{ar}$ ), 7.17 (1H, t,  $J$  = 7.9 Hz,  $CH_{ar}$ ), 7.10 (1H, d,  $J$  = 7.9 Hz,  $CH_{ar}$ ), 2.01 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.40 (9H, s, CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 160.5 (C<sub>q</sub>), 150.8 (C<sub>q</sub>), 143.1 (C<sub>q</sub>), 139.4 (CH<sub>ar</sub>), 130.7 (C<sub>q</sub>), 129.6 (CH<sub>ar</sub>), 127.3 (CH<sub>ar</sub>), 125.8 (CH<sub>ar</sub>), 122.1 (CH<sub>ar</sub>), 113.7 (C<sub>q</sub>), 103.1 (C<sub>q</sub>), 35.2 (C<sub>q</sub>), 30.5 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu) ppm.

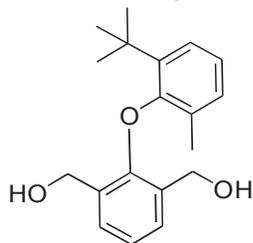
### 2-(2-tert-Butyl-6-methylphenoxy)benzene-1,3-dialdehyde (**52**)



Following the procedure described by Clayden and coll.,<sup>164</sup> and starting from dinitrile **47** (495 mg, 1.71 mmol) and DIBAL (5.2 mL, 1 M, 5.2 mmol, 3 equiv), the desired product was obtained after purification over silica gel, as a yellow oil (204 mg, 40 %).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 9.97 (2H, s, CH-O), 8.08 (2H, d,  $J$  = 7.7 Hz,  $CH_{ar}$ ), 7.35 (1H, d,  $J$  = 7.7 Hz,  $CH_{ar}$ ), 7.23 (1H, t,  $J$  = 7.7 Hz,  $CH_{ar}$ ), 7.14 (1H, t,  $J$  = 7.7 Hz,  $CH_{ar}$ ), 7.06 (1H, d,  $J$  = 7.7 Hz,  $CH_{ar}$ ), 1.93 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.46 (9H, s, CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 187.9 (CH-O), 161.1 (C<sub>q</sub>), 155.8 (C<sub>q</sub>), 140.9 (C<sub>q</sub>), 135.3 (CH<sub>ar</sub>), 131.5 (CH<sub>ar</sub>), 127.7 (C<sub>q</sub>), 127.1 (C<sub>q</sub>), 126.4 (CH<sub>ar</sub>), 126.1 (CH<sub>ar</sub>), 122.6 (CH<sub>ar</sub>), 35.4 (C<sub>q</sub>), 30.4 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu) ppm.

### [2-(2-tert-Butyl-6-methylphenoxy)-3-hydroxymethylphenyl]methanol (**42**)

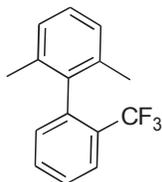


Following the procedure described by Clayden and coll.,<sup>164</sup> and starting from dialdehyde **52** (568 mg, 1.9 mmol) and sodium borohydride (435 mg, 11.5 mmol, 6 equiv), the desired product was obtained, after purification over silica gel, as a yellow oil (435 mg, 76 %).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.40 (2H, d,  $J$  = 7.6 Hz,  $CH_{ar}$ ), 7.27 (1H, dd,  $J$  = 7.6 and 1.6 Hz,  $CH_{ar}$ ), 7.11 (1H, t,  $J$  = 7.6 Hz,  $CH_{ar}$ ), 7.02 (1H, t,  $J$  = 7.6 Hz,  $CH_{ar}$ ), 6.95 (1H, dd,  $J$  = 7.6 and 1.1 Hz,  $CH_{ar}$ ), 4.50 (2H, d,  $J$  = 13.6 Hz, CH-H), 4.42 (2H, d,  $J$  = 13.6 Hz, CH-H), 1.80 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.72 (2H, s, OH), 1.43 (9H, s, CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 154.8 (C<sub>q</sub>), 151.7 (C<sub>q</sub>), 140.2 (C<sub>q</sub>), 130.3 (CH<sub>ar</sub>), 130.0 (2 C<sub>q</sub>), 128.9 (CH<sub>ar</sub>), 127.9 (C<sub>q</sub>), 125.7 (CH<sub>ar</sub>), 124.0 (CH<sub>ar</sub>), 123.0 (CH<sub>ar</sub>), 62.3 (2 CH<sub>2</sub>), 35.4 (C<sub>q</sub>), 30.6 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu) ppm.

## Synthesis of biphenyle diol

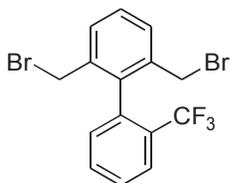
### 2,6-dimethyl-2'-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl (**54**)



A 10 mL Schlenk flask under nitrogen atmosphere was charged with 1-bromo-*m*-xylene (1.85 g, 10.0 mmol), 4,4,6-trimethyl-2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinane **53** (4.08 g, 15 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (22.0 mg, 0.1 mmol), S-Phos (82 mg, 0.2 mmol) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (6.37 g, 30 mmol). The flask was evacuated, purged with nitrogen, and a toluene/water mixture (1:0.18; 12 mL) was added. The Schlenk was then plunged into a 100 °C preheated oil bath and the reaction was stirred for 22 h. Purification over silica gel gave **54** (1.52 g, 61%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.78 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub> 3'), 7.60 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub> 4'), 7.47 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub> 5'), 7.22-7.14 (m, 2H, CH<sub>ar</sub> 4 and 6'), 7.08 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>ar</sub> 3 and 5), 1.94 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 140.2 (C<sub>ar</sub> 1'), 138.8 (C<sub>ar</sub> 1), 136.4 (C<sub>ar</sub> 2), 132.2 (CH<sub>ar</sub> 3'), 131.3 (CH<sub>ar</sub> 5'), 128.8 (q,  $^2J$  = 29.8 Hz, C<sub>ar</sub> 2'), 127.8 and 127.4 (CH<sub>ar</sub> 4 and 6'), 127.0 (CH<sub>ar</sub> 3), 126.5 (q,  $^3J$  = 5.3 Hz, CH<sub>ar</sub> 3'), 124.1 (q,  $^1J$  = 273.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -61.3 ppm. **IR:**  $\nu$  = 3065, 3022, 2926, 1311, 1123, 1108 cm<sup>-1</sup>. **LRMS (ESI+):**  $m/z$  = 232.1 [M+H]<sup>+</sup>, 254.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

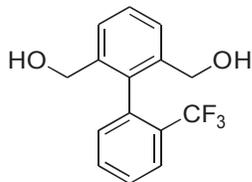
### 2,6-bis(bromomethyl)-2'-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl (**55**)



To a solution of *N*-bromosuccinimide (1.66 g, 9.4 mmol) and **53** (1.17 g, 4.7 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL) was added benzoyl peroxide (15 mg, 0.05 mmol). The reaction mixture was refluxed for 6 h, then the solvent was evaporated under reduced pressure. Diethylether was added, a precipitate of succinimide filtered off and the filtrate evaporated to yield crude **55** (1.95 g) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.78 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub> 3'), 7.70 (t,  $J$  = 7.7 Hz, CH<sub>ar</sub> 4'), 7.60 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub> 5'), 7.54 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub> 6'), 7.51-7.39 (m, 3H, CH<sub>ar</sub> 3, 4 and 5), 4.30 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 2H, CHH-Br), 3.90 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 2H, CHH-Br) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 137.7 (C<sub>ar</sub> 1), 137.1 (C<sub>ar</sub> 2 and 6), 134.9 (q,  $^3J$  = 3.0 Hz, C<sub>ar</sub> 1'), 132.6 (CH<sub>ar</sub>), 132.0 (CH<sub>ar</sub>), 130.5 (CH<sub>ar</sub> 3 and 5), 129.5 (CH<sub>ar</sub>), 128.9 (CH<sub>ar</sub>), 127.5 (q,  $^2J$  = 29.5 Hz, C<sub>ar</sub> 2'), 125.1 (q,  $^3J$  = 5.5 Hz, CH<sub>ar</sub> 3'), 122.7 (q,  $^1J$  = 274.1 Hz, CF<sub>3</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>-Br) ppm. **<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -60.3 ppm. **IR:**  $\nu$  = 3149, 3066, 1311, 1172, 1160 cm<sup>-1</sup>.

### (2'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2,6-diyl)dimethanol (**43**)

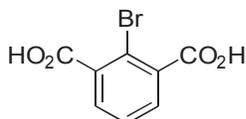


To a solution of crude **55** (1.74 g) and glacial AcOH (0.98 mL, 17.1 mmol) in DMF (10 mL) was added  $K_2CO_3$  (2.41 g, 17.1 mmol). The reaction mixture was stirred at 125 °C for 2.5 h then treated with  $H_2O$  (5 mL). The aqueous phase was extracted with  $Et_2O$  (2x20 mL). The gathered organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl (10 mL), dried over  $Na_2SO_4$  and evaporated under reduced pressure. The crude diacetate was dissolved in EtOH (20 mL) and KOH (1.19 g, 21.3 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 21 h, treated with  $H_2O$  (15 mL) and the aqueous phase extracted with  $CH_2Cl_2$  (2x20 mL). The gathered organic layers were washed with brine (10 mL), dried over  $MgSO_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. Purification over silica gel gave **43** (540 mg, 45 % from **55**) as a yellow solid.

**M.p.** = 84-87 °C.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.79 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H,  $CH_{ar}$  3'), 7.61 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H,  $CH_{ar}$ ), 7.57-7.45 (m, 4H,  $CH_{ar}$ ), 7.25 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H,  $CH_{ar}$  6'), 4.32 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 2H, 2 CHH-OH), 4.23 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 2H, 2 CHH-OH), 1.51 (br s, 2H, OH) ppm.  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 139.3 ( $C_{ar}$  2 and 6), 136.7 ( $C_{ar}$  1'), 135.6 ( $C_{ar}$  1), 132.1 ( $CH_{ar}$  4'), 131.9 ( $CH_{ar}$  6'), 129.0 ( $CH_{ar}$  4), 128.8 (q,  $^2J$  = 29.5 Hz,  $C_{ar}$  2'), 128.3 ( $CH_{ar}$  5'), 126.7 ( $CH_{ar}$  3 and 5), 126.6 (q,  $^3J$  = 5.2 Hz,  $CH_{ar}$  3'), 124.0 (q,  $^1J$  = 273.9 Hz,  $CF_3$ ), 63.0 ( $CH_2$ -OH) ppm.  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = -60.3 ppm. IR:  $\nu$  = 3301, 2929, 2876, 1310, 1122, 1109  $cm^{-1}$ . HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $C_{15}H_{13}F_3O_2Na$  [M+Na] $^+$  305.0760, found 305.0761.

## Synthesis of naphthalenic diol

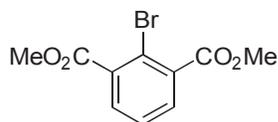
### 2-bromoisophthalic acid (**59**)



The title compound was prepared using a modification of the method described by Zhou and coll.<sup>172</sup> In a 250 mL round-bottom flask fitted with a dropping funnel under magnetical stirring,  $KMnO_4$  (40.5 g) was suspended in water (100 mL) at 70 °C. A solution of 2-bromo-1,3-dimethylbenzene (9.47 g, 51.2 mmol) in *t*-butanol (50 mL) was added dropwise over 20 min. The addition was gently exothermic. The mixture was stirred at 70 °C for 2 h. At 70 °C, MeOH (20 mL) was added dropwise, the violet coloration disappeared over 10 min. The hot slurry was filtered, the solid was rinsed with aqueous KOH (1 M, 100 mL). The colorless aqueous phase was acidified with concentrated HCl and extracted by EtOAc (3x150 mL). The organic phase was dried over  $Na_2SO_4$  and concentrated to yield 2-bromoisophthalic acid as a white solid (10.82 g, 86 % yield).

**M.p.** = 215-216 °C.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.91 (2H, d,  $J$  = 7.7 Hz,  $CH_{Ar}$ ), 7.68 (1H, t,  $J$  = 7.7 Hz,  $CH_{Ar}$ ) ppm.  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 171.4 ( $CO_2H$ ), 139.4 ( $C-CO$ ), 134.1 ( $CH_{Ar}$ ), 129.9 ( $CH_{Ar}$ ), 119.9 ( $C-Br$ ) ppm. IR:  $\nu$  = 3457, 2870, 2630, 1732, 1582, 1292, 1170  $cm^{-1}$ .

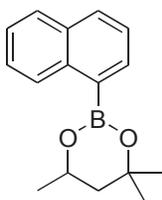
### Dimethyl 2-bromoisophthalate (48)



The title compound was prepared using a modification of the method described by Zhou and coll.<sup>172</sup> SOCl<sub>2</sub> (20.14 g, 169 mmol) was added dropwise over 15 min under an N<sub>2</sub> atmosphere, to a solution of diacid **59** (13.82 g, 56.4 mmol) in dry MeOH (60 mL). The mixture was refluxed for 2.5 h and then diluted with EtOAc (50 mL). The organic phase was extracted with saturated NaHCO<sub>3</sub> (40 mL), washed with brine (30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification by vacuum distillation gave diester **59** as a colourless oil (10.31 g, 67 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.70 (2H, d, *J* = 7.7 Hz, CH<sub>ar</sub>), 7.41 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, CH<sub>ar</sub>), 3.95 (6H, s, CH<sub>3</sub>O) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.9 (CO), 135.4 (C-CO), 132.2 (CH<sub>ar</sub>), 127.1 (CH<sub>ar</sub>), 119.1 (C-Br), 52.7 (CH<sub>3</sub>O) ppm. IR: ν = 3322, 3041, 2963, 2868, 1727, 1454, 1203 cm<sup>-1</sup>.

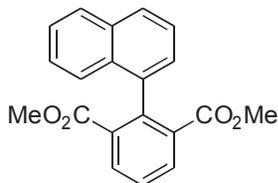
### 4,4,6-trimethyl-2-(naphthalen-1-yl)-1,3,2-dioxaborinane (58)



A solution of 1-bromonaphthalene (6.97 mL, 50 mmol) in dry THF was added over activated magnesium (2.43 g, 100 mmol). The mixture was then brought to reflux and stirred for 3 h. Then, 2-Isopropoxy-4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane (12.10 g, 65 mmol) was added at 0 °C and the mixture was further stirred for 1 h (the temperature rose slowly to 20 °C). The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of ammonium chloride solution (15 mL). The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The <sup>1</sup>H NMR and <sup>11</sup>B NMR analysis of the crude product shows a mixture of compounds **58** and **60**. As they could not be separated, the mixture was directly used in the next step.

Characterisation of the major product **58**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.80 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, CH<sub>ar</sub>), 8.02 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>ar</sub>), 7.86 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, CH<sub>ar</sub>), 7.81 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>ar</sub>), 7.51-7.41 (3H, m, CH<sub>ar</sub>), 4.52-4.43 (1H, m, CH-O), 1.97 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.93 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.47 (6H, s, CH<sub>3</sub>-C and CH<sub>3</sub>-C), 1.43 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, CH<sub>3</sub>-CH) ppm. <sup>11</sup>B NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 27.8 ppm. Impurity **60**: 18,6 ppm.

### dimethyl 2-(naphthalen-1-yl)isophthalate (61)

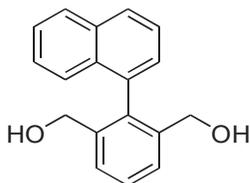


A Schlenk flask was charged with boronate **58** (130 mg, 0.36 mmol), bromide **48** (82 mg, 0.30 mmol), EtOH (0.7 mL) and toluene (0.7 mL). The mixture was degassed (3 freeze thaw cycles) and

then Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (13.7 mg, 10 mol % of Pd), PPh<sub>3</sub> (31 mg, 40 mol %) and a degassed aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.53 mL, 2M, 3.5 equiv) were added. The mixture was exposed to microwaves irradiation (110 °C, 2 h). The solvent was then evaporated and the crude mixture purified over silica gel to obtain the desired product as a yellow oil (86 mg, 75 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.04 (2H, d, *J* = 8.4, CH<sub>ar</sub>), 7.85 (2H, t, *J* = 8.4, CH<sub>ar</sub>), 7.58 (1H, t, *J* = 9.3, CH<sub>ar</sub>), 7.49-7.41 (3H, m, CH<sub>ar</sub>), 7.36 (2H, t, *J* = 6.42, CH<sub>ar</sub>), 7.22 (1H, dd, *J* = 7.0 and 1.0, CH<sub>ar</sub>), 3.30 (6H, s, CH<sub>3</sub>-O) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 168.7 (CO<sub>2</sub>Me), 140.4 (C<sub>q</sub>), 137.2 (C<sub>q</sub>), 133.8 (C<sub>q</sub>), 132.9 (C<sub>q</sub>), 132.4 (CH<sub>ar</sub>), 128.4 (CH<sub>ar</sub>), 128.2 (CH<sub>ar</sub>), 127.7 (CH<sub>ar</sub>), 127.6 (CH<sub>ar</sub>), 125.9 (CH<sub>ar</sub>), 125.7 (CH<sub>ar</sub>), 125.5 (CH<sub>ar</sub>), 124.8 (CH<sub>ar</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>-O) ppm. **IR:** ν = 3054, 3000, 2949, 1716, 1338, 1248 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI):** *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>/*z* 342.8841, found 342.8847.

### (2-(naphthalen-1-yl)-1,3-phenylene)dimethanol (44)



A solution of diester **61** (910 mg, 2.84 mmol) in dry THF (15 mL) was added dropwise to a solution of LiAlH<sub>4</sub> (324 mg, 8.53 mmol) in dry THF (30 mL) at reflux. The mixture was stirred for 4.5 h at reflux, cooled to 0 °C and quenched with 1M HCl (5 mL) and water (15 mL). The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (40 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel to give the desired product as a yellow solid (444 mg, 59 %).

**M.p.** = 118-119 °C. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.91 (2H, dd, *J* = 8.3 and 3.2, CH<sub>ar</sub>), 7.59-7.47 (5H, m, CH<sub>ar</sub>), 7.38-7.26 (3H, m, CH<sub>ar</sub>), 4.24 (2H, d, *J* = 13.0, CH<sub>2</sub>), 4.19 (2H, d, *J* = 13.0, CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 139.8 (C<sub>q</sub>), 137.0 (C<sub>q</sub>), 135.4 (C<sub>q</sub>), 133.7 (C<sub>q</sub>), 132.1 (C<sub>q</sub>), 128.6 (CH<sub>ar</sub>), 128.5 (CH<sub>ar</sub>), 128.3 (CH<sub>ar</sub>), 127.0 (CH<sub>ar</sub>), 126.9 (CH<sub>ar</sub>), 126.7 (CH<sub>ar</sub>), 126.3 (CH<sub>ar</sub>), 125.5 (CH<sub>ar</sub>), 125.1 (CH<sub>ar</sub>), 63.1 (CH<sub>2</sub>) ppm. **IR:** ν = 3322, 3062, 2930, 2868, 1451, 1055 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI):** *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>/*z* 287.1043, found 287.1046.

## Diol oxidation

### Oxidation of biphenyl diol **43**

At the beginning of our study, this oxidation reaction was monitored by <sup>19</sup>F NMR spectroscopy. In this case, the enantiomeric purity was determined by HPLC using a Chiralcel OD-H column (25 mm x 0.46 cm, 10% EtOH/hexane, 0.5 mL/min, UV detection at 289 nm); retention times: major enantiomer, 8.70 min; minor enantiomer, 9.46 min.

Characterization Data for 6-(Hydroxymethyl)-2'-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl-2-carbaldehyde. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 9.57 (1H, s, CHO), 7.95 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.87 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.83 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.70-7.47 (4H, m, CH<sub>Ar</sub>), 7.31 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 4.37 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, CHH-OH), 4.31 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, CHHOH) ppm. **<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = -

59.7 ppm.

Characterization Data for 2'-(Trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl-2,6-dicarbaldehyde. (**17**):  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.65 (2H, s, CHO), 8.26 (2H, d,  $J$  = 7.7 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.94–7.87 (1H, m,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.74 (1H, t,  $J$  = 7.7 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.70–7.63 (2H, m,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.45–7.37 (1H, m, 1 H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -59.1 ppm.

In the second part of our study, the oxidation of biphenyl diol **43** was monitored by chiral HPLC. HPLC analysis were performed with an Agilent Technologies supercritical  $\text{CO}_2$  chiral HPLC using a IB-3 column (4.6 x 250 mm, supercritical  $\text{CO}_2/\text{MeOH}$  (80/20), 1.7 mL/min, 37 °C, UV detection 220 nm); retention times: diol (2.65 min), 1st enantiomer (2.95 min), 2nd enantiomer (3.04 min), dialdehyde (3.21 min).

#### Oxidation of phenylnaphthalene diol **44**

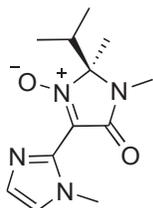
This reaction was monitored by chiral HPLC. HPLC analysis were performed with an Agilent Technologies supercritical  $\text{CO}_2$  chiral HPLC using a IA-3 column (4.6 x 250 mm, supercritical  $\text{CO}_2/\text{MeOH}$  (80/20), 1.7 mL/min, 37 °C, UV detection 220 nm); retention times: diol (3.95 min), 1st enantiomer (4.45 min), 2nd enantiomer (4.83 min), dialdehyde (5.50 min).

#### Oxidation of diphenylether diol **42**

This reaction was monitored by chiral HPLC. HPLC analysis were performed with an Agilent Technologies supercritical  $\text{CO}_2$  chiral HPLC using a ID-3 column (4.6 x 250 mm, supercritical  $\text{CO}_2/\text{MeOH}$  (98/2), 1.8 mL/min, 37 °C, UV detection 220 nm); retention times: diol (4.74 min), 1st enantiomer (14.61 min), 2nd enantiomer (15.50 min), dialdehyde (21.36 min).

## Perspectives

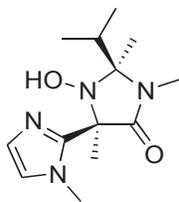
#### (*S*)-2'-isopropyl-1,1',2'-trimethyl-5'-oxo-2',5'-dihydro-1*H*,1'*H*-[2,4'-biimidazole] 3'-oxide ((*S*)-**65**)



The title compound was prepared according to Method B from 2-iodo-1-methyl-1*H*-imidazole (129 mg, 0.62 mmol), nitron (*S*)-MiPNO **14** (127 mg, 0.750 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{TPP})_2$  (10.7 mg, 0.014 mmol, 2 mol%), 1,10-Phenanthroline (6.8 mg, 0.04 mmol, 6 mol%),  $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$  (6.4 mg, 0.025 mmol, 4 mol%) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (128 mg, 0.93 mmol) in anisole (2 mL). The mixture was stirred at 150 °C for 5.5 h. The mixture was diluted in AcOEt (100 mL) and filtered through a pad of Celite. The organic phase was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated to yield a brown oil. Chromatography produced nitron (*S*)-**65** that was not completely pure (100 mg).

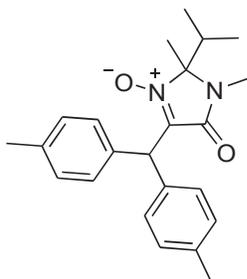
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.07 (1H, s,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.93 (1H, s,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 3.97 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 3.00 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.37 – 2.18 (1H, m,  $\text{CH}^i\text{Pr}$ ), 1.68 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ), 1.08 – 0.93 (6H, m,  $\text{CH}_3^i\text{Pr}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.4 (CO), 138.6 ( $\text{C}_q$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 122.7 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 94.3 ( $\text{C}_q$ ), 35.3 ( $\text{CH}^i\text{Pr}$ ), 35.0 ( $\text{CH}_3$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 16.1 ( $\text{CH}_3$ ), 15.4 ( $\text{CH}_3$ ).

#### (*2S*, *5R*)-1-hydroxy-2-isopropyl-2,3,5-trimethyl-5-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)imidazolidin-4-one

**((2*S*,5*R*)-66)**

The title compound was prepared according to Method C from compound (2*S*,5*R*)-**65** (100 mg, 0.40 mmol) and methylmagnesium chloride (2.7 M, 0.5 mL, 1.35 mmol). The mixture was stirred for 1 h at 20 °C. The crude material was chromatographed (DVFC, cyclohexane/AcOEt) to yield the hydroxylamine as a red oil (75 mg, single diastereomer, 45 % over two steps). Coloration made the measurement of optical rotation impossible.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 6.79 (1H, s, CH<sub>ar</sub>), 6.68 (1H, s, CH<sub>ar</sub>), 3.73 (3H, s, CH<sub>3</sub>N), 2.86 (3H, s, CH<sub>3</sub>N), 1.98 – 1.90 (1H, m, CH<sup>i</sup>Pr), 1.83 (3H, s, CH<sub>3</sub>-C), 1.58 (3H, s, *J* = 11.4 Hz, CH<sub>3</sub>-C), 1.16 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr), 0.95 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 170.2 (CO), 146.4 (C<sub>q</sub>), 123.9 (CH<sub>ar</sub>), 122.3 (CH<sub>ar</sub>), 83.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sup>i</sup>Pr), 66.9 (C(CH<sub>3</sub>)-Ar), 36.2 (CH<sup>i</sup>Pr), 34.4 (CH<sub>3</sub>-N), 25.2 (CH<sub>3</sub>-N), 18.0 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (CH<sub>3</sub>), 17.0 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>15</sup>N NMR (GHMBC, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 127 (N-C=O), 134 (N-OH), 158 (1-imidazolyl), 243 (3-imidazolyl) ppm. **IR:**  $\nu$  = 3118, 2923, 2852, 1697 cm<sup>-1</sup>.

**4-(di-*p*-tolylmethyl)-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-imidazole 3-oxide (70)**

A Schlenk flask under an N<sub>2</sub> atmosphere was charged with **17a** (184 mg, 1 mmol), 4-bromotoluene (342 mg, 2 mmol, 2 equiv), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (46 mg, 10 mol % of Pd), X-Phos (48 mg, 10 mol%) and sodium *tert*-butoxide (192 mg, 2 mmol, 2 equiv). The flask was evacuated and purged with N<sub>2</sub>, and anisole was added (2 mL). The Schlenk flask was plunged into a 110 °C preheated oil bath and the reaction was stirred for 1.3 h. The crude solution was purified over silica gel to give the diarylnitronium as a yellow oil (115 mg, 32 %).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.20 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, CH<sub>ar</sub>), 7.18 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, CH<sub>ar</sub>), 7.08 (4H, d, *J* = 8.0 Hz, CH<sub>ar</sub>), 5.65 (1H, s, CH-C=N), 2.98 (3H, s, CH<sub>3</sub>N), 2.35-2.27 (1H, m, CH<sup>i</sup>Pr), 2.30 (3H, s, CH<sub>3</sub>-Ar), 1.62 (3H, s, CH<sub>3</sub>-C), 0.91 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr), 0.84 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 162.8 (CO), 137.7 (C<sub>q</sub>), 136.7 (C<sub>q</sub>), 136.6 (C<sub>q</sub>), 135.4 (C<sub>q</sub>), 135.2 (C<sub>q</sub>), 129.2 (CH<sub>ar</sub>), 129.1 (CH<sub>ar</sub>), 128.8 (CH<sub>ar</sub>), 128.7 (CH<sub>ar</sub>), 91.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sup>i</sup>Pr), 44.5 (CH-C=N), 34.6 (CH<sup>i</sup>Pr), 26.4 (CH<sub>3</sub>N), 21.7 (CH<sub>3</sub>-C<sup>i</sup>Pr), 21.1 (CH<sub>3</sub>-Ar), 16.3 (CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr), 15.5 (CH<sub>3</sub><sup>i</sup>Pr) ppm. **IR:**  $\nu$  = 2935, 2841, 1701, 1429, 1314 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI):** *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>/*z* 365.2224, found 365.2227; calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>/*z* 387.2043, found 387.2042.

# Références bibliographiques

1. D. Lenoir, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, **45**, 3206.
2. L. Tebben and A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, **50**, 5034.
3. E. Fremy, *Ann. Chim. Phys.* 1845, 408.
4. O. Piloty and B. G. Schwerin, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* 1901, **34**, 2354.
5. H. Wieland and M. Offenbächer, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* 1914, **47**, 2111.
6. O. Lebedev and S. N. Kazarnovskii, *Tr. Khim. Khim. Tekhnol.* 1959, 649.
7. V. A. Golubev and M. B. N. Rozantev, *Bull. Acad. Sci. USSR*, 1965, 1927.
8. R. A. Sheldon and I. W. C. E. Arends, *Adv. Synth. Catal.* 2004, **346**, 1051.
9. T. Vogler and A. Studer, *Synthesis* 2008, 1979.
10. R. Amorati, M. Lucarini, V. Mugnaini, G. F. Pedulli, F. Minisci, F. Recupero, F. Fontana, P. Astolfi and L. Greci, *J. Org. Chem.* 2003, **68**, 1747.
11. L. R. Mahoney, G. D. Mendenhall and K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**, 8610.
12. D. F. Bowman, T. Gillan and K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**, 6555.
13. V. A. Reznikov and L. B. Volodarsky, *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 2239.
14. F. Gerson and W. Huber, *Electron spin resonance spectroscopy of organic radicals*, Wiley-VCH, Weinheim; 2003.
15. M. Carbó López, G. Royal, C. Philouze, P. Y. Chavant and V. Blandin, *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 4884.
16. I. Novak, L. J. Harrison, B. Kovač and L. M. Pratt, *J. Org. Chem.* 2004, **69**, 7628.
17. V. Malatesta and K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**, 6404.
18. J. Laugier, J. M. Latour, A. Caneschi and P. Rey, *Inorg. Chem.* 1991, **30**, 4474.
19. G. C. Forbes, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey and P. J. A. Rodger, *Chem. Commun.* 2001, 1400.
20. M. K. Mahanthappa, K.-W. Huang, A. P. Cole and R. M. Waymouth, *Chem. Commun.* 2002, 502.
21. E. G. Rozantsev and V. D. Sholle, *Synthesis* 1971, 190.
22. P. F. Alewood, S. A. Hussain, T. C. Jenkins, M. J. Perkins, A. H. Sharma, N. P. Y. Siew and P. Ward, *J. Chem. Soc.* 1978, 1066.
23. L. M. Field, P. M. Lahti, F. Palacio and A. Paduan-Filho, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, **125**, 10110.
24. A. R. Forrester and R. Ramasseul, *J. Chem. Soc.* 1975, 1753.
25. V. A. Reznikov and L. B. Volodarsky, *Tetrahedron* 1993, **49**, 10669.
26. D. A. Shultz, K. E. Vostrikova, S. H. Bodnar, H.-J. Koo, M.-H. Whangbo, M. L. Kirk, E. C. Depperman and J. W. Kampf, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, **125**, 1607.
27. T. D. Lee and J. F. Keana, *J. Org. Chem.* 1976, **41**, 3237.
28. P. P. Borbat, A. J. Costa-Filho, K. A. Earle, J. K. Moscicki and J. H. Freed, *Science* 2001, **291**, 266.
29. O. H. Griffith and A. S. Waggoner, *Acc. Chem. Res.* 1969, **2**, 17.
30. F. Demsar, M. Kveder, S. Rugelj, A. Blinc, M. Šentjurc and S. Pelčar, *J. Magn. Reson.* 1991, **95**, 281.
31. P. Kuppusamy, H. Li, G. Ilangovan, A. J. Cardounel, J. L. Zweier, K. Yamada, M. C. Krishna and J. B. Mitchell, *Cancer Res.* 2002, **62**, 307.
32. M. Sarracanie, B. D. Armstrong, J. Stockmann and M. S. Rosen, *Magn. Reson. Med.* 2014, **71**, 735.
33. R. G. Hicks, Ed., *Stable radicals: fundamentals and applied aspects of odd-electron compounds*, Wiley, The Atrium, Chichester, 2010.
34. B. Soule, F. Hyodo, K. Matsumoto, N. Simone, J. Cook, M. Krishna and J. Mitchell, *Free Radic. Biol. Med.* 2007, **42**, 1632.
35. T. Janoschka, M. D. Hager and U. S. Schubert, *Adv. Mater.* 2012, **24**, 6397.
36. H. Nishide, S. Iwasa, Y.-J. Pu, T. Suga, K. Nakahara and M. Satoh, *Electrochimica Acta* 2004, **50**, 827.
37. A. Studer and T. Schulte, *Chem. Rec.* 2005, **5**, 27.

38. J. Dao, D. Benoit and J. Hawker, *J. Polym. Sci. Part A* 1998, **36**, 2161.
39. K. Matyjaszewski, B. E. Woodworth, X. Zhang, S. G. Gaynor and Z. Metzner, *Macromolecules* 1998, **31**, 5955.
40. V. Darmency and P. Renaud, *Top. Curr. Chem.* 2006, **263**, 71.
41. D. L. Boger and J. A. McKie, *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 1271.
42. J. E. Babiarz, G. T. Cunkle, A. D. DeBellis, D. Eveland, S. D. Pastor and S. P. Shum, *J. Org. Chem.* 2002, **67**, 6831.
43. Y.-X. Chen, L.-F. Qian, W. Zhang and B. Han, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, **47**, 9330.
44. T. Vogler and A. Studer, *Org. Lett.* 2008, **10**, 129.
45. S. Kirchberg, R. Fröhlich and A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, **48**, 4235.
46. N. Merbouh, J. M. Bobbitt and C. Brückner, *Org. Prep. Proced. Int.* 2004, **36**, 1.
47. M. Schämamm and H. J. Schäfer, *Synlett* 2004, 1601.
48. P. P. Pradhan, J. M. Bobbitt and W. F. Bailey, *Org. Lett.* 2006, **8**, 5485.
49. J. M. Bobbitt, J. M. Bobbitt and Z. Ma, *Heterocycles* 1992, **33**, 641.
50. M. Shibuya, M. Tomizawa, I. Suzuki and Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, **128**, 8412.
51. B. Ganem, *J. Org. Chem.* 1975, **40**, 1998.
52. J. Einhorn, C. Einhorn, F. Ratajczak and J.-L. Pierre, *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 7452.
53. C. Bolm, A. S. Magnus and J. P. Hildebrand, *Org. Lett.* 2000, **2**, 1173.
54. M. Hayashi, M. Shibuya and Y. Iwabuchi, *J. Org. Chem.* 2012, **77**, 3005.
55. R. A. Miller and R. S. Hoerner, *Org. Lett.* 2003, **5**, 285.
56. M. Lei, R.-J. Hu and Y.-G. Wang, *Tetrahedron* 2006, **62**, 8928.
57. N. Jiang and A. J. Ragauskas, *Tetrahedron Lett.* 2005, **46**, 3323.
58. P. Lucio Anelli, C. Biffi, F. Montanari and S. Quici, *J. Org. Chem.* 1987, **52**, 2559.
59. M. Zhao, J. Li, E. Mano, Z. Song, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski and P. J. Reider, *J. Org. Chem.* 1999, **64**, 2564.
60. L. De Luca, G. Giacomelli and A. Porcheddu, *Org. Lett.* 2001, **3**, 3041.
61. L. De Luca, G. Giacomelli, S. Masala and A. Porcheddu, *J. Org. Chem.* 2003, **68**, 4999.
62. A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi and G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* 1997, **62**, 6974.
63. G. Sosnovsky and M. Konieczny, *Synthesis* 1976, 735.
64. O. L. Lebedev and S. N. Kazarnovskii, *Chem. Abstr.* 1961, **55**, 7792.
65. M. Shibuya, M. Tomizawa, Y. Sasano and Y. Iwabuchi, *J. Org. Chem.* 2009, **74**, 4619.
66. J. E. Steves and S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, **135**, 15742.
67. M. B. Lauber and S. S. Stahl, *ACS Catal.* 2013, **3**, 2612.
68. M. Hayashi, Y. Sasano, S. Nagasawa, M. Shibuya and Y. Iwabuchi, *Chem. Pharm. Bull.* 2011, **59**, 1570.
69. R. M. Dupeyre and A. Rassat, *Tetrahedron* 1978, **34**, 1501.
70. M. Shibuya, Y. Osada, Y. Sasano, M. Tomizawa and Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, **133**, 6497.
71. Y. Iwabuchi, *Chem. Pharm. Bull.* 2013, **61**, 1197.
72. R.-M. Dupeyre and A. Rassa, *J. Am. Chem. Soc.* 1966, **88**, 3180.
73. C. J. Gartshore and D. W. Lupton, *Adv. Synth. Catal.* 2010, **352**, 3321.
74. P. Gamez, I. W. C. E. Arends, J. Reedijk and R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* 2003, 2414.
75. S.-S. Shen, V. Kartika, Y. S. Tan, R. D. Webster and K. Narasaka, *Tetrahedron Lett.* 2012, **53**, 986.
76. L. Li, R. Matsuda, I. Tanaka, H. Sato, P. Kanoo, H. J. Jeon, M. L. Foo, A. Wakamiya, Y. Murata and S. Kitagawa, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, **136**, 7543.
77. S. Hamada, T. Furuta, Y. Wada and T. Kawabata, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, **52**, 8093.
78. S. D. Rychnovsky, T. L. McLernon and H. Rajapakse, *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 1194.
79. Y. K. Chong, F. Ercole, G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang and A. G. Anderson, *Macromolecules* 1999,

- 32**, 6895.
80. P. Nesvadba, L. Bugnon, P. Maire and P. Novák, *Chem. Mater.* 2010, **22**, 783.
  81. T. Toda, S. Morimura, E. Mori, H. Horiuchi and K. Murayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1971, **44**, 3445.
  82. P. Dervan, F. Aldabbagh, P. B. Zetterlund and B. Yamada, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 2003, **41**, 327.
  83. M. Thiverny, E. Demory, B. Baptiste, C. Philouze, P. Y. Chavant and V. Blandin, *Tetrahedron Asymmetry* 2011, **22**, 1266.
  84. K. Ranieri, M. Conradi, P.-Y. Chavant, V. Blandin, C. Barner-Kowollik and T. Junkers, *Aust. J. Chem.* 2012, **65**, 1110.
  85. M. Tomizawa, M. Shibuya and Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* 2009, **11**, 1829.
  86. H. Yamakoshi, M. Shibuya, M. Tomizawa, Y. Osada, N. Kanoh and Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* 2010, **12**, 980.
  87. E. Demory, D. Farran, B. Baptiste, P. Y. Chavant and V. Blandin, *J. Org. Chem.* 2012, **77**, 7901.
  88. P. Merino, I. Delso, T. Tejero, F. Cardona, M. Marradi, E. Faggi, C. Parmeggiani and A. Goti, *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 2929.
  89. T.-H. Chan, Y.-F. Chang, J.-J. Hsu and W.-C. Cheng, *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 5555.
  90. A. Goti, S. Cicchi, V. Mannucci, F. Cardona, F. Guarna, P. Merino and T. Tejero, *Org. Lett.* 2003, **5**, 4235.
  91. P. Merino and T. Tejero, *Tetrahedron* 2001, **57**, 8125.
  92. S. D. Rychnovsky, T. Beauchamp, R. Vaidyanathan and T. Kwan, *J. Org. Chem.* 1998, **63**, 6363.
  93. A. Capiomont, *Acta Crystallogr. B* 1973, **29**, 1720.
  94. S. Manda, I. Nakanishi, K. Ohkubo, H. Yakumaru, K. Matsumoto, T. Ozawa, N. Ikota, S. Fukuzumi and K. Anzai, *Org. Biomol. Chem.* 2007, **5**, 3951.
  95. Y. Kato, Y. Shimizu, L. Yijing, K. Unoura, H. Utsumi and T. Ogata, *Electrochimica Acta* 1995, **40**, 2799.
  96. G. Gryn'ova, J. M. Barakat, J. P. Blinco, S. E. Bottle and M. L. Coote, *Chem. Eur. J.* 2012, **18**, 7582.
  97. J. P. Blinco, J. L. Hodgson, B. J. Morrow, J. R. Walker, G. D. Will, M. L. Coote and S. E. Bottle, *J. Org. Chem.* 2008, **73**, 6763.
  98. M. Shibuya, F. Pichierri, M. Tomizawa, S. Nagasawa, I. Suzuki and Y. Iwabuchi, *Tetrahedron Lett.* 2012, **53**, 2070.
  99. S. D. Rychnovsky, R. Vaidyanathan, T. Beauchamp, R. Lin and P. J. Farmer, *J. Org. Chem.* 1999, **64**, 6745.
  100. V. A. Golubev, V. D. Sholle and M. B. N. Rozantev, *Izv. Ross. Akad. Nauk.* 1972, 1202.
  101. W. Brackman and C. J. Gaasbeek, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1966, **85**, 257.
  102. M. F. Semmelhack, C. R. Schmid, D. A. Cortes and C. S. Chou, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, **106**, 3374.
  103. M. F. Semmelhack, C. R. Schmid and D. A. Cortés, *Tetrahedron Lett.* 1986, **27**, 1119.
  104. E. T. T. Kumpulainen and A. M. P. Koskinen, *Chem. Eur. J.* 2009, **15**, 10901.
  105. J. M. Hoover and S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, **133**, 16901.
  106. R. A. Sheldon and I. W. C. E. Arends, *J. Mol. Catal. Chem.* 2006, **251**, 200.
  107. J. F. Greene, J. M. Hoover, D. S. Mannel, T. W. Root and S. S. Stahl, *Org. Process Res. Dev.* 2013, **17**, 1247.
  108. J. M. Hoover, B. L. Ryland and S. S. Stahl, *ACS Catal.* 2013, **3**, 2599.
  109. C. Zhu, Z. Zhang, W. Ding, J. Xie, Y. Chen, J. Wu, X. Chen and H. Ying, *Green Chem.* 2014, **16**, 1131.
  110. M. Fabbrini, C. Galli, P. Gentili and D. Macchitella, *Tetrahedron Lett.* 2001, **42**, 7551.
  111. N. Wang, R. Liu, J. Chen and X. Liang, *Chem. Commun.* 2005, 5322.
  112. S. Ma, J. Liu, S. Li, B. Chen, J. Cheng, J. Kuang, Y. Liu, B. Wan, Y. Wang, J. Ye, Q. Yu, W. Yuan and S. Yu, *Adv. Synth. Catal.* 2011, **353**, 1005.
  113. J. Liu and S. Ma, *Tetrahedron* 2013, **69**, 10161.

114. L. Wang, J. Li, Y. Lv, G. Zhao and S. Gao, *Appl. Organomet. Chem.* 2012, **26**, 37.
115. L. Wang, J. Li, X. Zhao, Y. Lv, H. Zhang and S. Gao, *Tetrahedron* 2013, **69**, 6041.
116. F. Minisci, F. Recupero, A. Cecchetto, C. Gambarotti, C. Punta, R. Faletti, R. Paganelli and G. F. Pedulli, *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 109.
117. F. Minisci, F. Recupero, M. Rodinò, M. Sala and A. Schneider, *Org. Process Res. Dev.* 2003, **7**, 794.
118. A. Cecchetto, F. Fontana, F. Minisci and F. Recupero, *Tetrahedron Lett.* 2001, **42**, 6651.
119. Y. Jing, J. Jiang, B. Yan, S. Lu, J. Jiao, H. Xue, G. Yang and G. Zheng, *Adv. Synth. Catal.* 2011, **353**, 1146.
120. Y. Guo, J. Zhao, J. Xu, W. Wang, F. Tian, G. Yang and M. Song, *J. Nat. Gas Chem.* 2007, **16**, 210.
121. R. Ben-Daniel, P. Alsters and R. Neumann, *J. Org. Chem.* 2001, **66**, 8650.
122. Z. Du, J. Ma, H. Ma, M. Wang, Y. Huang and J. Xu, *Catal. Commun.* 2010, **11**, 732.
123. A. Dijkman, I. W. Arends and R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* 1999, 1591.
124. A. Dijkman, A. Marino-González, A. Mairata i Payeras, I. W. C. E. Arends and R. A. Sheldon, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, **123**, 6826.
125. R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G.-J. ten Brink and A. Dijkman, *Acc. Chem. Res.* 2002, **35**, 774.
126. R. Liu, X. Liang, C. Dong and X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, **126**, 4112.
127. H.-R. Bjørsvik, L. Liguori, F. Costantino and F. Minisci, *Org. Process Res. Dev.* 2002, **6**, 197.
128. R. Mu, Z. Liu, Z. Yang, Z. Liu, L. Wu and Z.-L. Liu, *Adv. Synth. Catal.* 2005, **347**, 1333.
129. R. Liu, C. Dong, X. Liang, X. Wang and X. Hu, *J. Org. Chem.* 2005, **70**, 729.
130. X. Wang, R. Liu, Y. Jin and X. Liang, *Chem. Eur. J.* 2008, **14**, 2679.
131. X. He, Z. Shen, W. Mo, N. Sun, B. Hu and X. Hu, *Adv. Synth. Catal.* 2009, **351**, 89.
132. G. Yang, W. Wang, W. Zhu, C. An, X. Gao and M. Song, *Synlett* 2010, 437.
133. S. Wertz and A. Studer, *Adv. Synth. Catal.* 2011, **353**, 69.
134. R. Prebil, G. Stavber and S. Stavber, *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 395.
135. S. Maity, T. Naveen, U. Sharma and D. Maiti, *Org. Lett.* 2013, **15**, 3384.
136. P. G. Wang, M. Xian, X. Tang, X. Wu, Z. Wen, T. Cai and A. J. Janczuk, *Chem. Rev.* 2002, **102**, 1091.
137. J. Stamler, D. Singel and J. Loscalzo, *Science* 1992, **258**, 1898.
138. W. F. Bailey, J. M. Bobbitt and K. B. Wiberg, *J. Org. Chem.* 2007, **72**, 4504.
139. Y. Xie, W. Mo, D. Xu, Z. Shen, N. Sun, B. Hu and X. Hu, *J. Org. Chem.* 2007, **72**, 4288.
140. J. M. Keith, J. F. Larrow and E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* 2001, **343**, 5.
141. V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda and K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, **103**, 6237.
142. S. Mannam and G. Sekar, *Tetrahedron Asymmetry* 2009, **20**, 497.
143. S. Kumar Alamsetti, P. Muthupandi and G. Sekar, *Chem. Eur. J.* 2009, **15**, 5424–.
144. S. K. Alamsetti and G. Sekar, *Chem. Commun.* 2011, **46**, 7235.
145. P. Muthupandi and G. Sekar, *Tetrahedron Asymmetry* 2011, **22**, 512.
146. P. Muthupandi, S. K. Alamsetti and G. Sekar, *Chem. Commun.* 2009, 3288.
147. N. Naik and R. Braslau, *Tetrahedron* 1998, **54**, 667.
148. Z. Ma, Q. Huang and J. M. Bobbitt, *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 4837.
149. Y. Kashiwagi, F. Kurashima, C. Kikuchi, J. Anzai, T. Osa and J. M. Bobbitt, *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**, 6469.
150. Y. Kashiwagi, F. Kurashima, S. Chiba, J. Anzai, T. Osa and J. M. Bobbitt, *Chem. Commun.* 2003, 114.
151. M. Kuroboshi, H. Yoshihisa, M. N. Cortona, Y. Kawakami, Z. Gao and H. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 8131.
152. B. Graetz, S. Rychnovsky, W.-H. Leu, P. Farmer and R. Lin, *Tetrahedron Asymmetry* 2005, **16**, 3584.
153. H. Shiigi, H. Mori, T. Tanaka, Y. Demizu and O. Onomura, *Tetrahedron Lett.* 2008, **49**, 5247.
154. G. Maayan, M. D. Ward and K. Kirshenbaum, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009, **106**, 13679.

155. M. Thiverny, D. Farran, C. Philouze, V. Blandin and P. Y. Chavant, *Tetrahedron Asymmetry* 2011, **22**, 1274.
156. S. C. Watson and J. F. Eastham, *J. Organomet. Chem.* 1967, **9**, 165.
157. M. Thiverny, C. Philouze, P. Y. Chavant and V. Blandin, *Org. Biomol. Chem.* 2010, **8**, 864.
158. K. C. Nicolaou, C. N. Boddy, S. Bräse and N. Winssinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, **38**, 2096.
159. E. Dagne and W. Steglich, *Phytochemistry* 1984, **23**, 1729.
160. Y. Fukuyama and Y. Asakawa, *J. Chem. Soc.* 1991, 2737.
161. A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 1980, **102**, 7932.
162. H. Sasaki, R. Irie, T. Hamada, K. Suzuki and T. Katsuki, *Tetrahedron* 1994, **50**, 11827.
163. B. Yuan, A. Page, C. P. Worrall, F. Escalettes, S. C. Willies, J. J. W. McDouall, N. J. Turner and J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, **49**, 7010.
164. M. S. Betson, J. Clayden, C. P. Worrall and S. Peace, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, **45**, 5803.
165. S. Staniland, B. Yuan, N. Giménez-Agulló, T. Marcelli, S. C. Willies, D. M. Grainger, N. J. Turner and J. Clayden, *Chem. Eur. J.* 2014, **20**, 13084.
166. T. Schareina, A. Zapf, A. Cotté, N. Müller and M. Beller, *Org. Process Res. Dev.* 2008, **12**, 537.
167. C. H. Burgos, T. E. Barder, X. Huang and S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, **45**, 4321.
168. E. Demory, V. Blandin, J. Einhorn and P. Y. Chavant, *Org. Process Res. Dev.* 2011, **15**, 710.
169. T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli and S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, **127**, 4685.
170. A. Siva and E. Murugan, *J. Mol. Catal. Chem.* 2005, **241**, 101.
171. Y. Nishii, K. Wakasugi, K. Koga and Y. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, **126**, 5358.
172. L. Ye, D. Ding, Y. Feng, D. Xie, P. Wu, H. Guo, Q. Meng and H. Zhou, *Tetrahedron* 2009, **65**, 8738.
173. R. C. Mehrotra and G. Srivastava, *J. Chem. Soc.* 1962, 1032.
174. A. H. Parham, C. Pflumm, H. Heil, A. Buesing, Novel materials for organic electroluminescence devices. WO2010049050 (A1), 6 may 2010.
175. Praveen Ganesh, *Ph. D. Dissertation*, Université de Grenoble, France, 2008.
176. J. M. Hoover, B. L. Ryland and S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, **135**, 2357.
177. L. Lin, J. Liuyan and W. Yunyang, *Catal. Commun.* 2008, **9**, 1379.
178. M. M. Hossain and S.-G. Shyu, *Adv. Synth. Catal.* 2010, **352**, 3061.
179. Z. Hu and F. M. Kerton, *Appl. Catal. Gen.* 2012, **413**, 332.
180. S. Velusamy, A. Srinivasan and T. Punniyamurthy, *Tetrahedron Lett.* 2006, **47**, 923.
181. E. García-Urdiales, I. Alfonso and V. Gotor, *Chem. Rev.* 2005, **105**, 313.
182. A. Dijkman, I. W. C. E. Arends and R. A. Sheldon, *Org. Biomol. Chem.* 2003, **1**, 3232.
183. M. H. Dickman and R. J. Doedens, *Inorg. Chem.* 1981, **20**, 2677.
184. A. Caneschi, A. Grand, J. Laugier, P. Rey and R. Subra, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, **110**, 2307.
185. B. L. Ryland, S. D. McCann, T. C. Brunold and S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, **136**, 12166.
186. C. Michel, P. Belanzoni, P. Gamez, J. Reedijk and E. J. Baerends, *Inorg. Chem.* 2009, **48**, 11909.
187. P. Belanzoni, C. Michel and E. J. Baerends, *Inorg. Chem.* 2011, **50**, 11896.
188. P. Gamez, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon and J. Reedijk, *Adv. Synth. Catal.* 2004, **346**, 805.
189. D. Köning, W. Hiller and M. Christmann, *Org. Lett.* 2012, **14**, 5258.
190. L.-C. Campeau, D. J. Schipper and K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, **130**, 3266.
191. D. S. Pedersen and C. Rosenbohm, *Synthesis* 2001, 2431.



# Annexes



# Imidazolidinone Nitroxides as Catalysts in the Aerobic Oxidation of Alcohols, en Route to Atroposelective Oxidative Desymmetrization

Marta Carbó López,<sup>[a,b]</sup> Guy Royal,<sup>[a,b]</sup> Christian Philouze,<sup>[a,b]</sup> Pierre Y. Chavant,<sup>[a,b]</sup> and Véronique Blandin\*<sup>[a,b]</sup>

**Keywords:** Aerobic oxidation / Nitroxyl radicals / Alcohols / Asymmetric catalysis / Atropisomerism

New chiral nitroxides based on the imidazolidin-4-one skeleton, and the corresponding hydroxylamines, have been prepared from cyclic nitrones by a straightforward reaction sequence. They were evaluated as catalysts in the aerobic oxidation of benzyl alcohol using different co-catalysts. Both the imidazolidinone nitroxides and hydroxylamines were proven to catalyze the reaction, with the ring substituent having an effect depending on the co-catalytic system. In some cases,

rapid oxidation to benzaldehyde was accomplished at room temperature under an atmospheric O<sub>2</sub> pressure. Moreover, atroposelective desymmetrization was achieved during the aerobic oxidation of a diol catalyzed by an enantiopure imidazolidinone nitroxide. Finally, the electrochemical behavior of the new hydroxylamines and nitroxides was investigated by cyclic voltammetry, which gave insights into the observed catalytic properties.

## Introduction

The nitroxide-catalyzed oxidation of alcohols with molecular oxygen has received considerable attention over the past decade.<sup>[1]</sup> The use of O<sub>2</sub> in oxidation reactions is particularly advantageous in terms of cost, atom economy, and environmental impact.<sup>[2]</sup> The combination of O<sub>2</sub>, TEMPO [2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yloxy] (**I**), and a co-catalyst has rapidly emerged as the most sustainable oxidation method.<sup>[2]</sup> Most of the work so far has been devoted to the nature of the co-catalyst: Many Cu- or Fe-based sys-

tems have been reported,<sup>[3]</sup> as well as metal-free co-catalysts that generally act as NO<sub>x</sub> sources.<sup>[4]</sup> Conversely, stable nitroxyl radicals other than piperidin-1-yloxy have seldom been investigated in the aerobic oxidation of alcohols (Figure 1): Iwabuchi and co-workers reported that several AZ-ADO-type nitroxides (**II**) are highly active catalysts in the presence of NaNO<sub>2</sub> and acetic acid,<sup>[5]</sup> Stahl and co-workers applied ABNO-type nitroxides (**III**) either with a Cu-based<sup>[6]</sup> or a NO<sub>x</sub><sup>[7]</sup> co-catalyst, and Gartshore and Lupton studied the scope of TOXYL-type nitroxides (**IV**)<sup>[8]</sup> under the oxidation conditions developed by Sheldon and co-workers.<sup>[9]</sup> Several other types of nitroxides have been described in the literature, some of which have been used as catalysts in nonaerobic alcohol oxidation.<sup>[10]</sup> In addition, chiral nitroxides have been employed in oxidative kinetic resolutions and diol desymmetrizations.<sup>[11]</sup>

Nitroxides of the general structure **V** with an imidazolidin-4-one skeleton were first prepared in the early 1970s (Figure 1).<sup>[12]</sup> Their use in various applications, including nitroxide-mediated polymerization<sup>[13]</sup> and organic batteries,<sup>[14]</sup> has been investigated.<sup>[15]</sup> To the best of our knowledge, however, the properties of imidazolidin-4-one-based nitroxides as oxidation catalysts have never been reported.

Our work on imidazolidinone-based nitrones of general formula **1**<sup>[16]</sup> led us to report the direct C–H arylation of cyclic nitrones.<sup>[17]</sup> This reaction allows the preparation of a variety of new  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrasubstituted hydroxylamines in only two steps. In particular, when this transformation was applied to the chiral nitrone MiPNO (**1a**; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = *i*Pr), available in both enantiopure forms,<sup>[18]</sup> enantiopure hydroxylamines **4a** were readily obtained (Scheme 1).

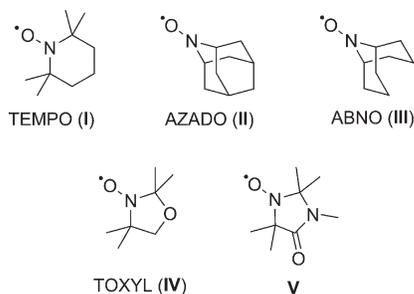
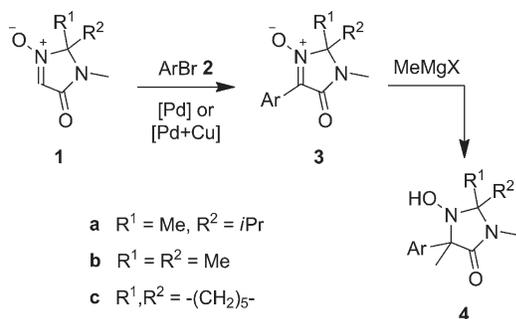


Figure 1. Nitroxides **I–IV** employed in the aerobic oxidation of alcohols and imidazolidin-4-one-based nitroxide **V**.

[a] Université Grenoble Alpes, DCM UMR-5250, 38000 Grenoble, France  
E-mail: Veronique.Blandin@ujf-grenoble.fr  
www.dcm.ujf-grenoble.fr

[b] CNRS, DCM UMR-5250, 38000 Grenoble, France

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201402324>.



Scheme 1. Direct arylation of nitrones **1** and synthesis of  $\alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrasubstituted hydroxylamines **4**.

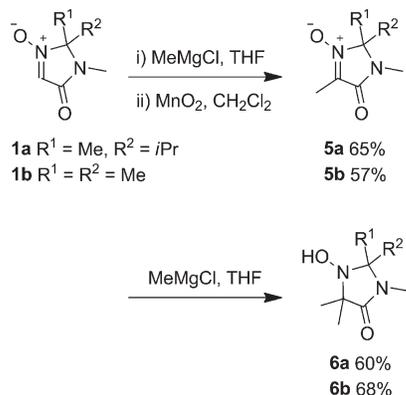
We wondered, i. whether these imidazolidinone-based hydroxylamines **4** could be used as nitroxide precursors for the catalysis of the aerobic oxidation of alcohols, ii. what would be the effect of the nature of the  $\alpha, \alpha'$ -substituents, and iii. whether enantiodifferentiation could be achieved. We herein present our first investigations on this subject, combining synthesis, catalytic oxidation experiments, and electrochemical characterization of the species involved.

## Results and Discussion

### Synthesis of Nitroxide Precursors

In addition to the chiral nitron MiPNO (**1a**) with isopropyl/methyl substitution,<sup>[18]</sup> we selected two other imidazolidinone-based nitrones to investigate the influence of substituents at the  $\alpha$  position of the nitroxide: **1b** bearing two methyl substituents and **1c** with a spiro-cyclohexane moiety (Scheme 1).

At the  $\alpha'$  position of the nitroxide, we chose to have one methyl group in all cases, together with either an aryl ring (*p*-tolyl or 2-pyridyl in compounds **3** and **4**, Scheme 1, and nitroxides **7**) or a second methyl group (compounds **5** and **6**, Scheme 2, and nitroxides **8**).



Scheme 2. Preparation of bis-methylated hydroxylamines **6**.

Arylnitrones **3** and hydroxylamines **4** were synthesized according to Scheme 1 and the relevant reaction data are presented in Table 1. The palladium-catalyzed coupling of nitrones **1** with *p*-tolyl bromide (**2a**) in the presence of 20 mol-% pivalic acid (Method A), and with 2-bromopyridine (**2b**) in the presence of 5 mol-% copper bromide<sup>[17]</sup> (Method B), provided aryl nitrones **3** in excellent yields. Methylation with excess methyl Grignard reagents (Method C or D) then gave access to hydroxylamines **4** in yields of 40–89%. In the case of chiral nitrones **3aa** and **3ab**, the diastereoselectivity of the addition reactions was excellent, as previously encountered.<sup>[17]</sup> Only one diastereomer was detected by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude reaction mixtures. The relative configurations of **4aa**<sup>[17]</sup> and **4ab**<sup>[19]</sup> (Figure 2) were determined by X-ray diffraction analysis: The methyl group was transferred *anti* to the bulky isopropyl group.

Table 1. Preparation of aryl nitrones **3** and hydroxylamines **4**.

Nitron <b>1</b>	ArBr <b>2</b>	<b>3</b>	Yield <sup>[a]</sup> (Method) <sup>[b]</sup>	<b>4</b>	Yield <sup>[a]</sup> (Method) <sup>[c]</sup>
<b>1a</b>	<b>2a</b>	<b>3aa</b>	99% (A)	<b>4aa</b>	89% (C)
<b>1a</b>	<b>2b</b>	<b>3ab</b>	97% (B)	<b>4ab</b>	73% (C)
<b>1b</b>	<b>2a</b>	<b>3ba</b>	99% (A)	<b>4ba</b>	40% (D)
<b>1b</b>	<b>2b</b>	<b>3bb</b>	81% (B)	<b>4bb</b>	89% (C)
<b>1c</b>	<b>2a</b>	<b>3ca</b>	88% (A)	<b>4ca</b>	55% (D)

[a] Isolated yield. [b] Reagents and conditions for direct arylation: ArBr (1.1 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv.), anisole (1 M), 150 °C, 0.5–2 h. Method A: Pd (2 mol-%), PPh<sub>3</sub> (2 mol-%), PivOH (20 mol-%). Method B: Pd (2 mol-%), PPh<sub>3</sub> (2 mol-%), CuBr·DMS (5 mol-%), 1,10-phenanthroline (5 mol-%). [c] Reagents and conditions for methylation, Method C: MeMgCl (1.5–2.0 equiv.), THF, 15 min. Method D: MeMgI (2.0–3.5 equiv.), diethyl ether, 0 °C, 30 min.

The bis-methylated analogues **6a** and **6b** were prepared in moderate yields by an addition/oxidation/addition reaction sequence (Scheme 2).

There are literature precedents for the direct use of hydroxylamines as oxidation catalysts in place of their nitroxide counterparts.<sup>[20]</sup> Nevertheless, nitroxides **7aa**, **7ab**, **7ba**, and **8b** were prepared quantitatively by MnO<sub>2</sub> or *m*CPBA oxidation of the corresponding hydroxylamines **4aa**, **4ab**, **4ba**, and **6b**.<sup>[21]</sup> In the case of **7aa**, crystals suitable

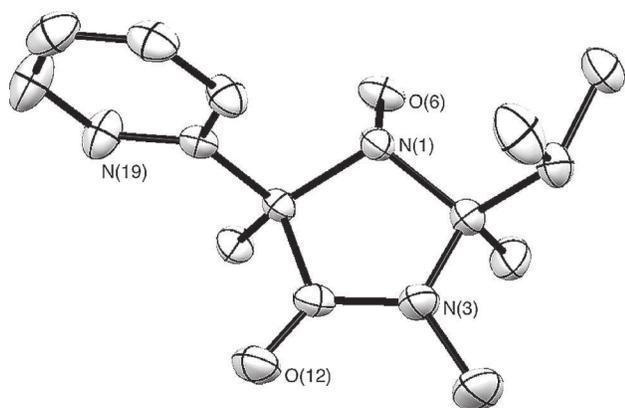


Figure 2. ORTEP drawing of hydroxylamine **4ab**. Ellipsoids are drawn at the 50% probability level. Hydrogen atoms have been omitted for clarity.

for X-ray diffraction analysis were obtained (Figure 3).<sup>[22]</sup> The nitroxide N–O bond length is consistent with literature<sup>[23,13d]</sup> values (1.271 Å), but it is worth noting that the out-of-plane angle (between the N–O bond and the C–N–C plane) is 14.4°.<sup>[24]</sup> In previously reported crystal structures of five-membered cyclic nitroxides,<sup>[23,25]</sup> this angle ranges from 0 to 8°, with one exception, the geometrically strained bicyclic 1,5-dimethyl-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-one-8-oxyl (24.8°).<sup>[26]</sup> This suggests that nitroxide **7aa** could be geometrically strained as well because of the steric repulsion between the bulky isopropyl group and the aryl group.

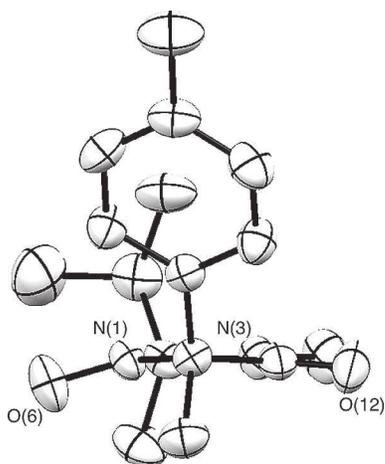


Figure 3. ORTEP drawing of nitroxide **7aa**. Ellipsoids are drawn at the 50% probability level. Hydrogen atoms have been omitted for clarity.

### Aerobic Oxidation of Benzyl Alcohol

The prepared hydroxylamines and nitroxides (Figure 4) were evaluated as catalysts in the oxidation of benzyl alcohol by molecular oxygen. We selected several co-catalysts that had been developed with TEMPO. Particular at-

tention was paid to the oxidative capacity of these co-catalysts in the absence of nitroxide, as it could be detrimental to enantioselective oxidation. Representative results are presented in Table 2.

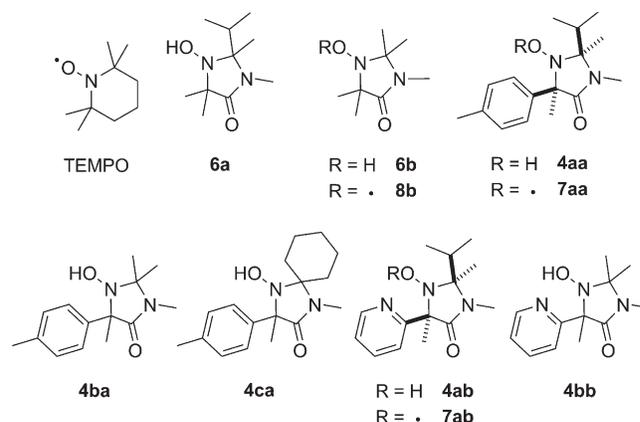


Figure 4. Hydroxylamines and nitroxides evaluated in the aerobic oxidation of benzyl alcohol.

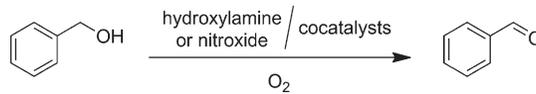
### Co-catalytic System CuBr<sub>2</sub>/tBuOK/bipy (Method E)

We started our study by using the conditions developed by Sheldon and co-workers (Method E),<sup>[9]</sup> namely a Cu<sup>II</sup> salt with 2,2'-bipyridine as a ligand and KO<sup>t</sup>Bu as base. At 20–30 °C and under 1–4 bar O<sub>2</sub>, the oxidation of benzyl alcohol was much slower in the presence of imidazolidinone-based hydroxylamines **6a** and **6b** than with TEMPO (Table 2, compare entries 7 and 9 vs. 1 and 2). When the reaction was performed at 80 °C under 4 bar O<sub>2</sub>, with MiPNO-derived hydroxylamine **6a**, the reaction started sluggishly and stalled after a few hours (entry 8). On the other hand, **6b** and the corresponding nitroxide **8b** were found to catalyze cleanly the oxidation of benzyl alcohol to benzaldehyde: complete conversion was reached in less than 4 h (compare entries 11 and 12 vs. 6).

The same trends were observed with aryl-substituted hydroxylamines **4**. At ambient temperature, the oxidation of benzyl alcohol was slow (entries 16 and 23). At 80 °C, the catalysis was inefficient with isopropyl-bearing compounds **4aa** and **4ab** (entries 14 and 21), but led to complete conversion within a few hours with permethylated analogues **4ba** and **4bb** (entries 18 and 25). The case of hydroxylamine **4ca** with a spiro-cyclohexane moiety is intermediate: the reaction does not stall but is slower than with **4ba** (compare entries 19 vs. 18).

Interestingly, with 2-pyridyl-substituted **4bb**, and contrary to what is known with TEMPO,<sup>[9,27]</sup> the oxidation occurs even in the absence of the 2,2'-bipyridine ligand (entry 26), albeit slowly. A similar result was observed by Gartshore and Lupton with oxazolidine nitroxyl radicals.<sup>[8]</sup> It is believed that the pyridinyl nitrogen atom coordinates to the copper to help stabilize the active species.<sup>[28]</sup>

Table 2. Aerobic oxidation of benzyl alcohol using imidazolidinone-based hydroxylamine or nitroxide catalysts and different co-catalysts.



Entry	Cat. <sup>[a]</sup>	Method E <sup>[b]</sup> CuBr <sub>2</sub> / <i>t</i> BuOK/bipy				Method F <sup>[c]</sup> CuBr <sub>2</sub> /NaNO <sub>2</sub>				Method G <sup>[d]</sup> HBr/TBN			
		<i>T</i> [°C]	<i>P</i> [bar]	<i>t</i> [h]	Conv. <sup>[e]</sup> [%]	<i>T</i> [°C]	<i>P</i> [bar]	<i>t</i> [h]	Conv. <sup>[e]</sup> [%]	<i>T</i> [°C]	<i>P</i> [bar]	<i>t</i> [h]	Conv. <sup>[e]</sup> [%]
1	TEMPO	20	<i>P</i> <sub>atm</sub>	0.3	97	20	<i>P</i> <sub>atm</sub>	3	89	20	<i>P</i> <sub>atm</sub>	3	78
2		30	4	0.3	100			5	100			5	100
3		80	4	<1	100	80	4	1	100	80	4	1	100
4	None	20	<i>P</i> <sub>atm</sub>	23	4	20	<i>P</i> <sub>atm</sub>	24	3	20	<i>P</i> <sub>atm</sub>	5	9
5		30	4	14	3					30	4	14	6
6		80	4	14	<1		80	4	14	4	80	4	14
7	<b>6a</b>	30	4	14	10 <sup>[f]</sup>					30	4	14	1
8		80	4	14	12 <sup>[f]</sup>	80	4	14	6 <sup>[f]</sup>				
9		20	<i>P</i> <sub>atm</sub>	5	8		20	<i>P</i> <sub>atm</sub>	5	2	20	<i>P</i> <sub>atm</sub>	3
				23	13			23	4			5	97
								48	7			21	100
10										30	4	14	100
11	<b>8b</b>	80	4	3.5	100	80	4	14	49				
12		80	4	3.5	100								
13		<b>4aa</b>									30	4	14
14	<b>7aa</b>	80	4	14	12 <sup>[f]</sup>	80	4	14	6 <sup>[f]</sup>				
15		80	4	14		80	4	14	8 <sup>[f]</sup>				
16		20	<i>P</i> <sub>atm</sub>	5	8		20	<i>P</i> <sub>atm</sub>	5	2	20	<i>P</i> <sub>atm</sub>	3
				23	13			23	4			5	82
								48	6			21	98
17										30	4	14	96
18	<b>4ca</b>	80	4	6	98	80	4	14	44				
19		80	4	14	70	80	4	14	32				
20		<b>4ab</b>									30	4	14
21	<b>7ab</b>	80	4	14	0	80	4	14	25 <sup>[f]</sup>				
22		80	4	14		80	4	14	24 <sup>[f]</sup>				
23		20	<i>P</i> <sub>atm</sub>	5	9		20	<i>P</i> <sub>atm</sub>	5	19	20	<i>P</i> <sub>atm</sub>	3
				23	14			23	25			5	4
								48	37			21	9
24										30	4	14	5
25		80	4	6	91	80	4	4	100				
26		80	4	14	56 <sup>[g]</sup>								

[a] Hydroxylamine or nitroxide used. [b] Method E: benzyl alcohol (1 mmol), catalyst (5 mol-%), CuBr<sub>2</sub> (5 mol-%), *t*BuOK (5 mol-%), 2,2'-bipyridine (5 mol-%) in MeCN/H<sub>2</sub>O (2:1, 1 M). [c] Method F: benzyl alcohol (1 mmol), catalyst (5 mol-%), CuBr<sub>2</sub> (5 mol-%), NaNO<sub>2</sub> (5 mol-%) in PhCF<sub>3</sub> (1 M). [d] Method G: benzyl alcohol (1 mmol), catalyst (5 mol-%), HBr (5 mol-%), TBN (5 mol-%) in MeCN (1 M). [e] Conversion of benzyl alcohol, determined by GC analysis. [f] According to the monitoring of O<sub>2</sub> uptake, the reaction stalls within 1–3 h. [g] Reaction performed without 2,2'-bipyridine.

### Co-catalytic System CuBr<sub>2</sub>/NaNO<sub>2</sub> (Method F)

To further study the impact of a coordinating atom on the nitroxide activity, we investigated a copper-based co-catalytic system deriving from literature results:<sup>[29]</sup> CuBr<sub>2</sub>/NaNO<sub>2</sub> (Method F). The TEMPO-catalyzed oxidation of benzyl alcohol proved efficient at room temperature as well as at 80 °C (Table 2, compare entries 1 vs. 4 and 3 vs. 6).<sup>[30]</sup>

The oxidation was less rapid in the presence of imidazolidinone-based hydroxylamines. After 14 h at 80 °C, only a modest 32% conversion was reached with **4ca** (entry 19). The reaction proved again to stall rapidly with isopropyl-bearing compounds **4/6/7a** (entries 8, 14, 15, 21, and 22), a maximum 25% conversion being obtained with **4/7ab**. Finally, the best results were found with **4/6b** ( $R^1 = R^2 =$

Me; entries 11, 18, and 25) with a striking beneficial effect of the 2-pyridyl group: Oxidation to benzaldehyde was complete in 4 h.<sup>[31]</sup>

Oxidation at room temperature under an atmospheric O<sub>2</sub> pressure was investigated with hydroxylamines **4/6b** (entries 9, 16, and 23) and proved much slower: A maximum 37% conversion was attained in 48 h with 2-pyridyl-substituted **4bb**.

### Co-catalytic System HBr/TBN (Method G)

We sought a co-catalyst that would allow a faster oxidation of benzyl alcohol under mild conditions (20 °C, *P*<sub>atm</sub>), and found that a combination of HBr and *tert*-butyl

nitrite (TBN; Method G)<sup>[32]</sup> was effective. When the oxidation of benzyl alcohol was carried out at 80 °C as originally described,<sup>[32]</sup> we observed a high level of background oxidation over time (entries 3 and 6). On the other hand, oxidation was limited at ambient temperature, whereas the conversion was complete in 5 h in the presence of TEMPO (entries 1, 4, and 5). Hardly any reaction occurred with isopropyl-substituted hydroxylamines **4/6a** (entries 7, 13, and 20), whereas complete conversion of benzyl alcohol was achieved within a day with hydroxylamines **6b** and **4ba** (entries 9, 16, and 17).

### Imidazolidinone Nitroxides as Oxidation Catalysts – Conclusions

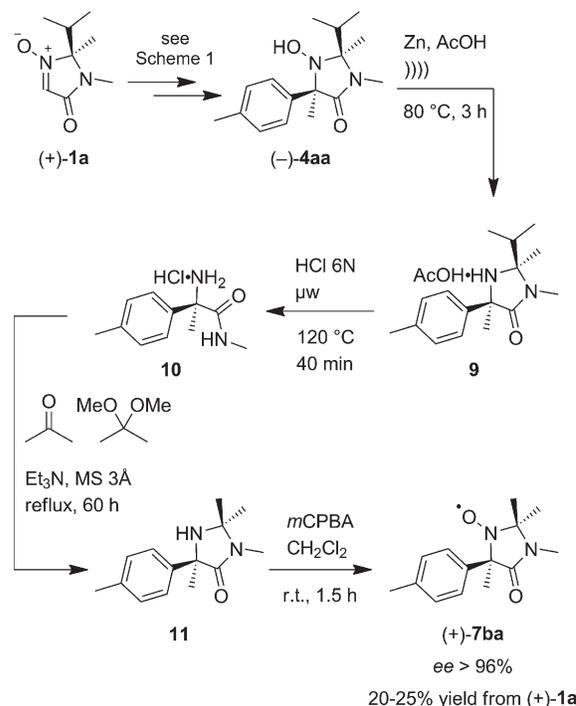
Several conclusions can be drawn from the above results. i. Imidazolidinone nitroxides or their hydroxylamine precursors are indeed able to catalyze the aerobic oxidation of benzyl alcohol. ii. The effect of nitroxide structure (piperidine vs. imidazolidin-4-one) and  $\alpha,\alpha'$ -substitution strongly depends on the co-catalytic system used. iii. The nature of the alkyl substituents at the  $\alpha$  position is important for catalytic capability; the isopropyl group proved detrimental. iv. Compounds with an aryl group at the  $\alpha'$  position can be as efficient as their permethylated analogues, and even more efficient in the case of a 2-pyridyl group.

Moreover, the best results for the oxidation of benzyl alcohol at room temperature under an atmospheric O<sub>2</sub> pressure were obtained with the HBr/TBN co-catalytic system (Method G). These conditions were therefore selected for the first study of asymmetric oxidation.

### Is Enantioselective Oxidation Possible with Imidazolidinone Nitroxides?

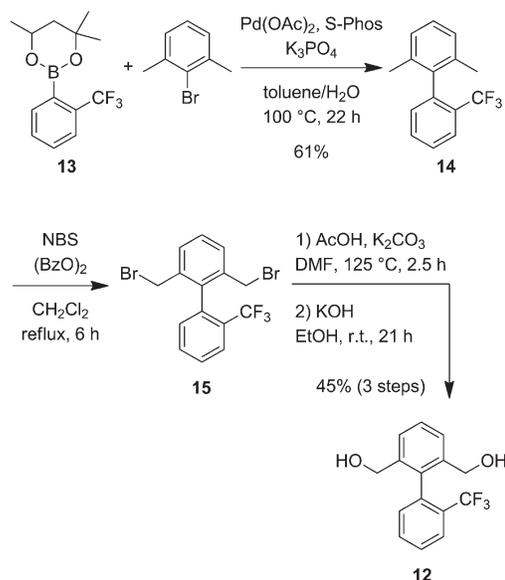
The above conclusions show that one of the original goals of this study, the application of enantiopure compounds **4a**, readily available from enantiopure MiPNO (**1a**), to enantioselective aerobic oxidation, could not be achieved directly. Nevertheless, hydroxylamines **4b** are also chiral, very easily accessed in racemic form, and resolution can be considered. We previously proposed a successful strategy for the resolution of such chiral hydroxylamines by *O*-acylation.<sup>[33]</sup> We therefore sought to obtain **4ba** in enantiopure form. However, our attempts towards resolution so far have failed. We therefore turned to a less elegant but straightforward synthesis of the corresponding nitroxide **7ba** (Scheme 3).

Enantiopure (+)-**3aa** and (–)-**4aa** were prepared from (+)-MiPNO (**1a**) according to Scheme 1. The N–O bond was reduced by using zinc in acetic acid under sonication and hydrolytic cleavage of the resulting aminal was performed over 40 min under microwave irradiation to cleanly give amino amide **10**. Subsequent reaction with acetone reinstalled the imidazolidinone ring. Finally, amine oxidation with *m*CPBA gave enantiopure nitroxide (+)-**7ba**. The global yield starting from (+)-**1a** was 20–25%.



Scheme 3. Preparation of enantiopure nitroxide (+)-**7ba**.

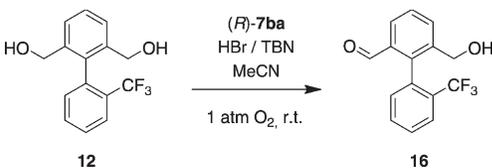
The increasing interest in atropisomerism in drug discovery<sup>[34]</sup> led us to investigate the atroposelective oxidative desymmetrization of a diol<sup>[35,36]</sup> to evaluate the enantiodifferentiating ability of imidazolidinone-based nitroxide (+)-**7ba**. Diol **12** was selected as a model and its synthesis is depicted in Scheme 4. Suzuki–Miyaura coupling<sup>[37]</sup> of readily prepared boronic ester **13**<sup>[38]</sup> and 2-bromo-*m*-xylene led to biaryl **14** in 61% unoptimized yield. Bromination of both benzylic positions followed by hydrolysis<sup>[39]</sup> gave diol **12** in 45% yield over three steps.



Scheme 4. Preparation of symmetrical diol **12**.

We then submitted diol **12** to oxidation in the presence of 5 mol-% **7ba**, HBr, and TBN under atmospheric O<sub>2</sub> pressure at room temperature (Table 3).

Table 3. Aerobic oxidation of diol **12** catalyzed by nitroxide (*R*)-**7ba**.<sup>[a]</sup>



Entry	Amount of ( <i>R</i> )- <b>7ba</b> [mol-%]	Time [h]	Conv. of <b>12</b> <sup>[b]</sup> [%]	<i>ee</i> of <b>16</b> <sup>[c]</sup> [%]
1	0	24	2	–
		48 <sup>[d]</sup>	4	–
		96 <sup>[d]</sup>	8	–
2	5	24	12	36
		96 <sup>[d]</sup>	39	24
3	20	24	22	44

[a] Reagents and conditions: Diol **12** (0.2 mmol), (*R*)-**7ba** (5 mol-%), HBr (5 mol-%), TBN (5 mol-%) in MeCN (0.2 M). [b] Conversion determined by <sup>19</sup>F NMR spectroscopy. [c] Enantiomeric excess determined by HPLC analysis. [d] Additional HBr (5 mol-%) and TBN (5 mol-%) were introduced into the reaction mixture every 24 h.

The reaction proved much slower than benzyl alcohol oxidation, and stalled after 1 day with 12% conversion and 36% *ee* (entry 2). Notably, daily additions of the same amounts of HBr and TBN caused the conversion to rise slowly to 39%.<sup>[40]</sup> The slight decrease in *ee* after 4 d is consistent with the occurrence of limited oxidation in the absence of **7ba** (entry 1). Another experiment with 20 mol-% of nitroxide **7ba** confirmed the trend (entry 3): The reaction stalled within a day, but having achieved a higher conversion (22 vs. 12%) and with a slight increase in the *ee*.<sup>[41]</sup> Thus, it is likely that the prime limitation of this catalytic system is the loss of the nitrogen oxide species that allows the reoxidation of the hydroxylamine by O<sub>2</sub> and thus the catalytic cycle to start again.<sup>[42]</sup> We are currently investigating other co-catalysts. A major conclusion, however, is that chiral imidazolidinone-based nitroxides can induce enantioselectivity in aerobic oxidation reactions.

### Cyclic Voltammetry Study

The electrochemical behavior of nitroxide **8b** and hydroxylamines **4** and **6** (and TEMPO for comparison) was investigated by cyclic voltammetry (CV). Experiments were conducted under an inert atmosphere in a classical three-electrode cell with a glassy carbon disk as working electrode. Measurements were performed in acetonitrile/water (95:5, v/v) containing sodium perchlorate (0.2 M) as supporting electrolyte. 2,6-Lutidine was also added (8 equiv.) to be consistent with catalytic experiments (see below). The cyclic voltammetric data are listed in Table 4.

The CV curve of the nitroxyl radical **8b** (Figure 5, a) displays one reversible oxidation and one irreversible reduction at  $E_{1/2} = +0.8$  V and  $E_{pc} = -1.6$  V, respectively. By analogy with reported studies of other nitroxyl radicals,<sup>[43]</sup> the oxidation wave has been assigned to the formation of the corresponding oxoammonium cation following a one-electron transfer (Scheme 5, a). Compared with TEMPO, the reversible N=O<sup>+</sup>/N–O<sup>•</sup> couple of **8b** appears at a significantly higher potential (Table 4, compare entries 2 vs. 1). This result is consistent with the presence of an electron-withdrawing group<sup>[43c,44]</sup> and also corroborates previous studies in which five-membered cyclic nitroxides were found to be more difficult to oxidize than six-membered-ring nitroxides.<sup>[43c]</sup> The reduction of **8b** at low potential has been attributed to the formation of the deprotonated hydroxylamine (Scheme 5, a).<sup>[45]</sup> It is known that this process strongly depends on the experimental conditions (pH, electrode material, solvent) because it can involve proton transfer coupled to electron exchange.<sup>[46,47]</sup>

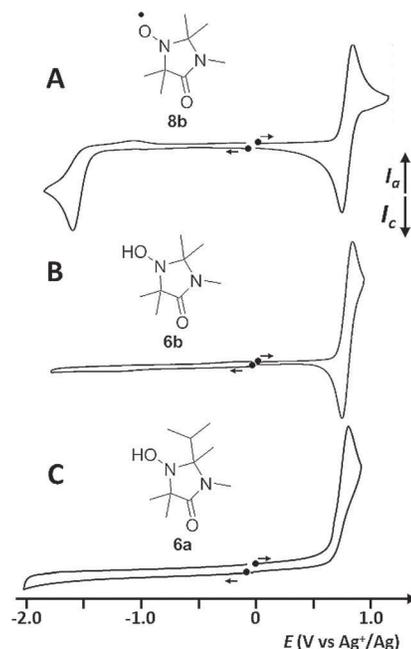
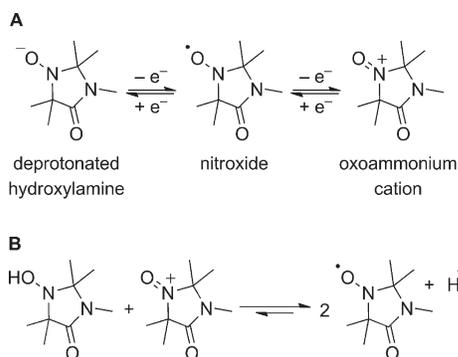


Figure 5. Cyclic voltammograms of a) **8b**, b) **6b**, and c) **6a** in 0.2 M NaClO<sub>4</sub> in acetonitrile/water (95:5, v/v) in the presence of 2,6-lutidine (8 equiv.). Working electrode: vitreous carbon; scan rate: 100 mV s<sup>-1</sup>.

The cyclic voltammograms of the hydroxylamines **4** and **6** each exhibit only one oxidation process in the –2 to +1 V range, which has been attributed to the formation of the oxoammonium cation. The potentials of these oxidation signals logically vary with the nature and substitution of the rings, but remain close to +0.8 V (see Table 4 for data). However, as illustrated in Figure 5b,c, two different types of electrochemical behavior can be clearly identified, depending on the nature of the substituents.

In the case of the dimethyl- (**6b**, **4ba**, and **4bb**) and cyclohexyl-substituted (**4ca**) compounds, the oxidation process appears reversible with a well-defined reduction wave during the reverse scan and a peak separation ( $E_{pa} - E_{pc}$ ) close



Scheme 5. a) One-electron oxidation and reduction of nitroxide **8b** and b) comproportionation reaction to give the nitroxyl radical.

Table 4. Oxidation potentials for nitroxides, hydroxylamines, and TEMPO.

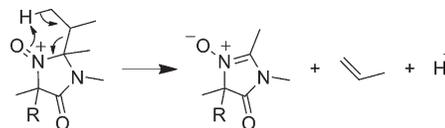
Entry	Compound	$E_{1/2}$ ( $\Delta E_p$ ) <sup>[a,b]</sup>
1	TEMPO	0.317 (0.085)
2	<b>8b</b>	0.800 (0.095)
3	<b>6b</b>	0.790 (0.085)
4	<b>4ba</b>	0.840 (0.075)
5	<b>4bb</b>	0.835 (0.080)
6	<b>4ca</b>	0.770 (0.075)
7	<b>6a</b>	0.843 <sup>[c]</sup>
8	<b>4aa</b>	0.840 <sup>[c]</sup>
9	<b>4ab</b>	0.846 <sup>[c]</sup>

[a]  $E_{1/2}$  [V] vs. Ag/AgNO<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup> M in CH<sub>3</sub>CN. [b]  $E_{1/2} = (E_{pa} + E_{pc})/2$  at 0.1 V s<sup>-1</sup>;  $\Delta E_p = E_{pa} - E_{pc}$ . [c] Oxidation peak potential ( $E_{pa}$ , irreversible process).

to 80 mV (see, for example, Figure 5, b). It is also important to note that the oxidation wave for **6b** appears at the same potential as the oxidation signal of the corresponding nitroxide **8b**. This behavior corroborates previous results,<sup>[43d,46,48]</sup> and can be explained by comproportionation reactions between the electrogenerated oxoammonium cations and the hydroxylamine moieties leading to the corresponding nitroxyl radical (Scheme 5, b). These results are in accordance with our catalytic experiments (Table 2) revealing that hydroxylamines **4** and **6** or their corresponding nitroxyl radicals **7** and **8** could be used indifferently as oxidation catalysts.

In contrast, the CV curves of the isopropyl-substituted compounds **6a**, **4aa**, and **4ab** exhibit one fully irreversible oxidation wave (see, for example, Figure 5, c) irrespective of the scan rate (voltammograms up to 10 V s<sup>-1</sup> have been recorded). Such irreversibility indicates that the electrogenerated isopropyl-containing oxoammonium cations are chemically unstable under the experimental conditions on the CV timescale because of the presence of chemical reactions coupled with electron transfer.<sup>[43b,43c,49]</sup> An analogous decrease in the stability of an oxoammonium cation when the  $\alpha$  substituent is changed from methyl to ethyl or higher alkyl groups was recently pointed out by Coote and co-workers.<sup>[49]</sup> The proposed explanation<sup>[49]</sup> could be applied to our study; it would involve the evolution of propene and a new nitrone<sup>[50]</sup> (Scheme 6). We mentioned above that the isopropyl unit interacts sterically with the neighboring

groups on the ring; elimination of propene would therefore be favored by steric decompression. The same elimination from the less encumbered spiro derivative **4ca** would be less favorable enthalpically and entropically. This instability of the oxoammonium unit is in total agreement with the poor catalytic properties of the isopropyl-containing systems.



Scheme 6. Hypothetical mechanism for the decomposition of the oxoammonium cation in the **4/6a** series.

To support our catalytic results, the influence of benzyl alcohol on the electrochemical behavior of the dimethyl- (**6b**, **4ba**, **4bb**) and cyclohexyl-substituted (**4ca**) hydroxylamines was examined. An example of the response is given in Figure 6. As expected, in all cases, upon addition of benzyl alcohol, the oxidation wave corresponding to the formation of the oxoammonium unit became fully irreversible and a gradual increase in the current was observed.<sup>[51]</sup> This behavior is typical of electrocatalytic processes,<sup>[52]</sup> that is, the electrogenerated oxoammonium rapidly reacts chemically with benzyl alcohol (this reaction being faster than the CV timescale) to regenerate the nitroxide moiety, which then re-enters the electrocatalytic cycle. Further investigations beyond the scope of this paper are underway to determine the kinetic parameters.

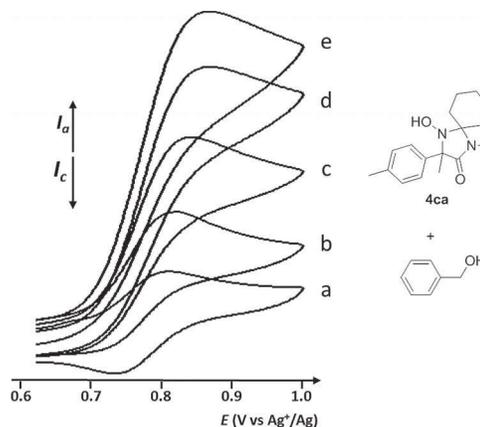


Figure 6. Cyclic voltammograms of **4ca** in the presence of a) 0 equiv., b) 0.5 equiv., c) 2 equiv., d) 5 equiv., and e) 8 equiv. of benzyl alcohol. Data were recorded in 0.2 M NaClO<sub>4</sub> in acetonitrile/water (95:5, v:v) in the presence of 2,6-lutidine (8 equiv.). Working electrode: vitreous carbon; scan rate: 100 mV s<sup>-1</sup>.

## Conclusions

Various hydroxylamines and nitroxides with an imidazolidin-4-one skeleton have been prepared from cyclic nitrones in a straightforward reaction sequence. Both types of species catalyze the aerobic oxidation of benzyl alcohol. In some cases, rapid oxidation to benzaldehyde could even be achieved at room temperature under atmospheric O<sub>2</sub> pressure. Regarding the substitution of the imidazolidinone

ring, and by comparison with the permethylated analogue, an aryl group is viable. The catalyst can be readily modified by the direct C–H arylation of nitrones **1**.<sup>[17]</sup> On the other hand, an isopropyl substituent seems detrimental to the reaction. A cyclic voltammetry study indicated poor stability of the corresponding oxoammonium cation, which could explain its poor catalytic properties. It should be underlined, however, that the extent of the substituent effect was dependent on the co-catalytic system used. In particular, an interesting synergy between a 2-pyridyl substituent and a Cu-based co-catalyst was observed. Work is underway to take advantage of this cooperative effect. Finally, in the case of an enantiopure imidazolidinone nitroxide, very promising results were obtained in the atroposelective oxidative desymmetrization of a diol.

## Experimental Section

**General:** All experiments were carried out under nitrogen in oven-dried glassware equipped with a magnetic stirring bar. Standard inert-atmosphere techniques were used to handle all air- and moisture-sensitive reagents. THF and Et<sub>2</sub>O were freshly distilled from sodium benzophenone ketyl, and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and DMF from CaH<sub>2</sub>. Anisole was washed with 10% aqueous NaOH and water, dried with magnesium sulfate, distilled, stored, and handled under N<sub>2</sub>. Palladium sources were stored in a desiccator and weighed out in air. All other reagents and solvents were purchased from commercial sources and used as received.

Product purifications by dry-column vacuum chromatography<sup>[53]</sup> were performed using Macherey–Nagel silica gel 60 (0.015–0.04 mm) and gradient elution: cyclohexane/ethyl acetate (10:0 to 0:10), then ethyl acetate/ethanol (10:0 to 9:1).

For optical rotations [ $\alpha$ ], the corresponding concentration is given in g per 100 cm<sup>-3</sup>. IR spectra were recorded by using ATR (attenuated total reflection). <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub> (standard for <sup>1</sup>H spectra: tetramethylsilane,  $\delta_{\text{H}}$  = 0.0 ppm; standard for <sup>13</sup>C spectra: CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{C}}$  = 77.16 ppm) or [D<sub>4</sub>]MeOH (standard for <sup>1</sup>H NMR spectra: CHD<sub>2</sub>OD  $\delta_{\text{H}}$  = 3.31 ppm). Multiplicities are given as follows: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), sept (septet), m (multiplet), br. (broad). Coupling constants ( $J$ ) are given in Hertz.

**Preparation of Nitrones 1:** Nitrones **1** were prepared by using a previously described sequence,<sup>[18]</sup> starting from a glycine derivative and a ketone. The synthesis of **1b** is reported below, the preparations of **1a**<sup>[18b]</sup> and **1c**<sup>[16d]</sup> have been described elsewhere.

**1,2,2-Trimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-Oxide (1b):** In a 250-mL round-bottomed flask, glycine ethyl ester hydrochloride (40.7 g, 0.292 mol) was added in one portion to a 40% aqueous solution of methylamine (102 mL) and the solution was stirred overnight. Excess methylamine and water were eliminated by repeated co-evaporations with EtOH to yield a white sticky solid (51 g). Acetone (100 mL) and triethylamine (60 mL) were added, and the flask was fitted with a Soxhlet extractor filled with activated molecular sieves (4 Å, 110 g). After heating at reflux for 3 h, the reaction mixture was concentrated, and then EtOAc (200 mL) and triethylamine (3 mL) were added. The precipitate (triethylamine hydrochloride) was filtered and rinsed with EtOAc. Concentration of the filtrate yielded 2,2,3-trimethylimidazolidin-4-one as

a brown oil (43.8 g). EtOH (100 mL) and a solution of Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (4.4 g) in water (6 mL) was added. The flask was plunged into a water bath at 15 °C and a 35% solution of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in water (75 mL) was added dropwise over 3 h, keeping the reaction temperature below 50 °C. Stirring was continued for 1 h and then small portions of MnO<sub>2</sub> were added to destroy the excess peroxides until the end of O<sub>2</sub> evolution. EtOH was evaporated, the mixture was dissolved in EtOAc (400 mL), decanted, and washed with brine. After drying over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentration, nitrone **1b** was recovered as a yellow solid (35.1 g, 85%). Recrystallization in acetone yielded analytically pure **1b** (m.p. 103–104 °C). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.04 (s, 1 H, HC=N), 3.02 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>N), 1.64 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>C) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.6 (CO), 123.9 (CH=N), 89.7 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 25.3 (CH<sub>3</sub>N), 23.8 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C] ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 3120, 3092, 2990, 1690, 1561 cm<sup>-1</sup>. LRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 143 [M + H]<sup>+</sup>, 165.0 [M + Na]<sup>+</sup>. C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (142.16): calcd. C 50.68, H 7.10, N 19.71; found C 50.25, H 7.02, N 19.87.

**Preparation of Arylnitrones 3:** Arylnitrones **3** were prepared by direct C–H arylation of nitrones **1** using Method A or B. The preparations of **3aa** and **3ab** have been described elsewhere.<sup>[17]</sup>

**Method A – Coupling Reactions Between Nitrones 1a–c and 4-Bromotoluene (2a):** A Schlenk flask under N<sub>2</sub> was charged with nitrone **1**, 4-bromotoluene (**2a**; 1.1 equiv.), [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] (1 mol-%; i.e., 2 mol-% Pd), triphenylphosphine (2 mol-%), pivalic acid (0.2 equiv.), and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv.). The flask was evacuated and purged with N<sub>2</sub>, and anisole was added to give a 1.0 M solution. The Schlenk flask was plunged into a 150 °C preheated oil bath, and the reaction was monitored by <sup>1</sup>H NMR analysis of small aliquots. After completion of the reaction (<2 h), the crude solution was purified over silica gel to give the aryl nitrone.

**Method B – Coupling Reactions Between Nitrones 1a–c and 2-Bromopyridine (2b):** A Schlenk flask under N<sub>2</sub> was charged with nitrone **1**, 2-bromopyridine (**2b**; 1.1 equiv.), [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] (1 mol-%; i.e., 2 mol-% Pd), triphenylphosphine (2 mol-%), CuBr·DMS (5 mol-%), 1,10-phenanthroline (5 mol-%), and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv.). The flask was evacuated and purged with N<sub>2</sub>, and anisole was added to give a 1.0 M solution. The Schlenk flask was plunged into a 150 °C preheated oil bath, and the reaction was monitored by <sup>1</sup>H NMR analysis of small aliquots. After completion of the reaction (<2 h), the crude solution was purified over silica gel to give the aryl nitrone.

**1,2,2-Trimethyl-5-oxo-4-(*p*-tolyl)-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-Oxide (3ba):** The title compound was prepared according to Method A from **1b** (1.42 g, 10 mmol) and 4-bromotoluene (**2a**; 1.88 g, 11 mmol) to give a yellow solid (2.30 g, 99%), m.p. 117–118 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.72 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H, CH<sub>ar</sub> ortho), 7.27 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H, CH<sub>ar</sub> meta), 3.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>N), 2.40 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-Ar), 1.69 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>C) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 162.1 (CO), 141.5 (C<sub>ipso</sub>-Me), 129.9 (C=N), 129.1 (CH<sub>ar-o</sub>), 127.6 (CH<sub>ar-m</sub>), 123.6 (C<sub>ipso</sub>), 86.7 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 25.5 (CH<sub>3</sub>N), 24.3 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 21.9 (CH<sub>3</sub>-Ar) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 3075, 2995, 2932, 2910, 1701, 1550, 1501, 1435, 1355 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 233.1285; found 233.1289.

**1,2,2-Trimethyl-5-oxo-4-(pyridin-2-yl)-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-Oxide (3bb):** The title compound was prepared according to Method B from **1b** (156 mg, 1.1 mmol) and 2-bromopyridine (**2b**; 158 mg, 1.0 mmol) as a yellow solid (166 mg, 81%), m.p. 125–126 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.89–8.82 (m, 1 H, CH<sub>ar</sub>-N), 8.44 (dt,  $J$  = 7.9, 0.9 Hz, 1 H, CH<sub>ar-o</sub>), 7.82 (td,  $J$  = 7.9, 1.8 Hz, 1 H, CH<sub>ar-m</sub>), 7.34 (ddd,  $J$  = 7.9, 4.8, 1.1 Hz, 1 H, CH<sub>ar-p</sub>), 3.12 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>N), 1.72 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>C) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.9 (CO), 150.2 ( $\text{CH}_{\text{ar-o}}$ ), 145.7 ( $C_{\text{ipso}}$ ), 136.4 ( $\text{CH}_{\text{ar-p}}$ ), 130.2 (C=N), 124.60 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 124.57 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 88.0 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 25.6 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 24.3 [ $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ] ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 3110, 3060, 2993, 2933, 2790, 1698, 1574, 1548, 1428, 1385, 1358  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  220.1081; found 220.1085.

#### 4-Methyl-3-oxo-2-(*p*-tolyl)-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-ene 1-Oxide

**(3ca)**: The title compound was prepared according to Method A from **1c** (1.00 g, 5.5 mmol) and 4-bromotoluene (**2a**; 0.85 g, 5 mmol) as a beige solid (1.20 g, 88%), m.p. 140–141 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.69 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H,  $\text{CH}_{\text{ar-o}}$ ), 7.27 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H,  $\text{CH}_{\text{ar-m}}$ ), 3.17 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.39 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ), 2.33–2.20 (m, 2 H,  $\text{CH}$  cy), 2.19–2.07 (m, 2 H,  $\text{CH}$  cy), 1.94–1.83 (m, 2 H,  $\text{CH}$  cy), 1.83–1.66 (m, 3 H,  $\text{CH}$  cy), 1.59–1.46 (m, 1 H,  $\text{CH}$  cy) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 162.6 (CO), 141.2 ( $C_{\text{ipso-Me}}$ ), 129.7 (C=N), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{ar-o}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{ar-m}}$ ), 123.6 ( $C_{\text{ipso}}$ ), 86.8 ( $C_{\text{spiro}}$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2$  cy), 26.6 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 23.9 ( $\text{CH}_2$  cy), 21.84 ( $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ), 21.76 ( $\text{CH}_2$  cy) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 3034, 2947, 2925, 2865, 1685, 1559  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (DCI):  $m/z$  = 273.3 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  (272.35): calcd. C 70.55, H 7.42, N 10.29; found C 70.80, H 7.58, N 10.44.

**Preparation of Hydroxylamines 4**: Hydroxylamines **4** were prepared by methylation of aryl nitrones **3** using Method C or D.

**Method C – Nitron Methylation with MeMgCl in THF**: MeMgCl (1.5–2.0 equiv.) in THF was rapidly added to a stirred solution of nitrone **3** in anhydrous THF (0.5–1.0 M) at room temperature (water bath) under  $\text{N}_2$ . The mixture was stirred for 15 min and quenched by the addition of a saturated ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel to give the desired hydroxylamine.

**Method D – Nitron Methylation with MeMgI in Diethyl Ether**: MeMgI (2.0–3.5 equiv.) in  $\text{Et}_2\text{O}$  was added dropwise to a stirred solution of nitrone **3** in anhydrous  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.1 M) at 0 °C under  $\text{N}_2$  and immediate precipitation took place. The mixture was stirred for 30 min at room temperature and quenched by the addition of a saturated ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel to give the desired hydroxylamine.

**(rac)-(2*S*\*,5*R*\*)-1-Hydroxy-2-isopropyl-2,3,5-trimethyl-5-(*p*-tolyl)imidazolidin-4-one (4aa)**: The title compound was prepared according to Method C from **3aa** (2.42 g, 9.3 mmol) and methylmagnesium chloride (2.6 M, 7.2 mL, 18.6 mmol) as a pale-yellow solid (2.28 g, 89% yield), m.p. 160–161 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.51 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H,  $\text{CH}_{\text{ar-o}}$ ), 7.16 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H,  $\text{CH}_{\text{ar-m}}$ ), 4.36 (s, 1 H, OH), 2.81 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.33 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ), 2.00–1.83 (m, 1 H,  $\text{CH}$  *i*Pr), 1.71 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-C-Ar}$ ), 1.56 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-C-}i\text{Pr}$ ), 1.10 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$  *i*Pr), 0.84 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$  *i*Pr) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.9 (CO), 139.9 ( $C_{\text{ipso}}$ ), 136.4 ( $C_{\text{ipso-Me}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{ar-m}}$ ), 126.2 ( $\text{CH}_{\text{ar-o}}$ ), 83.7 [ $\text{C}(\text{Me})\text{-}i\text{Pr}$ ], 68.8 [ $\text{C}(\text{Me})\text{-Ar}$ ], 36.9 ( $\text{CH}$  *i*Pr), 25.4 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ), 19.9 ( $\text{CH}_3\text{-C-Ar}$ ), 17.9 ( $\text{CH}_3\text{-C-}i\text{Pr}$ ), 17.6 ( $\text{CH}_3$  *i*Pr), 16.7 ( $\text{CH}_3$  *i*Pr) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 3319, 2971, 2938, 1666, 1429, 1368  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  277.1911; found 277.1914.

Compound (2*S*,5*R*)-**4aa** was prepared according to Methods A and D from (*S*)-**1a** (1.4 g, 9.9 mmol) and 4-bromotoluene (**2a**; 1.88 g, 11 mmol) as a yellow-white solid (1.95 g, 76%), m.p. 168–169 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = –111.7 ( $c$  = 0.46,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(rac)-(2*S*\*,5*R*\*)-1-Hydroxy-2-isopropyl-2,3,5-trimethyl-5-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-one (4ab)**: The title compound was prepared according to Method C from **3ab** (2.29 g, 9.3 mmol) and methylmagnesium chloride (2.6 M, 5.3 mL, 13.9 mmol) as a brown solid (1.79 g, 73%), m.p. 158–160 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.54 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1 H,  $\text{CH}_{\text{ar-N}}$ ), 7.70 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H,  $\text{CH}_{\text{ar-o}}$ ), 7.66–7.59 (m, 1 H,  $\text{CH}_{\text{ar-m}}$ ), 7.19–7.09 (m, 1 H,  $\text{CH}_{\text{ar-p}}$ ), 5.32 (s, 1 H, OH), 2.85 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 1.98–1.84 (m, 1 H,  $\text{CH}$  *i*Pr), 1.77 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-C-Ar}$ ), 1.57 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-C-}i\text{Pr}$ ), 1.07 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$  *i*Pr), 0.77 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$  *i*Pr) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.6 (CO), 162.0 ( $C_{\text{ipso}}$ ), 149.0 ( $\text{CH}_{\text{ar-N}}$ ), 136.4 ( $\text{CH}_{\text{ar-m}}$ ), 122.2 ( $\text{CH}_{\text{ar-o}}$ ), 120.7 ( $\text{CH}_{\text{ar-p}}$ ), 83.9 [ $\text{C}(\text{Me})\text{-}i\text{Pr}$ ], 70.6 [ $\text{C}(\text{Me})\text{-Ar}$ ], 36.0 ( $\text{CH}$  *i*Pr), 25.7 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 19.7 ( $\text{CH}_3\text{-C-Ar}$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3\text{-C-}i\text{Pr}$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3$  *i*Pr), 16.8 ( $\text{CH}_3$  *i*Pr) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 3271, 2986, 2936, 2885, 1675, 1470, 1425, 1372  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  = 564.1 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$  (263.34): calcd. C 63.84, H 8.05, N 15.96; found C 63.82, H 8.03, N 15.81. On storage, spontaneous recrystallization by sublimation provided white crystals suitable for X-ray analysis.<sup>[19]</sup>

#### 1-Hydroxy-2,2,3,5-tetramethyl-5-(*p*-tolyl)imidazolidin-4-one (4ba)

The title compound was prepared according to Method D from **3ba** (117 mg, 0.5 mmol) and methylmagnesium iodide (1.0 M, 1.00 mL, 1.0 mmol) as a yellow solid (50 mg, 40%), m.p. 146–149 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.42 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H,  $\text{CH}_{\text{ar-o}}$ ), 7.14 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H,  $\text{CH}_{\text{ar-m}}$ ), 5.22 (br. s, 1 H, OH), 2.87 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.32 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ), 1.71 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-C-Ar}$ ), 1.49 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.31 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.6 (CO), 139.3 ( $C_{\text{ipso}}$ ), 137.2 ( $C_{\text{ipso-Me}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{ar-m}}$ ), 126.9 ( $\text{CH}_{\text{ar-o}}$ ), 81.1 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 69.8 [ $\text{C}(\text{Me})\text{-Ar}$ ], 26.0 ( $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 22.0 ( $\text{CH}_3\text{-C-Ar}$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$ ) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 3285, 2987, 2936, 2860, 1666, 1434, 1402, 1379, 1362  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI): calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  249.1598; found 249.1601.

#### 1-Hydroxy-2,2,3,5-tetramethyl-5-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-one

**(4bb)**: The title compound was prepared according to Method C from **3bb** (811 mg, 3.7 mmol) and methylmagnesium chloride (2.5 M, 2.2 mL, 5.6 mmol) as an orange oil (777 mg, 89%) that crystallized upon standing, m.p. 116–117 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.60 (br. s, 1 H, OH), 8.45 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1 H,  $\text{CH}_{\text{ar-N}}$ ), 7.77–7.58 (m, 2 H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.23–7.07 (m, 1 H,  $\text{CH}_{\text{ar-p}}$ ), 2.86 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 1.77 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-C-Ar}$ ), 1.48 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 1.27 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.1 (CO), 162.4 ( $C_{\text{ipso}}$ ), 147.3 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 136.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 122.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 121.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 80.1 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 67.9 [ $\text{C}(\text{Me})\text{-Ar}$ ], 25.0 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 23.7 ( $\text{CH}_3\text{-C-Ar}$ ), 23.2 ( $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$ ) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 3153, 3003, 2865, 1682, 1594, 1425, 1400, 1366  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  = 236.2 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ , 258.1 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$  (235.29): calcd. C 61.24, H 7.30, N 17.86; found C 60.76, H 7.38, N 17.79.

#### 4-Hydroxy-1,3-dimethyl-3-(*p*-tolyl)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-one

**(4ca)**: The title compound was prepared according to Method D from **3ca** (136 mg, 0.5 mmol) and methylmagnesium iodide (1.7 M, 1.03 mL, 1.75 mmol) as a yellow solid (80 mg, 55%), m.p. 180–182 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.50 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H,  $\text{CH}_{\text{ar-o}}$ ), 7.08 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H,  $\text{CH}_{\text{ar-m}}$ ), 5.03 (s, 1 H, OH), 2.82 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.44–2.24 (m, 1 H,  $\text{CH}$  cy), 2.30 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ), 1.84–1.46 (m, 6 H,  $\text{CH}$  cy), 1.62 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-C-Ar}$ ), 1.41–1.06 (m, 2 H,  $\text{CH}$  cy), 0.98–0.88 (m, 1 H,  $\text{CH}$  cy) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.6 (CO), 141.9 ( $C_{\text{ipso}}$ ), 136.7 ( $C_{\text{ipso-Me}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{ar-o}}$ ), 125.6 ( $\text{CH}_{\text{ar-m}}$ ), 84.5 ( $C_{\text{spiro}}$ ), 73.1 [ $\text{C}(\text{Me})\text{-Ar}$ ], 33.5 ( $\text{CH}_2$  cy), 31.7 ( $\text{CH}_2$  cy), 25.8 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 25.08 ( $\text{CH}_2$  cy), 25.04 ( $\text{CH}_3\text{-C-Ar}$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$  cy), 22.7 ( $\text{CH}_2$  cy), 21.1 ( $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  =

3368, 2977, 2922, 2857, 1672, 1474, 1403, 1360 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 289.1911; found 289.1910.

### Preparation of Methylnitrones 5

**2-Isopropyl-1,2,4-trimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-Oxide (5a):** MiPNO (**1a**; 2.55 g, 15 mmol) was methylated with methylmagnesium chloride (2.6 M, 6.35 mL, 16.5 mmol) according to Method C. The crude hydroxylamine was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mL) and MnO<sub>2</sub> (2.73 g, 31.5 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 1.5 h and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel to give the desired nitron as a yellow oil (1.52 g, 65%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.03 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>N), 2.41–2.28 (m, 1 H, CH *i*Pr), 2.12 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-C=N), 1.65 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-C-*i*Pr), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub> *i*Pr), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub> *i*Pr) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.5 (CO), 134.6 (C=N), 92.0 [C(Me)-*i*Pr], 34.4 (CH *i*Pr), 26.5 (CH<sub>3</sub>N), 21.3 (CH<sub>3</sub>-C-*i*Pr), 16.2 (CH<sub>3</sub> *i*Pr), 15.6 (CH<sub>3</sub> *i*Pr), 7.6 (CH<sub>3</sub>-C=N) ppm. IR: ν̄ = 3556, 2968, 2875, 1701, 1590, 1252 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 185.1285; found 185.1290.

**1,2,2,4-Tetramethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-Oxide (5b):** Compound **1b** (2 mmol) was methylated with methylmagnesium chloride (1.33 M, 2.3 mL, 3 mmol) according to Method C. The crude hydroxylamine was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) and MnO<sub>2</sub> (0.435 g, 5 mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight, filtered through Celite, and the filtrate concentrated. The crude material was purified over silica gel to give the desired nitron as a yellow oil (0.179 g, 57%) that crystallized upon standing, m.p. 123–125 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.04 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>N), 2.13 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-C=N), 1.62 [s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C] ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.4 (CO), 133.8 (C=N), 87.7 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 25.4 (CH<sub>3</sub>N), 23.9 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 8.0 (CH<sub>3</sub>-C=N) ppm. IR: ν̄ = 2990, 1693, 1597 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): calcd. for C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 157.0972; found 157.0975.

### Preparation of Hydroxylamines 6

**1-Hydroxy-2-isopropyl-2,3,5,5-tetramethylimidazolidin-4-one (6a):** The title compound was prepared according to Method C from **5a** (523 mg, 2.8 mmol) in THF (10 mL) and methylmagnesium chloride (2.6 M, 3.6 mL, 9.3 mmol) as a beige solid (936 mg, 60%), m.p. 97–98 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.53 (s, 1 H, OH), 2.75 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>N), 1.89–1.77 (m, 1 H, CH *i*Pr), 1.45 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-C-*i*Pr), 1.30 [s, 3 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 1.29 [s, 3 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub> *i*Pr), 0.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub> *i*Pr) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.9 (CO), 83.8 [C(Me)-*i*Pr], 64.4 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 35.5 (CH *i*Pr), 25.6 (CH<sub>3</sub>-C-CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>N), 20.4 (CH<sub>3</sub>-C-CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>-C-*i*Pr), 17.7 (CH<sub>3</sub> *i*Pr), 16.3 (CH<sub>3</sub> *i*Pr) ppm. IR: ν̄ = 3354, 2970, 2932, 2879, 1663, 1479, 1400 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 201.1598; found 201.1600.

**1-Hydroxy-2,2,3,5,5-pentamethylimidazolidin-4-one (6b):** The title compound was prepared according to Method C from **5b** (2.34 g, 15 mmol) and methylmagnesium chloride (3.0 M, 6.0 mL, 18 mmol) as a yellow-brown solid (1.45 g, 68%), m.p. 173–174 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.86 (br. s, 1 H, OH), 2.82 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>N), 1.38 [s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C-N], 1.31 [s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C-CO] ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.9 (CO), 79.7 (N-C-N), 63.4 (C-CO), 24.4 (CH<sub>3</sub>N), 23.4 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C-N], 22.5 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C-CO] ppm. IR: ν̄ = 3178, 2983, 2932, 2856, 1666, 1501, 1438, 1405, 1365 cm<sup>-1</sup>. LRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 173.1 [M + H]<sup>+</sup>, 195.0 [M + Na]<sup>+</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (235.29): calcd. C 55.80, H 9.37, N 16.27; found C 55.73, H 9.33, N 16.70.

### Preparation of Nitroxides 7 and 8

#### Oxidation of Hydroxylamines to Nitroxides

**Method 1:** The hydroxylamine (0.5 mmol) and *m*CPBA (0.5 mmol) were dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) and stirred at 20 °C for 1 h. MnO<sub>2</sub> (50 mg) was added and stirring was continued for 15 min to destroy the excess peroxides and the solvent was evaporated. The residue was taken up in EtOAc (20 mL) and washed with a saturated aqueous solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The organic phase was dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure to yield the nitroxide.

**Method 2:** MnO<sub>2</sub> (1 mmol) was added to a solution of hydroxylamine (0.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). The suspension was stirred at room temperature for 16 h, diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL), filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to yield the nitroxide.

**(rac)-(2*S*\*,5*R*\*)-2-Isopropyl-2,3,5-trimethyl-5-(*p*-tolyl)imidazolidin-4-one-1-oxyl (7aa):** The title compound was prepared according to Method 1 from **4aa** (138 mg, 0.5 mmol) as a yellow oil (120 mg).<sup>[54]</sup> The product was used directly in the oxidation reactions. Slow evaporation of a solution **7aa** in ethanol yielded crystals suitable for X-ray analysis.<sup>[22]</sup> HRMS (ESI): calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 276.1832; found 276.1835.

**(rac)-(2*S*\*,5*R*\*)-2-Isopropyl-2,3,5-trimethyl-5-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-one-1-oxyl (7ab):** The title compound was prepared according to Method 2 from **4ab** (526 mg, 2 mmol) as a red oil (522 mg).<sup>[54]</sup> The product was used directly in the oxidation reactions. HRMS (ESI): calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 263.1628; found 263.1636.

**2,2,3,5,5-Pentamethylimidazolidin-4-one-1-oxyl (8b):** The title compound was prepared according to Method 2 from **6b** (142 mg, 1 mmol) as an orange solid (140 mg), m.p. 65–66 °C.<sup>[54]</sup> The product was used directly in the oxidation reactions. HRMS (ESI): calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 172.1206; found 172.1211.

**(R)-2,2,3,5-Tetramethyl-5-(*p*-tolyl)imidazolidin-4-one-1-oxyl [(R)-7ba]:** Four consecutive steps were telescoped to synthesize the desired product from hydroxylamine (2*S*,5*R*)-**4aa**.

Zinc dust (8.10 g, 124 mmol) was added to a solution of (2*S*,5*R*)-**4aa** (1.71 g, 6.2 mmol) in glacial AcOH (10 mL). The suspension was sonicated at 80 °C for 3 h, filtered through Celite, and the filtrate was evaporated under reduced pressure to obtain (2*R*,5*R*)-2-isopropyl-2,3,5-trimethyl-5-(*p*-tolyl)imidazolidin-4-one acetate (**9**) as a yellow oil (1.20 g). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, [D<sub>4</sub>]MeOH): δ = 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, CH<sub>ar-o</sub>), 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, CH<sub>ar-m</sub>), 2.79 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>N), 2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-Ar), 1.99 (s, 6 H, AcOH), 1.87 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1 H, CH *i*Pr), 1.59 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-C), 1.51 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-C), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub> *i*Pr), 0.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub> *i*Pr) ppm.

A solution of crude **9** in aqueous HCl (6 N, 10 mL) was exposed to microwave irradiation at 120 °C for 40 min to afford (*R*)-2-amino-*N*-methyl-2-(*p*-tolyl)propanamide hydrochloride (**10**) as a colorless oil (1.21 g). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, [D<sub>4</sub>]MeOH): δ = 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, CH<sub>ar-o</sub>), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, CH<sub>ar-m</sub>), 2.73 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>N), 2.37 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-Ar), 1.97 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-C-Ar) ppm.

The crude **10**, acetone (20 mL), 2,2-dimethoxypropane (20 mL), and triethylamine (0.63 g, 6.2 mmol) were introduced into a 100 mL flask fitted with a Soxhlet extractor filled with activated 3 Å molecular sieves (50 g). The reaction mixture was heated at reflux for 60 h and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was taken up in ethyl acetate (60 mL), washed with concentrated NaOH (10 mL), and the aqueous phase

extracted with ethyl acetate (4 × 25 mL). The combined organic layers were dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, and the solvent removed under reduced pressure to afford (*R*)-2,2,3,5-tetramethyl-5-(*p*-tolyl)imidazolidin-4-one (**11**; 672 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, CH<sub>ar-o</sub>), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, CH<sub>ar-m</sub>), 2.80 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>N), 2.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.00 (br. s, NH), 1.61 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-C), 1.45 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-C), 1.16 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-C) ppm.

*m*CPBA (1.07 g, 4.3 mmol) was added portionwise to a solution of crude **11** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). The mixture was stirred for 1.5 h at room temperature and then quenched with dilute aqueous NaOH (30 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 50 mL) and the combined organic layers dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a red oil. Purification over silica gel gave (*R*)-**7ba** as an orange oil that crystallized upon standing [407 mg, 30% from (2*S*,5*R*)-**4aa**], m.p. 70–71 °C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +86.3 (*c* = 0.24, CHCl<sub>3</sub>). HRMS (ESI): calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 248.1519; found 248.1522.

A sample of (*rac*)-**7ba** was prepared according to Method 1 from **4ba** (38 mg, 0.15 mmol) as a low-melting beige solid (35 mg).

The enantiomeric purity of (*R*)-**7ba** (≥96% *ee*) was determined by SFC on a Daicel Chiralpak IA-3 column, 4.6 × 100 mm, eluent scCO<sub>2</sub>/MeOH, 80:20, 1.7 mL/min, 37 °C, UV detection (220 nm), retention time 2.9 min for (*R*)-**7ba** and 3.5 min for (*S*)-**7ba**.

#### Preparation of Diol **12**

**2,6-Dimethyl-2'-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl (14)**: A 10 mL Schlenk flask under nitrogen was charged with 1-bromo-*m*-xylene (1.85 g, 10.0 mmol), 4,4,6-trimethyl-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborinane (**13**;<sup>138</sup> 4.08 g, 15 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (22.0 mg, 0.1 mmol), S-Phos (82 mg, 0.2 mmol), and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (6.37 g, 30 mmol). The flask was evacuated, purged with nitrogen, and a toluene/water mixture (1:0.18; 12 mL) was added. The Schlenk was then plunged into a 100 °C preheated oil bath and the reaction was stirred for 22 h. Purification over silica gel gave **14** (1.52 g, 61%) as a yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, CH<sub>ar</sub> 3'), 7.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H, CH<sub>ar</sub> 4'), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H, CH<sub>ar</sub> 5'), 7.22–7.14 (m, 2 H, CH<sub>ar</sub> 4,6'), 7.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H, CH<sub>ar</sub> 3,5), 1.94 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 140.2 (C<sub>ar</sub> 1'), 138.8 (C<sub>ar</sub> 1), 136.4 (C<sub>ar</sub> 2), 132.2 (CH<sub>ar</sub> 3'), 131.3 (CH<sub>ar</sub> 5'), 128.8 (q, <sup>2</sup>*J* = 29.8 Hz, C<sub>ar</sub> 2'), 127.8 and 127.4 (CH<sub>ar</sub> 4,6'), 127.0 (CH<sub>ar</sub> 3), 126.5 (q, <sup>3</sup>*J* = 5.3 Hz, CH<sub>ar</sub> 3'), 124.1 (q, <sup>1</sup>*J* = 273.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –61.3 ppm. IR: ν̄ = 3065, 3022, 2926, 1311, 1123, 1108 cm<sup>-1</sup>. LRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 232.1 [M + H]<sup>+</sup>, 254.1 [M + Na]<sup>+</sup>.

**2,6-Bis(bromomethyl)-2'-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl (15)**: Benzoyl peroxide (15 mg, 0.05 mmol) was added to a solution of *N*-bromosuccinimide (1.66 g, 9.4 mmol) and **14** (1.17 g, 4.7 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL). The reaction mixture was heated at reflux for 6 h, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. Diethyl ether was added, a precipitate of succinimide was filtered off, and the filtrate evaporated to yield crude **15** (1.95 g) as a yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, CH<sub>ar</sub> 3'), 7.70 (t, *J* = 7.7 Hz, CH<sub>ar</sub> 4'), 7.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H, CH<sub>ar</sub> 5'), 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, CH<sub>ar</sub> 6'), 7.51–7.39 (m, 3 H, CH<sub>ar</sub> 3,4,5), 4.30 (d, *J* = 10.4 Hz, 2 H, 2 CHH-Br), 3.90 (d, *J* = 10.4 Hz, 2 H, CHH-Br) ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 137.7 (C<sub>ar</sub> 1), 137.1 (C<sub>ar</sub> 2,6), 134.9 (q, <sup>3</sup>*J* = 3.0 Hz, C<sub>ar</sub> 1'), 132.6 (CH<sub>ar</sub>), 132.0 (CH<sub>ar</sub>), 130.5 (CH<sub>ar</sub> 3,5), 129.5 (CH<sub>ar</sub>), 128.9 (CH<sub>ar</sub>), 127.5 (q, <sup>2</sup>*J* = 29.5 Hz, C<sub>ar</sub> 2'), 125.1 (q, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, CH<sub>ar</sub> 3'), 122.7 (q, <sup>1</sup>*J* = 274.1 Hz, CF<sub>3</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>-Br) ppm. <sup>19</sup>F NMR

(376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –60.3 ppm. IR: ν̄ = 3149, 3066, 1311, 1172, 1160 cm<sup>-1</sup>.

**[2'-(Trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl-2,6-diyl]dimethanol (12)**: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.41 g, 17.1 mmol) was added to a solution of crude **15** (1.74 g) and glacial AcOH (0.98 mL, 17.1 mmol) in DMF (10 mL). The reaction mixture was stirred at 125 °C for 2.5 h and then treated with H<sub>2</sub>O (5 mL). The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 × 20 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl (10 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and evaporated under reduced pressure. The crude diacetate was dissolved in EtOH (20 mL) and KOH (1.19 g, 21.3 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 21 h, treated with H<sub>2</sub>O (15 mL), and the aqueous phase extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. Purification over silica gel gave **12** (540 mg, 45% from **14**) as a yellow solid, m.p. 84–87 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, CH<sub>ar</sub> 3'), 7.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, CH<sub>ar</sub>), 7.57–7.45 (m, 4 H, CH<sub>ar</sub>), 7.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, CH<sub>ar</sub> 6'), 4.32 (d, *J* = 13.1 Hz, 2 H, 2 CHH-OH), 4.23 (d, *J* = 13.1 Hz, 2 H, 2 CHH-OH), 1.51 (br. s, 2 H, OH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 139.3 (C<sub>ar</sub> 2,6), 136.7 (C<sub>ar</sub> 1'), 135.6 (C<sub>ar</sub> 1), 132.1 (CH<sub>ar</sub> 4'), 131.9 (CH<sub>ar</sub> 6'), 129.0 (CH<sub>ar</sub> 4), 128.8 (q, <sup>2</sup>*J* = 29.5 Hz, C<sub>ar</sub> 2'), 128.3 (CH<sub>ar</sub> 5'), 126.7 (CH<sub>ar</sub> 3,5), 126.6 (q, <sup>3</sup>*J* = 5.2 Hz, CH<sub>ar</sub> 3'), 124.0 (q, <sup>1</sup>*J* = 273.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 63.0 (CH<sub>2</sub>-OH) ppm. <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –60.3 ppm. IR: ν̄ = 3301, 2929, 2876, 1310, 1122, 1109 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> 305.0760; found 305.0761.

#### Oxidation of Alcohols

**General:** Oxidation reactions under high pressures of O<sub>2</sub> were performed in a High Pressure ChemSCAN II – HEL apparatus equipped with eight 16 mL stainless-steel reactors. Reactions were performed at 4 bar O<sub>2</sub> and stirred magnetically at 1000 rpm.

Reactions under atmospheric O<sub>2</sub> pressure were performed in a 10 mL flask equipped with a balloon of O<sub>2</sub> and stirred with an orbital shaker (1000 rpm) to provide a large vortex.

**Method E – CuBr<sub>2</sub>/tBuOK/bipy:** The indicated amounts of reagents were added as solids or as solutions in CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (2:1): benzyl alcohol (1 mmol, 1 M), catalyst (5 mol-%), CuBr<sub>2</sub> (5 mol-%), tBuOK (5 mol-%), and 2,2'-bipyridine (5 mol-%).

**Method F – CuBr<sub>2</sub>/NaNO<sub>2</sub>:** The indicated amounts of reagents were added as solids or as solutions in PhCF<sub>3</sub>: benzyl alcohol (1 mmol, 1 M) or diol **12** (0.2 mmol, 0.2 M), catalyst (5 mol-%), CuBr<sub>2</sub> (5 mol-%), and NaNO<sub>2</sub> (5 mol-%).

**Method G – HBr/TBN:** The indicated amounts of reagents were added as solids or as solutions in CH<sub>3</sub>CN: benzyl alcohol (1 mmol, 1 M) or diol **12** (0.2 mmol, 0.2 M), catalyst (5 mol-%), HBr (5 mol-%), TBN (5 mol-%).

**Oxidation of Benzyl Alcohol:** The oxidation reaction was performed under the conditions of Method E, F, or G. The pressure, temperature, and reaction time are indicated in Table 2 for each particular example. The reaction was monitored by GC analysis.

GC analyses were performed with a Shimadzu C17 apparatus equipped with a flame ionization detector and a BPX5 column (30 m × 0.25 mm, SGE; 100 °C; carrier H<sub>2</sub>; velocity 29 m s<sup>-1</sup>). Retention times: benzaldehyde, 1.52 min; benzyl alcohol, 2.01 min.

**Oxidation of Diol **12**:** The oxidation reaction was performed under the conditions of Method G under an atmospheric O<sub>2</sub> pressure at room temperature. The reaction was monitored by <sup>19</sup>F NMR spectroscopy.

**Characterization Data for 6-(Hydroxymethyl)-2'-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl-2-carbaldehyde (16):**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.57 (s, 1 H, CHO), 7.95 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.87 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.83 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.70–7.47 (m, 4 H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.31 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 4.37 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 1 H, CHH-OH), 4.31 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 1 H, CHH-OH) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -59.7 ppm.

**Characterization Data for 2'-(Trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl-2,6-dicarbaldehyde (17):** Compound 17 is issued from the double oxidation of diol 12 in experiments not reported here; see ref.<sup>[40]</sup>  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.65 (s, 2 H, CHO), 8.26 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2 H,  $\text{CH}_{\text{ar}}-\text{C}-\text{CHO}$ ), 7.94–7.87 (m, 1 H,  $\text{CH}_{\text{ar}}-\text{C}-\text{CF}_3$ ), 7.74 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H,  $\text{CH}_{\text{ar}}-\text{CH}-\text{C}-\text{CHO}$ ), 7.70–7.63 (m, 2 H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.45–7.37 (m, 1 H,  $\text{CH}_{\text{ar}-o}$ ) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -59.1 ppm.

The enantiomeric purity of 16 was determined by HPLC using a Chiralcel OD-H column (25 m  $\times$  0.46 cm, 10% EtOH/hexane, 0.5 mL/min, UV detection at 289 nm); retention times: major enantiomer, 8.70 min; minor enantiomer, 9.46 min.

**Electrochemical Measurements:** Electrochemical measurements were conducted at 293 K under argon in a standard one-compartment, three-electrode electrochemical cell using a CH-Instrument 660B potentiostat. Investigations were carried out with 2 mM solutions of compounds in acetonitrile/water (95:5, v:v) containing sodium perchlorate (0.2 M) as supporting electrolyte and 2,6-lutidine (8 equiv.) as base. An automatic ohmic drop compensation procedure was systematically implemented prior to recording CV data. CH-Instrument vitreous carbon ( $\varnothing$  = 3 mm) working electrodes were polished with 1  $\mu\text{m}$  diamond paste before each recording. The reference electrode was Ag/AgNO<sub>3</sub> (10 mM in CH<sub>3</sub>CN containing 0.1 M TBAP). The potential of the regular ferrocene/ferrocenium (Fc/Fc<sup>+</sup>) redox couple in acetonitrile was 0.07 V under our experimental conditions. A platinum wire was used as the counter electrode.

**Supporting Information** (see footnote on the first page of this article): Determination of the optical purity of (R)-7ba, UHPLC/MS analyses of 4/7ba,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of 1b, 3ba, 3bb, 3ca, 4-6, 12, 14, and 15.

## Acknowledgments

The authors wish to acknowledge the support of the ICMG FR-2607 Chemistry Nanobio Platform, Grenoble, where low-resolution mass spectra and X-ray diffraction analyses were performed. M. C. L. is grateful to the Université Joseph Fourier for a doctoral fellowship.

- [1] For reviews, see: a) C. Brückner, in: *Stable radicals: fundamentals and applied aspects of odd-electron compounds* (Ed.: R. G. Hicks), Wiley, Chichester, UK, 2010, p. 433–460; b) L. Tebben, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 5034–5068; *Angew. Chem.* 2011, 123, 5138.
- [2] D. Lenoir, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 3206–3210; *Angew. Chem.* 2006, 118, 3280.
- [3] For reviews, see: a) C. Parmeggiani, F. Cardona, *Green Chem.* 2012, 14, 547–564; b) S. E. Allen, R. R. Walvoord, R. Padilla-Salinas, M. C. Kozlowski, *Chem. Rev.* 2013, 113, 6234–6458; for recent examples, see: c) S. Ma, J. Liu, *Tetrahedron* 2013, 69, 10161–10167; d) X. Liu, Q. Xia, Y. Zhang, C. Chen, W. Chen, *J. Org. Chem.* 2013, 78, 8531–8536.
- [4] a) For a review, see: S. Wertz, A. Studer, *Green Chem.* 2013, 15, 3116–3134; b) for a recent example, see: R. Prebil, G. Stavber, S. Stavber, *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 395–402.
- [5] M. Shibuya, Y. Osada, Y. Sasano, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 6497–6500.
- [6] J. E. Steves, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 15742–15745.
- [7] M. B. Lauber, S. S. Stahl, *ACS Catal.* 2013, 3, 2612–2616.
- [8] C. J. Gartshore, D. W. Lupton, *Adv. Synth. Catal.* 2010, 352, 3321–3328.
- [9] a) P. Gamez, I. W. C. E. Arends, J. Reedijk, R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* 2003, 2414–2415; b) P. Gamez, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, J. Reedijk, *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 805–811.
- [10] For alcohol oxidation with phenyliodonium bis(trifluoroacetate) (PIFA) catalyzed by PROXYL and its analogues, see: S. Hamada, T. Furuta, Y. Wada, T. Kawabata, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 8093–8097.
- [11] a) Z. Ma, Q. Huang, J. M. Bobbitt, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 4837–4843; b) S. D. Rychnovsky, T. L. McLernon, H. Rajapakse, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 1194–1195; c) F. Formaggio, M. Bonchio, M. Crisma, C. Peggion, S. Mezzato, A. Polese, A. Barazza, S. Antonello, F. Maran, Q. B. Broxterman, B. Kaptain, J. Kamphuis, R. M. Vitale, M. Saviano, E. Benedetti, C. Toniolo, *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 84–93; d) B. Graetz, S. Rychnovsky, W.-H. Leu, P. Farmer, R. Lin, *Tetrahedron: Asymmetry* 2005, 16, 3584–3598.
- [12] a) K. Murayama, S. Morimura, T. Yoshioka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1969, 42, 1640–1643; b) T. Toda, S. Morimura, E. Mori, H. Horiuchi, K. Murayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1971, 44, 3445–3450.
- [13] a) A. A. Gridnev, *Macromolecules* 1997, 30, 7651–7654; b) Y. K. Chong, F. Ercole, G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, A. G. Anderson, *Macromolecules* 1999, 32, 6895–6903; c) P. Dervan, F. Aldabbagh, P. B. Zetterlund, B. Yamada, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 2003, 41, 327–334; d) F. Aldabbagh, P. Dervan, M. Phelan, K. Gilligan, D. Cunningham, P. McArdle, P. B. Zetterlund, B. Yamada, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 2003, 41, 3892–3900; e) E. Bagryanskaya, D. Bertin, D. Gimes, I. Kirilyuk, S. R. A. Marque, V. Reznikov, G. Roshchupkina, I. Zhurko, D. Zubenko, *Macromol. Chem. Phys.* 2008, 209, 1345–1357.
- [14] a) P. Nesvadba, L. Bugnon, M. Frey, US Pat., US 2009/0274947 A1, 2009; b) P. Nesvadba, L. Bugnon, P. Maire, P. Novák, *Chem. Mater.* 2010, 22, 783–788.
- [15] See also: C. Ysacco, H. Karoui, G. Casano, F. Le Moigne, S. Combes, A. Rockenbauer, M. Rosay, W. Maas, O. Ouari, P. Tordo, *Appl. Magn. Reson.* 2012, 43, 251.
- [16] a) F. Cantagrel, S. Pinet, Y. Gimbert, P. Y. Chavant, *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 2694–2701; b) A. Pernet-Poil-Chevrier, F. Cantagrel, K. Le Jeune, C. Philouze, P. Y. Chavant, *Tetrahedron: Asymmetry* 2006, 17, 1969–1974; c) M. Thiverny, *Ph. D. Dissertation*, Université de Grenoble, France, 2010; d) K. Ranieri, M. Conradi, P. Y. Chavant, V. Blandin, C. Barner-Kowollik, T. Junkers, *Aust. J. Chem.* 2012, 65, 1110–1116.
- [17] E. Demory, D. Farran, B. Baptiste, P. Y. Chavant, V. Blandin, *J. Org. Chem.* 2012, 77, 7901–7912.
- [18] MiPNO = 2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide; a) M. Thiverny, E. Demory, B. Baptiste, C. Philouze, P. Y. Chavant, V. Blandin, *Tetrahedron: Asymmetry* 2011, 22, 1266–1273; b) M. Thiverny, D. Farran, C. Philouze, V. Blandin, P. Y. Chavant, *Tetrahedron: Asymmetry* 2011, 22, 1274–1281; c) M. Thiverny, C. Philouze, P. Y. Chavant, V. Blandin, *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 864–872.
- [19] CCDC-987363 (for 4ab) contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data\_request/cif.
- [20] For the use of hydroxylamine catalysts in TCCA-mediated alcohol oxidations, see: a) M. Tomizawa, M. Shibuya, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* 2009, 11, 1829–1831; b) H. Yamakoshi, M. Shibuya, M. Tomizawa, Y. Osada, N. Kanoh, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* 2010, 12, 980–983; c) for the use of *N*-hydroxyindoles as

- aerobic alcohol oxidation catalysts, see: S.-S. Shen, V. Kartika, Y. S. Tan, R. D. Webster, K. Narasaka, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 986–990.
- [21] See the Exp. Section.
- [22] CCDC-987364 (for **7aa**) contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).
- [23] H. Karoui, F. Le Moigne, O. Ouari, P. Tordo, in: *Stable radicals: fundamentals and applied aspects of odd-electron compounds* (Ed.: R. G. Hicks), Wiley, Chichester, UK, **2010**, p. 175–177.
- [24] For comparison, the N–O bond in the corresponding hydroxylamine **4aa** is 1.438 Å and the out-of-plane angle is 52.3°, and in hydroxylamine **4ab**, the N–O bond is 1.429 Å and the out-of-plane angle is 55.2°.
- [25] We examined 43 structures of five-membered cyclic nitroxides from the Cambridge Structural Database.
- [26] A. Capiomont, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1973**, *29*, 1720–1722.
- [27] For other studies illustrating the positive effect of a ligand on the Cu/TEMPO co-catalysis, see, for example: a) S. Mannam, S. K. Alamsetti, G. Sekar, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2253–2258; b) Z. Hu, F. M. Kerton, *Appl. Catal. A* **2012**, *413–414*, 332–339; c) I. Gamba, I. Mutikainen, E. Bouwman, J. Reedijk, S. Bonnet, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 115–123.
- [28] For TEMPO derivatives including a ligand moiety, see: a) Z. Lu, J. S. Costa, O. Roubeau, I. Mutikainen, U. Turpeinen, S. J. Teat, P. Gamez, J. Reedijk, *Dalton Trans.* **2008**, 3567–3573; b) Z. Lu, T. Ladrak, O. Roubeau, J. van der Toorn, S. J. Teat, C. Massera, P. Gamez, J. Reedijk, *Dalton Trans.* **2009**, 3559–3570; c) see ref.<sup>[34]</sup>.
- [29] N. Wang, R. Liu, J. Chen, X. Liang, *Chem. Commun.* **2005**, 5322–5324.
- [30] In our hands, a high level of background oxidation was observed in the case of the originally reported FeCl<sub>3</sub>/NaNO<sub>2</sub> system. In the same vein, the ability of iron salts alone to catalyze the aerobic oxidation of benzylamine has recently been reported: E. Zhang, H. Tian, S. Xu, X. Yu, Q. Xu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2704–2707.
- [31] Notably, the addition of a catalytic amount of 2,2'-bipyridine proved detrimental in the case of Method F.
- [32] Y. Xie, W. Mo, D. Xu, Z. Shen, N. Sun, B. Hu, X. Hu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4288–4291.
- [33] a) See ref.<sup>[18a,18c]</sup>; b) O. N. Burchak, C. Philouze, P. Y. Chavant, S. Py, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3021–3023.
- [34] For discussions on the importance of atropoisomerism in drug discovery, see: a) J. Clayden, W. J. Moran, P. J. Edwards, S. R. LaPlante, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6398–6401; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6516; b) S. R. LaPlante, L. D. Fader, K. R. Fandrick, D. R. Fandrick, O. Huckle, R. Kemper, S. P. F. Miller, P. J. Edwards, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7005–7022.
- [35] For biocatalytic atroposelective desymmetrization of a diol by aerobic oxidation, see: B. Yuan, A. Page, C. P. Worrall, F. Escalantes, S. C. Willies, J. J. W. McDouall, N. J. Turner, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7010–7013; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7164.
- [36] For reviews and highlights of atroposelective syntheses, see: a) G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518; b) G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder, M. Breuning, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563–639; c) P. G. Cozzi, E. Emer, A. Gualandi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3847–3849; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3931.
- [37] T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685–4696.
- [38] E. Demory, V. Blandin, J. Einhorn, P. Y. Chavant, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 710–716.
- [39] Y. Nishii, K. Wakasugi, K. Koga, Y. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5358–5359.
- [40] The dialdehyde **17** resulting from the oxidation of both alcohol groups was not detected (<sup>1</sup>H NMR) in the reaction mixture for these extents of conversion.
- [41] We verified that i. no racemization of (*R*)-**7ba** occurred under the oxidation conditions [(*R*)-**7ba**/HBr/TBN, 1:1:1, MeCN, 1 atm O<sub>2</sub>, room temp., 24 h] and ii. the *ee* of a scalemic sample of **16** remained unaltered after 7 d at room temp. in hexane/ethanol.
- [42] See ref.<sup>[32]</sup> and references cited therein.
- [43] a) J. R. Fish, S. G. Swarts, M. D. Sevilla, T. Malinski, *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 3745–3751; b) L. Marx, B. Schöllhorn, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 430–434; c) J. P. Blinco, J. L. Hodgson, B. J. Morrow, J. R. Walker, G. D. Will, M. L. Coote, S. E. Bottle, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6763–6771; d) R. A. Green, J. T. Hill-Cousins, R. C. D. Brown, D. Pletcher, S. G. Leach, *Electrochim. Acta* **2013**, *113*, 550–556.
- [44] S. Manda, I. Nakanishi, K. Ohkubo, H. Yakumaru, K. Matsumoto, T. Ozawa, N. Ikota, S. Fukuzumi, K. Anzai, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3951–3955.
- [45] a) Y. Kato, Y. Shimizu, L. Yijing, K. Unoura, H. Utsumi, T. Ogata, *Electrochim. Acta* **1995**, *40*, 2799–2802; b) E. Saint-Aman, D. Serve, *New J. Chem.* **1989**, *13*, 121–130.
- [46] M. F. Semmelhack, C. S. Chou, D. A. Cortes, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4492–4494.
- [47] See also ref.<sup>[43b,43c,43d,45]</sup>.
- [48] See ref.<sup>[43d,46]</sup> and: A. Israeli, M. Patt, M. Oron, A. Samuni, R. Kohen, S. Goldstein, *Free Radical Biol. Med.* **2005**, *38*, 317–324.
- [49] G. Gryn'ova, J. M. Barakat, J. P. Blinco, S. E. Bottle, M. L. Coote, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7582–7593.
- [50] Efforts to detect this byproduct were unsuccessful.
- [51] The same phenomena were observed upon addition of 1-phenylethanol. Our attempts to oxidize 1-phenylethanol with O<sub>2</sub> in the presence of hydroxylamines **4/6b** and Cu-based co-catalytic systems (Method E or F) showed that the reaction was much slower than with benzyl alcohol.
- [52] See, for example, ref.<sup>[43d,45b]</sup> and: a) Y. Hahn, S. K. Song, *Anal. Sci.* **1997**, *13* (suppl.), 329–332; b) D. Liaigre, T. Breton, E. M. Belgsir, *Electrochem. Commun.* **2005**, *7*, 312–316; c) M. Barbier, T. Breton, K. Servat, E. Grand, B. Kokoh, J. Kovensky, *J. Carbohydr. Chem.* **2006**, *25*, 253–266.
- [53] D. S. Pedersen, C. Rosenbohm, *Synthesis* **2001**, 2431–2434.
- [54] The sample did not produce any NMR signal. After the addition of hydrazine hydrate to the NMR tube, signals of the corresponding hydroxylamine protons were observed.

Received: April 28, 2014  
Published Online: June 24, 2014