



HAL
open science

Les réactions d'amination C(sp³)-H catalytiques par transfert de nitrènes : diversité moléculaire et éco-compatibilité

Gwendal Grelier

► To cite this version:

Gwendal Grelier. Les réactions d'amination C(sp³)-H catalytiques par transfert de nitrènes : diversité moléculaire et éco-compatibilité. Chimie organique. Université Paris Saclay (COmUE), 2018. Français. ⟨NNT : 2018SACLS237⟩. ⟨tel-02927768⟩

HAL Id: tel-02927768

<https://theses.hal.science/tel-02927768v1>

Submitted on 2 Sep 2020

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.



HAL Authorization

Les Réactions d'Amination C(sp³)-H Catalytiques par Transfert de Nitrènes : Diversité Moléculaire et Éco-compatibilité

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud
(Institut de Chimie des Substances Naturelles)

École doctorale n° 571 Sciences chimiques :
Molécules, Matériaux, Instrumentation et
Biosystèmes (2MIB)
Spécialité de doctorat : Chimie

Thèse présentée et soutenue à
l'ICSN Gif-sur-Yvette,
le 7 septembre 2018,
par

Gwendal Grelier

Composition du jury :

Mme. Emmanuelle SCHULZ Directrice de recherche, Université Paris-Sud	Présidente
Mr. Philippe COMPAIN Professeur, Université de Strasbourg	Rapporteur
Mr. Jean-François POISSON Professeur, Université Joseph Fourier	Rapporteur
Mr. Eric CLOT Directeur de recherche, ICGM	Examineur
Mr. Frédéric TARAN Directeur de recherche, CEA	Examineur
Mr. Philippe DAUBAN Directeur de recherche, ICSN	Directeur de thèse

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-sur-Yvette. Je tiens alors à remercier dans un premier temps la directrice de cet établissement, Angela Marinetti pour m'avoir permis d'effectuer ma thèse dans de bonnes conditions et pour sa bienveillance au cours de ces trois années et demie.

Je voudrais ensuite remercier les Professeurs Philippe Compain et Jean-François Poisson ainsi que les Docteurs Emmanuelle Schulz, Éric Clot et Frédéric Taran pour avoir accepté de juger mon travail.

Je souhaite naturellement remercier le Dr. Philippe Dauban, directeur de cette thèse, pour m'avoir accueilli dans son groupe de recherche pour cette aventure de 3 ans et demi incluant le stage de Master 2 et la thèse. Merci d'avoir toujours été présent lorsque cela était nécessaire, pour l'encadrement et les discussions scientifiques toujours constructives. Un grand merci pour avoir toujours gardé à l'esprit le projet professionnel de tes étudiants et de tout mettre en place pour qu'ils puissent atteindre leurs buts. Merci donc d'être resté ouvert à mon implication dans l'enseignement et dans ma formation à la DFT bien que celle-ci n'ai pas pu être mis au bénéfice de la chimie du laboratoire.

Pour rester dans l'équipe, merci au Dr. Benjamin Darses, non seulement pour l'encadrement fourni au cours de ces trois années, mais aussi et surtout pour les discussions pas scientifiques du tout, et pour les moments de rigolade nécessaires à la santé mentale de chacun.

Je tiens à remercier le reste de l'équipe pour l'ambiance de travail dans laquelle nous nous mettons. Merci donc à mes Post-doc préférés : Jennifer Ciesielski, Julien Buendia, Romain Rodriguez et Alaric Desmarchelier, ainsi qu'aux autres étudiants présents dans le groupe : Ali Nasrallah, Vincent Boquet et Yanis Lazib.

Je souhaite montrer ma reconnaissance au Professeur Vincent Gandon pour m'avoir initié et accompagné dans l'apprentissage de la DFT, de même merci aux Docteurs Frédéric Taran et Davide Audisio pour les discussions sur le sujet de la catalyse supportée.

Je continuer en remerciant toutes les personnes avec qui j'ai pu travailler et interagir au cours de ces années passées à l'institut. Merci alors aux Docteurs Samir Messaoudi, Nicolas Probst, David Touboul ainsi qu'à Florent Olivon et Nicolas Elie pour ces collaborations fructueuses.

Un grand merci à tous les membres du Comité des Étudiants de l'Institut 2016 ainsi que tous les étudiants de l'institut pour l'organisation de tous les évènements classiques de la vie de l'institut.

Enfin, je voudrais remercier les différents services de l'ICSN qui nous permettent d'effectuer notre science dans de bonnes conditions au quotidien.

Table des matières

Table des matières	5
Abréviations	6
1 Introduction Générale	9
1.1 L'atome d'azote	9
1.2 Fonctionnalisation C–H	11
1.3 Les nitrènes et leur réactivité	13
2 Développement de Réactions Séquentielles	23
2.1 Introduction	23
2.2 Séquence amination C(sp ³)–H/Couplage de Heck	28
2.3 Auto-Amination/Couplage croisé	31
2.3.1 Preuve de concept et optimisation	31
2.3.2 Champ d'application de la réaction d'auto-amination	32
2.3.3 Réactions séquentielles	39
2.4 Séquences amination C(sp ³)–H/Arylation C(sp ²)–H et amination C(sp ³)–H/Arylation C–N	51
2.5 Conclusion	53
3 Nouveaux Précurseurs de Nitrènes : Les Carbamimidates	55
3.1 Introduction	55
3.2 Préparation et utilisation de carbamimidates	59
3.3 Conclusion	68
4 Catalyse Supportée	71
4.1 Introduction	71
4.2 Synthèse d'un catalyseur supporté	76
4.2.1 Rétrosynthèse du catalyseur	76
4.2.2 Préparation du ligand modifié	77
4.2.3 Préparation du complexe de dirhodium hétéroleptique	80
4.2.4 Réactions d'aminations diastéréosélectives	88
4.3 Synthèse d'un catalyseur bidenté	91

TABLE DES MATIÈRES

4.3.1	Préparation du catalyseur	91
4.3.2	Réactions d'aminations diastéréosélectives	93
4.4	Conclusion	94
5	Étude DFT de Réactions d'Arylation Intermoléculaires	95
5.1	Introduction	95
5.2	Résultats pour la série β -pyrannose	97
5.2.1	Étape 1 et 2	99
5.2.2	Étape 3	100
5.2.3	Étape 4 à 6	102
5.3	Résultats pour la série α -pyrannose	104
5.3.1	Étape 3 à 6	106
5.3.2	Étape 8 et 9	108
5.4	Vérification de la non-déacétylation pour la série β -pyrannose . .	110
5.5	Conclusion	112
6	Conclusion Générale	113
7	Partie Expérimentale	117
7.1	Auto-Amination/Cross Coupling Sequence	118
7.1.1	Classical Amination/Heck coupling sequence	118
7.1.2	Hypervalents Iodine Reagents	138
7.1.3	Auto-Amination Products	144
7.1.4	Preparation of terminal alkynes	152
7.1.5	C(sp ³)-H amination/Sonogashira coupling sequence	156
7.1.6	C(sp ³)-H amination/Suzuki coupling sequence	168
7.1.7	C(sp ³)-H amination/Heck coupling sequence	185
7.2	Carbamimidates	192
7.2.1	Substrates synthesis	192
7.2.2	Amination Reaction	204
7.2.3	Post-fonctionnalization Reaction	217
7.3	Solid Support Immobilized Catalysts	219
7.3.1	Ligand linker synthesis	219
7.3.2	Heteroleptic catalysts preparation	226
7.3.3	Catalyst immobilization	229
7.3.4	Catalytic C(sp ³)-H amination	233
7.4	DFT Calculations	234
7.4.1	General information	234
7.4.2	Intermediates isolation	234
	Bibliographie	238

Abréviations

Ac Acétyle	DMSO Diméthylsulfoxyde
BMIDA Acide <i>N</i> -méthyliminodiacétique	dppf 1,1'-Bis(diphénylphosphino) ferrocène
BPi Pinacolatoborane	DRX Diffraction des rayons X
BQ <i>p</i> -Benzoquinone	dtbpy 4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-dipyridyle
CCM Chromatographie sur couche mince	Et Éthyle
CPCM Model polarizable continuum conducteur-type (de l'anglais : <i>Conductor-like continuum model</i>)	GEA Groupement électro-attracteur
CuAAC Cycloaddition d'azoture et d'alcyne catalysée au cuivre	HMDS Hexaméthylidisilazane
DABCO 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane	ICP-MS Spectroscopie de masse à plasma à couplage inductif
dba Dibenzylidène acétone	IR Infra-rouge
DBCO Dibenzocyclooctyne	LA-ICP-MS Spectroscopie de masse à plasma à couplage inductif par ablation laser (de l'anglais : <i>Laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry</i>)
DBU 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	Me Méthyle
DFT <i>Density functional theory</i>	NBS <i>N</i> -Bromosuccinimide
DMA <i>N,N</i> -diméthylacétamide	NCS <i>N</i> -Chlorosuccinimide
DMAP <i>N,N</i> -diméthyl-4-aminopyridine	NHS <i>N</i> -Hydroxysuccinimide
DME Diméthoxyméthane	nta <i>N</i> -1,8-Napthoyl-alanine
DMEDA <i>N,N'</i> -Diméthyléthylènediamine	<i>p</i>-TSA Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
DMF <i>N,N</i> -Diméthylformamide	PS Polystyrène
	pin Pinacol

TABLE DES MATIÈRES

PIFA [Bis(trifluoroacétoxy)iodo] benzène	TFA Acide trifluoroacétique
Piv Pivaloyle	tfacam Trifluoroacétamidate
RMN Résonance magnétique nucléaire	THF Tétrahydrofurane
RMSD Déviation de l'erreur quadratique moyenne (de l'anglais : <i>Root-mean-square deviation</i>)	TM Tamis moléculaire
SAA Spectroscopie d'absorption atomique	TMS Triméthylsilyle
S_nAr Substitution nucléophile aromatique	Tol Toluène
SPAAC Cycloaddition alcyne-azoture promue par tension de cycle	Ts Tosyle
TCE 1,1,2,2-Tétrachloroéthane	UV Ultra-violet
	XPS Spectrométrie photoélectronique X (de l'anglais : <i>X-Ray photoelectron spectrometry</i>)
	XRF Fluorescence des rayons X (de l'anglais : <i>X-Ray fluorescence</i>)

Chapitre 1

Introduction Générale

1.1 L'atome d'azote

L'atome d'azote, malgré son nom proposé par Lavoisier issu du Grec $\alpha\zeta\omega\tau\omicron$, qui désigne l'« absence de vie », possède une place prépondérante dans la chimie du vivant. On le trouve en effet au sein de petites molécules, telles que les ammoniums, les nitrates et les nitrites, ainsi que dans des macromolécules, telles que les molécules d'ADN et les protéines. Cet atome ubiquitaire dans la Nature,¹ joue aussi un rôle majeur dans le domaine de la chimie médicinale, notamment grâce au pKa approprié des groupements aminés. Celui-ci, situé dans le domaine du pH physiologique, permet une modulation effective de la biodisponibilité des principes actifs. On comprend donc pourquoi cet atome est présent dans un grand nombre des composés synthétiques à visée biologique.^{2,3}

Dans ce contexte, le chimiste organicien se doit de maîtriser la formation des liaisons C–N. On remarque d'ailleurs l'intérêt croissant, ces dernières décennies, des chimistes envers le développement de méthodologies pour la formation de liaisons C–N. Le nombre de publications scientifiques dédiées à la formation de telles liaisons a connu une croissance exponentielle depuis les années 1950 (Figure 1.1).

À travers ces nombreux travaux, différentes méthodes d'amination ont pu être développées.^{4,5} On trouve parmi elles : les réactions de substitution nu-

1. D. H. R. BARTON *et al.*, *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Elsevier Science : Oxford, University of Sunderland, UK, **1999**.

2. R. HILI, A. K. YUDIN, *Making carbon-nitrogen bonds in biological and chemical synthesis*, **2006**, 284–287.

3. M. FEHER, J. M. SCHMIDT *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, **2003**, *43*, 218–227.

4. A. RICCI, *Modern Amination Methods*, (éd. : A. RICCI), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, **2000**, 1–267.

5. A. RICCI, *Amino Group Chemistry*, (éd. : A. RICCI), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA,

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

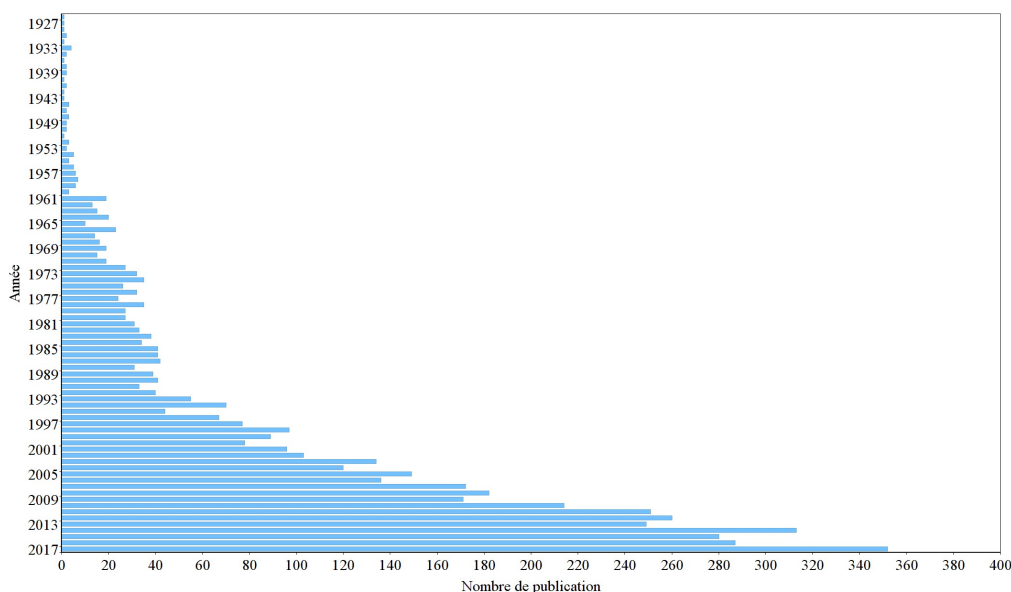


Figure 1.1 – Diagramme du nombre de publication contenant le terme "Amination" selon *Web of Science* le 30/04/2018. Clarivate Analytics

cléophile, par déplacement d'un groupement nucléofuge; les réactions d'amination réductrice, par formation d'une imine intermédiaire dans des conditions douces; et les réactions d'alkylation d'imines (Figure 1.2).

L'essor de la catalyse organométallique en chimie organique a aussi conduit à la découverte de réactions impliquant l'utilisation de métaux de transition ou de terres-rares pour la formation de liaisons C–N.⁶ On retrouve notamment les réactions d'hydroamination et de diamination d'alcènes, mais aussi plus fréquemment, des réactions impliquant la formation d'une liaison C–N à partir de dérivés halogénés (réactions de Goldberg au cuivre et de Buchwald-Hartwig au palladium)^{7,8} ou d'acides boroniques (réaction de Chan-Lam au cuivre).⁹ Des métaux de transition plus éco-compatibles tel que le fer ont aussi pu être mis à profit pour la formation de ce type de liaison.^{10,11}

Weinheim, Germany, **2007**, 1–394.

6. T. E. MÜLLER *et al.* *Chemical Reviews*, **2008**, *108*, 3795–3892.

7. A. M. THOMAS *et al.* *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2015**, *12*, 3–23.

8. P. RUIZ-CASTILLO, S. L. BUCHWALD *Chemical Reviews*, **2016**, *116*, 12564–12649.

9. D. G. HALL, *Boronic acids, t. 1-2*, (éd. : D. G. HALL), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2011**.

10. F. JIA, Z. LI *Org. Chem. Front.*, **2014**, *1*, 194–214.

11. S. K. GHORAI *et al.* *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 1769–1794.

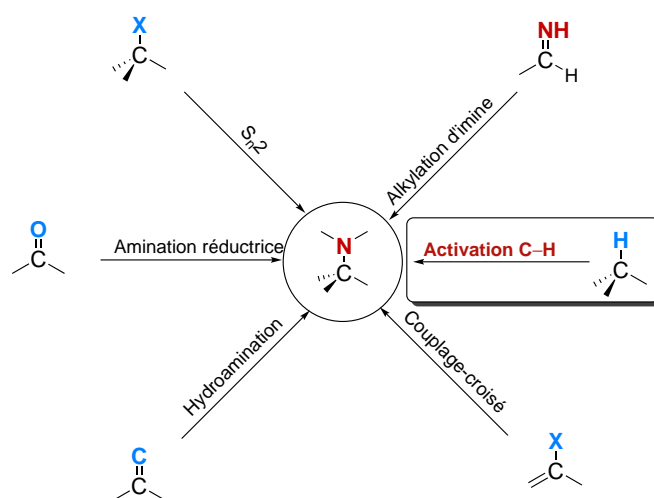


Figure 1.2 – Méthodes de formation de liaisons C–N

1.2 Fonctionnalisation C–H

Ces différentes méthodes permettent la production efficace de molécules azotées, cependant elles impliquent toutes des composés pré-fonctionnalisés (Figure 1.2). Des méthodes plus récentes ont permis l'utilisation de ces métaux de transition dans des réactions de transformation directe de liaisons C–H permettant de s'affranchir de ces étapes synthétiques supplémentaires de pré-fonctionnalisation. Ces méthodes sont d'autant plus attractives qu'elles conduisent à des fonctionnalisations sélectives, ce qui est un défi majeur au vu du nombre de liaisons C–H dans les molécules organiques. Un autre défi de taille concernant ces fonctionnalisations directes, est l'énergie d'activation de cette liaison. En effet, celle-ci très haute, entre 85 et 110 kcal/mol en fonction de l'hybridation de la liaison. Il est donc indispensable d'utiliser des sources d'azote très réactives ou d'abaisser l'énergie d'activation de cette liaison par l'intermédiaire des métaux de transition. Dans le but d'avoir un contrôle et une sélectivité efficace pour la formation des liaisons C–N, cette dernière méthode, dite d'activation C–H a reçu ces 15 dernières années une attention croissante de la part des chimistes.^{12,13}

La fonctionnalisation C–H directe peut avoir lieu selon deux mécanismes (Figure 1.3), en fonction du type de métal et de son état d'oxydation, et en fonction de la source d'azote.^{14–16} Le premier d'entre eux, appelé « méca-

12. D. N. ZALATAN, J. DU BOIS *Top. Curr. Chem.*, **2010**, 292, 347–378.

13. M.-L. LOUILLAT, F. W. PATUREAU *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, 901–910.

14. B. ZHOU *et al.* *Organic Letters*, **2014**, 16, 592–595.

15. J. JIAO *et al.* *ACS Catalysis*, **2016**, 6, 610–633.

16. Y. PARK *et al.* *Chemical Reviews*, **2017**, 117, 9247–9301.

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

nisme de sphère interne », consiste dans un premier temps, en l'insertion du métal (Pd, Cu, Au, Rh^{III}) dans la liaison C–H à fonctionnaliser. Le substrat entre alors dans la première sphère de coordination du métal (d'où son nom « sphère interne ») équivalent à une insertion oxydante. Puis la source d'azote (amines, amides, ...) peut réaliser un échange de ligand avec un ligand labile du métal, permettant après une étape d'élimination réductrice, la formation du produit désiré parallèlement à la régénération du catalyseur par l'action d'une base extérieure. La sélectivité observée dans les réactions qui impliquent ce mécanisme est en général due à la présence de groupements directeurs sur le substrat. Le second mécanisme possible est dit de « sphère externe » car la liaison C–H à fonctionnaliser n'a pas d'interaction directe avec la première sphère de coordination du métal. Dans ce mécanisme, le métal (Rh^{II}, Mn, Cu, Ru^{II}, Fe) joue le rôle de médiateur entre la source d'azote réactive (PhI=NR, R–N₃, RNHOR') et le substrat via une espèce de type métalla-nitrène. Cette modulation permet une fonctionnalisation effective par l'insertion directe de la source azotée dans la liaison C–H.

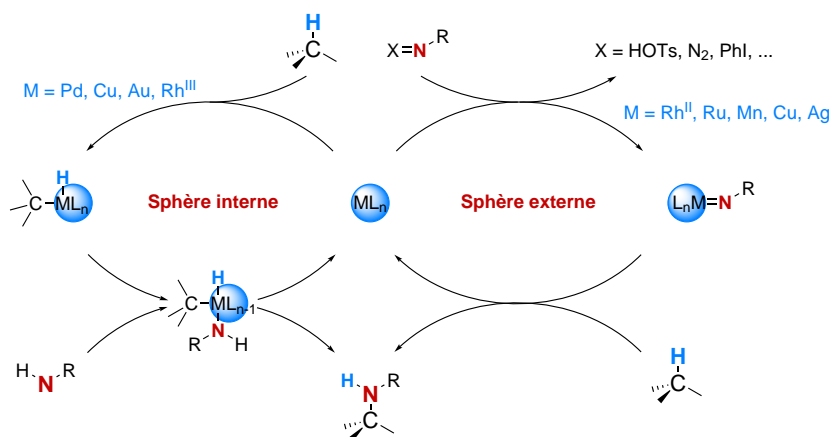


Figure 1.3 – Mécanismes de fonctionnalisation C–H

Les premiers travaux reposant sur l'amination directe d'une liaison C–H ont été décrits à la fin des années 1960 par Kwart,¹⁷ David S. Breslow¹⁸ et Turner¹⁹ par décomposition d'azoture et d'haloamines en présence de complexes de cuivre et de zinc. Mais il faut ensuite attendre les années 1980 pour que l'utilisation des nitrènes dans des réactions d'amination C–H conduise à des résultats plus significatifs. Ronald Breslow démontre alors que des iminoiodanes, en combinaison avec des porphyrines de fer ou un complexe bimétallique de rhodium^{II}, permettent l'insertion intramoléculaire d'une source

17. H. KWART, A. A. KAHN *Journal of the American Chemical Society*, **1967**, *89*, 1950–1951.

18. D. S. BRESLOW, M. F. SLOAN *Tetrahedron Letters*, **1968**, *9*, 5349–5352.

19. D. CARR *et al.* *Tetrahedron Letters*, **1969**, *10*, 477–478.

1.3 Les nitrènes et leur réactivité

d'azote dans une liaison C–H avec de bons rendements (Schéma 1.1).²⁰ Peu de temps après, une version intermoléculaire de cette réaction catalysée par des porphyrines de fer et de manganèse est décrite par Mansuy.^{21,22}

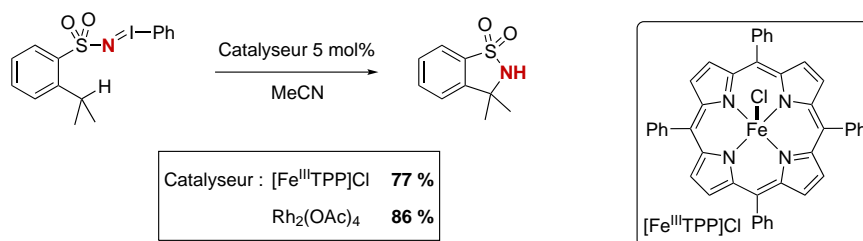


Schéma 1.1 – Insertion de nitrènes catalysée au fer et rhodium à l'aide des iminodanes

1.3 Les nitrènes et leur réactivité

Les nitrènes sont des espèces neutres de l'azote monovalent, à 6 électrons de valence. Communément considérés comme les analogues azotés des carbènes, ils possèdent, tout comme ces derniers, un caractère électrophile.

Les nitrènes peuvent être générés à partir de différents précurseurs.^{23,24} La première utilisation de ces espèces date de la fin du 19^{ème} siècle lorsque Tiemann a étudié le réarrangement de Lossen.^{25,26} Un nitrène est alors généré par α élimination d'un *N*-acyloxyamide. Ce type de précurseur de nitrène a été largement étudié jusqu'à aujourd'hui, et notamment les *N*-tosyloxy carbamates par Hélène Lebel.^{27–29} De manière similaire, les haloamines ont aussi été décrites comme sources de nitrènes.^{30–32} Ces composés peuvent aussi

20. R. BRESLOW, S. H. GELLMAN *Journal of the American Chemical Society*, **1983**, *105*, 6728–6729.

21. D. MANSUY *Pure and Applied Chemistry*, **1987**, *59*, 759–770.

22. J.-P. MAHY *et al.* *New Journal of Chemistry*, **1989**, *13*, 651–657.

23. T. XIONG, Q. ZHANG *Chemical Society Reviews*, **2016**, *45*, 3069–3087.

24. M. GOSWAMI *et al.* *Molecules*, **2016**, *21*, 242.

25. W. LOSSEN *Annalen der Chemie und Pharmacie*, **1872**, *161*, 347–362.

26. F. TIEMANN *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1891**, *24*, 4162–4167.

27. H. LEBEL *et al.* *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 14198–14199.

28. H. LEBEL, *Rhodium-catalyzed C–H aminations*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2010**, 137–155.

29. H. LEBEL *et al.* *Chemical Communications*, **2012**, *48*, 7799–7801.

30. B. M. CHANDA *et al.* *The Journal of Organic Chemistry*, **2001**, *66*, 30–34.

31. D. P. ALBONE *et al.* *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2005**, *3*, 107–111.

32. J. D. HARDEN *et al.* *Chemical Communications*, **2007**, 4644–4646.

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

être générés par décomposition des azotures en libérant une molécule de diazote (Figure 1.4).^{17,33–35} Initialement ces nitrènes étaient formés par des processus de décomposition thermique ou photochimique en entraînant la formation de multiples sous-produits de manière peu contrôlée. L'utilisation des métaux de transition permet de tempérer leur réactivité et donc d'éviter un certain nombre de réactions parasites.³⁶

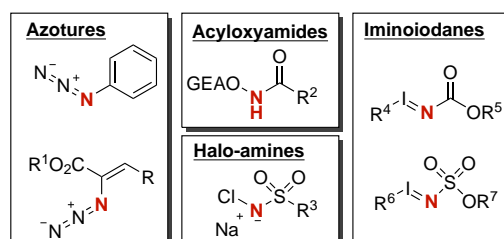


Figure 1.4 – Précurseurs de nitrènes

Cela s'explique en analysant de plus près les interactions électroniques entre le métal et le nitrène. Ce dernier peut être présent sous deux états de spin : il est généré dans son état singulet par rupture hétérolytique de la liaison entre l'azote et un groupement nucléofuge (schématisé pour le cas de l'azoture, Figure 1.5). Dans cet état de spin, le nitrène possède deux électrons dans une orbitale hybridée sp^2 et une orbitale p vide acceptrice d'électrons. Le métal de son côté possède une orbitale vide σ -acceptrice qui lui confère un caractère acide de Lewis, ainsi qu'une orbitale d π -donneuse. Ce recouvrement orbitalaire particulièrement efficace procure au nitrène singulet une bonne stabilité, et un temps de vie suffisant pour réagir dans des réactions de manière concertée, et donc contrôlée.³⁷ Au contraire, le nitrène triplet, qui est légèrement plus stable en énergie selon le principe de Hund, réagit de manière radicalaire dans une séquence d'abstraction d'hydrogène générant la formation d'un radical centré sur le carbone, puis d'une recombinaison radicalaire (Figure 1.6). Cette dernière peut être très rapide et fournir le même produit que dans le cas d'un nitrène singulet, ou elle peut être lente et donner lieu à des processus d'isomérisation radicalaire.

33. W. LWOWSKI *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1967**, 6, 897–906.

34. D. INTRIERI *et al. Chem. Commun.*, **2014**, 50, 11440–11453.

35. K. SIEGMANN *et al. Applied Surface Science*, **2017**, 396, 672–680.

36. K. P. KORNECKI, J. F. BERRY *Chemistry - A European Journal*, **2011**, 17, 5827–5832.

37. P. F. KUIJPERS *et al. Chemistry - A European Journal*, **2017**, 23, 13819–13829.

1.3 Les nitrènes et leur réactivité

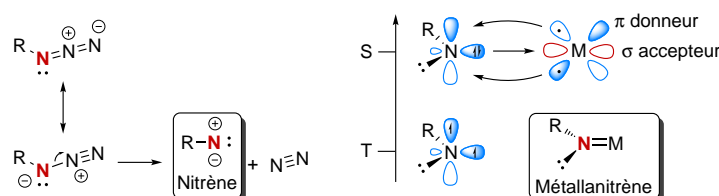


Figure 1.5 – Structure électronique des nitrènes et des métalla-nitrènes

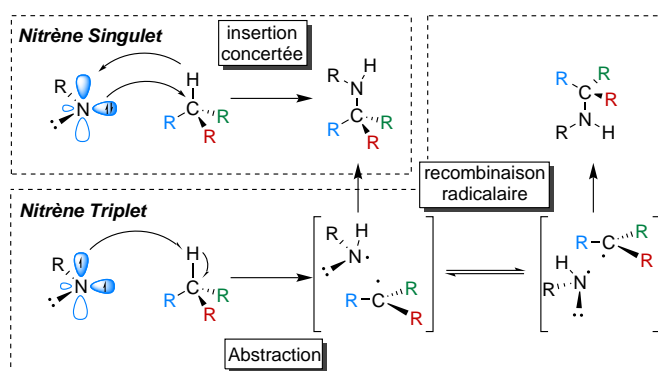


Figure 1.6 – Mécanismes de transfert de nitrène en fonction de l'état de spin

Bien que les précurseurs de nitrènes classiques, présentés plus haut, trouvent encore aujourd'hui des applications, les avancées les plus intéressantes ont été décrites par combinaison de métaux de transition avec des iminoiodanes. Ces réactifs de l'iode hypervalent λ^3 peuvent être préparés et isolés avant d'être exploités dans des réactions métallocatalysées.⁵ Ils ont tout d'abord été utilisés dans des réactions d'aziridination d'oléfines grâce à une catalyse au cuivre.³⁸ Evans et Jacobsen ont pu étendre ce type de réaction à des versions asymétriques avec d'excellentes énantiosélectivités en utilisant des ligands du cuivre chiraux (jusqu'à 98 % d'excès énantiomérique).^{39,40} Ces réactifs ont pu être utilisés dans des réactions d'amination C(sp³)-H intermoléculaires sur des positions benzyliques et allyliques. Bien que ces dernières positions impliquent, en général, la formation de mélanges de produits d'amination et d'aziridination, le choix du système catalytique peut permettre de moduler la chimiosélectivité.⁴¹

Initialement, la préparation et l'utilisation des iminoiodanes consistaient en deux étapes distinctes, nécessitant donc leur isolement et caractérisation. Cette première étape pouvait s'avérer difficile, mais elle était surtout limitée à l'utilisation de sulfonamides. En 2001, les groupes de Dauban et Dodd,

38. D. A. EVANS *et al.* *Journal of the American Chemical Society*, **1994**, 116, 2742–2753.

39. D. A. EVANS *et al.* *Journal of the American Chemical Society*, **1993**, 115, 5328–5329.

40. Z. LI *et al.* *Journal of the American Chemical Society*, **1993**, 115, 5326–5327.

41. P. MÜLLER, C. FRUIT *Chemical Reviews*, **2003**, 103, 2905–2920.

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

Du Bois et Che ont mis au point simultanément des méthodes pour générer ces composés *in situ* par combinaison d'une source azotée et d'un réactif de l'iode hypervalent. Le groupe de Dauban et Dodd a décrit une combinaison de $\text{PhI}=\text{O}$ et d'un catalyseur de cuivre permettant des réactions d'aziridination intermoléculaires.⁴² Le groupe de Du Bois a publié des réactions d'amination C–H intramoléculeaires en combinant $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ et un complexe de rhodium^{II}.⁴³ Enfin, Che a décrit des réactions intermoléculaires dans des conditions similaires en utilisant un complexe de Ru ou de Mn (Figure 1.7).⁴⁴

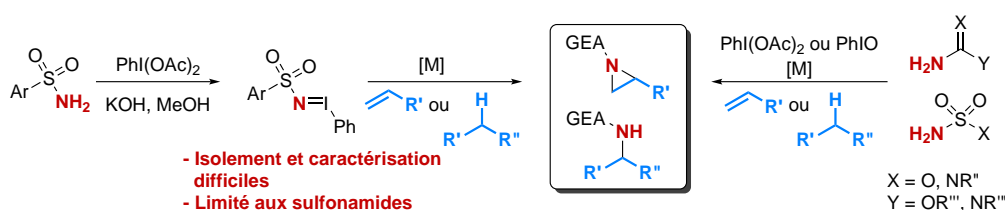


Figure 1.7 – Génération des iminoiodanes

Cette avancée a notamment permis d'étendre les insertions de nitrènes aux carbamates et sulfamates dans des réactions d'amination C(sp³)-H intramoléculeaires.⁴¹ Cela permet alors de manière très efficace et stéréosélective, l'accès à des dérivés d'amino-alcools 1,2 pour les carbamates et 1,3 pour les sulfamates. La tendance préférentielle des nitrènes à réaliser des cyclisations à 5 ou à 6 chaînons est gouvernée par la géométrie des précurseurs (Figure 1.8). La géométrie trigonale plane des carbamates va favoriser la formation de cycles à 5 alors que le sulfamate, qui fait intervenir un atome de soufre^{VI} tétraogonale, possède un angle $\angle\text{O}-\text{S}-\text{N}$ plus refermé mais des liaisons plus grandes, générant majoritairement des cycles à 6 chaînons. Une étude concernant l'utilisation d'analogues de ces deux précurseurs a été publiée par Du Bois,⁴⁵ présentant les urées et les guanidines comme des sources de nitrènes intéressantes pour la synthèse de diamines 1,2 dans des réactions intramoléculeaires. Les études réalisées sur les réactions de transfert de nitrène montrent que l'utilisation de complexes bimétalliques de rhodium^{II} fournit en général des rendements et sélectivités plus importantes que dans les cas d'autres complexes métalliques. Nous nous concentrerons donc sur ce type de catalyseurs pour la suite du manuscrit.

42. P. DAUBAN *et al.* *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, *123*, 7707–7708.

43. C. G. ESPINO, J. DU BOIS *Angewandte Chemie International Edition*, **2001**, *40*, 598–600.

44. X.-Q. YU *et al.* *Organic Letters*, **2000**, *2*, 2233–2236.

45. M. KIM *et al.* *Organic Letters*, **2006**, *8*, 1073–1076.

1.3 Les nitrènes et leur réactivité

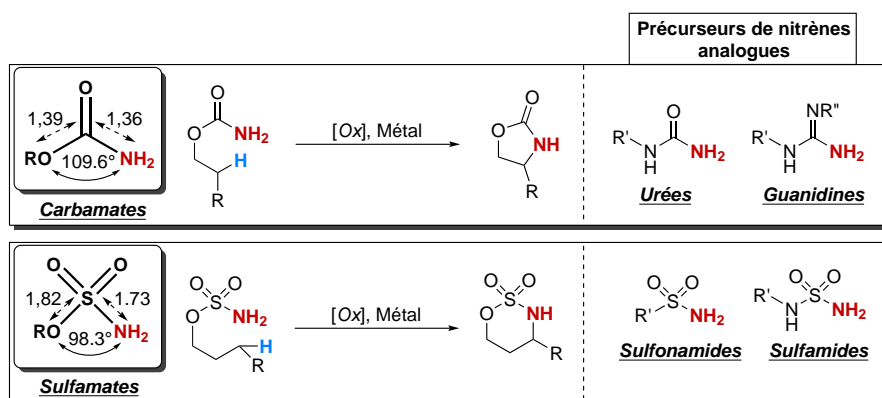


Figure 1.8 – Réactions d'amination C(sp³)-H intramoléculaires (Distances représentée en Å, modélisation pour R = Me, B3LYP/6-31G)

Le mécanisme du transfert intramoléculaire de nitrène a été étudié afin de discriminer les deux modes d'addition de ces réactifs (insertion dans la liaison C-H, ou abstraction d'hydrogène radicalaire puis recombinaison). Ainsi, des expériences d'effet isotopique, la conservation d'horloges radicalaires, des études de Hammett ainsi qu'une stéréospécificité d'addition ont permis d'appuyer l'hypothèse d'un mécanisme concerté.⁴⁶ Des études DFT modélisant les chemins réactionnels d'insertion intramoléculaire pour les nitrènes singulets et triplets semblent en accord avec ce type de mécanisme.^{47,48}

Les réactions d'amination C(sp³)-H intermoléculaires catalysées au rhodium^{II}, pour leur part, ont été plus délicates à développer. Initialement, Müller décrit l'utilisation d'iminoiodanes portant un groupement nosyle sur l'azote en combinaison avec un catalyseur bimétallique Rh₂(OAc)₄ pour des réactions de transfert de nitrènes avec différentes classes de substrats (Schéma 1.2).⁴⁹ Il démontre alors que les réactions d'amination sont possibles sur des positions benzyliques, tertiaires activées et en position allylique. Ces dernières sont alors en compétition avec la réaction d'addition du nitrène sur la double liaison, et la sélectivité varie en fonction de la nature du substrat. Cependant, l'intérêt de cette méthode est limité par le fait qu'un large excès de substrat (20 équivalents) est requis pour atteindre de bonnes conversions.

Dans ce cas, le mécanisme d'addition de nitrène est plus discuté. Des études d'effet isotopique sur la cinétique et l'identification de produits d'ouverture lors de l'utilisation d'horloges radicalaires renforcent l'hypothèse d'un mécanisme en deux étapes. D'un autre côté, la stéréospécificité d'addition observée avec des substrats optiquement pur est plutôt en faveur d'un mé-

46. K. W. FIORI *et al.* *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3042–3051.

47. X. LIN *et al.* *Chemistry – An Asian Journal*, **2007**, *2*, 1101–1108.

48. X. ZHANG *et al.* *The Journal of Organic Chemistry*, **2014**, *79*, 9799–9811.

49. I. NÄGELI *et al.* *Helvetica Chimica Acta*, **1997**, *80*, 1087–1105.

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

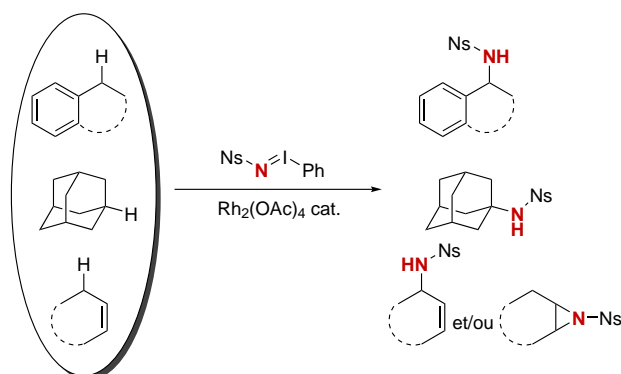


Schéma 1.2 – Réactions d'amination $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ intermoléculaires

canisme concerté.⁵⁰ Des études DFT très récentes décrites par Xu semblent en accord avec un mécanisme par étapes.⁵¹ Des études cinétiques poussées réalisées par Berry montrent que le mécanisme d'addition de nitrène intermoléculaire est à même d'évoluer au cours de la réaction via des transferts mono-électroniques ce qui rend complexe l'étude des mécanismes des réactions intermoléculaires.³⁶

Parmi les différentes méthodes d'amination catalysées par les métaux de transition, un intérêt plus particulier a été porté aux catalyseurs bimétalliques de Rh^{II} qui présentent souvent une structure de roue à palettes (de l'anglais : *Paddlewheel*) apportée par les groupements carboxylates.⁵² Ils se sont montrés jusqu'à aujourd'hui comme étant les catalyseurs les plus versatiles et efficaces dans ce type de transformation. Parmi les catalyseurs bimétalliques de Rh^{II} , le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ a été décrit par Du Bois en 2004.⁵³ Les catalyseurs de rhodium bimétalliques bien que robustes dans de nombreuses conditions, semblent se dégrader par des échanges de ligands. Ce catalyseur a donc été conçu avec des ligands de type di-carboxylate, liés par une chaîne d'une longueur optimale, dans l'optique d'avoir autour du rhodium des angles de 90° maximisant le recouvrement orbitalaire,⁴⁸ et des ligands polydentates afin d'augmenter la stabilité du complexe (Figure 1.9a).

50. J. L. ROIZEN *et al.* *Angewandte Chemie International Edition*, **2013**, 52, 11343–11346.

51. M. WANG *et al.* *Organic Letters*, **2016**, 18, 5756–5759.

52. J. BUENDIA *et al.* in *Advances in Organometallic Chemistry*, t. 64, Academic Press Inc., **2015**, 77–118.

53. C. G. ESPINO *et al.* *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, 126, 15378–15379.

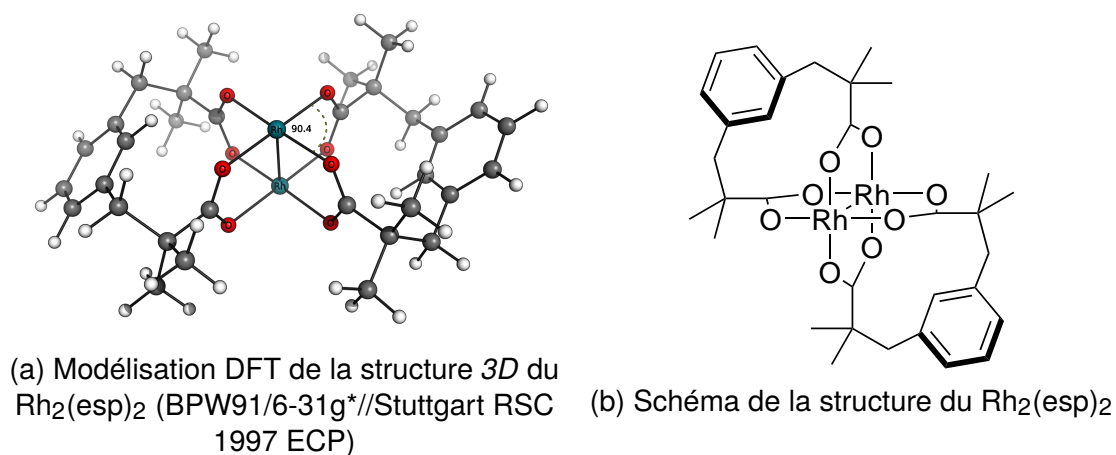


Figure 1.9 – Représentations du catalyseur bimétallique $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ développé par Du Bois

La préparation de ce catalyseur désormais commercial a notamment permis d'améliorer les rendements des réactions d'amination $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ intra- et intermoléculaires dans des conditions stœchiométriques en substrat (Schéma 1.3). Il est depuis, une référence en terme de choix de catalyseur pour les réactions d'amination, mais aussi pour les insertions de carbènes.

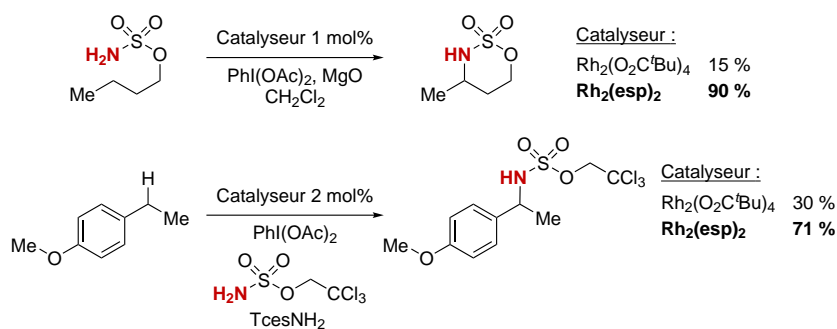


Schéma 1.3 – Réactions d'amination catalysées au $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$

Récemment, ce catalyseur a pu être utilisé pour réaliser des réactions d'amination C-H tardives sur des molécules naturelles complexes avec de bons rendements et sélectivités en combinaison avec des sulfamates.^{54,55} Bien que l'efficacité des catalyseurs de Rh^{II} soit avérée, d'autres complexes tels que les porphyrines de Mn^{III} ont aussi pu prouver leur efficacité dans les réactions d'amination $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ tardives.⁵⁶

54. R. M. CONRAD, J. DU BOIS *Organic Letters*, **2007**, 9, 5465–5468.

55. N. D. CHIAPPINI *et al.* *Angewandte Chemie International Edition*, **2018**, 57, 4956–4959.

56. J. R. CLARK *et al.* *Nature Chemistry*, **2018**, 10, 583–591.

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

Malgré la librairie importante de réactifs et de catalyseurs à disposition, rares sont les méthodes permettant des réactions intermoléculaires énantio-sélectives. De nombreux criblages des ligands des complexes de di-rhodium^{II} ont permis l'obtention de composés d'insertion intermoléculaire de nitrène de manière stéréosélective.^{57,58} Cependant, ces méthodes ne fournissent que des rendements et excès énantiomériques limités, et elles nécessitent l'introduction d'un très large excès de substrat afin de piéger rapidement le nitrène réactif (Schéma 1.4).

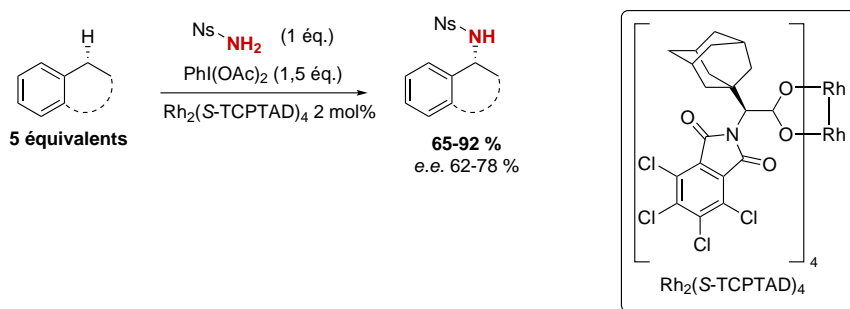


Schéma 1.4 – Réaction d'amination énantiosélectives

De son côté, le laboratoire s'est aussi intéressé au développement de méthodes d'amination C(sp³)-H stéréosélectives, notamment en utilisant la combinaison d'un précurseur de nitrène et d'un catalyseur tous deux chiraux. Ce précurseur de nitrène, le sulfonimidamide **1** qui porte une chiralité centrale (S) sur l'atome de soufre (la structure du sulfonimidamide **1** sera abrégée sous la forme *SNH₂ pour la suite de ce manuscrit), peut former une paire type « match » avec le catalyseur Rh₂((S)-nta)₄ **2**. Cette combinaison permet une insertion du nitrène dans des liaisons C(sp³)-H de manière hautement diastéréosélective au niveau de positions benzyliques, allyliques et tertiaires activées (Schéma 1.5).^{59,60} Cette méthode permet l'obtention d'amines énantioenrichies avec d'excellentes sélectivités après déprotection de la copule chirale. La sélectivité particulière de ce système catalytique est étonnante étant donné que les réactions d'amination intermoléculaires ont plutôt tendance à passer par un mécanisme impliquant un nitrène triplet. Des expériences typiques d'études mécanistiques se sont avérées peu concluantes. En effet, l'effet isotopique mesuré est de 4,5. Il se situe donc entre l'EIC (effet isotopique cinétique ou KIE de l'anglais : *Kinetic isotopic effect*) typique des réactions de fonctionnalisation impliquant des radicaux (EIC > 6) et celui des réactions

57. R. P. REDDY, H. M. L. DAVIES *Organic Letters*, **2006**, *8*, 5013–5016.

58. J. HANSEN, H. M. DAVIES *Coordination Chemistry Reviews*, **2008**, *252*, 545–555.

59. C. LIANG *et al.* *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *130*, 343–350.

60. B. DARSEZ *et al.* *Synthesis*, **2013**, *45*, 2079–2087.

1.3 Les nitrènes et leur réactivité

d'amination concertées (EIC entre 1,2 et 2,1). De plus, l'analyse de Hammett ne permet pas de tirer de conclusion sur la nature du mécanisme.⁶¹

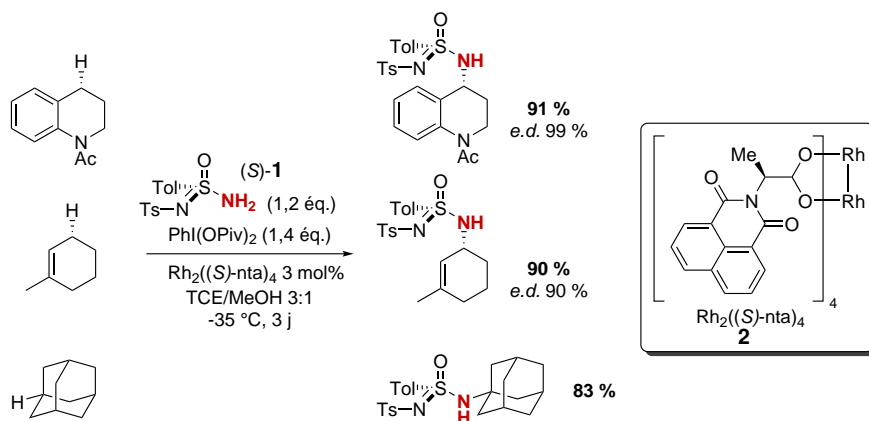


Schéma 1.5 – Réaction d'amination intermoléculaire diastéréosélectives catalysées au Rh₂((S)-nta)₄

Les avancées réalisées jusqu'à ce jour dans le domaine de l'amination C(sp³)-H offrent une palette de méthodes de fonctionnalisation pour les chimistes organiciens. Il reste tout de même nécessaire d'apporter des améliorations, notamment dans le cadre des réactions intermoléculaires et stéréosélectives. Cependant, il est important que les méthodes développées s'accordent au maximum avec les principes de chimie éco-compatible.⁶² Bien qu'il soit difficile de répondre à tous ces principes à la fois, les réactions de fonctionnalisation C-H permettent déjà une diminution du nombre d'étapes de synthèse. En effet la liaison C-H est considérée comme une fonction à part entière, permettant *in fine*, la diminution du nombre d'étapes synthétiques, et donc, une augmentation de l'économie d'atomes.

Cette thèse s'inscrit donc dans le cadre d'une chimie durable, et ce en tentant d'augmenter l'économie d'atome des processus d'amination C(sp³)-H catalysés au Rh^{II}. Pour cela, la valorisation des sous-produits de la réaction d'amination sera d'abord traitée. Dans une deuxième partie nous verrons le développement d'un nouveau précurseur de nitrène, analogue au sulfonimide, avec une taille plus réduite. Une troisième partie du manuscrit sera consacrée à l'immobilisation d'un catalyseur de Rh^{II} chiral sur une matrice solide dans le but de recycler celui-ci. Sans transition, la dernière partie portera sur des calculs DFT de réactions d'activation C(sp³)-H de glycosides.

61. F. COLLET *et al.* *Dalton Transactions*, **2010**, 39, 10401–10413.

62. M. POLIAKOFF *Science*, **2002**, 297, 807–810.

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

Chapitre 2

Développement de Réactions Séquentielles

2.1 Introduction

Malgré l'utilité et la versatilité des réactions d'amination C(sp³)-H, un inconvénient majeur reste à élucider. En effet, un point commun à toutes les réactions promues par les réactifs de l'iode hypervalent, est la génération d'une quantité stœchiométrique d'iodoarène au cours de la réaction (Schéma 2.1). Bien évidemment, dans le contexte d'une chimie de plus en plus verte, la production d'une quantité importante de ce sous-produit organique s'oppose au principe d'économie d'atome.

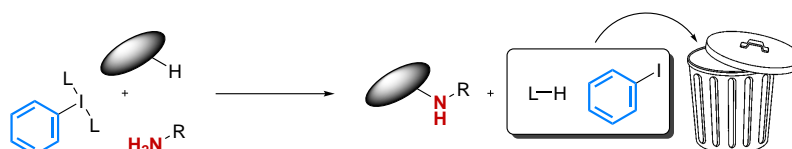


Schéma 2.1 – Faible économie d'atome des réactions d'amination à l'iode hypervalent

Dans le but de surmonter ce problème, de nombreux travaux ont été réalisés autour de trois axes.⁶³ Historiquement, les premières méthodes de recyclage des réactifs d'iode hypervalent qui ont été développées consistaient à greffer ces oxydants à des matrices solides.⁶⁴ L'immobilisation de ces oxydants sur des supports permet une séparation facile de leurs dérivés en fin de réaction, et leur réutilisation après une étape de réoxydation. Pour résoudre

63. A. YOSHIMURA, V. V. ZHDANKIN *Chemical Reviews*, **2016**, *116*, 3328–3435.

64. M. OKAWARA, K. MIZUTA *The Journal of the Society of Chemical Industry Japan*, **1961**, *64*, 232–235.

2. DÉVELOPPEMENT DE RÉACTIONS SÉQUENTIELLES

des problèmes de réactivité dus à l'utilisation de réactifs en phase hétérogène, des supports à l'échelle moléculaire ont été développés.^{65,66} Les réactifs peuvent donc être dissous dans certains solvants de réaction pour obtenir une réaction en phase homogène, puis séparés par précipitation et filtration à l'aide d'un second solvant adapté.

Une deuxième méthode permettant la réduction des produits secondaires inhérents aux réactifs d'iode hypervalent est l'utilisation de ceux-ci de manière catalytique en combinaison avec un oxydant terminal.⁶³ La difficulté majeure est de trouver un système d'oxydation de l'iodure d'aryle compatible avec les substrats et les produits de réaction. Il est à noter que dans ce cas, le problème d'économie d'atome est déporté sur l'oxydant terminal utilisé. Des systèmes d'oxydation par voie électrochimique ont alors été étudiés afin de répondre à cette problématique.^{67,68} L'utilisation de réactifs d'iode hypervalent de manière catalytique a aussi ouvert une perspective vers leur utilisation dans des réactions asymétriques.⁶⁹

Enfin, une dernière méthode permettant de résoudre ce problème dans les réactions à l'iode hypervalent est de considérer la partie iodoarène de ce dernier comme une brique moléculaire à utiliser dans des réactions séquentielles. Le réactif d'iode hypervalent pourrait alors réagir avec un substrat dans une première étape d'oxydation, puis, si ce dernier possède des fonctionnalités adaptées, l'iodoarène pourrait être greffé sur le produit de la première étape lors d'un couplage métallo-catalysé (Schéma 2.2).

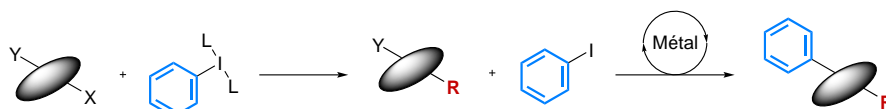


Schéma 2.2 – Valorisation de la partie iodoarène des réactifs d'iode hypervalent comme brique moléculaire

Ce principe a été décrit pour la première fois en 1995 par Bumagin.⁷⁰ Dans ses travaux, le réactif d'iode hypervalent utilisé est un sel de diaryliodonium (ou diaryl- λ^3 -iodanes). Ce type de réactif est souvent employé dans des réactions d'arylation, bien qu'un seul des deux noyaux aromatiques ne soit généralement transférés.⁷¹ Ici, grâce à une catalyse au palladium et en faisant intervenir un sel de tétraarylborationate comme partenaire de couplage, deux

65. H. TOHMA *et al.* *Angewandte Chemie International Edition*, **2004**, *43*, 3595–3598.

66. T. DOHI *et al.* *Green Chemistry*, **2012**, *14*, 1493–1501.

67. T. FUJITA, T. FUCHIGAMI *Tetrahedron Letters*, **1996**, *37*, 4725–4728.

68. O. KOLEDA *et al.* *Journal of Organic Chemistry*, **2017**, *82*, 11669–11681.

69. F. BERTHIOL *Synthesis*, **2015**, *47*, 587–603.

70. N. A. BUMAGIN *et al.* *Russian Chemical Bulletin*, **1995**, *44*, 385–386.

71. E. MERRITT, B. OLOFSSON *Angewandte Chemie International Edition*, **2009**, *48*, 9052–9070.

réactions domino^{72,73} peuvent avoir lieu pour former 4 équivalents du biaryle ciblé avec une économie d'atome maximale (Schéma 2.3).

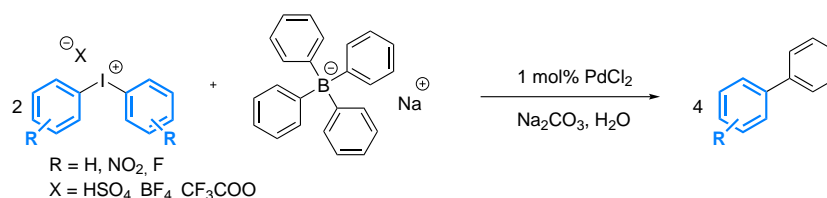


Schéma 2.3 – Formation de biaryles par Bumagin

Ces résultats ont inspiré de nombreux travaux impliquant notamment des sels de diaryliodonium cycliques (Schéma 2.4).⁷⁴ Cependant, leur analogues linéaires (*i.e.* acycliques) n'ont été que peu utilisés dans des processus tandems.

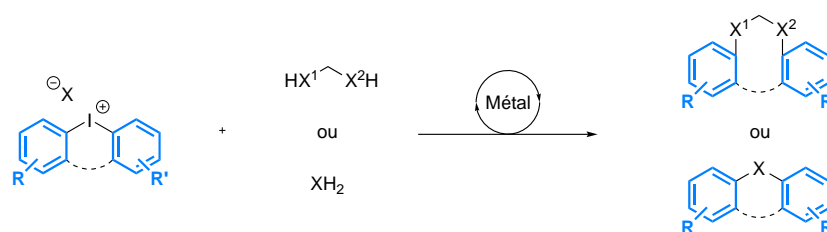


Schéma 2.4 – Utilisation de diaryliodoniums cycliques

Ce n'est qu'en 2015 que le groupe de Greaney a décrit pour la première fois des réactions d'arylation C–H/N–H tandem type « assisté » catalysées au cuivre,⁷² en présence de sels de diaryliodonium linéaires (Schéma 2.5).⁷⁵ Dans cette séquence de fonctionnalisation d'indole, une première réaction de fonctionnalisation C–H a lieu sélectivement en position C3 de l'indole générant 1 équivalent d'iodoarène. Par ajout d'un ligand du cuivre et d'une seconde base, l'iodoarène résiduel peut être greffé sur l'azote de l'indole. Cette méthodologie ne permet pas d'utiliser des diaryliodoniums asymétriques efficacement. En effet, ceux-ci ne fournissent pas des sélectivités satisfaisantes malgré leurs différences stériques et électroniques. En fait, seule l'utilisation d'(aryl)(diméthyluracyl)-λ³-iodanes permet d'obtenir ces produits de di-couplage avec une sélectivité parfaite de l'addition pour la partie uracile sur l'azote de l'indole.

72. D. E. FOGG, E. N. DOS SANTOS *Coordination Chemistry Reviews*, **2004**, *248*, 2365–2379.

73. J.-C. WASILKE *et al.* *Chemical Reviews*, **2005**, *105*, 1001–1020.

74. G. GRELIER *et al.* *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2018**, *14*, 1508–1528.

75. S. G. MODHA, M. F. GREANEY *Journal of the American Chemical Society*, **2015**, *137*, 1416–1419.

2. DÉVELOPPEMENT DE RÉACTIONS SÉQUENTIELLES

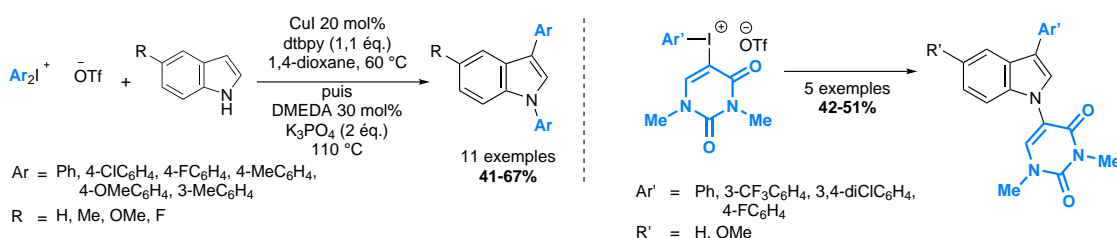


Schéma 2.5 – Diarylations tandems d'indole

Très récemment, le même groupe a développé des réactions monotopes séquentielles d'arylation N–H/C–H par utilisation de sels de diaryliodonium.⁷⁶ Dans cette séquence, une première étape d'arylation N–H de dérivés de pyrazole a lieu. Ce dernier peut alors être considéré comme un groupement directeur généré *in situ* pour la seconde étape (Schéma 2.6). Par ajout d'un catalyseur de ruthénium et d'une base adaptée, la partie iodoarène restante est greffée par activation C–H en *ortho* du pyrazole sur le premier cycle aromatique. L'utilisation de réactifs diaryl- λ^3 -iodanes asymétriques permet l'accès à une plus grande diversité moléculaire. Dans ces cas, l'arène le plus pauvre en électron ou le plus encombré stériquement est transféré lors de la première étape. De manière intéressante, l'utilisation de réactifs de type (aryl)(styryl)- λ^3 -iodanes, permet d'obtenir des styrènes α,α,β -trisubstitués pour lesquels la partie styrène est greffée dans un premier temps.

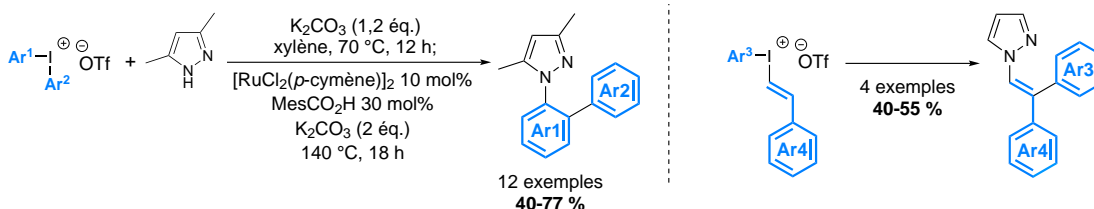


Schéma 2.6 – Arylations N–H/C–H séquentielles par les sels de diaryliodonium

Toujours dans l'optique de répondre au problème de la génération d'excès d'iodoarène dans les réactions à l'iode hypervalent, le laboratoire a aussi pu développer, une séquence de réactions impliquant la réaction d'amination C(sp³)–H diastéréosélective, puis une réaction de couplage pallado-catalysée de type Sila-Sonogashira-Hagihara (Schéma 2.7)⁷⁷.

Cette méthode élégante permet notamment de réaliser la réaction d'amination diastéréosélective déjà développée par le laboratoire sur des substrats possédant des positions convenables pour l'amination C(sp³)–H, telles que des

76. C. J. TESKEY *et al.* *Angewandte Chemie International Edition*, **2017**, *56*, 5263–5266.

77. J. BUENDIA *et al.* *Angewandte Chemie International Edition*, **2015**, *54*, 5697–5701.

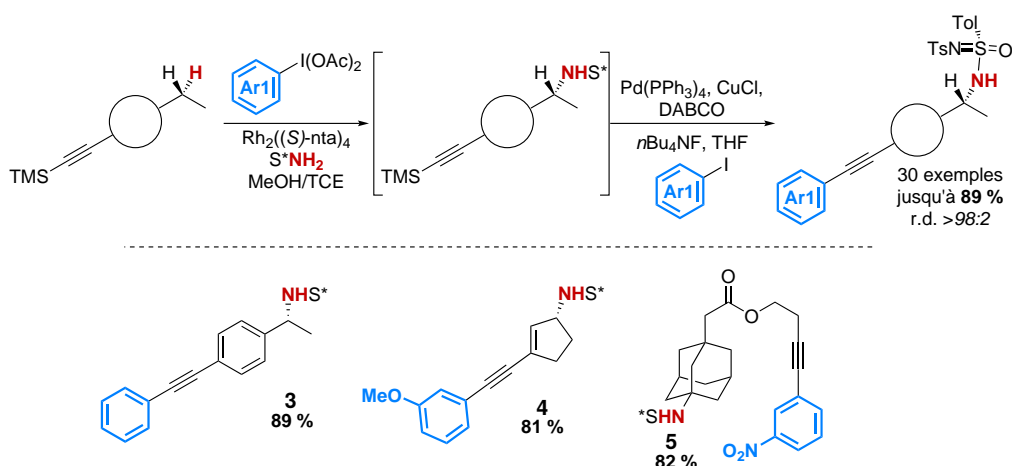


Schéma 2.7 – Séquence Amination C(sp³)-H/Couplage de Sila-Sonogashira-Hagihara

positions benzyliques, allyliques ou encore tertiaires activées (pour les composés **3**, **4** et **5** respectivement).

En utilisant une méthode d'oxydation douce d'iodures d'aryle décrite par McKillop, la préparation de réactifs de l'iode hypervalent diversement substitués a été possible (Schéma 2.8).⁷⁸ Leurs utilisations comme oxydants dans les réactions d'amination diastéréosélectives ont permis de faire varier la partie aryle greffée par couplage de Sonogashira, ces briques moléculaires peuvent porter des fonctions *m*-Methoxy et *m*-Nitro entre-autres (pour les composés **4** et **5** respectivement).



Schéma 2.8 – Oxydation douce d'iodures d'aryles

Ces travaux montrent qu'il est possible de recycler les iodures d'aryles générés *in situ* de manière efficace, en les couplant aux intermédiaires aminés possédant une fonction alcyne. Différents substrats ont pu être utilisés, ainsi qu'une gamme de réactifs d'iode hypervalent fonctionnalisés afin d'obtenir une large librairie de produits de réactions.

Dans l'optique de diversifier le champ d'application de cette réaction, nous avons voulu étendre ce concept à d'autres séquences réactionnelles. Il a donc été envisagé de combiner la réaction d'amination diastéréosélective à un couplage de type Suzuki ou Heck en utilisant des substrats portant un dérivé

78. A. McKILLOP, D. KEMP *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3299–3306.

2. DÉVELOPPEMENT DE RÉACTIONS SÉQUENTIELLES

d'acide boronique ou une double liaison activée. Le premier type de séquence, développé avant mon arrivée dans le laboratoire a montré des problèmes de proto-déborylation lors de l'étape de couplage (Schéma 2.9). À mon arrivée dans le laboratoire, je me suis intéressé au développement du second type de séquence.

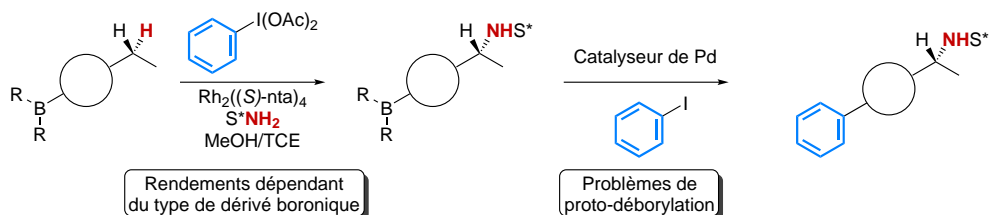


Schéma 2.9 – Séquence amination C(sp³)-H/Suzuki avec des organoboranes

2.2 Séquence amination C_{(sp³)-H/Couplage de Heck}

Il a donc été envisagé de combiner l'étape d'amination C(sp³)-H diastéréosélective à un couplage de type Heck, en utilisant des substrats comportant une position benzylique et une double liaison activée (Schéma 2.10).

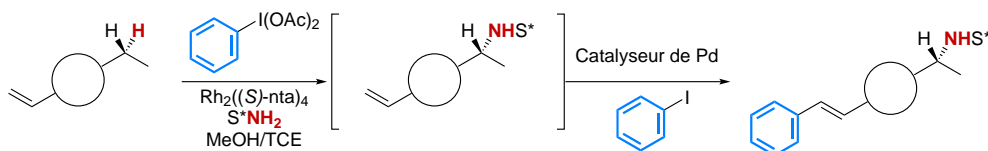
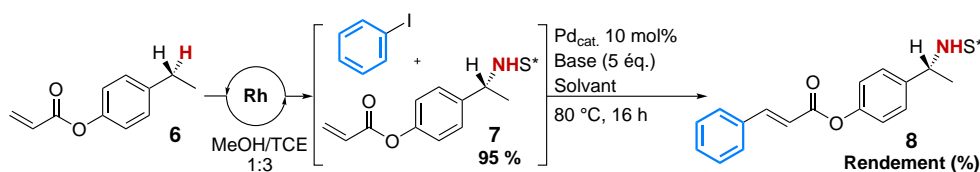


Schéma 2.10 – Séquence Amination C(sp³)-H/Couplage de Heck

Ainsi, le substrat test **6** a été préparé, et sa réactivité a tout d'abord été évaluée dans une réaction d'amination. Le produit **7** a alors été isolé avec un excellent rendement de 95 %. L'utilisation du substrat correspondant dans la séquence amination/Heck a donc été envisagée. Une gamme de conditions réactionnelles a été criblée (Tableau 2.1), permettant d'obtenir le produit **8** de couplage avec un rendement assez faible de 49 % sur les deux étapes, dans les conditions optimisées (Tableau 2.1, entrée 4).

2.2 Séquence amination C(sp³)-H/Couplage de Heck



Entrée	Pd _{cat.} (10 mol%)	Solvant	Base (5 éq.)	Rendement (%)
1	PdCl ₂	DMF	NEt ₃	41
2	Pd ₂ (dba) ₃	"	"	< 10
3	Pd(dppf)	"	"	< 10
4	Pd(OAc)₂	DMF	NEt₃	49
5	"	NEt ₃	-	-
6	"	DMSO	NEt ₃	-
7	"	MeCN	"	28
8	"	DMF	K ₂ CO ₃ (s)	28
9	"	"	K ₂ CO ₃ (aq.)	42
10	"	"	DABCO	-

Tableau 2.1 – Optimisation des conditions réactionnelles de la séquence Amination C(sp³)-H/Heck du composé **6**

L'isolement des sous-produits de la réaction a montré la présence du produit d'amination trans-estérifié par le méthanol présent dans le milieu réactionnel. Cette incompatibilité fonctionnelle majeure nous a poussés à revoir l'utilisation de **6** comme substrat. Nous avons donc envisagé de remplacer la fonction ester par un amide plus robuste (Schéma 2.11). Le composé **9** a donc été préparé et engagé dans la séquence précédemment optimisée. Ainsi, l'intermédiaire **10** peut être généré *in situ* avec un rendement inférieur de 74 %. Celui-ci peut ensuite être couplé avec l'iodobenzène. Le produit **11** issu de la séquence est alors obtenu avec un rendement de 56 % sur les deux étapes.

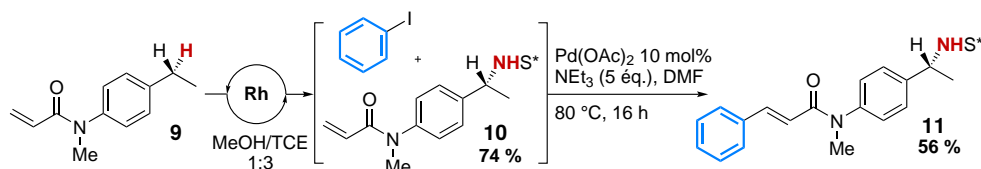


Schéma 2.11 – Séquence Amination C(sp³)-H/Heck du composé **9**

Le remplacement de la fonction ester par une fonction amide permet effectivement d'améliorer le rendement de la séquence réactionnelle. Mais une chute importante du rendement est observée lors de l'étape d'amination. Les deux séquences amination/Suzuki et amination/Heck n'étant pas aussi efficaces que la séquence amination/Sonogashira précédemment décrite, nous

2. DÉVELOPPEMENT DE RÉACTIONS SÉQUENTIELLES

avons voulu revoir la stratégie de valorisation de la partie iodoarène des réactifs d'iode hypervalent. Afin d'obtenir la méthode la plus versatile et la plus tolérante possible, nous avons conçu de combiner dans un seul et même composé, le réactif de l'iode hypervalent et le substrat pour l'amination $C(sp^3)-H$. (Schéma 2.12)

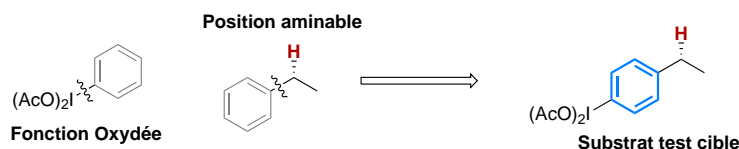


Schéma 2.12 – Substrat test comportant une position benzylique et une fonction iodée oxydée

Théoriquement, l'iode hypervalent devrait réagir avec le sulfonimidamide **1**, puis le complexe de rhodium **2** et ainsi générer le métalla-nitrène réactif intermédiaire. Celui-ci pourrait réagir avec la partie benzylique du substrat pour réaliser la réaction appelée « auto-amination » diastéréosélective de la liaison $C(sp^3)-H$. Le composé aminé résultant posséderait alors la partie iodure d'aryle prête à être engagée dans une réaction pallado-catalysée de manière monotope (Schéma 2.13).

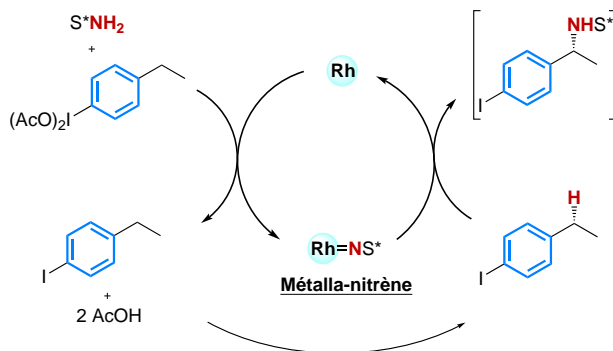


Schéma 2.13 – Mécanisme prévu d'Auto-Amination

Des partenaires de couplage de différente nature pourraient alors être utilisés, comme des alcynes et des alcènes activés dans le cas de réactions de Sonogashira et Heck respectivement, mais aussi des dérivés d'acides boroniques pour des couplages de Suzuki. Cette stratégie, en cas de succès, doit permettre l'accès à une gamme très vaste de produits aminés fonctionnalisés.

2.3 Auto-Amination/Couplage croisé

2.3.1 Preuve de concept et optimisation

Pour prouver la viabilité de ce concept, le 4-éthyl(diacétoxy)iodobenzène (**12**) a été synthétisé par oxydation de l'iodure d'aryle correspondant par le $\text{NaBO}_3 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$. Le réactif d'iode hypervalent a ainsi été obtenu avec un bon rendement de 87 % après recristallisation. Puis le substrat oxydé a été soumis aux conditions d'amination « classiques » précédemment décrites par le groupe,^{59,60} permettant d'obtenir le composé aminé **13** sous sa forme réduite avec un rendement très encourageant de 79 % (Schéma 2.14). Ce résultat intéressant confirme la validité du concept d'auto-amination, tout en ouvrant un nombre important de possibilités de réactions tandem.

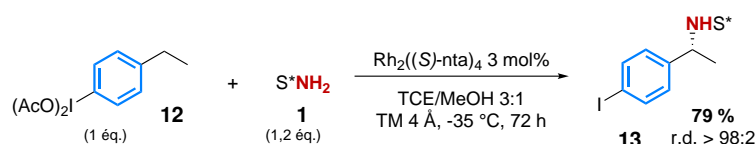
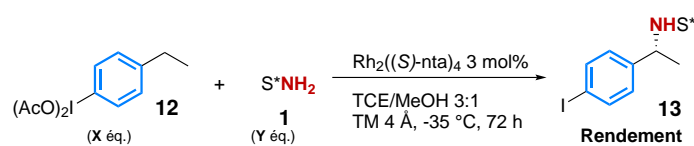


Schéma 2.14 – Preuve de concept pour la réaction d'auto-amination

Il est important de noter que la diastéréosélectivité obtenue pour cette réaction est aussi bonne que celle observée pour les réactions d'amination intermoléculaire classiques. Naturellement, la réaction d'auto-amination a été optimisée en faisant varier la stœchiométrie des réactifs (Tableau 2.2). Il a ainsi été montré qu'un léger excès du réactif d'iode hypervalent par rapport au sulfonamide est bénéfique pour la réaction d'amination, et permet d'obtenir un très bon rendement de 91 % pour le produit aminé **13**.



Entrée	X	Y	Rendement (%)
1	1	1,2	79
2	"	1,1	84
3	"	1	86
4	1,1	1	91
5	1,2	"	90

Tableau 2.2 – Optimisation de la réaction d'Auto-Amination

Toujours dans l'optique de gagner en efficacité lors de la synthèse, il a été envisagé de réaliser un tandem de réaction : formation de l'iode hyper-

2. DÉVELOPPEMENT DE RÉACTIONS SÉQUENTIELLES

valent/amination C(sp³)-H. La réaction d'amination a donc été réalisée sur le 4-éthyl iodobenzène en présence de NaBO₃•4 H₂O et d'acide acétique afin de générer **12** *in situ* (Schéma 2.15). Dans ces conditions, aucune trace de produit d'amination n'est observée. L'étape d'oxydation étant jugée limitante, des variations de températures pour favoriser la génération d'iode hypervalent ont été évaluées, cependant sans succès.

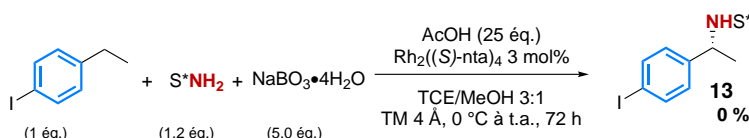


Schéma 2.15 – Génération du réactif d'iode hypervalent *in situ*

2.3.2 Champ d'application de la réaction d'auto-amination

La réaction d'auto-amination étant optimisée, nous avons voulu l'étendre à divers réactifs d'iode hypervalent. Pour cela différents iodures d'aryle ont été synthétisés par des méthodes classiques d'iodation de noyaux riches en électrons pour les composés **14**, **15**, **16**, **17**, **18**, **19**, **20** et **21** (Schéma 2.16). Différentes méthodes ont été utilisées pour leurs synthèses, avec des rendements globaux allant de 13 % à 98 %.

2.3 Auto-Amination/Couplage croisé

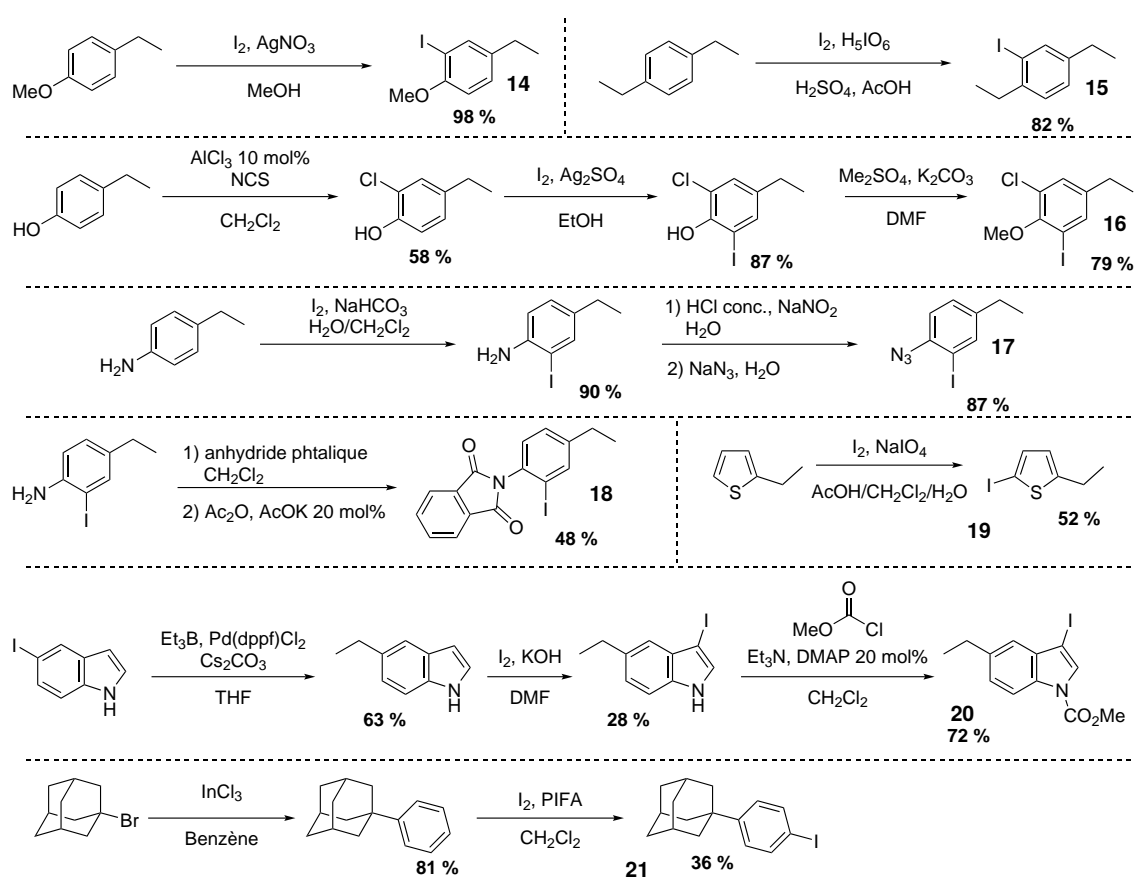


Schéma 2.16 – Préparation des iodures d'aryle par iodation au I₂

Les composés **22**, **23** et **24** ont été obtenus par transformation de groupes fonctionnels par des réactions de type Sandmeyer, permettant d'obtenir les iodures d'aryle avec des rendements globaux de 46 %, 62 % et 58 % respectivement (Schéma 2.17).

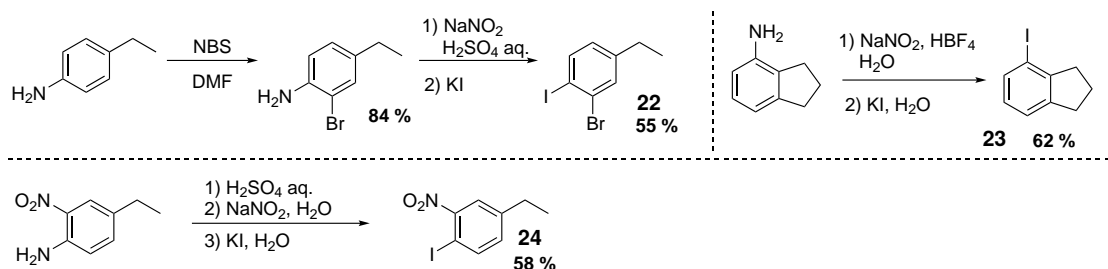


Schéma 2.17 – Préparation des iodures d'aryle par iodation de Sandmeyer

2. DÉVELOPPEMENT DE RÉACTIONS SÉQUENTIELLES

Les composés **25**, **26** et **27** ont été synthétisés par échange d'halogène par la voie de Finkelstein aromatique décrite par Buchwald en 2002 avec des rendements globaux de 23 %, 63 % et 88 % (Schéma 2.18).⁷⁹

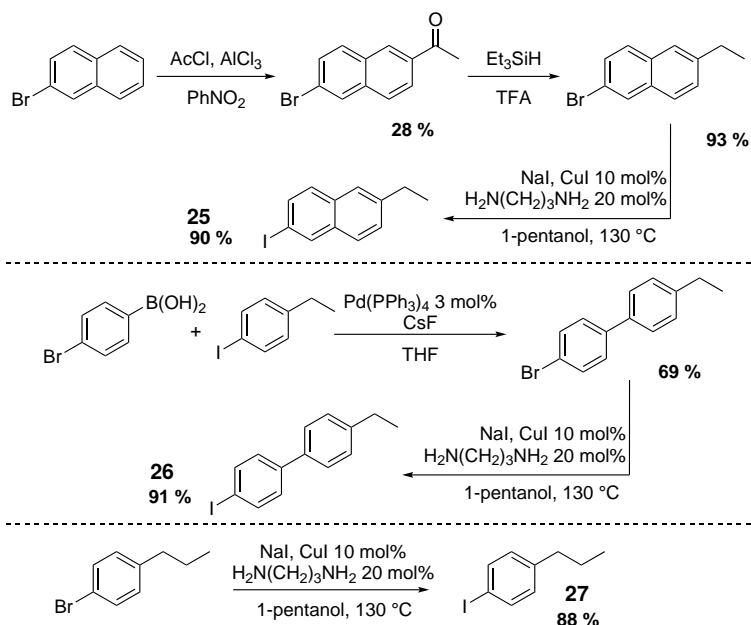


Schéma 2.18 – Préparation des iodures d'aryle par réaction de Finkelstein aromatique

Des méthodes de synthèse classiques ont aussi été utilisées pour obtenir les composés **28** et **29** (Schéma 2.19). Ces derniers ont été choisis afin de pouvoir réaliser une réaction de cyclisation catalysée au palladium à la suite de l'amination C(sp³)-H, par ajout d'un ether d'ynol par exemple.⁸⁰

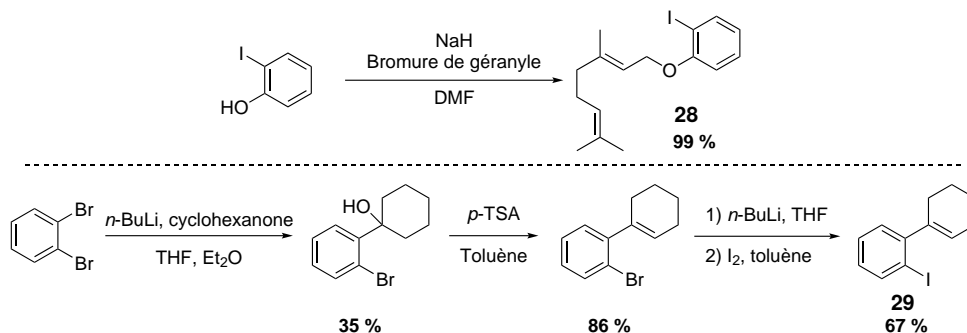


Schéma 2.19 – Préparation des iodures d'aryle par méthodes substitution nucléophile ou échange de lithiens

79. K. ARTIS, S. L. BUCHWALD *Journal of American Chemical Society*, **2002**, *124*, 14844–14845.

80. W. ZHANG, J. M. READY *Angewandte Chemie International Edition*, **2014**, *53*, 8980–8984.

2.3 Auto-Amination/Couplage croisé

Les différents iodures d'aryle synthétisés permettent d'avoir une large gamme de 17 substrats portant des groupements fonctionnels variés tels que des phénols protégés, des halogénures aromatiques pouvant par la suite permettre d'effectuer des couplages croisés, des azotures permettant de réaliser des réactions de cycloaddition [3+2] avec des alcynes, des amines protégées, des hétérocycles, en combinaison avec des positions allyliques ou aliphatiques activées permettant l'amination.

Ayant les iodures d'aryle en main, leur oxydation a été envisagée en reprenant la méthode précédemment utilisée. Cette méthode, décrite plus haut, permet d'obtenir les réactifs d'iode hypervalent avec des rendements allant de 63 à 87 % après une simple recristallisation (Schéma 2.20).

2. DÉVELOPPEMENT DE RÉACTIONS SÉQUENTIELLES

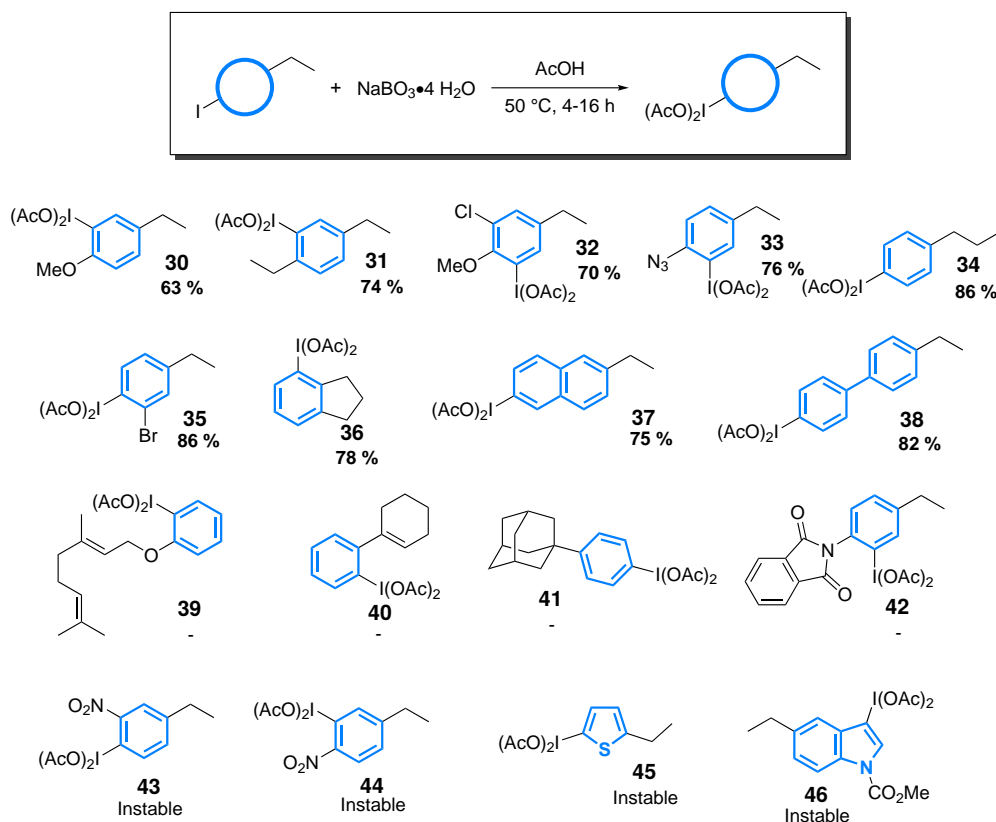


Schéma 2.20 – Étendue de la réaction d'oxydation des iodures d'aryle

Cependant, certains iodures d'aryle n'ont pas permis d'isoler le réactif de l'iode hypervalent correspondant. En effet, en raison de l'incompatibilité des oléfines avec les conditions oxydantes utilisées, les composés **39** et **40** n'ont pas pu être obtenus, limitant les possibilités d'auto-amination à des positions benzyliques. De même, le composé **41**, n'a pas non plus été préparé, probablement en raison de la suroxydation du motif adamantane, puisque ni le produit ni le substrat n'ont pu être récupérés. Le composé **42** quant à lui peut être obtenu sous forme d'un mélange 1:1 non séparable avec le substrat, ne permettant donc pas de l'engager dans la réaction d'auto-amination. L'instabilité de certains produits (**43** à **46**) est telle que ceux-ci peuvent être isolés mais pas analysés pour confirmer leur structure et pureté. Cette méthode de préparation des réactifs d'iode hypervalent a notamment permis l'obtention de cristaux du composé **12**. L'analyse des clichés de DRX des différents cristaux a montré la présence de ce composé sous deux formes cristallines différentes. Une première est la structure monomérique de ce composé (Figure 2.1a) alors que la seconde est un dimère pour lequel un des ligands carboxylate a été remplacé par une molécule d'eau pontant les deux atomes d'iode (Figure 2.1b).

2. DÉVELOPPEMENT DE RÉACTIONS SÉQUENTIELLES

intéressante, la réaction d'auto-amination du réactif d'iode hypervalent **31** (portant deux positions benzyliques réactives) fournit uniquement le produit **49** résultant de l'amination de la position benzylique la moins encombrée (*i.e.* sans substituant en *ortho*) cependant avec un rendement assez faible de 34 % (Figure 2.2). Aucune trace du produit d'amination de la seconde position benzylique n'a pu être détectée.

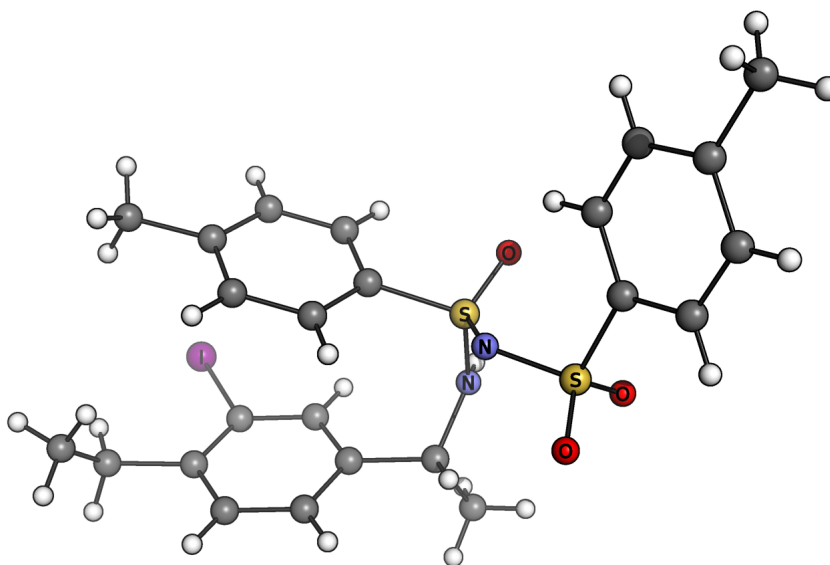


Figure 2.2 – Structure de DRX du produit d'autoamination **49**

Des observations similaires ont déjà été faites à plusieurs reprises au sein du groupe. En effet, les réactions d'amination C(sp³)-H en position benzylique utilisant le système Rh₂((S)-nta)₄/sulfonimidamide **1** sont très sensibles à l'encombrement stérique. Ce dernier est aussi responsable du résultat observé dans le cas du dérivé de l'indane **36**. Le produit d'amination **53** est obtenu sous forme d'un mélange de régio-isomères des deux positions benzyliques avec un rapport de 4:1. Le produit majoritaire est néanmoins issu de la fonctionnalisation de la position distante de l'iode. D'un point de vue de la stéréosélectivité, tous les produits d'amination obtenus possèdent des rapports diastéréoisomériques supérieurs à 98:2, à l'exception du composé **50**. Ce résultat reste cependant difficile à expliquer, puisque les substituants sont en position *meta*, néanmoins, on observe une légère baisse de rendement ainsi qu'une chute du rapport diastéréoisomérique à 9:1. L'utilisation des réactifs d'iode hypervalent **33** et **35**, portant des fonctionnalités azoture et bromure respectivement, ouvre des possibilités quant à la réalisation de plusieurs réac-

2.3 Auto-Amination/Couplage croisé

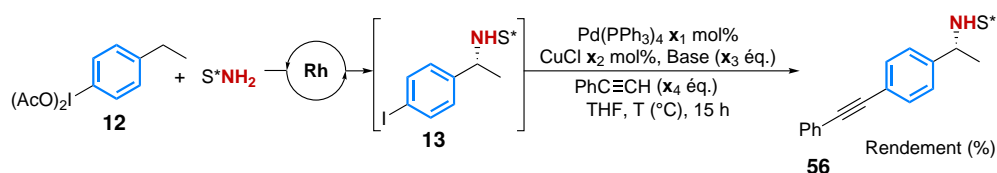
tions séquentielles en un seul pot. En effet, ils peuvent réagir dans la réaction d'auto-amination pour fournir **51**, qui porte une fonction iodure et azoture, et **52**, qui porte une fonction iodure et une fonction bromure.

2.3.3 Réactions séquentielles

Au vu des très bons résultats obtenus lors des réactions d'auto-amination, l'utilisation des intermédiaires aminés dans des réactions séquentielles a pu être envisagée. Nous avons donc voulu combiner la réaction d'auto-amination avec une réaction pallado-catalysée de manière monotope, par ajout, après la première réaction, d'un catalyseur, d'une base, d'un partenaire de couplage et d'un solvant approprié.

Auto-amination/Sonogashira

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la séquence auto-amination C(sp³)-H/Couplage de Sonogashira par analogie avec les travaux précédemment décrits.⁷⁷ L'optimisation des conditions de la séquence a été réalisée en utilisant un réactif d'iode hypervalent et un alcyne faciles d'accès, soit le composé **12** et le phénylacétylène (Tableau 2.3).



Entrée	x ₁ mol% Pd(PPh ₃) ₄	x ₂ mol% CuCl	Base (x ₃ éq.)	x ₄ éq. PhC≡CH	T (°C)	Rendement (%)
1	10	100	DABCO (4)	1,2	70	82
2	"	"	NEt ₃ (4)	"	"	78
3	"	"	NEt ₃ (5)	"	"	84
4	5	"	"	"	"	60
5	10	50	"	"	"	85
6	"	"	"	"	50	77
7	"	30	"	"	70	86
8	"	20	"	"	"	84
9	"	10	"	"	"	77
10	10	30	NEt₃ (5)	1,5	70	88
11	"	50	"	"	"	87

Tableau 2.3 – Optimisation de la séquence Auto-Amination/Sonogashira

2. DÉVELOPPEMENT DE RÉACTIONS SÉQUENTIELLES

Le premier essai réalisé dans les conditions précédemment décrites pour la séquence amination C(sp³)-H/Couplage de Sila-Sonogashira-Hagihara,⁷⁷ s'est révélé assez concluant puisque le produit attendu **56** a été isolé avec un rendement de 82 % (entrée 1, Tableau 2.3) Afin d'améliorer ce résultat, la nature de la base a été étudiée. Des bases organiques azotées telles que la triéthylamine permettent l'obtention du produit désiré avec des rendements similaires (entrée 1 à 3, Tableau 2.3). La facilité d'ajout de la triéthylamine par rapport au DABCO nous a conduits à la sélectionner pour la suite de l'optimisation. Son utilisation en large excès est cependant nécessaire, en effet 2 équivalents de base servent uniquement à neutraliser l'acide acétique issu de l'iode hypervalent lors de l'étape d'amination. La stœchiométrie de chaque composant a alors été criblée et finalement, c'est en présence de 10 mol% de Pd(PPh₃)₄, 30 mol% de CuCl, 5 équivalents d'NEt₃, 1,5 équivalents de phénylacétylène, à 70 °C que le produit attendu a été obtenu avec un excellent rendement de 88 % sur les deux étapes combinées (Tableau 2.3, entrée 10), tout en conservant un rapport diastéréoisomérique supérieur à 98:2. Il faut noter que l'abaissement de la température et/ou du temps de réaction conduisent à une baisse du rendement global.

Les conditions optimisées en mains, nous avons pu évaluer le champ d'application de la séquence réactionnelle en utilisant les réactifs d'iode hypervalent précédemment synthétisés.

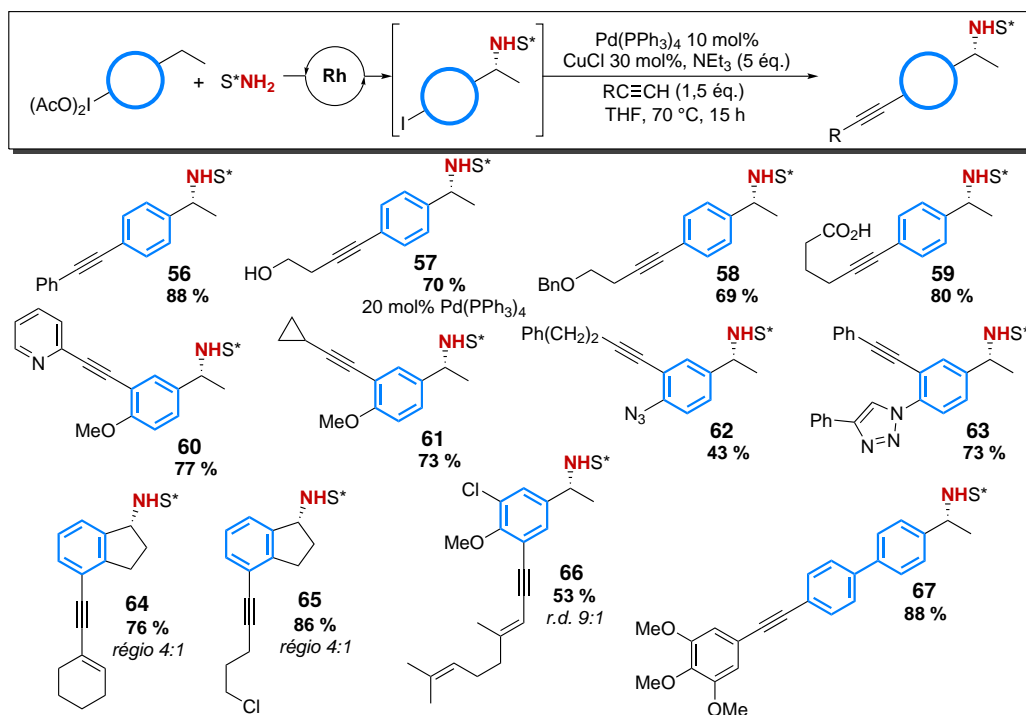


Schéma 2.22 – Étendue de la séquence Auto-Amination/Sonogashira

2.3 Auto-Amination/Couplage croisé

Une large gamme d'alcynes vrais a permis d'obtenir 12 produits d'amination très diversement fonctionnalisés avec des rendements entre 43 et 88 % (Schéma 2.22). La méthode est compatible avec des alcynes portant des alcools protégés ou non, et des acides carboxyliques, ce qui permet, à partir de **12**, d'obtenir les nouveaux produits **57**, **58** et **59**. Dans le cas d'un alcool non protégé, la charge catalytique en palladium doit être augmentée à 20 mol% afin de conserver un bon rendement (vs. 56 % avec 10 mol% de Pd(PPh₃)₄). À partir du réactif d'iode hypervalent **30**, 2 alcynes vrais ont pu être utilisés, dont un comportant un noyau pyridine pour le produit **60**. Les composés **64** et **65** ont été obtenus sous forme d'un mélange de régioisomères. Ces problèmes de sélectivité sont, comme précisé plus haut, dus à l'étape d'auto-amination. Une attention particulière doit être portée aux composés **60**, **62**, **64**, **66** et **67**. Ces composés démontrent l'importance et la complémentarité particulière de cette méthode par rapport à la réaction d'amination C(sp³)-H classique en terme de chimiosélectivité (Schéma 2.23). En effet, la séquence réactionnelle permet ici d'obtenir des molécules aminées qui n'auraient pas pu être obtenues par une réaction d'amination standard. Cette absence de réactivité pourrait être due, par exemple à l'empoisonnement du catalyseur dans le cas de **60**, puisque la pyridine est connue pour rendre le complexe de rhodium inactif. Il pourrait aussi exister des problèmes de compétition entre les différentes positions activées sur la molécule (*i.e.* positions benzyliques et allylique), ou encore, des problèmes de compatibilité des substrats possédant des noyaux très riches en électrons, avec les conditions oxydantes (**67**).⁸¹

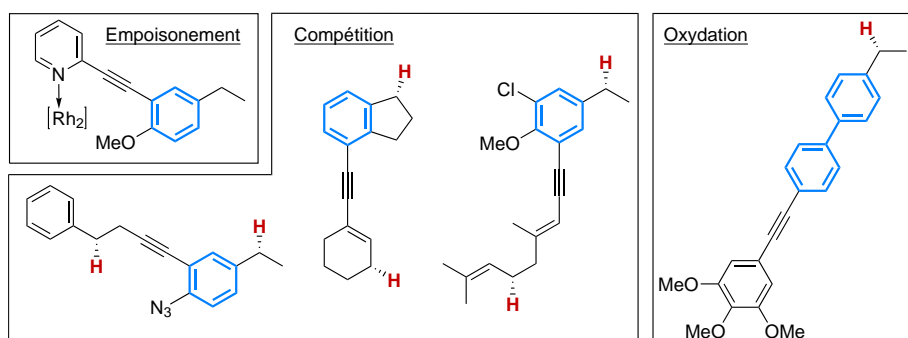


Schéma 2.23 – Molécules incompatibles avec la réaction d'amination classique

Par extension de cette séquence réactionnelle, une séquence auto-amination/CuAAC/Sonogashira a pu être réalisée, mettant à profit la fonction azoture présente sur le réactif d'iode hypervalent **33**. En utilisant un plus grand excès de phénylacétylène, une source de cuivre^(III) ainsi que l'ascorbate de sodium comme réducteur, il est possible de réaliser dans un premier temps la réac-

81. Q.-R. Li *et al.* *Chemical Research in Chinese Universities*, **2007**, *23*, 421–425.

2. DÉVELOPPEMENT DE RÉACTIONS SÉQUENTIELLES

tion de CuAAC. Puis en ajoutant les composants nécessaires à la réaction de Sonogashira, il est possible de réaliser la dernière partie de la séquence réactionnelle (Schéma 2.24). Le choix de l'ordre des réactions dans cette séquence n'est pas déterminant pour l'obtention du produit. Les réactions de CuAAC et de Sonogashira peuvent être inversées voir même combinées par ajout de tous les réactifs en même temps, cependant le rendement en produit **63** est alors inférieur.

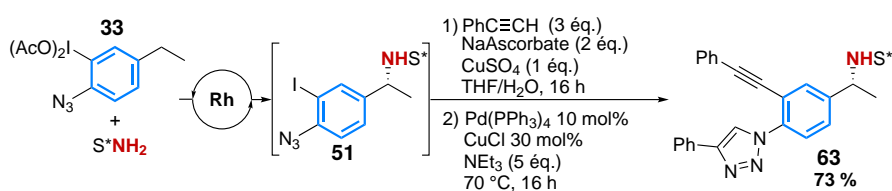


Schéma 2.24 – Séquence réactionnelle Auto-Amination/CuAAC/Sonogashira

Auto-amination/Suzuki

La deuxième séquence réactionnelle étudiée est la séquence auto-amination/couplage de Suzuki. De la même manière que précédemment, le réactif d'iode hypervalent **12** a été utilisé pour optimiser la réaction de Suzuki, en utilisant comme partenaire de couplage un ester boronique de type -BPin. L'ester boronique pinacolique a été préparé à partir de l'acide phénylboronique commercial par la méthode décrite par Pucheault.⁸²

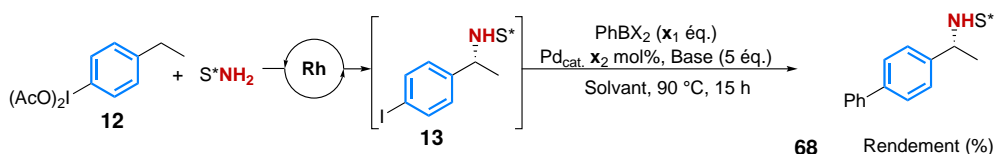
Les conditions réactionnelles ont donc été criblées de manière monotopée (Tableau 2.4). Dans un premier temps, la réaction de Suzuki a été effectuée avec un ester pinacolique dans les conditions classiques de couplage croisé. Dès les premiers essais, le Pd(dppf)Cl₂ s'est révélé être meilleur que le Pd(PPh₃)₄ (Tableau 2.4, entrées 1 et 2). Un criblage des bases a été effectué en utilisant des bases organiques, ou inorganiques. Il s'est avéré que les bases inorganiques en solution aqueuse fournissent des meilleurs rendements (Tableau 2.4, entrées 3 à 5). Cependant la réaction de couplage effectuée directement dans l'eau ne fournit qu'une très faible conversion. Il a été remarqué qu'une hausse de la charge catalytique jusqu'à 20 mol% de Pd(dppf)Cl₂ permet une augmentation du rendement jusqu'à 51 %. Les rendements obtenus avec le réactif PhBPin n'étant pas satisfaisants, l'utilisation de deux nouveaux types d'organo-boranes a été envisagée. Ainsi, à partir de l'acide pinacolique précédemment utilisé, le sel de trifluoroborate de potassium,⁸³ et l'ester phénylboronique protégé par un groupement diacide *N*-méthyliminoacétique ont été préparés (Schéma 2.25).⁸⁴

82. J. L. WOOD *et al.* *Synlett*, **2014**, 25, 551–555.

83. A. K. L. YUEN, C. A. HUTTON *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 7899–7903.

84. S. G. BALLMER *et al.* *Organic Syntheses*, **2009**, 86, 344–359.

2.3 Auto-Amination/Couplage croisé



Entrée	PhBX ₂ (x ₁ éq.)	Pd _{cat.} (x ₂ mol%)	Base	Solvant	Rendement (%)
1	PhBpin (2,0)	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	K ₂ CO ₃ aq.	Toluène	10
2	"	Pd(dppf)Cl ₂ (10)	"	"	37
3	"	"	K ₂ CO ₃	"	10
4	"	"	MeONa	"	10
5	"	"	Cs ₂ CO ₃ aq.	"	38
6	"	"	K ₂ CO ₃ aq.	H ₂ O	5
7	"	"	"	<i>o</i> -xylène	35
8	"	Pd(dppf)Cl ₂	"	Toluène	51
9	PhBF ₃ K (2,0)	Pd(OAc) ₂ (10)	"	MeOH	15
10	"	Pd(dppf)Cl ₂ (10)	"	"	51
11	"	"	"	Toluène	70
12	"	"	"	Dioxane	57
13	"	"	"	DME	57
14	"	Pd(dppf)Cl ₂ (20)	"	Toluène	80
15	PhBMIDA (2,0)	Pd(dppf)Cl ₂ (15)	"	"	85
16	"	Pd(dppf)Cl ₂ (10)	"	"	86
17	"	"	"	<i>o</i> -xylène	85
18	"	"	"	DMF	Traces
19	"	Pd(dppf)Cl ₂ (5)	"	Toluène	85
20	PhBMIDA (1,5)	Pd(dppf)Cl₂ (5)	K₂CO₃ aq.	Toluène	85
21	"	Pd(dppf)Cl ₂ (3)	"	"	82
22	PhBMIDA (1,2)	Pd(dppf)Cl ₂ (5)	"	"	75

Tableau 2.4 – Optimisation de la séquence Auto-Amination/Suzuki

Les ester boroniques protégés de la sorte seront par la suite appelés « ester –BMIDA » de l'anglais *N*-methyliminodiacetic acid. Dans le cas des sels –BF₃K (Tableau 2.4, entrées 9 à 14), les solvants et les catalyseurs ainsi que leur charge ont été criblés pour obtenir, dans les meilleures conditions, un très bon rendement de 80 %. L'ester –BMIDA a ensuite été étudié toujours en faisant varier les conditions réactionnelles. Le toluène a été identifié comme étant le solvant le plus adapté. De plus, les quantités d'organoborane et de catalyseur ont pu être diminuées jusqu'à 1,5 et 0,05 équivalents respectivement, pour donner dans les conditions optimales le produit **68** avec un rendement de 85 % (Tableau 2.4, entrées 19 à 22).

Ayant les conditions réactionnelles optimisées en main, nous avons étudié le champ d'application de cette deuxième séquence réactionnelle. Pour cela

2. DÉVELOPPEMENT DE RÉACTIONS SÉQUENTIELLES

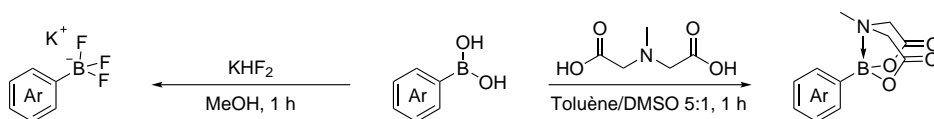


Schéma 2.25 – Préparation des Ar-BF₃K et Ar-BMIDA

une gamme importante d'ester -BMIDA a été synthétisée, selon une procédure décrite par Burke en 2009.⁸⁴ Des réactifs diversement substitués tels que des cycles aromatiques enrichis ou appauvris en électrons par des groupements alkyles, éthers, esters, halogénures, cyano et nitro en positions *para*, *meta* et *ortho* permettent d'obtenir les produits correspondants avec des rendements supérieurs à 75 % sur les deux étapes (Schéma 2.26), à l'exception du composé **79** obtenu avec un rendement et une diastéréosélectivité plus faibles, en raison de l'étape d'auto-amination. De plus, des cycles hétéroaromatiques -BMIDA (pyridine, quinoléine, furane) ont pu être utilisés donnant de très bons rendements (**71**, **72** et **73**).

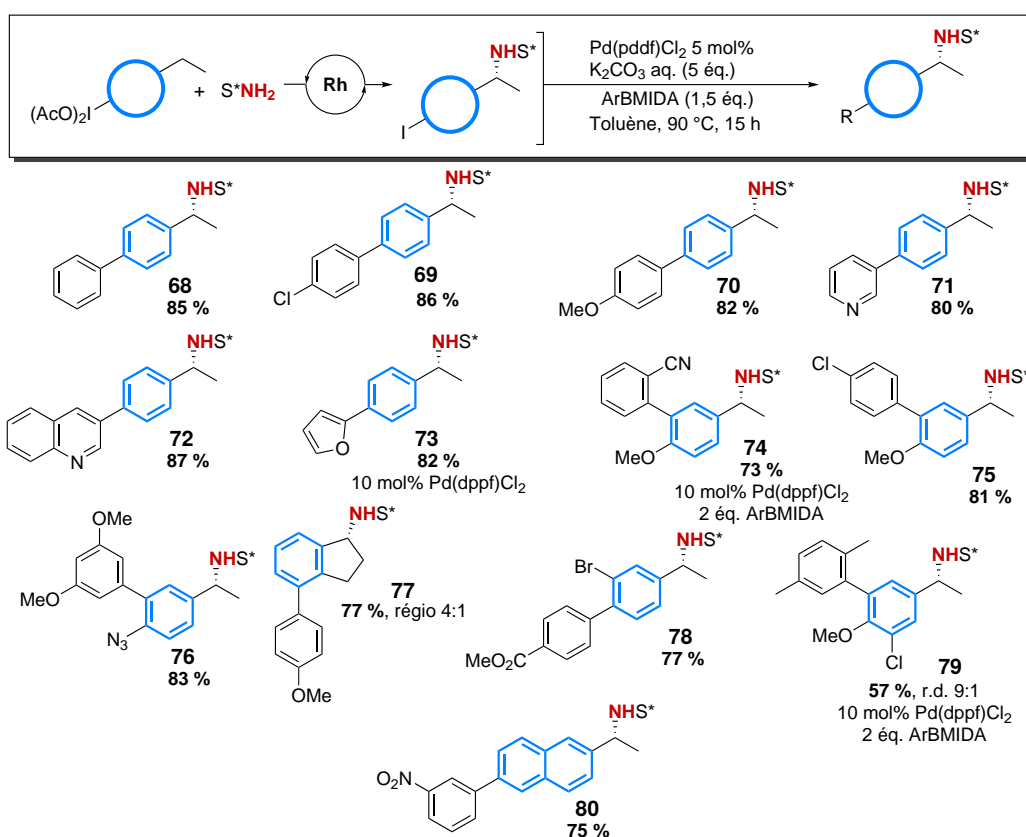


Schéma 2.26 – Étendue de la séquence Auto-Amination/Suzuki (partie 1)

Dans le cas des composés **71**, **72** et **73**, on peut de nouveau noter l'utilité

2.3 Auto-Amination/Couplage croisé

de cette méthode qui nous permet d'obtenir un produit aminé qui n'aurait pas pu être obtenu par amination d'un substrat possédant dès le départ le motif introduit par le couplage. Ici, les noyaux pyridine et quinoléine seraient des poisons pour le catalyseur de rhodium **2** alors que le furane est incompatible avec ces conditions oxydantes.

La présence d'un halogène supplémentaire sur le composé **78** devrait permettre la réalisation d'une seconde réaction pallado-catalysée de manière monotopie. Malheureusement, bien que l'auto-amination et le premier couplage fonctionnent avec un très bon rendement, la réaction du bromure d'aryle avec un second équivalent d'aryle-BMIDA n'a pu être effectuée. Il a cependant été possible de réaliser une séquence réactionnelle en utilisant deux ester boroniques différents (Schéma 2.27). Suite à la réaction d'auto-amination, les réactifs nécessaires pour réaliser une première réaction de Suzuki ont été ajoutés au milieu réactionnel, suivis dans un second temps par le second ester boronique, le catalyseur, la base et le solvant pour effectuer la dernière réaction de Suzuki. Le produit de double couplage a donc pu être obtenu, bien que le rendement de 33 % sur 3 étapes soit assez moyen (rendement moyen par étape de 69 %).

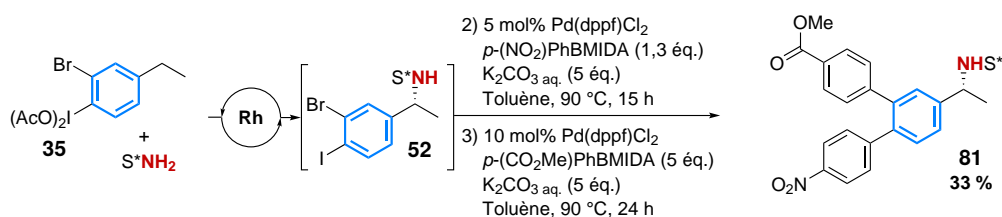


Schéma 2.27 – Séquence réactionnelle Auto-Amination/Suzuki/Suzuki

2. DÉVELOPPEMENT DE RÉACTIONS SÉQUENTIELLES

La combinaison des réactions d'auto-amination et de Suzuki permet donc d'obtenir des molécules poly-aromatiques aminées de manière efficace en utilisant comme partenaire de couplage des esters boroniques aryles. De plus, il a été possible d'étendre ce type de couplage à des boronates vinyliques afin d'accroître la diversité moléculaire des produits formés. Afin de trouver le partenaire de couplage le plus efficace, les réactivités des vinyl-BMIDA et des vinyl-BF₃K ont été comparées (Schéma 2.28).

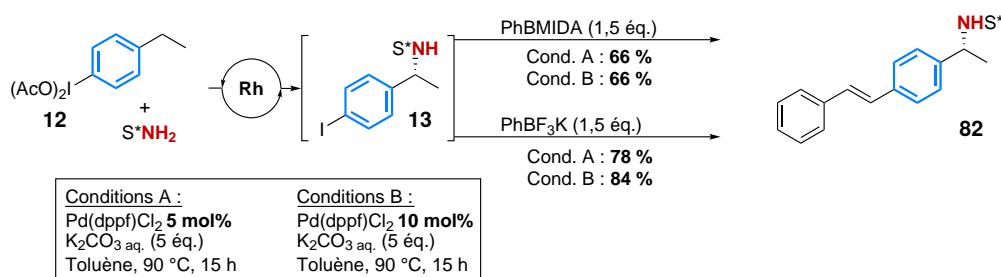


Schéma 2.28 – Comparaison des réactivités des vinyl-BMIDA vs. vinyl-BF₃K

Lorsque l'intermédiaire **13** est soumis aux mêmes conditions réactionnelles A, le produit **82** est obtenu avec 66 % de rendement en présence du réactif de type -BMIDA, alors que dans les mêmes conditions, le réactif -BF₃K donne un rendement de 78 %. Le ratio substrat/produit de la réaction a été déterminée dans ces deux cas par RMN ¹H. Dans le cas du réactif -BMIDA, ce dernier n'est que de 80/20 en faveur du produit **82** alors que dans le cas du réactif -BF₃K il est de 95/5. L'augmentation de la charge catalytique à 10 mol% permet, uniquement dans le cas du -BF₃K d'atteindre une conversion complète et ainsi d'obtenir un rendement amélioré de 84 %. Ces conditions ont donc été choisies pour la suite de l'étude. La librairie de molécules obtenues par la séquence auto-amination/Suzuki a donc pu être étendue par l'utilisation de réactifs vinyl-BF₃K (Schéma 2.29). Ainsi, 4 nouveaux composés ont été isolés avec des rendements compris entre 46 et 84 % sur l'ensemble de la séquence. Le composé **85** est obtenu sous forme d'un mélange avec le composé ramifié minoritaire, dans un ratio de 91:1. Ce dernier est issu de la préparation du réactif de vinyl-BF₃K par hydroboration du 1-héxyne.

2.3 Auto-Amination/Couplage croisé

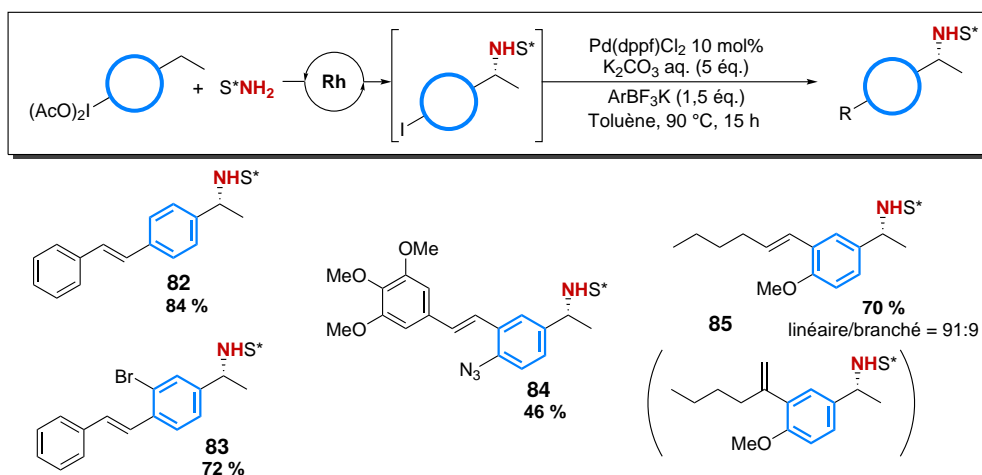


Schéma 2.29 – Étendue de la séquence Auto-Amination/Suzuki (partie 2)

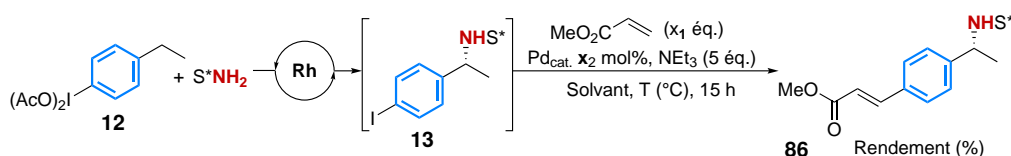
On peut de nouveau noter que des problèmes de chimiosélectivité sont évités par l'utilisation de cette méthode pour la synthèse de **85**. En effet, les positions allyliques sont connues pour être très réactives dans des réactions d'aminations C(sp³)-H utilisant le système sulfonimidamide/Rh₂((S)-nta)₄. De même, tous les dérivés styréniques sont susceptibles de subir des réactions d'additions de nitrène sur l'alcène pour donner l'aziridine correspondante.

2. DÉVELOPPEMENT DE RÉACTIONS SÉQUENTIELLES

Auto-amination/Heck

Enfin, la séquence auto-amination/réaction de couplage a été étendue à la réaction de Heck afin d'augmenter la diversité des composés portant des alcènes. Cette dernière a été optimisée en utilisant l'acrylate de méthyle, une oléfine activée, comme partenaire de couplage, en faisant varier le catalyseur, le solvant et la température (Tableau 2.5). Un criblage rapide des catalyseurs montre que les sources de Pd⁰ et de Pd^{II} sont compatibles avec cette séquence avec une préférence pour ces dernières, en particulier le Pd(OAc)₂ (Tableau 2.5, entrées 1 à 4). Il a aussi été remarqué qu'un excès d'oléfine est nécessaire pour avoir une conversion correcte. En effet la réaction ayant lieu à haute température, et l'acrylate de méthyle ayant un point d'ébullition de 80 °C, ce dernier doit se trouver en grande partie en phase gaz au cours de la réaction. On peut aussi noter la tendance de ce type de réactif à polymériser dans ces conditions de température. Un large criblage de solvants à haut point d'ébullition a été réalisé, montrant une bonne tolérance pour cette réaction, avec des rendements particulièrement bons pour les solvants aromatiques comme l'*o*-xylène et le toluène (Tableau 2.5, entrées 5 à 13). Des bases inorganiques ont aussi pu être utilisées, mais dans ces conditions la conversion reste faible (< 15 % pour le K₂CO₃). Enfin, après un rapide criblage des températures de réaction et de la charge catalytique en Pd(OAc)₂ (Tableau 2.5, entrées 13 à 16), des conditions optimales ont pu être déterminées. Ainsi, un rendement maximal de 72 % peut être obtenu en présence de 15 mol% de Pd(OAc)₂, 5 équivalents d'acrylate de méthyle et de NEt₃, dans le toluène à 110 °C (Tableau 2.5, entrée 14).

2.3 Auto-Amination/Couplage croisé



Entrée	Pd _{cat.} (x ₂ mol%)	x ₁	Solvant	T (°C)	Rendement (%)
1	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	5	DMF	140	46
2	"	1,2	"	"	35
3	Pd(dppf)Cl ₂ (10)	5	"	"	41
4	Pd(OAc) ₂ (10)	"	"	"	62
5	"	"	Diglyme	"	63
6	"	"	HO(CH ₂) ₂ OH	"	60
7	"	"	DMA	"	59
8	"	"	Dibutyléther	"	66
9	"	"	DMSO	"	Traces
10	"	"	THF	"	55
11	"	"	<i>o</i> -xylène	"	66
12	"	3	Toluène	"	52
13	"	5	"	"	62
14	Pd(OAc)₂ (15)	5	Toluène	110	72
15	Pd(OAc) ₂ (20)	"	"	"	62
16	Pd(OAc) ₂ (15)	3	"	"	62

Tableau 2.5 – Optimisation de la séquence Auto-Amination/Heck

Nous avons décidé d'appliquer cette séquence réactionnelle à d'autres réactifs d'iode hypervalent tout en faisant varier les partenaires de couplage. Ainsi, 8 nouveaux composés ont pu être préparés avec des rendements très variables (Schéma 2.30). Les acrylates de méthyle et de *tert*-butyle fournissent des rendements très corrects sur l'ensemble de la séquence. Des alcènes activés tels que les acrylamides et les acrylonitriles permettent aussi d'obtenir des produits d'amination avec des rendements similaires ou légèrement plus faibles. Enfin les vinylsulfones semblent ne pas réagir de manière efficace. De bonnes diastéréo-sélectivités *Z/E* ont été obtenues pour la plupart des produits, à l'exception de ceux impliquant l'acrylonitrile comme partenaire de couplage (*E/Z* 1,75:1) à cause de sa faible différenciation stérique lors de l'étape de l'élimination β d'hydrure, elle-même due à la géométrie linéaire de ce groupement fonctionnel.

2. DÉVELOPPEMENT DE RÉACTIONS SÉQUENTIELLES

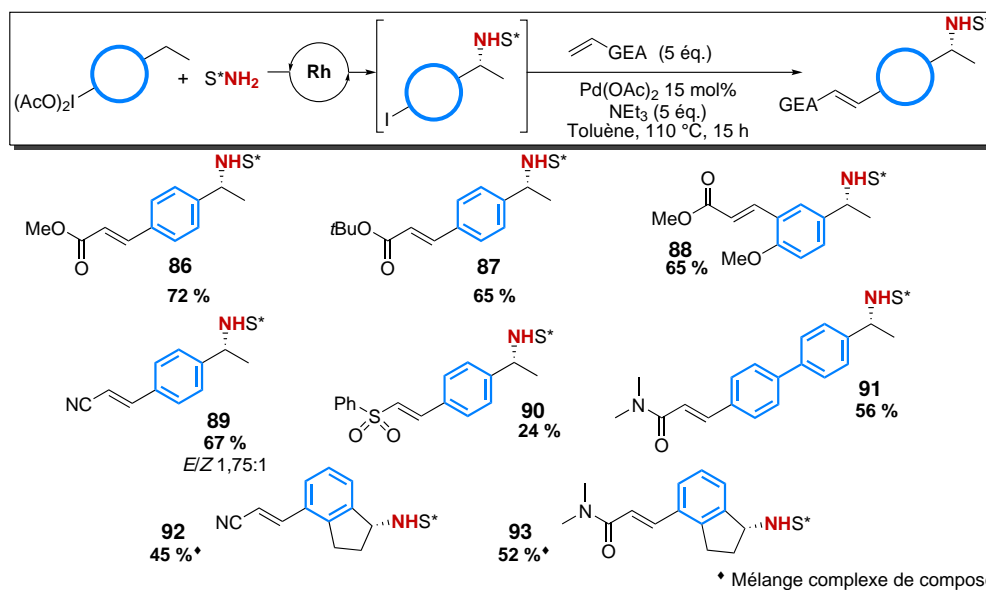


Schéma 2.30 – Champ d'application de la séquence Auto-Amination/Heck

Malgré son champ d'application plus limité, la séquence auto-amination/Heck se montre complémentaire de la séquence auto-amination/Suzuki impliquant les réactifs de type vinyl-BF₃K. Ces deux méthodes combinée permettent, alors d'ajouter 12 nouveaux produits de couplage d'alcène.

2.4 Séquences amination C(sp³)–H/Arylation C(sp²)–H et amination C(sp³)–H/Arylation C–N

La séquence Auto-amination/Couplage croisée développée, malgré son utilité et sa versatilité, fait intervenir deux fonctions distinctes et éloignées du substrat (*i.e.* la liaison C(sp³)–H et la fonction iode). Utiliser la fonction amide introduite lors d'une première étape comme un groupement fonctionnel pour l'arylation N–H, ou comme un groupement directeur pour des réactions d'activation C–H serait d'autant plus élégant (Schéma 2.31). Hypothétiquement, ces deux réactions réalisées en tandem pourraient permettre d'étendre l'espace chimique accessible grâce aux réactions d'amination C(sp³)–H toujours en valorisant la partie iodoarène des réactifs d'iode hypervalent.

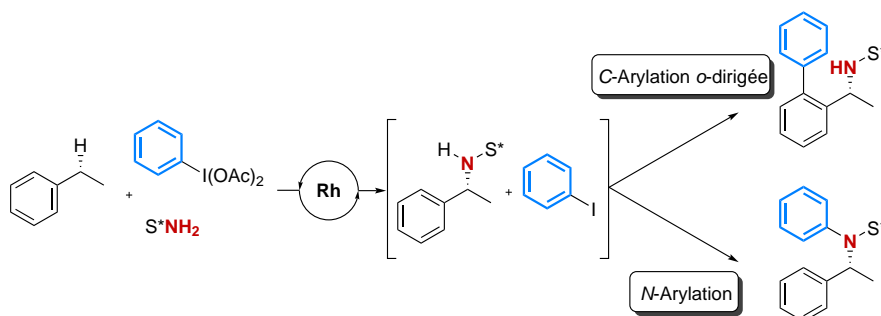


Schéma 2.31 – Séquence amination C(sp³)–H/Arylation C(sp²)–H et amination C(sp³)–H/Arylation C–N envisagées

La réalisation de *C*-arylation *ortho*-dirigée pourrait notamment permettre l'obtention de produit d'amination C(sp³)–H possédant, *in fine*, un substituant en *ortho*, ce qui lèverait un verrou dans ce type de réaction. Tandis que la *N*-arylation des produits d'amination pourrait permettre une déprotection de la copule chirale portée par l'azote de manière plus directe et rapide.⁶⁰

Dans un premier temps, les réactions de couplage croisé ont été envisagées directement sur le composé aminé dans le but de simplifier le système catalytique en présence. Différentes conditions ont été utilisées en suivant des travaux préalablement décrits pour l'arylation dirigée par des sulfonamides par Jin-Quan Yu pour l'activation C–H,⁸⁵ et par Qing-Xiang Guo et Margaret M. Faul pour la *N*-arylation.^{86,87} Malheureusement, aucune des réactions n'a permis l'obtention des produits d'arylation désirés.

De manière intéressante, la tentative d'*ortho*-arylation du composé **94** a

85. H.-X. DAI *et al.* *Journal of the American Chemical Society*, **2011**, *133*, 7222–7228.

86. W. DENG *et al.* *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 7295–7298.

87. X. WANG *et al.* *Tetrahedron Letters*, **2012**, *53*, 7–10.

2. DÉVELOPPEMENT DE RÉACTIONS SÉQUENTIELLES

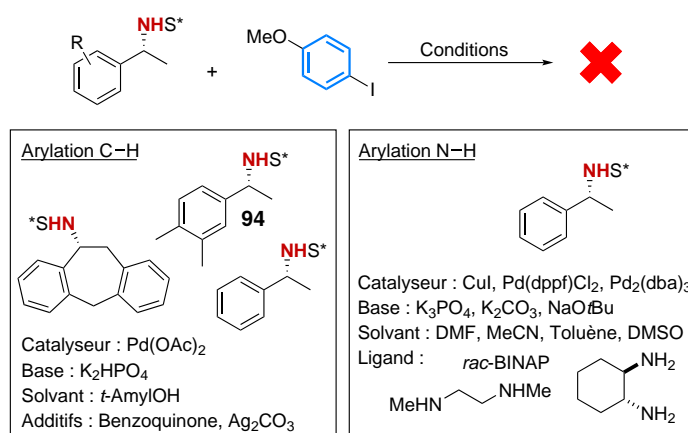


Schéma 2.32 – Tests d'arylation C(sp²)-H et amination C(sp³)-H/Arylation C-N

permis l'isolement du produit d'arylation **95** pour lequel la réaction d'*ortho*-arylation a lieu sur l'un des groupements tosylé du sulfonimidamide (Schéma 2.33).

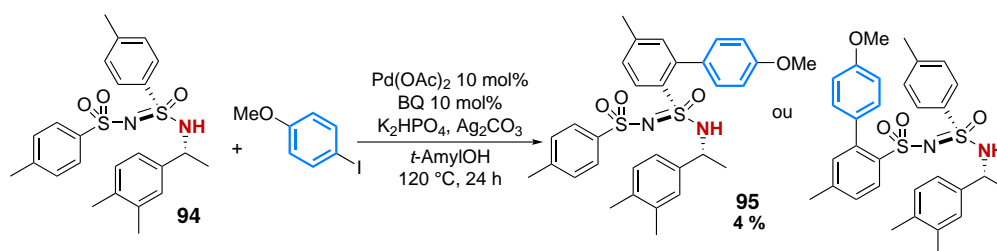


Schéma 2.33 – Arylation du composé **94** sur le sulfonimidamide

Ce produit obtenu avec un très faible rendement nous permet de conclure que le sulfonimidamide ne peut être utilisé ni comme groupement directeur pour l'activation C-H, ni comme partenaire de couplage pour l'arylation N-H.

2.5 Conclusion

Nous avons conçu une stratégie inédite d'auto-amination pour mettre au point de nouvelles séquences réactionnelles. Ces séquences se révèlent être un moyen très efficace d'utiliser les réactifs d'iode hypervalent comme des oxydants et substrats dans les réactions d'amination, et comme des briques moléculaires dans des réactions de couplage pallado-catalysées. Le champ d'application de ces séquences est en général défini par la facilité d'accès aux partenaires de couplage. De plus, les rendements sont, dans la grande majorité des cas, limités par l'étape d'auto-amination. Il aurait été intéressant de réaliser ces réactions non pas de manière séquentielle mais plutôt en tandem (réactifs et catalyseurs introduits dès le début de la réaction) pour une plus grande simplicité. Cependant, la réaction d'amination n'est pas compatible avec certains éléments des réactions de couplage tels que le solvant (toluène qui peut réagir lors de l'amination), la base de Lewis ou le réactif (pyridines, quinoléines, polyoxobenzène) qui peuvent empoisonner le catalyseur de rhodium ou subir des réactions d'oxydation en présence d'iode hypervalent.

Pour remettre ce projet dans le contexte d'une chimie plus verte, on peut voir l'importance d'utiliser des réactions de manières séquentielles pour la préparation de ces composés aminés complexes. En effet, cela permet de s'affranchir des étapes de purification intermédiaires afin de diminuer la quantité de solvant utilisée, mais aussi afin d'obtenir de manière plus directe les produits d'amination tout en valorisant l'intégralité de l'iodoarène généré dans les réactions d'amination C(sp³)-H. Il est cependant nécessaire de réaliser que malgré la valorisation de l'un des réactifs, la source de nitrène (*i.e.* le sulfonimidamide **1**) est de taille très importante pour l'introduction d'un seul atome d'azote. Cela reste donc un problème d'un point de vue économie d'atome. L'utilisation d'un solvant chloré comme le TCE ne répond pas aux principes de chimie verte en terme de toxicité, de plus, le maintien d'une basse température (-35 °C) pendant 3 jours a un coût énergétique relativement important. Il serait donc intéressant de rechercher de nouvelles conditions de solvants et températures, mais aussi un précurseur de nitrène de taille plus réduite et d'effectuer, de façon idéale, la réaction de manière énantiosélective.

Ces travaux réalisés en étroite collaboration avec Dr. Julien Buendia ont pu mener à la publication d'une communication dans un journal scientifique.⁸⁸

88. J. BUENDIA *et al.* *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, **2016**, *55*, 7530–7533.

2. DÉVELOPPEMENT DE RÉACTIONS SÉQUENTIELLES

Chapitre 3

Nouveaux Précurseurs de Nitrènes : Les Carbamimidates

3.1 Introduction

Origine du projet

L'utilisation d'un sulfonimidamide comme source d'azote n'est pas optimale en terme d'économie d'atome. Malgré la haute efficacité de ce réactif et l'incorporation d'un centre stéréogène de manière stéréosélective, il serait intéressant de pouvoir réduire la taille du précurseur de nitrène. Fort de cette constatation, nous avons décidé d'étudier une nouvelle famille de composés azotés comme précurseurs de nitrène.

L'expérience du laboratoire dans ce domaine nous a permis de concevoir un nouveau type de réactif de manière rationnelle. Comme discuté dans l'introduction, les sulfonimidamides sont les analogues des sulfonamides pour lesquels un des substituants Oxo- du soufre a été substitué par une fonction imide. De plus, ces analogues ont prouvé leur grande efficacité par comparaison avec les sulfonamides dans les réactions de transfert de nitrène intermoléculaires.⁸⁹ Une analogie a donc été envisagée avec les carbamates qui ont été décrits dans des réactions intramoléculaires mais avec une réactivité et un champ d'application plus limité que ceux décrits avec les sulfamates. Par ailleurs, ils n'ont été que très peu utilisés dans des réactions intramoléculaires en combinaison avec des réactifs de l'iode hypervalent (Figure 3.1).^{12,90} Nous espérons donc pouvoir apporter une solution à la faible réactivité des carbamates en remplaçant leur partie carbonyle par une fonction imine et donc en étudiant une autre classe de réactifs : les carbamimidates.

89. P. H. DI CHENNA *et al.* *Organic Letters*, **2004**, *6*, 4503–4505.

90. H. LEBEL, H. KIM *Organic Letters*, **2007**, *9*, 639–642.

3. NOUVEAUX PRÉCURSEURS DE NITRÈNES : LES CARBAMIMIDATES

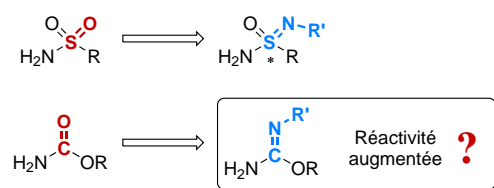


Figure 3.1 – Analogie sulfonimide - carbamimidate

État de l'art

Les carbamimidates (ou isourées) ont été décrits dans une dizaine de publications en tant que sources de nitrène. Dans ces travaux, des nitrènes de carbamimidates sont générés par décomposition thermique ou photochimique des azotures correspondants.

Le premier rapport sur la réactivité de carbamimidates a été publié par Lwowski en 1980.⁹¹ Les nitrènes réagissent sur des composés insaturés pour fournir les produits d'additions avec de bons rendements (Schéma 3.1). Ces précurseurs de nitrènes peuvent être synthétisés par simple protection de l'azote nucléophile des tétrazoles C-substitués correspondants.⁹² Dans ce processus, le tétrazole protégé subit un réarrangement pour conduire directement au carbamimidate ouvert.

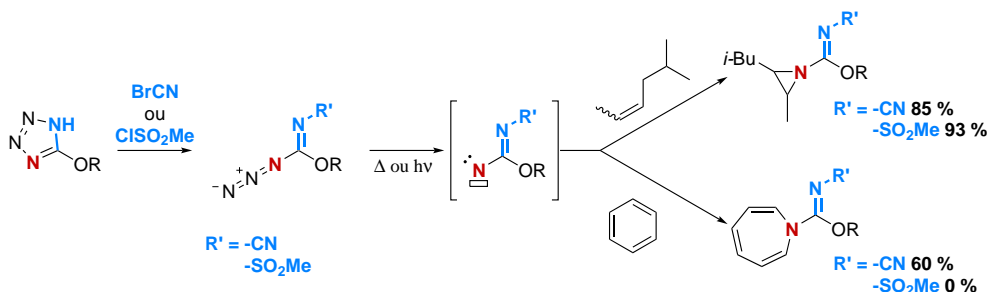


Schéma 3.1 – Formation d'aziridine et d'azépine par addition de nitrène de carbamimidates

Ces études préliminaires ont été complétées, ce qui a permis d'étendre la gamme d'alcènes⁹³ et d'arènes.⁹⁴ Ces travaux conduisent à plusieurs constatations. D'abord, la génération du nitrène, selon qu'elle soit photochimique ou thermique, peut subir d'importantes variations de rendements (Schéma 3.2). Ensuite, les réactions impliquant des benzènes substitués souffrent d'une faible régio- et stœchio-sélectivité. Enfin, la nature du groupement protecteur a une

91. W. LWOWSKI, O. RAO *Tetrahedron Letters*, **1980**, 21, 727–730.

92. O. SUBBA RAO, W. LWOWSKI *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1980**, 17, 187–188.

93. A. SUBBARAJ *et al.* *The Journal of Organic Chemistry*, **1989**, 54, 3945–3952.

94. H. A. DABBAGH, W. LWOWSKI *The Journal of Organic Chemistry*, **1989**, 54, 3952–3957.

3.1 Introduction

importance décisive sur la réactivité du nitrène. En effet, des groupements plus électroattracteurs augmentent l'électrophilie et donc la réactivité du nitrène.

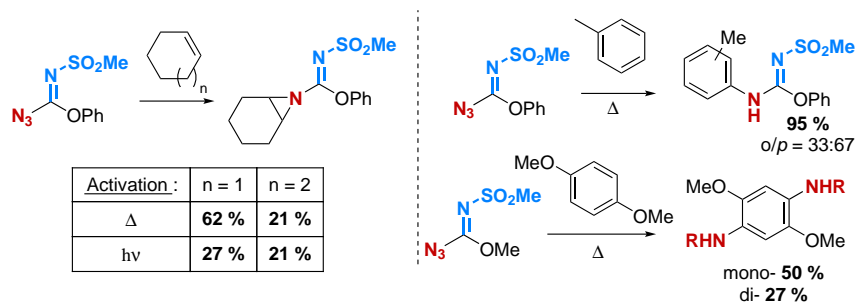


Schéma 3.2 – Illustration des problèmes de sélectivité des réactions de nitrènes de carbamimidates

Quelques années plus tard, Ghaelee a publié une étude mécanistique et cinétique sur la réaction d'addition des nitrènes dérivés de carbamimidates sur les cycles aromatiques.⁹⁵ Il propose que, par décomposition thermique, un nitrène singulet est généré pouvant réagir de différentes manières avec des arènes pour produire soit des azépines, soit des anilines en fonction de la richesse électronique des noyaux aromatiques.

En 1997, Tardella a décrit l'utilisation de ces sources de nitrène pour la formation de produits par des réactions d'aziridination d'alcènes portant des auxiliaires chiraux avec des rendements moyens et des inductions asymétriques moyennes à excellentes (Schéma 3.3).^{96,97}

95. H. A. DABBAGH, S. GHAELEE *The Journal of Organic Chemistry*, **1996**, *61*, 3439–3445.

96. S. FIORAVANTI *et al.* *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 2261–2266.

97. S. FIORAVANTI *et al.* *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 4779–4786.

3. NOUVEAUX PRÉCURSEURS DE NITRÈNES : LES CARBAMIMIDATES

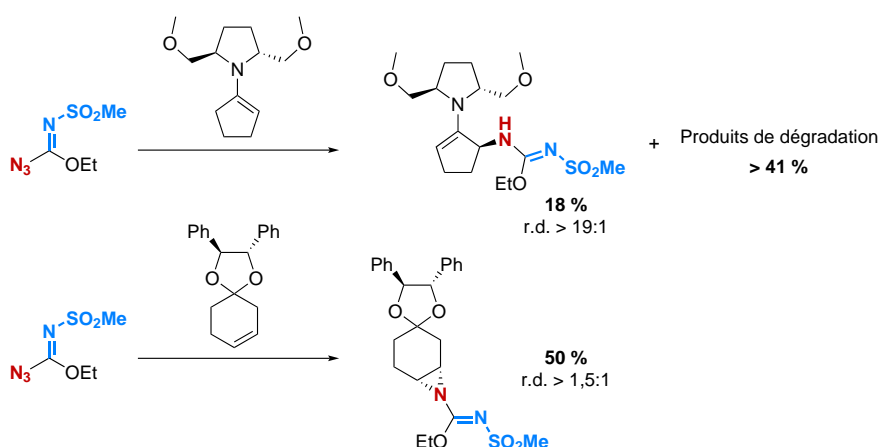


Schéma 3.3 – Réactions d'addition stéréosélective de nitrènes de carbamimidates

Enfin, Lindel a plus récemment exploré des azotures de carbamimidates comme source de nitrènes pour la synthèse totale de la Dibromophakellstatine racémique (Schéma 3.4).^{98,99} Dans cette synthèse il envisage la construction du cycle **D** via une réaction d'addition d'un nitrène de carbamimidate sur la position nucléophile de l'énamide du cycle **B**. L'atome d'azote protégé par le mésyle pourrait ensuite jouer le rôle de nucléophile pour attaquer l'iminium intermédiaire et conduit à la formation du 4^{ème} cycle. Malheureusement lors de la réaction avec ce type de nitrène, la prototropie a lieu plus rapidement que l'attaque nucléophile de l'azote, générant alors majoritairement le composé réaromatisé. Pour réaliser la synthèse de cette molécule naturelle, Lindel s'est donc orienté vers d'autres sources de nitrènes permettant la création du dernier cycle en plusieurs étapes.

Comme on peut le voir, tous ces travaux présentent l'utilisation de carbamimidates comme source de nitrènes générés par décomposition thermique ou photochimique d'azotures. Ce type d'activation permet l'obtention d'un nitrène libre très réactif mais peu modulable. On remarque que les rendements de ces réactions intermoléculaires sont très variables et dépendants des substrats et des groupements protecteurs de la partie imidoyle. De plus, des études mécanistiques soutiennent que le nitrène est généré sous sa forme singulet. Cela est important car, comme vu dans l'introduction générale, la génération d'un nitrène singulet est souvent synonyme de mécanismes concerté pour l'étape d'insertion C–H, cette dernière s'opèrent alors de manière stéréospécifique. Ces différentes observations nous ont poussés à combiner l'utilisation d'iode hypervalent et d'un catalyseur bimétallique de rhodium, afin de générer un métallanitrène de manière douce et contrôlée afin d'éviter des ré-

98. D. E. N. JACQUOT *et al.* *Angewandte Chemie International Edition*, **2005**, *44*, 2295–2298.

99. M. ZÖLLINGER *et al.* *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, *71*, 9431–9439.

3.2 Préparation et utilisation de carbamimidates

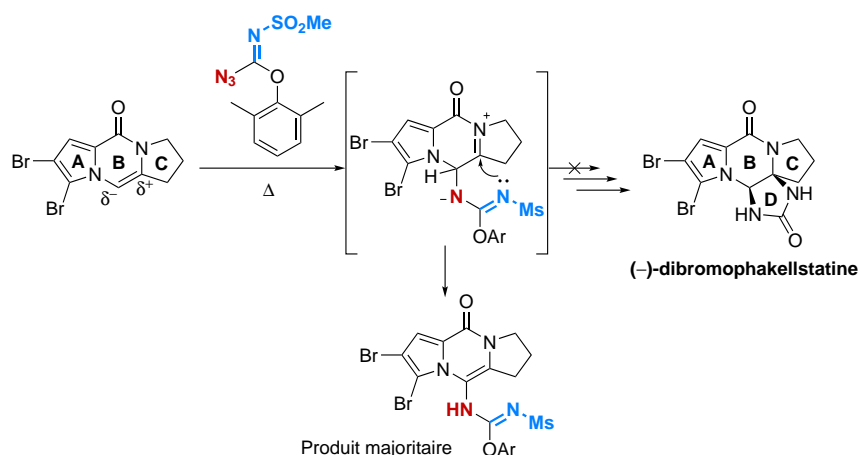


Schéma 3.4 – Approche synthétique de la Dibromophakellstatine via l'utilisation des carbamimidates

actions secondaires. Pour les mêmes raisons, des réactions intramoléculaires seront envisagées dans un premier temps.

3.2 Préparation et utilisation de carbamimidates

Avant d'étudier ces composés en tant que précurseurs de nitrène, nous nous sommes concentrés sur leur préparation et deux voies de synthèse inspirées de méthodes reportées ont été envisagées,^{45,100} permettant l'accès à une plus grande diversité fonctionnelle (Schéma 3.5). La première d'entre elles implique l'utilisation d'une amine protégée par un groupement électroattracteur comme substrat, qui peut réagir selon une séquence de 2 réactions pour donner un chlorure d'iminothionate **B** via une thiourée intermédiaire **A**. Le chlorure d'iminothionate peut ensuite réagir avec un alcool en milieu basique, puis avec le HMDS en présence d'un acide de Lewis pour donner le carbamimidate ciblé. Cette première voie de synthèse en 4 étapes permet d'introduire la partie alcool relativement tard dans la synthèse, ce qui permettrait potentiellement de faire facilement varier cette partie de la molécule. La seconde voie de synthèse envisagée fait intervenir la réaction entre un alcool et le cyanamide pour générer un carbamimidate **D** non protégé. Cette approche est beaucoup plus courte et permet d'obtenir facilement de la diversité sur la partie « imine » en introduisant le groupement protecteur à la fin. Cependant il est nécessaire d'avoir accès à une version activée de ce dernier par un bon groupement partant, ce qui limite les possibilités.

Pour vérifier la capacité des carbamimidates à générer des nitrènes, par

100. A. MANOS-TURVEY *et al.* *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2016**, *26*, 5087–5091.

3. NOUVEAUX PRÉCURSEURS DE NITRÈNES : LES CARBAMIMIDATES

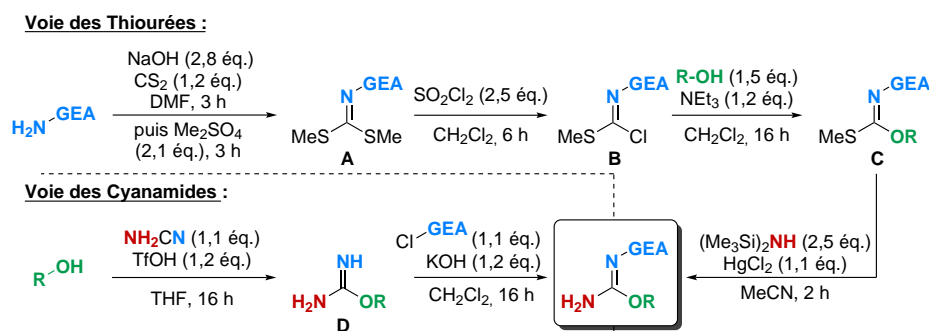


Schéma 3.5 – Voies de synthèse envisagées pour la préparation des carbamimides

oxydation à l'iode hypervalent, puis à réagir dans des réactions d'amination, un premier essai a été envisagé sur un substrat modèle. Le composé **96** a donc été préparé selon la première voie décrite (*i.e.* voie des thiourées) à partir du TcesNH₂ et du 2-phényléthan-1-ol tous deux commerciaux (Schéma 3.6). Ce substrat modèle a été choisi de telle sorte qu'il puisse réagir selon une amination intramoléculaire pour former un cycle à 5 chaînons, par analogie avec les carbamates.

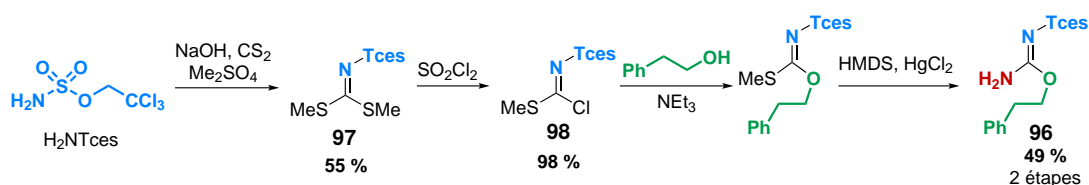
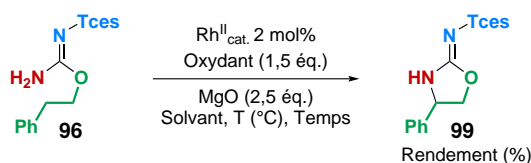


Schéma 3.6 – Synthèse du substrat **96** test

Lorsque le composé **96** est mis dans des conditions réactionnelles classiques de génération de nitrène, nous avons observé la formation du produit **99** avec un rendement de 48 % (Tableau 3.1, entrée 1). Un rapide criblage des solvants et températures a été effectué, permettant d'augmenter le rendement à 80 % en utilisant le Rh₂(esp)₂ comme catalyseur, le PIDA comme oxydant, dans le benzène à 80 °C (Tableau 3.1, entrées 1 à 5). Les différents catalyseurs utilisés montrent que le Rh₂(esp)₂ est le meilleur candidat pour cette réaction (Tableau 3.1, entrées 6 et 7). Le réactif d'iode hypervalent PhI(OPiv)₂, plus stable et plus soluble que le PhI(OAc)₂, donne un rendement plus faible (entrée 8). Enfin, la nécessité d'utiliser du MgO comme piège à acide a été vérifiée (entrée 9).⁵³

3.2 Préparation et utilisation de carbamimidates



Entrée	Rh ^{II} _{cat.}	Oxydant	Solvant	T (°C)	Temps	Rendement (%)
1	Rh ₂ (esp) ₂	PhI(OAc) ₂	CH ₂ Cl ₂	40 °C	20 h	48
2	"	"	Benzène	80 °C	"	79
3	Rh₂(esp)₂	PhI(OAc)₂	Benzène	80 °C	4 h	80
4	"	"	TCE	"	"	32
5	"	"	Toluène	"	"	74
6	Rh ₂ (OAc) ₄	"	Benzène	"	20 h	15
7	Rh ₂ (tfacam) ₄	"	"	"	"	48
8	Rh ₂ (esp) ₂	PhI(OPiv) ₂	"	"	"	61
9	"	PhI(OAc) ₂	"	"	"	69 (sans MgO)

Tableau 3.1 – Tableau d'optimisation de la réaction d'amination intramoléculaire des carbamimidates

Ayant à notre disposition des conditions réactionnelles optimisées, des modifications de groupements protecteurs de l'azote ont été réalisées. La voie de synthèse précédemment décrite (*i.e.* via des cyanamides) a donc été utilisée pour synthétiser les composés **100** à **103** protégés sous forme de sulfonamides et carbamates respectivement. Cependant, lors de leurs utilisations dans des réactions d'amination intramoléculaires, aucun d'entre eux n'a fourni le produit voulu (Schéma 3.7). Il y a donc un effet important du groupement protecteur vis-à-vis de la réaction d'amination. Il semble donc que seuls des sulfamates permettent ce type de réaction.

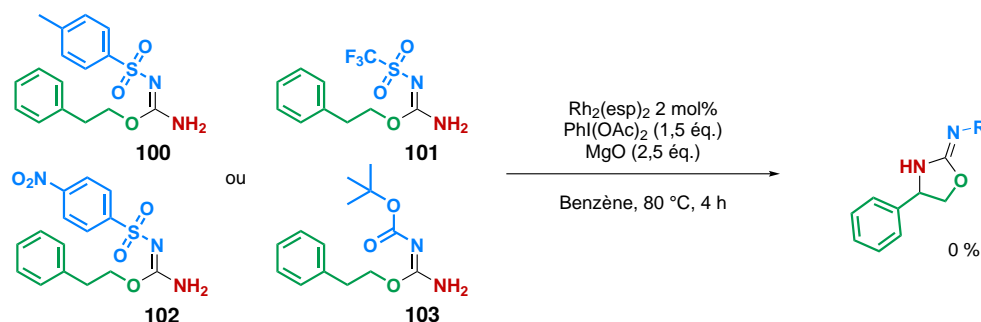


Schéma 3.7 – Réactions d'amination des carbamimidates diversement protégés

La préparation d'autres carbamimidates protégés par des sulfamates a donc été envisagée. Malheureusement, et de manière surprenante, les sulfamates phénoliques et benzyliques **104** et **105** n'ont pu fournir que des pro-

3. NOUVEAUX PRÉCURSEURS DE NITRÈNES : LES CARBAMIMIDATES

duits de dégradation lors de la préparation des thiourées correspondantes (Schéma 3.8).

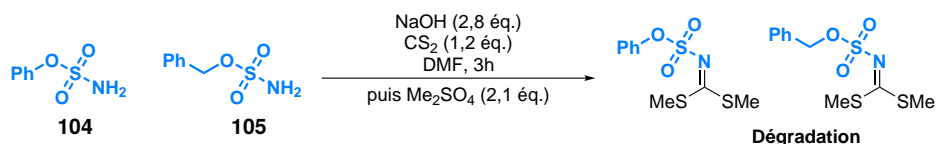


Schéma 3.8 – Préparation de carbamimidates protégés par des sulfamates

La capacité des carbamimidates à réaliser des aminations intramoléculaires pour former préférentiellement des cycles à 5 chaînons a été vérifiée. En effet, le composé **106** permet d'obtenir le produit de cyclisation en position benzylique mais avec un rendement bien plus faible que dans le cas de son homologue inférieur (Schéma 3.9). Ce résultat, attendu, est bien en accord avec les observations déjà réalisées dans le cas des carbamates, puisque ces derniers possèdent une géométrie favorisant la formation d'une oxazolidinone.

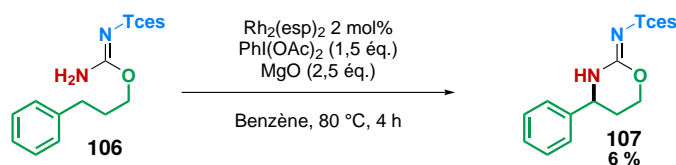


Schéma 3.9 – Réactions d'amination des carbamimidates diversement protégés

Pour étudier plus en détail la réactivité de ces composés, et la comparer avec celle des carbamates, plusieurs substrats ont été préparés (Schéma 3.10).

Ainsi, les composés **108** à **112** comportant des positions benzyliques ont pu être obtenus donnant une gamme de 6 substrats possédant des cycles aromatiques et hétéro-aromatiques plus ou moins enrichis en électrons. Les produits **113** à **117** sont susceptibles de réagir en position tertiaire. Le composé **117** a été préparé à partir de l'alcool énantiopur afin d'étudier le mécanisme de la réaction de transfert de nitrène en évaluant son éventuelle stéréospécificité. Les composés **118** et **120** ont été synthétisés dans le but de vérifier le comportement des nitrènes correspondants vis à vis des positions allyliques et propargyliques respectivement. En effet, ces derniers peuvent réagir soit dans une réaction d'amination C(sp³)-H soit dans des réactions d'aziridination ou azirination.¹⁰¹⁻¹⁰³ La capacité de cette source de nitrène à former des aziridines sera aussi vérifiée grâce au composé **119** pour lequel la position allylique ne semble pas favorisée. Enfin, il est intéressant d'étudier la réactivité

101. A. R. THORNTON, S. B. BLAKEY *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *130*, 5020–5021.

102. A. R. THORNTON *et al.* *Journal of the American Chemical Society*, **2009**, *131*, 2434–2435.

103. A. H. STOLL, S. B. BLAKEY *Journal of the American Chemical Society*, **2010**, *132*, 2108–2109.

3.2 Préparation et utilisation de carbamimidates

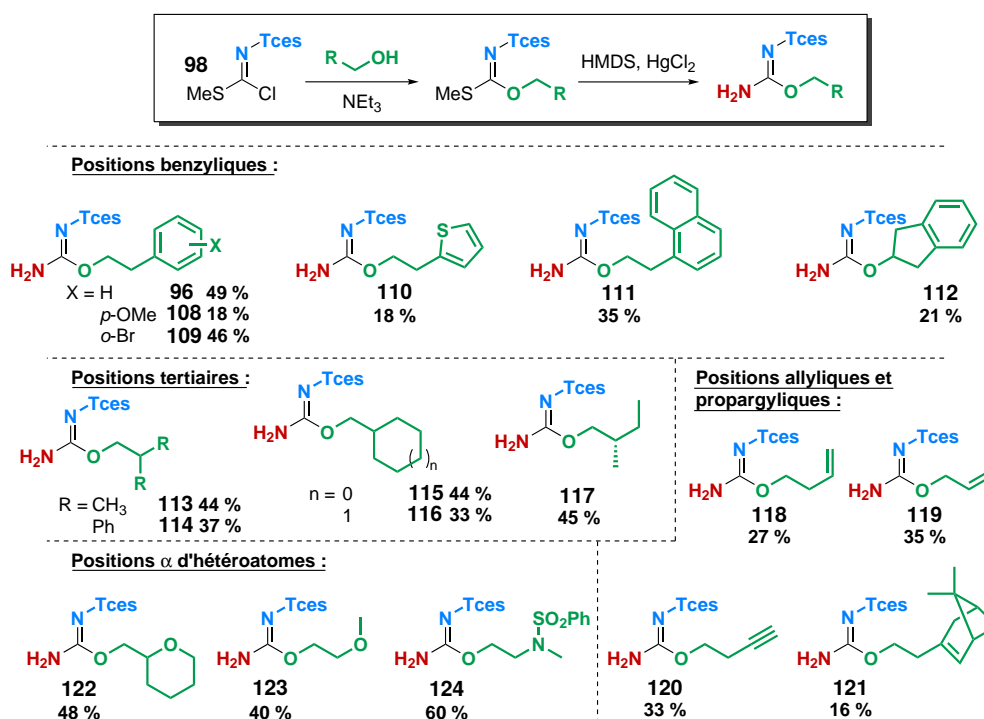


Schéma 3.10 – Carbamimidates préparés par la voie des thiourées

des nitrènes de carbamimidates vis-à-vis des positions activées par des hétéroatomes dans le cas des composés **122** à **124**. La synthèse de ces différents composés s'est faite de manière plus ou moins efficace avec des rendements de 16 à 60 %. On peut aussi noter que seuls des alcools primaires peuvent être utilisés dans cette voie de synthèse (à l'exception de **112**), les alcools secondaires pourtant plus basiques semblent trop encombrés pour réaliser l'étape d'addition sur le chlorure d'iminothionate **98** (Schéma 3.11).

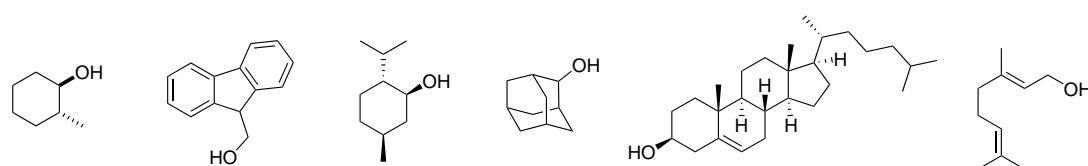


Schéma 3.11 – Exemples d'alcools ne réagissant pas avec **98**

Avec cette gamme de 18 substrats, les tests d'amination et d'aziridination ont pu être effectués. Dans un premier temps, des composés possédant une position benzylique ont été criblés (Schéma 3.12). La réaction d'amination C–H impliquant l'insertion du nitrène électrophile dans une liaison C–H nucléophile, une réactivité accrue est attendue avec l'utilisation des noyaux aromatiques enrichis en électrons. Le rendement moyen obtenu pour le composé **125** est

3. NOUVEAUX PRÉCURSEURS DE NITRÈNES : LES CARBAMIMIDATES

en accord avec ce postulat, néanmoins, des effets stériques peuvent aussi être invoqués. En revanche, le rendement tout aussi moyen enregistré pour le produit **126** semble contredire cette hypothèse. Il est cependant à noter que malgré la conversion totale, une quantité non négligeable de produits de dégradation est observée. La formation d'un carbocation benzylique intermédiaire pourrait être responsable de la formation de ces sous-produits, par réaction avec différents nucléophiles extérieurs comme du AcOH ou un second équivalent de carbamimidate. La cyclisation du composé **110** en **127** montre la compatibilité des hétérocycles avec cette méthode. Bien que le rendement soit faible, en raison d'une faible conversion, aucune trace de produit d'oxydation de la partie thiophène n'a été observée.^{104–106} Finalement, le composé **128** peut être obtenu avec un rendement très correct de 68 %. Ce composé tricyclique de stéréochimie *cis* est donc issu du seul carbamimidate secondaire qu'il a été possible de préparer.

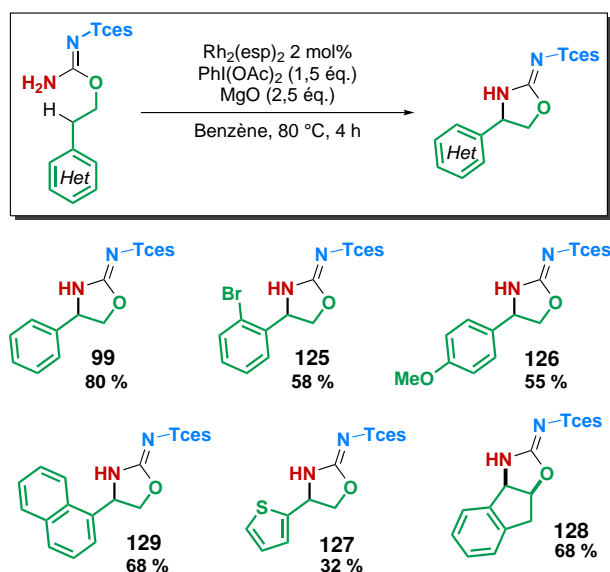


Schéma 3.12 – Champ d'application de l'amination des carbamimidates en position benzylique

Dans un second temps, la cyclisation des carbamimidates sur des positions tertiaires a été étudiée (Schéma 3.13). Des rendements très bons à quantitatifs ont été obtenus, notamment pour l'obtention des composés spiro **133** et **134**.

104. K. MORIMOTO *et al.* *European Journal of Organic Chemistry*, **2011**, 6326–6334.

105. H. ТОИМА *et al.* *Organic & biomolecular chemistry*, **2003**, 1, 1647–1649.

106. T. ДОИИ *et al.* *Chemical Communications*, **2005**, 2930–2932.

3.2 Préparation et utilisation de carbamimidates

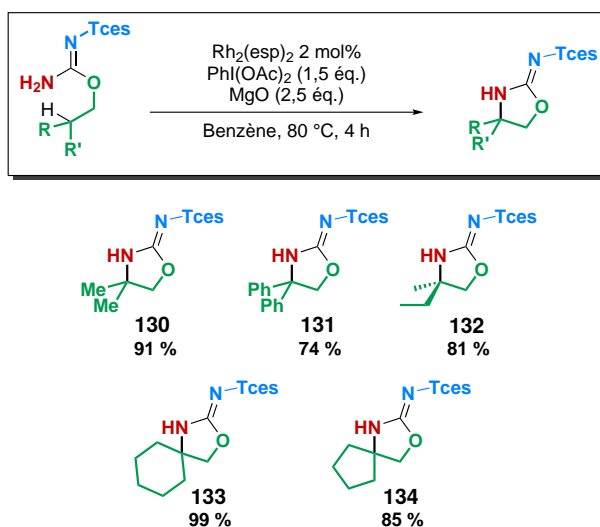


Schéma 3.13 – Champ d'application de l'amination des carbamimidates en position tertiaire

L'utilisation d'un carbamimidate énantiopur tel que le composé **117** permet l'obtention du composé cyclique **132** de manière stéréospécifique. La configuration a pu être confirmée après l'obtention d'un cliché de diffraction de rayons X (Figure 3.2a). Ce dernier a aussi permis de confirmer la position dans l'espace du groupement protecteur de l'azote par rapport au reste de la molécule, à savoir la configuration *E* de l'imine dans les produits cyclisés. De manière intéressante, nous avons pu remarquer que pour les carbamimidates non-cyclisés (e.g. **113**), cette configuration est inversée (Figure 3.2b). Lors de la réaction de cyclisation, il y aurait donc isomérisation *Z/E* du groupement protecteur de l'azote.

3. NOUVEAUX PRÉCURSEURS DE NITRÈNES : LES CARBAMIMIDATES

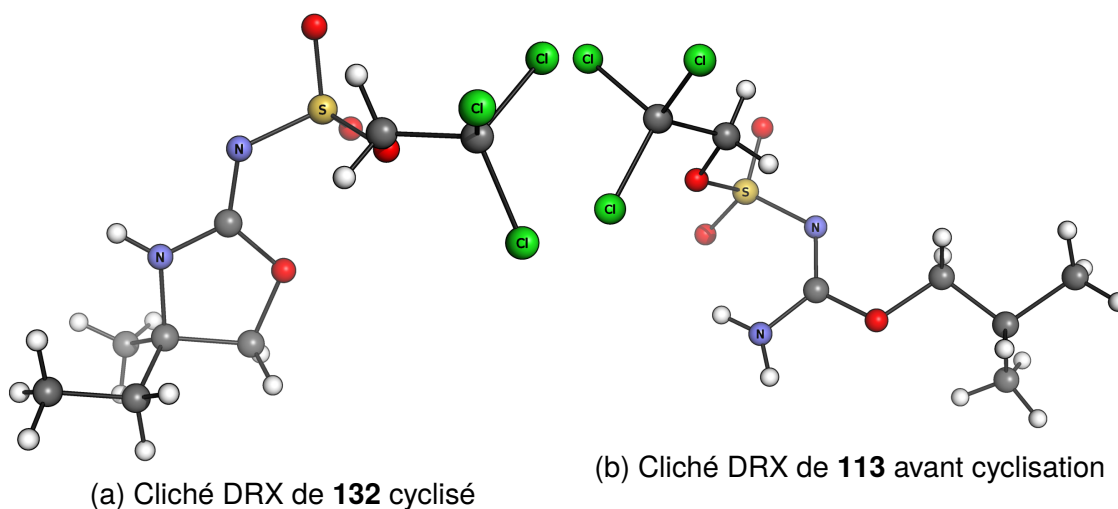


Figure 3.2 – Clichés DRX montrant l'isomérisation du groupement protecteur de la fonction imidoyle

Dans un troisième temps, nous avons pu vérifier la possibilité de réaliser des réactions de cyclisation en α d'hétéroatomes (Schéma 3.14). En effet, les composés **135** et **136** ont pu être obtenus avec des rendements de 84 et 63 % respectivement. On peut remarquer que le composé obtenu, dans le cas de l'éther acyclique **123**, est le produit d'aromatisation **136** par élimination de méthanol dans le milieu réactionnel. Il est à noter que l'amination de liaisons C(sp³)-H en α -d'amides ne donne que des traces de produit.¹⁰⁷

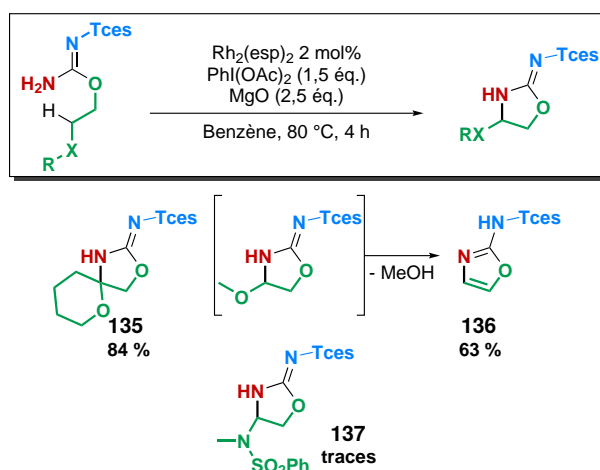


Schéma 3.14 – Champ d'application de l'amination des carbamimidates en α d'hétéroatomes

107. M. KONO *et al.* *Chemistry - A European Journal*, **2017**, *23*, 7428–7432.

3.2 Préparation et utilisation de carbamimidates

Enfin, des composés possédant des alcènes et alcynes ont été soumis aux conditions de la réaction afin d'étudier la chimiosélectivité des transferts de nitènes dérivés de carbamimidates (Schéma 3.15). Les composés **138** et **139a** sont issus de l'amination en position allylique avec des rendements similaires et très modestes malgré des conversions totales. Le second est obtenu en mélange avec le produit d'aziridination avec un ratio de 1,6:1 en faveur de **139b**. La conversion à partir du substrat **121** est donc de 83 % ce qui est très satisfaisant, malgré la compétition de ces réactions.

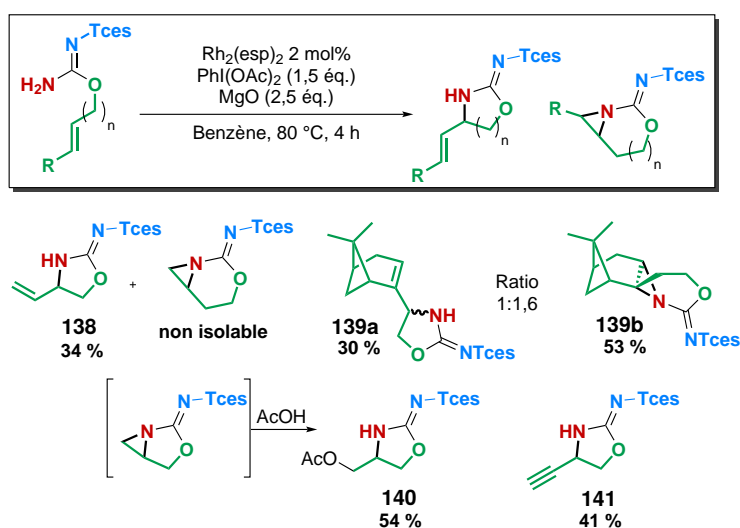


Schéma 3.15 – Champ d'application des réactions d'aziridination et d'amination allyliques et propargyliques

Lors de l'utilisation du carbamimidate issu du propèn-1-ol **119**, seul le produit **140** est obtenu. Celui-ci est formé par une réaction d'oxyamination déjà décrite au laboratoire. Cette transformation implique une première étape d'aziridination suivie de l'ouverture de l'aziridine résultante par l'acide acétique libéré dans le milieu lors de la formation de l'iminoiodane. Enfin, le substrat **120** comportant une triple liaison terminale a permis d'isoler uniquement le produit **141** issu de la réaction d'amination en position propargylique avec un rendement modeste de 41 %.

Suite aux réactions d'amination, nous avons pu montrer que le carbamimidate cyclique **99** peut être déprotégé pour fournir l'amino-alcool **142** correspondant. Cependant, les conditions de déprotection sont plutôt drastiques. En effet, il est nécessaire de chauffer le carbamimidate cyclique dans un mélange $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ 1:1 à 130 °C pour obtenir une conversion de 68 %, déterminée par RMN ^1H (Schéma 3.16). Des conditions plus douces ne donnent en revanche aucune trace de déprotection, même partielle.

3. NOUVEAUX PRÉCURSEURS DE NITRÈNES : LES CARBAMIMIDATES

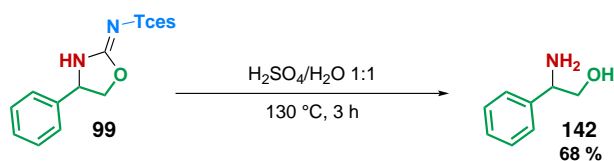


Schéma 3.16 – Déprotection des carbamimidates en amino-alcool

Nous avons donc prouvé que les nitrènes de carbamimidates sont capables d'effectuer des réactions d'insertion dans les liaisons C(sp³)-H ou dans des oléfines de manière intramoléculaire. Naturellement, nous avons ensuite souhaité étendre cette méthodologie à des réactions intermoléculaires. Pour ce faire, quatre nouveaux carbamimidates, possédant des groupements protecteurs -Tces ou -Tosyl, ont été préparés via la voie des thiourées (Schéma 3.17).¹⁰⁸ De nombreuses tentatives ont été effectuées, qui malheureusement se sont soldées par une absence de conversion ou par la dégradation des réactifs.

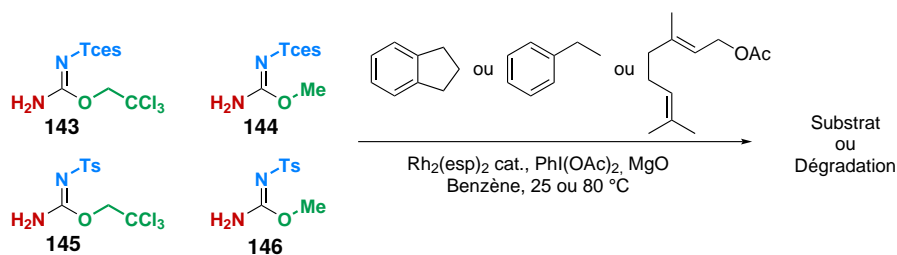


Schéma 3.17 – Tentatives de réactions intermoléculaires des carbamimidates

3.3 Conclusion

En conclusion, l'utilisation des carbamimidates comme sources de nitrène nous a permis d'accéder à de nouveaux hétérocycles azotés très peu étudiés dans la littérature.¹⁰⁹ Ainsi, une gamme de 18 nouveaux composés a pu être préparée avec des rendements allant jusqu'à 99 %. L'utilisation de Rh₂(esp)₂ en quantité catalytique et d'iode hypervalent permet de générer des nitrènes de manière efficace. Ces nitrènes peuvent alors réagir dans des réactions d'amination C(sp³)-H en positions benzyliques, allyliques et propargyliques, ou dans des réactions d'aziridination. Malheureusement l'utilisation des carbamimidates n'a pas pu être étendue à des réactions intermoléculaires. Par comparaison avec les carbamates, les rendements obtenus avec les carbamimidates sont légèrement améliorés. Cette observation est en accord avec

108. H. A. DABBAGH, A. R. MODARRESI-ALAM *Journal of Chemical Research*, **2000**, 2000, 190–192.

109. M. J. CAMPBELL, F. D. TOSTE *Chemical Science*, **2011**, 2, 1369–1378.

3.3 Conclusion

le postulat à l'origine de ce projet, qui suppose que le remplacement de la fonction Oxo- du carbamate par une fonction Imidoyle serait responsable de la réactivité accrue. Cela dit, le gain en réactivité est modeste et l'intérêt des carbamimidates en tant que précurseurs de nitrènes est limité par leur voie de synthèse plus longue et, parfois, difficile.

Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec le Dr. Romain Rey-Rodriguez, et ont pu être publiés sous forme d'une communication.¹¹⁰

110. G. GRELIER *et al.* *European Journal of Organic Chemistry*, **2017**, 2017, 1880–1883.

3. NOUVEAUX PRÉCURSEURS DE NITRÈNES : LES CARBAMIMIDATES

Chapitre 4

Catalyse Supportée

4.1 Introduction

Origine du projet

Nous avons vu précédemment que la valorisation des réactifs d'iode hypervalent comme briques moléculaires est possible, et que l'utilisation de sources de nitrènes plus économes en atomes que les sulfonimidamides permet des réactions d'addition de nitrènes intramoléculaires. Nous avons alors envisagé d'aborder un autre aspect relatif à l'écocompatibilité des transferts de nitrène catalytiques avec le développement de complexe supportés recyclables.⁶² On peut facilement comprendre l'intérêt de développer des catalyseurs hétérogènes, notamment pour les industries chimiques, puisque ces derniers permettent d'obtenir une séparation facile en fin de réaction et que leur recyclabilité est un atout économique majeur.^{111,112} Il est aussi à noter que dans certains cas, les catalyseurs hétérogènes ont pu se montrer plus efficaces que leurs homologues homogènes d'un point de vue des sélectivités.¹¹³ De plus, l'immobilisation d'un catalyseur sur une matrice solide pourrait permettre le développement de processus en flux continu.^{114,115} Il est évident que l'utilisation de complexes de rhodium comme catalyseurs pour l'amination C(sp³)-H diastéréosélective pose problème d'un point de vue économique, mais aussi en terme de disponibilité du métal utilisé. Celui-ci fait depuis longtemps partie des métaux les plus chers au monde. En 2017, il est le second métal le

111. H.-U. BLASER *et al.*, *Enantioselective Heterogeneous Catalysis: Academic and Industrial Challenges*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, **2007**, 1–17.

112. I. F. J. VANKELECOM, P. A. JACOBS, *Catalyst Immobilization on Inorganic Supports*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, **2007**, 19–42.

113. M. HEITBAUM *et al.* *Angewandte Chemie International Edition*, **2006**, *45*, 4732–4762.

114. T. TSUBOGO *et al.* *Angewandte Chemie International Edition*, **2013**, *52*, 6590–6604.

115. S. WATANABE *et al.* *Organic Letters*, **2018**, 2737–2740.

4. CATALYSE SUPPORTÉE

plus cher avec ses 33800 \$/kg, juste derrière l'or coûtant près de 40500 \$/kg (Selon un rapport de Patricia J. Loferski, "Platinum-Group Metals Statistics and Information", *USGS National Minerals Information Center*, **2018**). Il est aussi important de noter que dans le cas d'une catalyse asymétrique, le prix de production des ligands portant l'information chirale s'ajoute au prix du métal.

Un nombre non négligeable de méthodes impliquant l'utilisation de catalyseurs de type dirhodium (II) immobilisés a été développé, notamment dans la chimie des carbènes.¹¹⁶ On peut noter plusieurs méthodes d'immobilisation de ce type de catalyseurs sur des matrices solides. La première méthode d'immobilisation consiste à lier le catalyseur, par l'une des positions apicales du centre bimétallique Rh–Rh, à un polymère (Schéma 4.1). En effet, ce sont ces positions qui confèrent au catalyseur un caractère acide de Lewis. L'utilisation d'un polymère portant un groupement basique au sens de Lewis permet alors de former un lien non-covalent avec le catalyseur, sans modifier la structure (et par extension la synthèse) de ce dernier. Cependant, le lien métal–support étant créé dans la première sphère de coordination du métal, il peut influencer directement les propriétés électroniques et structurales du catalyseur. De plus, dans le but d'avoir un lien robuste et d'éviter la lixiviation du catalyseur (de l'anglais : *leaching*), une base de Lewis forte doit être utilisée, ce qui peut causer la désactivation du cycle catalytique par empoisonnement. C'est d'ailleurs cette stratégie d'immobilisation qui a été développée par Huw M. L. Davies pour de réactions de cyclopropanation énantiosélectives de styrènes. Il obtient alors des résultats similaires à ceux obtenus en phase homogène avec de bonnes recyclabilités (Schéma 4.1).¹¹⁷

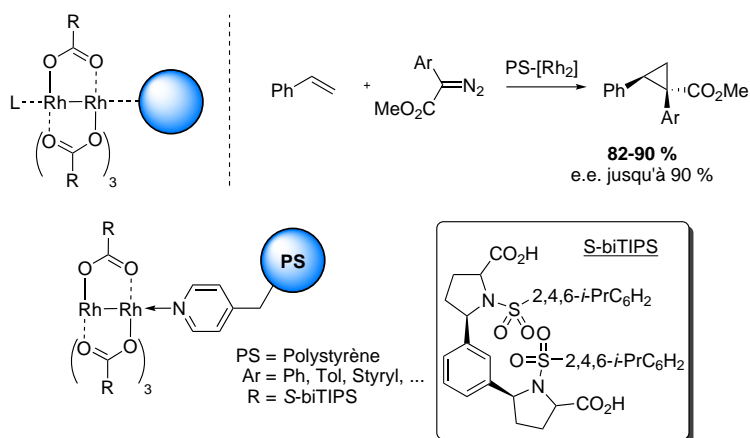


Schéma 4.1 – Immobilisation par complexation de la position axiale du catalyseur

La deuxième méthode d'immobilisation de catalyseurs utilise la seconde

116. N. R. CANDEIAS *et al.* *Organic & biomolecular chemistry*, **2012**, *10*, 3357–3378.

117. T. NAGASHIMA, H. M. L. DAVIES *Organic Letters*, **2002**, *4*, 1989–1992.

4.1 Introduction

sphère de coordination du métal pour créer un lien non-covalent par adsorption sur un support. On peut notamment noter l'utilisation de chaînes carbonées poly-fluorées à la fois sur le support et sur les ligands du catalyseur, permettant la création d'une phase fluorée par affinité, développée par Basato (Schéma 4.2).¹¹⁸ Cette méthode ne permet cependant pas de conserver un contrôle sur l'environnement chimique des sites actifs du catalyseur, celui-ci restant fortement encombré, seules des réactions racémiques peuvent alors être réalisées. Dans ses travaux, Basato observe de plus une diminution rapide de l'efficacité du système due à une désorption du catalyseur.

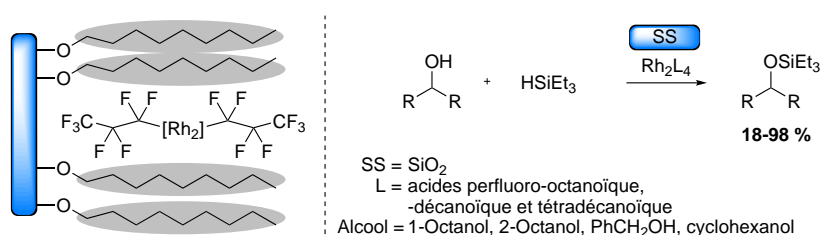


Schéma 4.2 – Immobilisation par adsorption en phase fluorée

118. A BIFFIS *et al.* *Green Chemistry*, **2003**, *5*, 170–173.

4. CATALYSE SUPPORTÉE

Une méthode d'immobilisation plus récente et originale consiste à incorporer un complexe de type di-Rh^{II} dans une structure hybride organique-inorganique, ou MOF (de l'anglais : *Metal organic framework*).^{119,120} Bien que l'architecture de ces complexes soit intéressante, l'activité catalytique de ces catalyseurs reste à améliorer. En effet, une conversion modérée ou une recyclabilité non-optimale est observée dans les cas décrits dans la littérature.

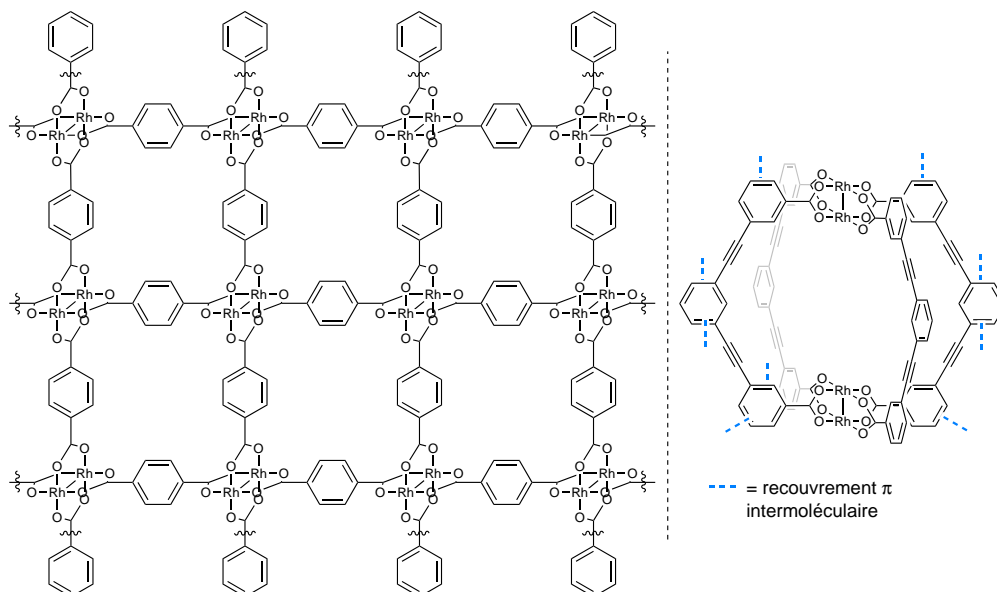


Schéma 4.3 – Immobilisation par incorporation dans des MOF (schématisé)

Enfin, la dernière méthode consiste à lier de manière covalente un des ligands du catalyseur à son support. Cela permet la création d'un lien plus robuste et d'une longueur modulable afin de contrôler au mieux l'environnement du catalyseur. Malgré la nécessité de modifier la synthèse du ligand, la stabilité apportée permet une excellente recyclabilité. Cette stratégie a déjà été développée à plusieurs reprises dans le cadre des réactions d'insertion de carbène,^{121–123} et à ce jour, un seul exemple impliquant une réaction d'amination catalysée au rhodium a été réalisée de cette manière (Schéma 4.4).¹²⁴ Dans ces travaux, rapportés par Hashimoto, une réaction d'amination asymétrique d'éthers d'énol silylés est effectuée à l'aide d'un catalyseur chiral immobilisé sur une matrice de type polystyrène. Le catalyseur est ici greffé par copolymérisation de 3 différents monomères. Le monomère majoritaire est bien

119. J. LIU *et al.* *Catalysis Science & Technology*, **2016**, 6, 7830–7840.

120. J. KANG *et al.* *Chinese Journal of Chemistry*, **2017**, 35, 964–968.

121. K. M. CHEPIGA *et al.* *Organic Letters*, **2013**, 15, 6136–6139.

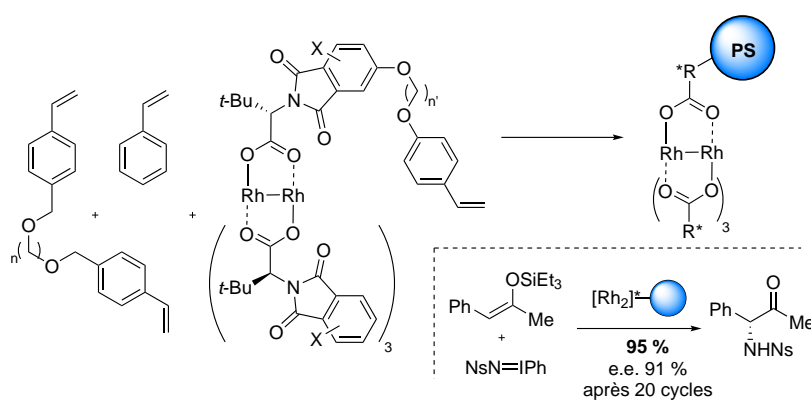
122. Y. LIANG *et al.* *Angewandte Chemie International Edition*, **2014**, 53, 8084–8087.

123. J. LIU *et al.* *Chemistry - A European Journal*, **2015**, 21, 12414–12420.

124. T. OOHARA *et al.* *Advanced Synthesis and Catalysis*, **2012**, 354, 2331–2338.

4.1 Introduction

entendu une molécule de type styrène, le deuxième est le dérivé du catalyseur pour lequel un des ligands chiraux a été substitué par un ligand similaire portant un motif styryle terminal, et enfin un agent réticulant portant deux fonctions styrènes. Des catalyseurs différemment substitués ont été préparés, permettant l'obtention, pour le meilleur d'entre eux, d'un rendement de 95 % en produit aminé avec des excès énantiomériques stable de 91 % après 20 cycles de réaction. La grande stabilité de ce catalyseur est illustrée par son faible taux de relargage : 28 ppm de rhodium en moins après le premier essai. Celui-ci a aussi pu être recyclé 100 fois dans des réactions d'addition de carbènes intramoléculaires.



Pour ces raisons de stabilité du complexe, nous avons décidé de nous tourner vers ce type d'immobilisation.

4. CATALYSE SUPPORTÉE

4.2 Synthèse d'un catalyseur supporté

4.2.1 Rétrosynthèse du catalyseur

Nous avons donc décidé de nous intéresser au développement d'un complexe supporté pour les réactions d'amination C(sp³)-H stéréosélectives par transfert de nitrène catalytique. Dans cette optique, l'immobilisation du catalyseur Rh₂((S)-nta)₄ a été envisagée. D'une manière plus conceptuelle, la synthèse de ce catalyseur supporté pourrait être visualisée comme l'assemblage de plusieurs briques moléculaires (Schéma 4.5). Un des ligands du catalyseur pourrait être fonctionnalisé par un espaceur de taille modulable. Celui-ci pourrait alors posséder une fonction chimique pouvant être liée de manière covalente au support.

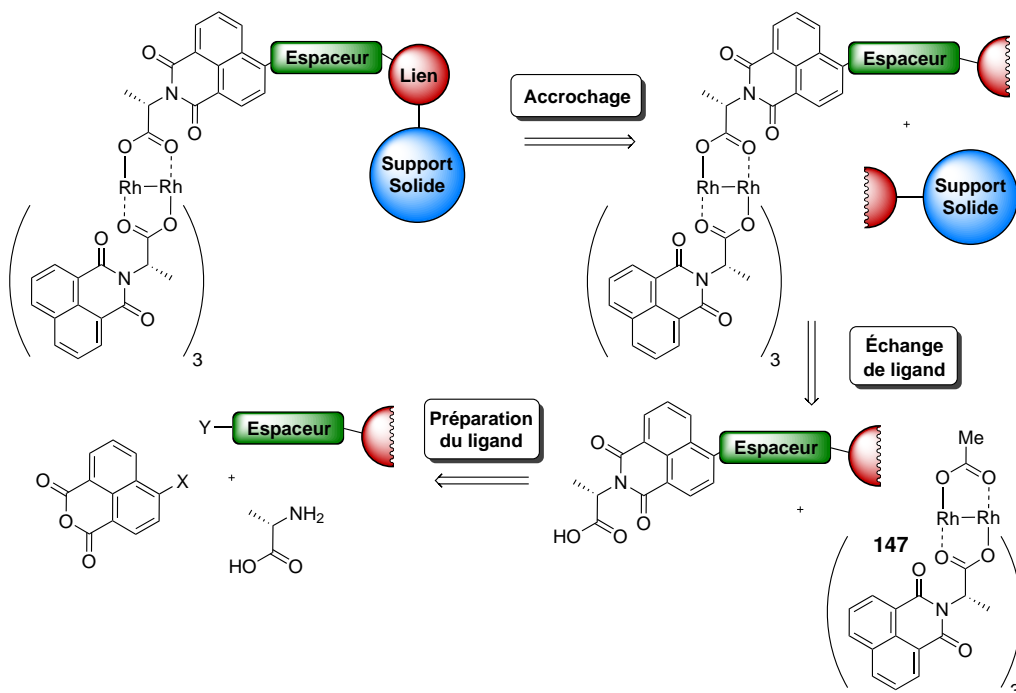


Schéma 4.5 – Analyse rétrosynthétique du catalyseur Rh₂((S)-nta)₄ supporté

Un schéma rétrosynthétique peut alors être dessiné : le lien entre le catalyseur fonctionnalisé et le support solide pourrait être fait lors d'une étape d'accrochage. Il faudrait alors préparer un catalyseur hétéroleptique (possédant des ligands différents) constitué de trois ligand (S)-nta et d'un ligand (S)-nta modifié portant l'espaceur et une fonction chimique pour créer le lien. Ce catalyseur pourrait alors être préparé par une étape d'échange entre le dernier ligand acétate d'un rhodium Rh₂((S)-nta)₃(OAc)₁ **147** et le ligand fonctionnalisé. Ce dernier pourrait lui-même être synthétisé par fonctionnalisation

4.2 Synthèse d'un catalyseur supporté

d'un anhydride naphthalique commercial pré-fonctionnalisé et par condensation avec la L-Alanine.

De cette analyse rétrosynthétique, il est possible de noter quelques points clés. Le premier est le choix du lien entre le catalyseur et le support. Sa formation doit faire intervenir une fonction chimique sur chacun des partenaires qui doivent être compatibles avec les précédentes étapes de la synthèse, tout comme le lien formé devra être compatible avec les conditions réactionnelles pour l'échange de ligand et la réaction d'amination $C(sp^3)-H$ catalytique. Un deuxième point clé est l'étape d'échange de ligand qui doit pouvoir se faire de manière sélective. En effet, il faut pouvoir contrôler le nombre de ligands de chaque type autour du complexe de dirhodium^(II), afin d'éviter la création de mélanges statistiques. Il sera aussi nécessaire de vérifier que la substitution portée par un des ligands (*S*)-nta ne perturbe pas la poche catalytique et donc l'induction de la stéréosélectivité.

Ce projet étant réalisé en collaboration avec les Drs. Frédéric Taran et Davide Audisio, nous avons voulu tirer parti de leur expertise dans le domaine de la chimie des cycladditions alcyne-azoture promues par tension de cycle (SPAAC de l'anglais : *Strain Promoted Alkyne-Azide Cycloaddition*). Le choix d'un lien de type DBCO (DiBenzoCycloOctyne) d'une part et azoture d'autre part (Schéma 4.6), nous permettrait de réaliser une chimie de type « CLICK » en s'affranchissant de l'utilisation de cuivre. Il faudrait donc pouvoir synthétiser un complexe hétéroleptique de rhodium portant un ligand substitué par une fonction azoture terminale.

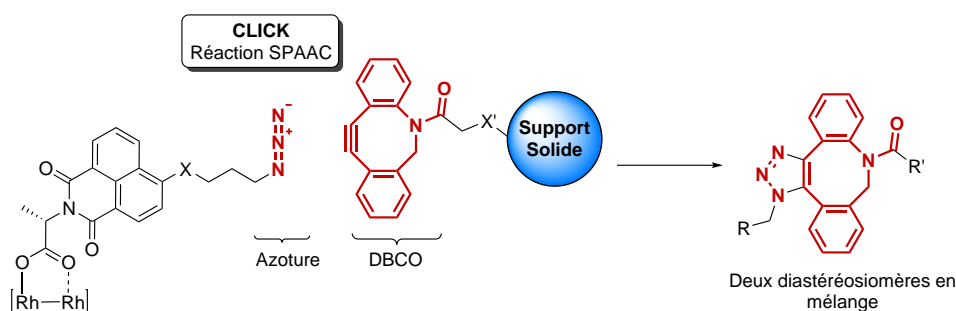


Schéma 4.6 – Choix du lien entre le catalyseur et le support solide

De manière plus concrète, la collaboration réalisée nous a permis d'avoir accès à des alcynes tendus, directement immobilisés sur des matrices solides. Il nous suffisait donc de mettre au point la synthèse du catalyseur.

4.2.2 Préparation du ligand modifié

Dans le but de préparer un ligand portant un espaceur et une fonction azoture de manière la plus rapide et efficace, la fonctionnalisation de l'anhydride

4. CATALYSE SUPPORTÉE

1,8-naphtalique bromé en position 4 commercial a été envisagée par des couplages pallado-catalysés. Pour cela, un premier bras espaceur **148** a été préparé par réduction de l'acide 6-bromohexanoïque en alcool (Schéma 4.7).¹²⁵ Puis par simple substitution nucléophile par le NaN_3 , la fonction azoture est introduite pour conduire au produit **148** avec un rendement de 81 % sur les deux étapes. Cependant, lorsque celui-ci est mis dans les conditions de réaction de couplage C–O décrites par Buchwald en 1997,¹²⁶ seule de la dégradation est observée. La consommation du substrat et l'apparition de composés très polaires par analyse CCM nous font alors penser à des problèmes d'ouverture de l'anhydride par l'alcool.

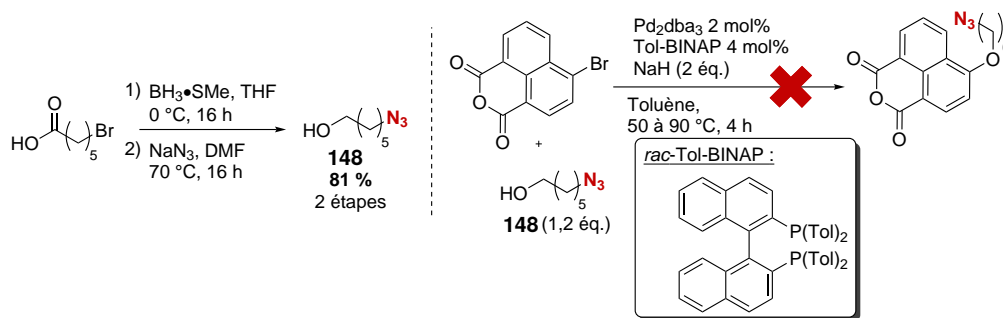


Schéma 4.7 – Synthèse de l'espaceur **148** et tentative de couplage C–O

Pour résoudre ce problème, des étapes de protection/déprotection de l'anhydride ont été réalisées (Schéma 4.8). L'anhydride diméthylé **149** réagit cette fois avec l'alcool **148** pour donner **150** avec un bon rendement de 81 % sur une petite échelle de 0,2 mmoles alors que celui-ci chute à 47 % dès 3,0 mmoles. L'anhydride **151** peut tout de même être refermé avec un bon rendement de 76 %. La condensation est ensuite effectuée en suivant les conditions utilisées pour la formation du ligand (S)-nta classique.⁶⁰ Cependant, dans les conditions de la réaction, le produit majoritaire observé est le naphtol **152** issu soit d'une $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ soit d'une substitution nucléophile classique par le solvant. D'autres méthodes de condensation de la L-alanine ont tout de même été envisagées, cependant des résultats similaires ont été obtenus en plus de problèmes de racémisation du composé.

125. H. MATTES, C. BENEZRA *The Journal of Organic Chemistry*, **1988**, 53, 2732–2737.

126. M. PALUCKI *et al. Journal of the American Chemical Society*, **1997**, 119, 3395–3396.

4.2 Synthèse d'un catalyseur supporté

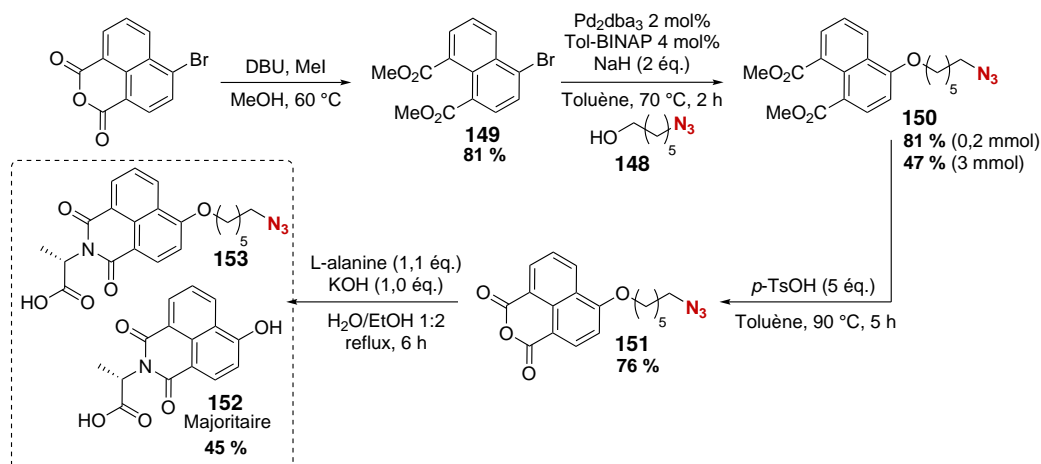


Schéma 4.8 – Synthèse du ligand modifié **153**

Face à ces résultats, nous avons dû repenser la nature de l'espaceur afin d'obtenir des produits plus robustes vis-à-vis des conditions réactionnelles. Ainsi, la synthèse d'un second bras espaceur **154** de type dérivé boronique a été entreprise dans le but de former une liaison C–C plus stable entre la partie naphthyle et l'espaceur. La fonctionnalisation du 1-bromopent-4-ène a donc permis l'obtention du composé **154** avec un très bon rendement de 78 % (Schéma 4.9).¹²⁷ Ce dernier peut être engagé dans des conditions classiques de couplage palladocatalysé fournissant le produit couplé désiré **155** avec d'excellents rendements même à l'échelle de plusieurs mmoles.¹²⁸ La substitution du bromure par l'azoture peut ensuite être effectuée avec un très bon rendement de 87 %.

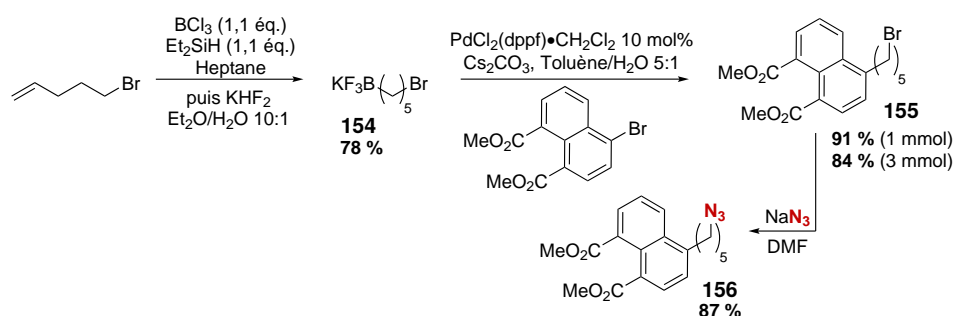


Schéma 4.9 – Synthèse du ligand modifié **157** (partie 1)

127. S. J. BURKE *et al.* *Tetrahedron Letters*, **2015**, *56*, 5500–5503.

128. G. A. MOLANDER, T. ITO *Organic Letters*, **2001**, *3*, 393–396.

4. CATALYSE SUPPORTÉE

Le diester **156** peut alors conduire à l'anhydride **158** avec un très bon rendement de 76 % (Schéma 4.10). De manière très satisfaisante, l'anhydride **158** permet l'obtention du ligand (*S*)-nta **157** fonctionnalisé par l'espaceur et l'azoture avec un excellent rendement de 95 % et une rétention parfaite de l'information chirale. Le rendement global de cette synthèse est finalement de 45 % sur 5 étapes.

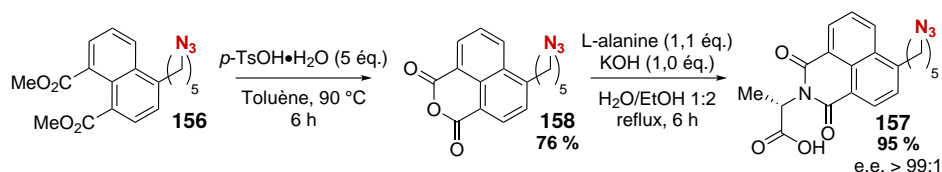


Schéma 4.10 – Synthèse du ligand modifié **157** (partie 2)

Dans le but d'avoir le schéma de synthèse le plus court et convergent possible, une stratégie alternative a aussi été envisagée. Ainsi, la réaction de condensation de la L-Alanine et de l'anhydride bromé, suivie du couplage avec l'espaceur ont été étudiés (Schéma 4.11). Malheureusement, aucun produit de couplage n'a pu être isolé. Les réactions de couplage pallado-catalysées ont aussi été testées en changeant le type de dérivé boronique pour un ester –BMIDA, ou pour des espaceurs comportant déjà la fonction azoture, cependant sans amélioration du rendement.

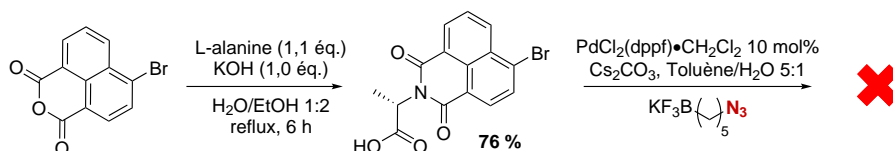


Schéma 4.11 – Stratégie alternative

4.2.3 Préparation du complexe de dirhodium hétéroleptique

Ayant une synthèse efficace du ligand portant l'espaceur en main, nous nous sommes intéressés à la préparation du complexe de dirhodium^(II) hétéroleptique de type Rh₂X₃Y₁. Pour cela un échange de ligand doit être réalisé entre le ligand espaceur **157** précédemment synthétisé et un complexe de rhodium. Cette réaction s'effectue typiquement au reflux d'un solvant à haut point d'ébullition (e.g. le chlorobenzène à 130 °C). En effet, le complexe bimétallique de rhodium est très robuste mais aussi très stable chimiquement, il faut donc apporter suffisamment d'énergie au système pour réaliser l'échange de ligand, le simple abaissement de la pression pour faciliter l'évaporation de l'acide acétique libéré ne suffit pas. La synthèse de complexes hétéroleptiques

4.2 Synthèse d'un catalyseur supporté

de type $\text{Rh}_2\text{X}_2\text{Y}_2$ ¹²⁹⁻¹³² et $\text{Rh}_2\text{X}_3\text{Y}_1$ ^{124,133} a déjà été reporté en utilisant ce type de conditions. Dans le but de contrôler plus finement la sélectivité de l'échange de ligand, et d'éviter l'obtention de mélanges statistiques en quantité trop importante, la préparation du complexe $\text{Rh}_2((S)\text{-nta})_3(\text{OAc})_1$ **147** a été envisagée.

La réaction de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ avec trois équivalents du ligand (*S*)-nta a été réalisée. Cependant, l'auto-organisation du système est telle que la réaction fournit exclusivement deux produits : le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ initial et le $\text{Rh}_2((S)\text{-nta})_4$ **2** produit du quadruple échange de ligands (Schéma 4.12 A). Pour résoudre ce problème et favoriser la formation du complexe hétéroleptique désiré, un excès de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ a été utilisé. En introduisant 3,1 équivalents de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, un rendement extrêmement satisfaisant de 61 % est obtenu (Schéma 4.12 B). Les différents produits de la réaction peuvent alors être très facilement séparés par chromatographie sur gel de silice. Ainsi, l'excès de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ peut être entièrement récupéré, et les sous-produits de cette réaction peuvent tous être régénérés sous forme de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ par réaction avec l'acide acétique en excès à 130 °C.

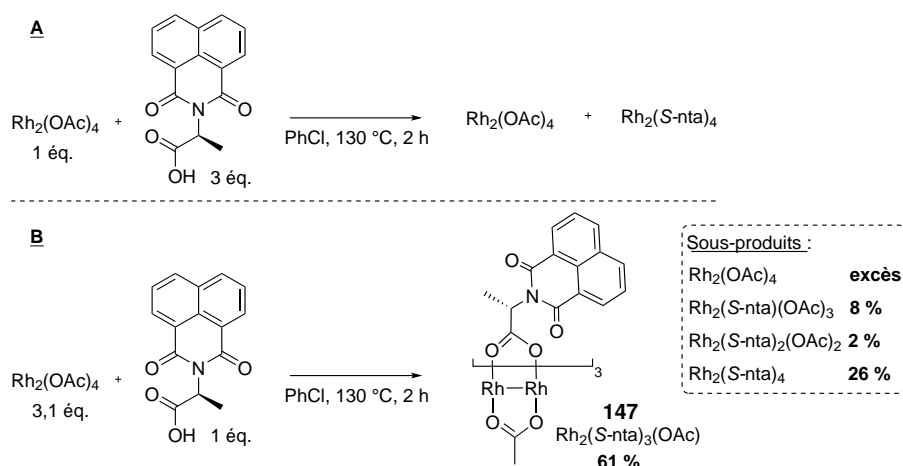


Schéma 4.12 – Préparation du complexe hétéroleptique $\text{Rh}_2((S)\text{-nta})_3(\text{OAc})_1$ **147**

129. A. N. ZAYKOV *et al.* *Chemistry - A European Journal*, **2009**, *15*, 8961–8965.

130. A. N. ZAYKOV *et al.* *Chemistry - A European Journal*, **2010**, *16*, 6651–6659.

131. Z. T. BALL *Accounts of Chemical Research*, **2013**, *46*, 560–570.

132. R. SAMBASIVAN *et al.* *Chemical Science*, **2014**, *5*, 1401–1407.

133. R. A. PANISH *et al.* *Angewandte Chemie International Edition*, **2016**, *55*, 4983–4987.

4. CATALYSE SUPPORTÉE

Le complexe **147** a ensuite pu être mis en condition d'échange de ligands afin de greffer au catalyseur le ligand **157** précédemment préparé et portant l'espaceur. Or, dans les conditions réactionnelles décrites pour l'échange de ligand, seuls des produits de décomposition du ligand portant l'azoture ont pu être observés en mélange avec le complexe **147**. Cette dégradation se caractérise par la formation d'un sous-produit très polaire en bas de plaque CCM et par une disparition de la bande d'absorption de l'azoture à 2100 cm^{-1} par analyse IR du produit brut. Nous avons donc affaire à un problème de stabilité de la fonction azoture.

Il est connu que les azotures (aromatiques ou aliphatiques) se décomposent par simple chauffage. Afin de minimiser les risques de dégradation, un abaissement de la température de réaction a été envisagé. Il a déjà été observé que des complexes de type $\text{Rh}_2(\text{TFA})_2(\text{OAc})_2$ peuvent être utilisés pour réaliser des échanges de ligand sélectivement avec les ligands TFA moins coordinants car plus appauvris en électrons, à des températures modérées (*i.e.* $50\text{ }^\circ\text{C}$).¹²⁹⁻¹³² Le complexe $\text{Rh}_2((S)\text{-nta})_3(\text{TFA})_1$ **159** a donc été préparé dans les conditions précédemment décrites, avec un très bon rendement de 65 % (Schéma 4.13).

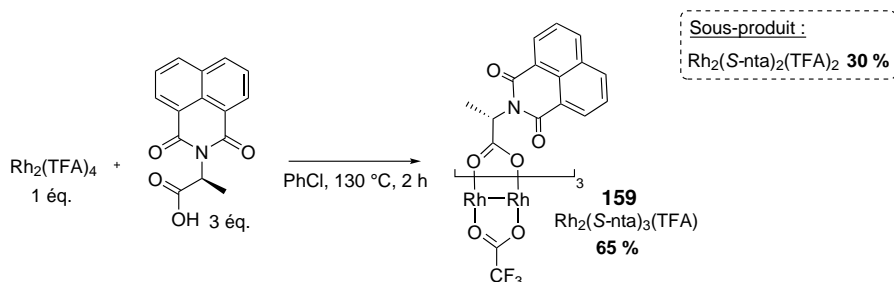


Schéma 4.13 – Préparation du complexe hétéroleptique $\text{Rh}_2((S)\text{-nta})_3(\text{TFA})_1$ **159**

Le complexe **159** a par la suite été soumis aux conditions d'échange de ligand avec le ligand (S)-nta **157** portant l'espaceur en appliquant un gradient de température tout en suivant l'avancement de la réaction par CCM. À notre grand regret, la réaction n'a pas eu lieu à partir de $50\text{ }^\circ\text{C}$, et une dégradation de l'azoture a encore été observée à partir de $85\text{ }^\circ\text{C}$ (Schéma 4.14).

4.2 Synthèse d'un catalyseur supporté

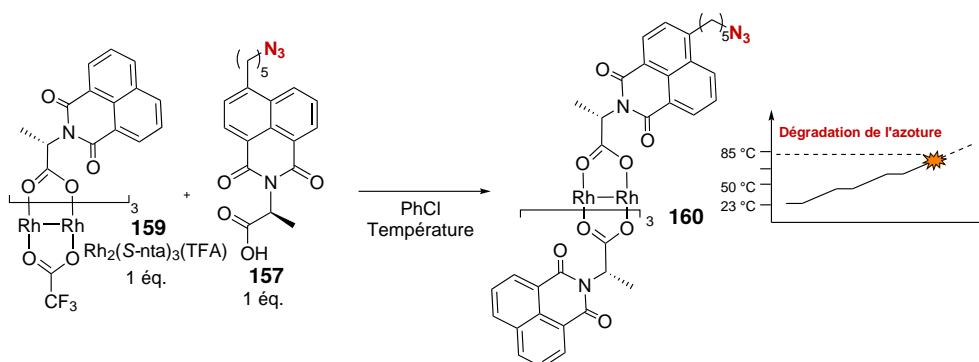


Schéma 4.14 – Dégradation de la fonction azoture dans les conditions d'échange de ligand

Il a tout de même été vérifié que le rhodium était innocent dans le processus de dégradation de l'azoture. Pour cela, le ligand **157** a été chauffé dans le chlorobenzène de manière graduelle en absence de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, montrant encore une fois une dégradation de la fonction azoture dans le milieu.

4. CATALYSE SUPPORTÉE

Il a donc été nécessaire de revoir la stratégie de synthèse. La fonction azoture n'étant pas compatible avec les conditions d'échange de ligands, il fallait introduire cette fonction après cette étape. Ainsi, deux possibilités ont été envisagées :

- Réaliser l'échange de ligand avant l'introduction du bras espaceur. En d'autres termes, il faudrait réaliser le greffage du bras espaceur sur le catalyseur hétéroleptique portant un ligand bromé.
- Réaliser l'échange de ligand après la réaction CLICK avec le support solide (voir rétro-synthèse Schéma 4.6 page 77)

La première proposition a rapidement été écartée car malgré les précédents dans la littérature,¹³⁴ la réaction de couplage entre un complexe portant 4 ligands bromés avec le bras espaceur fonctionnalisé **161** ne fournit que de la dégradation du complexe bimétallique Rh–Rh (Schéma 4.15). Une explication rationnelle est, qu'à la différence des travaux décrits avec esters boroniques, nous avons utilisé des sels de type -BF₃K.

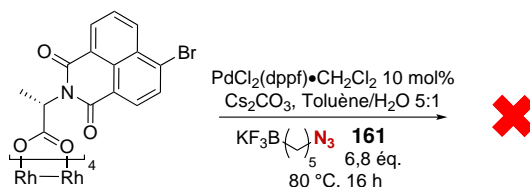


Schéma 4.15 – Dégradation du complexe hétéroleptique dans les conditions de couplage croisé

La seconde possibilité consistait alors à greffer le ligand (*S*)-nta **157** sur le support solide par réaction de chimie CLICK afin de former un triazole. Ce dernier, théoriquement stable dans les conditions de réaction nécessaires à l'échange de ligand permettrait l'obtention directe du catalyseur immobilisé. Pour vérifier néanmoins la viabilité de cette seconde voie de synthèse, un mime du ligand (*S*)-nta supporté a été préparé. Le ligand portant la chaîne fonctionnalisée par l'azoture terminal a donc été mis réaction dans des conditions classiques de chimie CLICK pour produire le composé **162** avec un rendement assez faible de 36 % (Schéma 4.16).

134. K. LIAO *et al.* *Nature*, **2016**, 533, 230–234.

4.2 Synthèse d'un catalyseur supporté

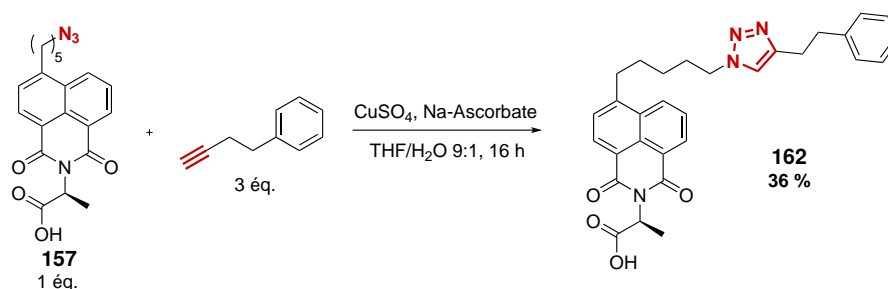


Schéma 4.16 – Préparation de mime du ligand supporté **162**

Ce dernier a été placé dans les conditions d'échange de ligand avec le $\text{Rh}_2((S)\text{-nta})_3(\text{OAc})_1$ **147**. À notre grande satisfaction, nous avons pu observer la formation du complexe **163** désiré détecté par spectrométrie de masse du milieu réactionnel ainsi que la consommation complète du ligand modifié (Schéma 4.17). L'isolement de ce composé n'a cependant pas été possible à cause de la présence d'autres complexes inséparables résultant de l'arrangement statistique des ligands.

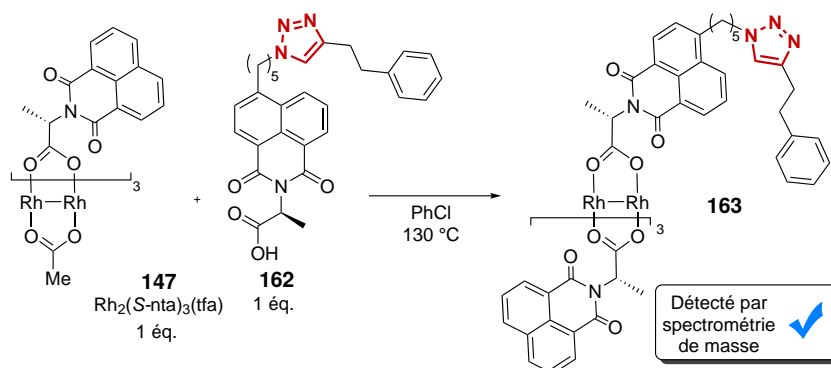


Schéma 4.17 – Préparation de mime du complexe **163** supporté

Ce résultat très encourageant nous a cependant poussés à revoir la stratégie de synthèse proposée plus haut. On peut alors modifier le schéma rétrosynthétique en réalisant l'étape d'échange de ligand en dernier (Schéma 4.18). Il suffirait alors d'avoir accès au ligand (*S*)-nta portant le bras espaceur lié au support via une étape d'accrochage. Cette voie de synthèse permettrait notamment de s'affranchir des problèmes de formation de mélanges statistiques lors de l'étape d'échange de ligand. En effet, une fois lié au support solide, on peut imaginer que le complexe bimétallique est « protégé » vis-à-vis des réactions d'échange supplémentaires étant donné que les cinétiques de réactions entre des phases hétérogènes sont plus faibles. On pourrait cependant aussi avoir une plus grande gêne stérique autour du ligand pouvant défavoriser l'accrochage du complexe.

4. CATALYSE SUPPORTÉE

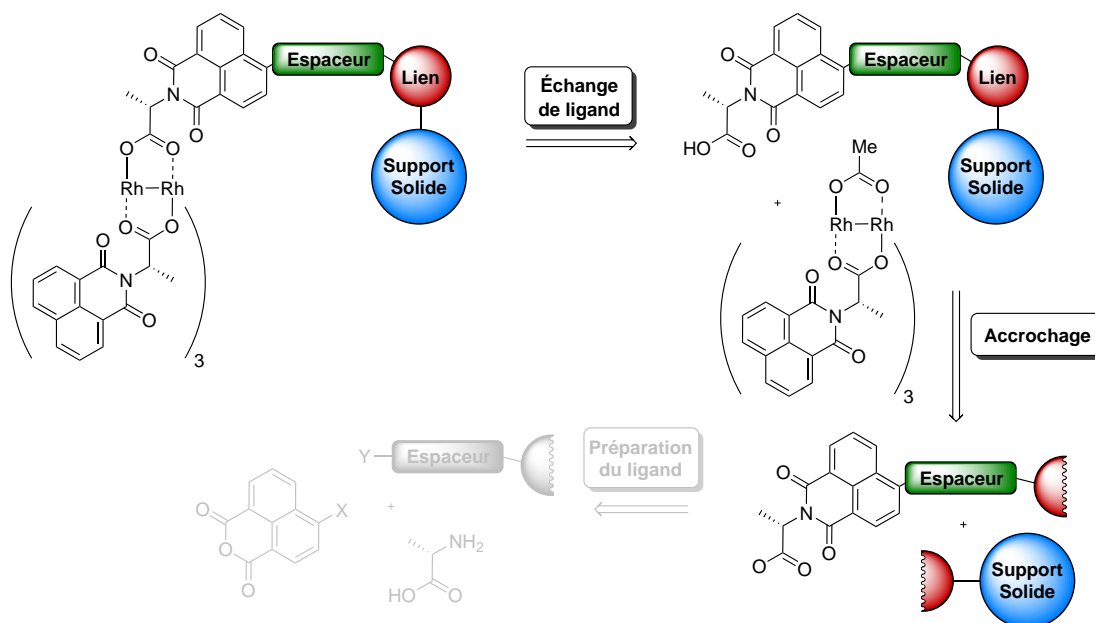


Schéma 4.18 – Nouvelle analyse rétrosynthétique du catalyseur $\text{Rh}_2((S)\text{-nta})_4$ supporté

Une première approche vers la synthèse du catalyseur supporté impliquait l'utilisation d'une matrice solide commerciale portant directement des fonctionnalités DBCO. Ce support a pour avantage d'être basé autour de microparticules de ferrite ($\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-Fe}_3\text{O}_4$) encapsulées dans un polymère organique, ce qui permet une séparation simple par action du champ magnétique d'un aimant.¹³⁵ Les études préliminaires impliquant ce support se sont malheureusement montrées infructueuses. En effet, après avoir observé la dégradation physique des particules solides (désagrégation du support) lors de différentes étapes de la synthèse, nous avons contacté le fabricant afin d'obtenir des recommandations d'utilisation non précisée sur la fiche produit de ce support commercial. Malheureusement, celui-ci s'avère incompatible avec les solvants organiques utilisés ainsi que les basses températures. Aucune information concernant la structure et composition des particules n'a pu être fournie, mais cette matrice solide est normalement utilisée dans le domaine de la biochimie pour réaliser la détection de protéine (*target-fishing*) et donc dans des milieux aqueux à température ambiante. Ce support étant incompatible avec les solvants utilisés lors de la préparation du catalyseur et les basses températures nécessaires aux réactions d'amination, nous nous sommes dirigés vers un support plus robuste à savoir des particules de silice greffée par des fonctionnalités 3-propylamine. Encore une fois, la collaboration avec les Drs. Frédéric Taran et Davide Audisio nous a donné l'accès à des outils pour réaliser

135. A. BAEZA *et al.* *ChemCatChem*, **2016**, 8, 49–67.

4.2 Synthèse d'un catalyseur supporté

des réactions « CLICK » promues par des contraintes de cycles. Dans le but de fonctionnaliser cette nouvelle matrice solide, un dérivé de cyclooctyne a été utilisé (Schéma 4.19). Celui-ci comporte un cyclopropane permettant l'augmentation de la tension de cycle et donc sa réactivité dans les réactions de cycloaddition, ainsi qu'une fonction carbonate activée sous forme de NHS (*N*-Hydroxysuccinimide) afin de réaliser une condensation avec une amine pour former un carbamate. Ce cyclooctyne peut alors être greffé au support puis, le support **164** peut être engagé dans la réaction de chimie CLICK conduisant au ligand (*S*)-nta supporté **165**. Un faible rendement de 7 % a été estimé sur les deux étapes par récupération du ligand **157** restant dans le surnageant après filtration.

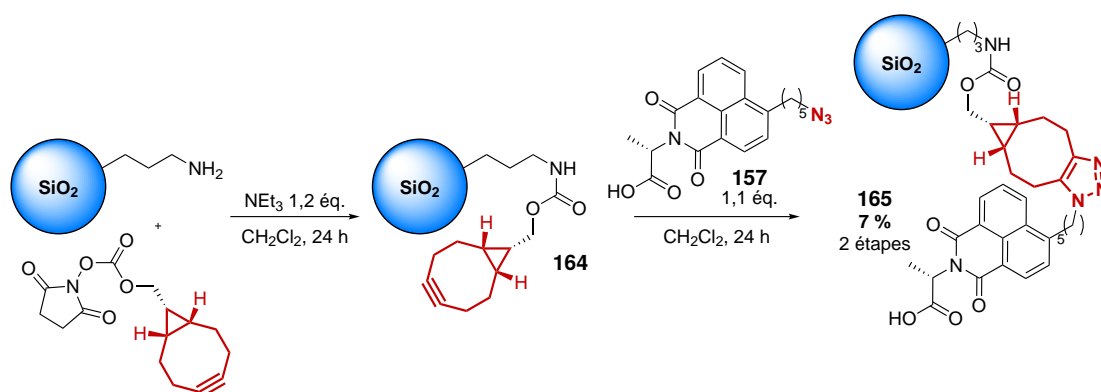


Schéma 4.19 – Préparation du ligand (*S*)-nta supporté **165** par SPAAC

Ce support a alors été engagé dans l'étape d'échange de ligand avec le Rh₂((*S*)-nta)₃(OAc)₁ **147**. Il est alors possible d'isoler le catalyseur **166** immobilisé sur silice avec un très bon rendement estimé de 68 % (Schéma 4.20).

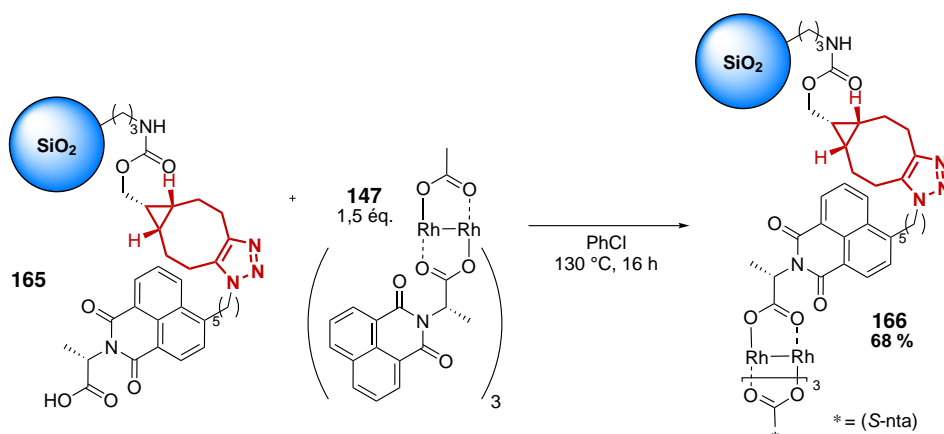


Schéma 4.20 – Préparation du complexe Rh₂((*S*)-nta)₄ supporté **166** sur particules de silice

4. CATALYSE SUPPORTÉE

4.2.4 Réactions d'aminations diastéréosélectives

La caractérisation de tels composés supportés n'étant pas possible par les méthodes classiques, nous avons décidé de réaliser directement des tests d'amination C(sp³)-H en utilisant le catalyseur supporté. Ainsi une première tentative d'addition de nitrène sur l'indane, catalysée par le complexe supporté, a été réalisée avec une légère modification des conditions classiques (Schéma 4.21). À notre grande satisfaction, nous avons pu observer la formation du composé aminé **167** avec un rendement de 61 % et un rapport diastéréoisomérique supérieur à 98:2, identique à celui obtenu dans des conditions de catalyse homogène. Ces conditions diffèrent très légèrement des conditions classiques d'amination par le système Rh₂((S)-nta)₄/Sulfonimidamide. En effet, le tamis moléculaire ne peut pas être utilisé si le catalyseur est lui aussi en phase solide, celui-ci érode le tamis sous l'effet de l'agitation. Les deux solides se trouvent alors sous forme de poudres fines non séparables. Ici les solvants utilisés sont alors distillés et stockés sur tamis moléculaire 4 Å jusqu'à utilisation.

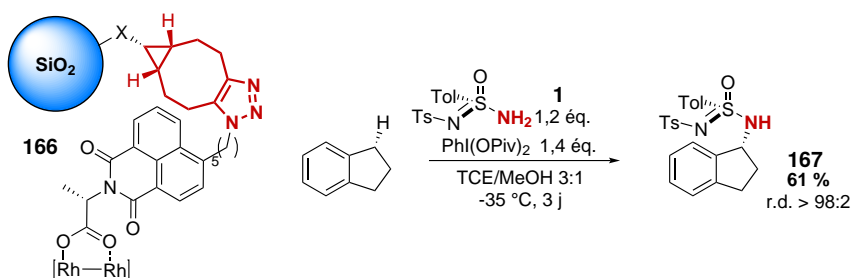


Schéma 4.21 – Test d'amination C(sp³)-H diastéréosélective de l'indane par catalyse hétérogène

Dans le but de comparer l'influence du support sur la réaction d'amination, deux expériences contrôles ont été réalisées (Schéma 4.22). La première correspond à la même réaction, mais réalisée en catalyse homogène afin de vérifier que l'utilisation de solvants stockés sur tamis modifie pas le rendement. La seconde est encore une fois la réaction d'amination C(sp³)-H de l'indane en phase homogène avec cette fois ci ajout de silice non-fonctionnalisée dans le milieu. Ces deux réactions fournissent le produit d'amination avec des rendements similaires de 89 et 90 % respectivement.

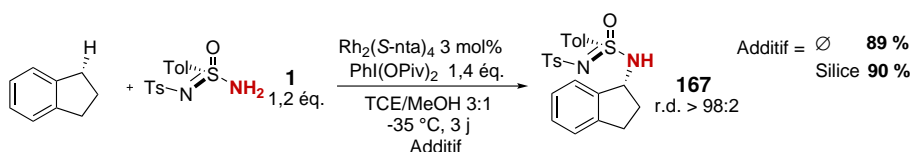


Schéma 4.22 – Réactions de contrôle pour l'amination C(sp³)-H de l'indane

4.2 Synthèse d'un catalyseur supporté

Le catalyseur supporté récupéré après le premier test d'amination hétérogène a par la suite été lavé, séché et réengagé 3 fois afin d'observer la recyclabilité de ce catalyseur (Schéma 4.23). De manière très intéressante, on peut observer une augmentation du rendement d'amination jusqu'à 86 % dès la deuxième utilisation du catalyseur. Ce résultat proche du rendement obtenu en phase homogène (*i.e.* 90 %) est cependant surprenant. On peut éventuellement penser que lors de la première utilisation, le réactif de l'iode hypervalent est consommé dans une réaction d'oxydation compétitive impliquant les fonctions amines primaires résiduelles sur la surface du support.¹³⁶ Malheureusement, lors des troisièmes et quatrièmes utilisations du catalyseur, nous avons observé une forte chute du rendement de manière relativement linéaire.

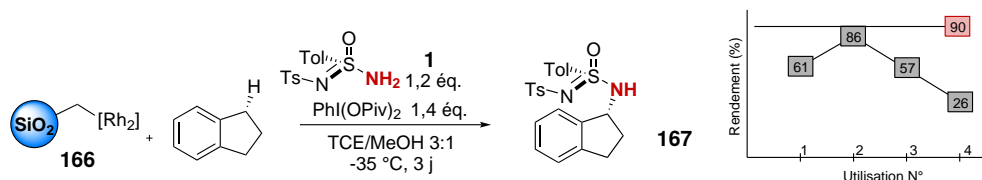


Schéma 4.23 – Tests de recyclabilité pour l'amination C(sp³)-H de l'indane

Cette observation peut laisser penser que le complexe de rhodium se détache du support par décomplexation du ligand supporté. En effet, les voies de dégradation des complexes de dirhodium^(II) sont supposées passer par des échanges de ligands ayant lieu lors de la réaction d'amination.⁵³ Dans le but de vérifier cette hypothèse et de pallier le problème de décomplexation, la synthèse d'un ligand bidentate a été envisagée. En effet, l'utilisation d'un ligand poly-coordonnant permettrait une fixation plus efficace du complexe sur le support. Il faut cependant que la double ligation de ce ligand n'altère par la géométrie du catalyseur, afin de conserver de bons rendements et stéréosélectivités.

Ayant déjà un accès efficace à des ligand (S)-nta possédant des bras espaceurs fonctionnalisés par des azotures, nous nous sommes dirigés vers des briques moléculaires simples permettant des liens faciles entre ces différents éléments. Dans cette optique, l'utilisation de bromure de propargyle permettrait de réaliser une double substitution de l'amine portée par le support, puis une double réaction de type CuAAC avec deux ligands (S)-nta portant un azoture (Figure 4.1).

136. R. M. MORIARTY *et al.* *Tetrahedron Letters*, **1988**, 29, 6913–6916.

4. CATALYSE SUPPORTÉE

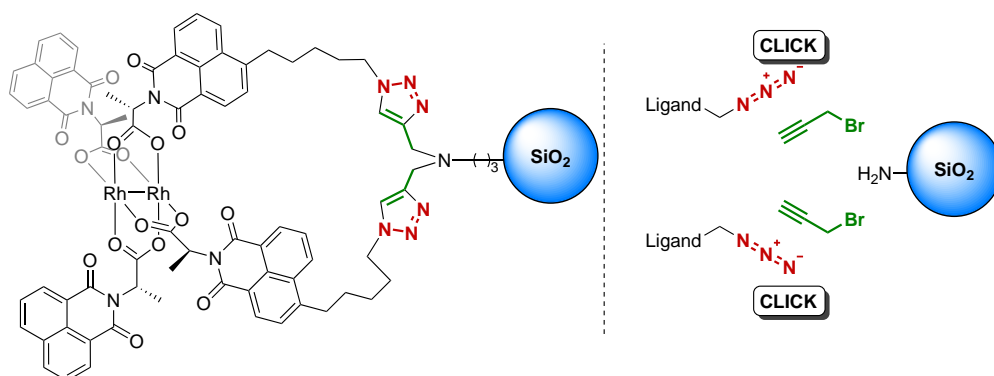


Figure 4.1 – Structure du catalyseur supporté bidenté

4.3 Synthèse d'un catalyseur bidenté

4.3.1 Préparation du catalyseur

Dans le but de vérifier que la géométrie autour du site actif du catalyseur est bien conservée malgré le lien formé entre deux de ses ligands, la modélisation de la structure du complexe bidenté a été réalisée par DFT (BPW91/6-31g**//Stuttgart RSC 1997 ECP).⁴⁸ Par comparaison de la structure de ce nouveau complexe avec celle du $\text{Rh}_2((S)\text{-nta})_4$ classique, on peut voir une très forte similarité structurale autour du noyau bimétallique (Figure 4.2).

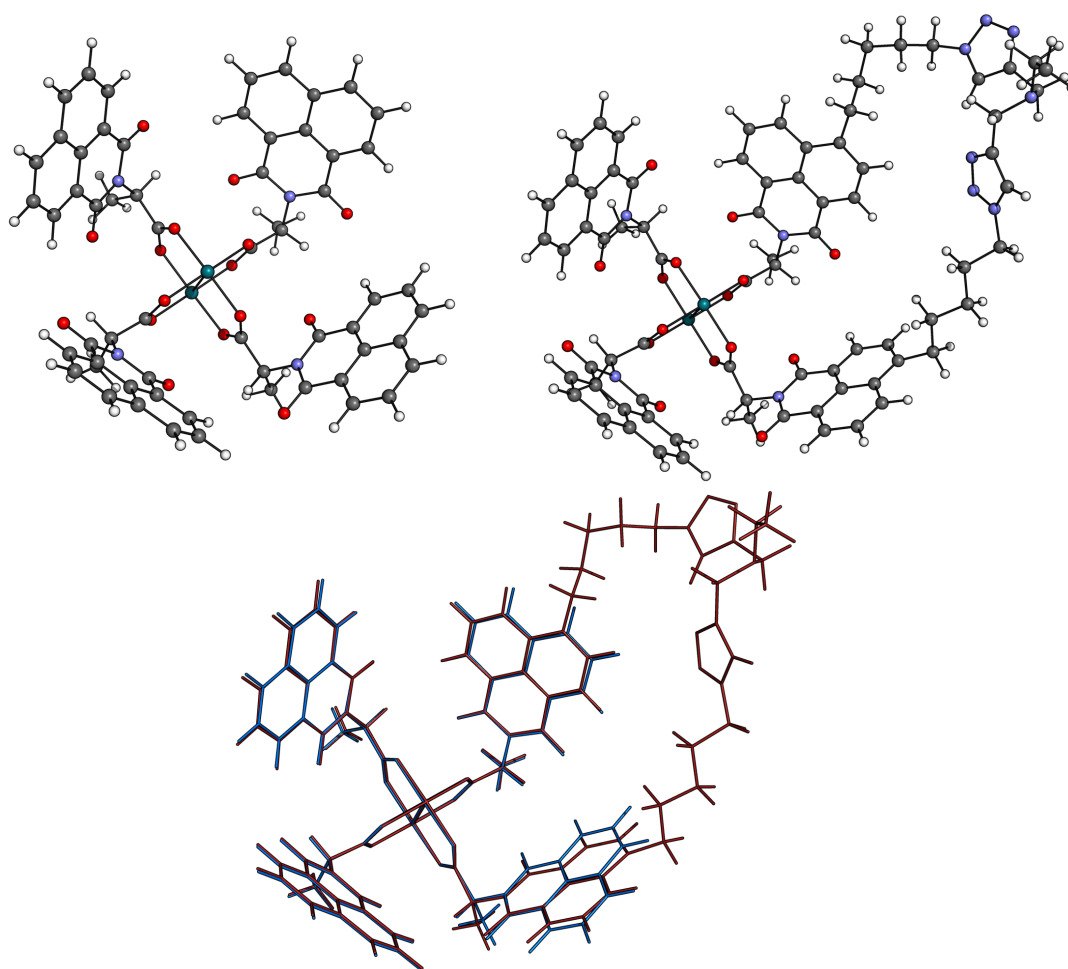


Figure 4.2 – Structures modélisées des complexes $\text{Rh}_2((S)\text{-nta})_4$, complexe bidenté et superposition des structures

D'un point de vue plus quantitatif, le calcul de la déviation de l'erreur quadratique moyenne (RMSD de l'anglais : *Root-mean-square deviation*), qui permet d'estimer la différence moyenne dans l'espace des coordonnées atomiques

4. CATALYSE SUPPORTÉE

de deux molécules (voir formule ci-dessous), fournit une déviation faible de 0,198. En règle générale, plus le résultat de ce type de calcul est faible, plus les structures 3D sont proches, ce qui est le cas ici.

$$\text{RMSD} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \delta_i^2}$$

Où δ_i est la distance entre l'atome i et une structure référente, et N est le nombre total d'atomes lourds comparés. Ici le calcul est réalisé sur les atomes de rhodium, carbone et oxygène du complexe $\text{Rh}_2((S)\text{-nta})_4$

Les calculs DFT nous ont aussi permis de confirmer que le complexe bidenté est plus stable thermodynamiquement de 13,3 kcal/mol que le complexe $\text{Rh}_2((S)\text{-nta})_4$ classique.

Nous avons donc réalisé la synthèse de ce complexe bidentate supporté. Dans un premier temps la silice substituée par des groupements propylamine a été doublement fonctionnalisée par le bromure de propargyle en excès (Schéma 4.24).¹³⁷ Grâce au dosage des atomes d'azote, de carbone et d'hydrogène par analyse élémentaire, un rendement de 84 % peut être estimé. Par la suite, la réaction de cycloaddition azoture-alcyne catalysée au cuivre a été réalisée en utilisant 2,2 équivalents de ligand (S)-nta **157** portant l'azoture. Ce dernier a préalablement été modifié, notamment sa fonction acide carboxylique connue en chimie de CuAAC pour jouer un rôle important sur la cinétique des réactions par modification du pH ou par ligation au cuivre.^{138–140} On transforme donc cette fonction en ammonium de carboxylate par réaction avec de l'ammoniaque. Il est donc possible d'obtenir le di-acide carboxylique avec un rendement estimé de 33 %, après acidification du carboxylate, lavage et séchage.

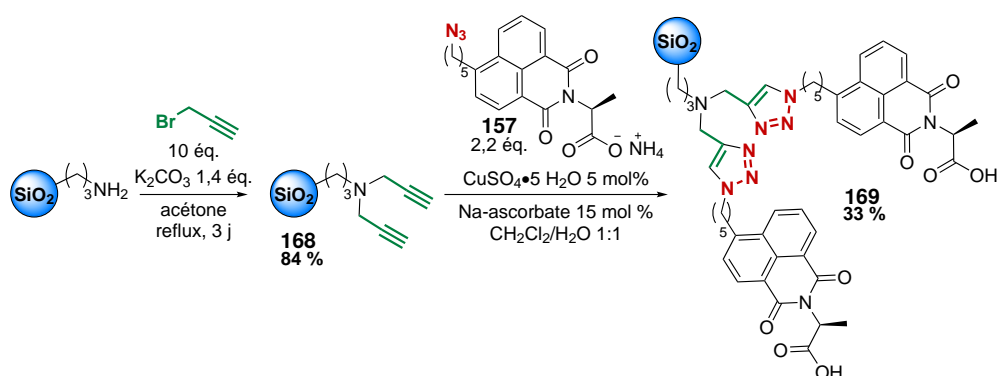


Schéma 4.24 – Synthèse du di-acide carboxylique supporté **169**

137. Y. B. ZHAO *et al.* *Tetrahedron Asymmetry*, **2008**, *19*, 1352–1355.

138. W. G. LEWIS *et al.* *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, *126*, 9152–9153.

139. C. SHAO *et al.* *Tetrahedron Letters*, **2011**, *52*, 3782–3785.

140. X. WANG *et al.* *The Chemical Record*, **2017**, *17*, 1231–1248.

4.3 Synthèse d'un catalyseur bidenté

Ayant en mains le di-ligand (*S*)-nta **169** immobilisé, nous l'avons engagé dans la réaction d'échange de ligand. Dans le but d'obtenir le produit bidenté thermodynamiquement plus stable, le temps de réaction a été augmenté à 5 jours à 130 °C (Schéma 4.25). Après une succession de lavage du complexe **170**, un rendement de 72 % peut être estimé par analyse élémentaire.

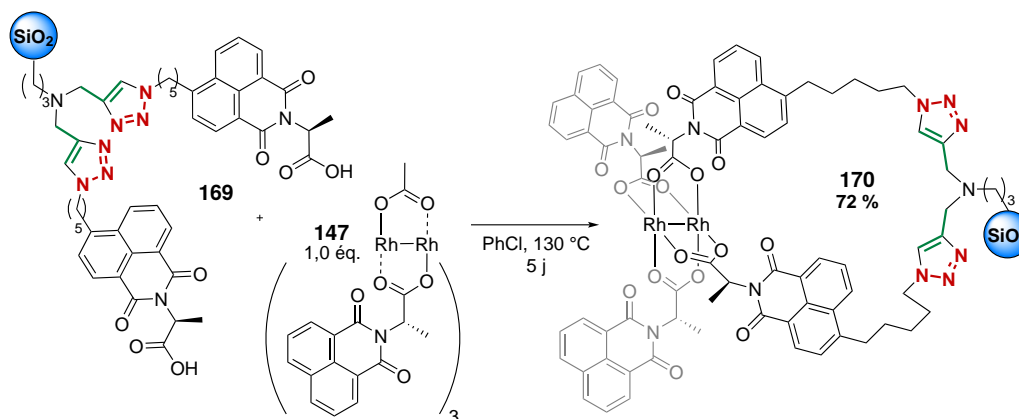


Schéma 4.25 – Préparation du complexe supporté **170** bidenté

4.3.2 Réactions d'aminations diastéréosélectives

Ce nouveau complexe immobilisé sur matrice solide, plus robuste, a ensuite été engagé dans des réactions d'amination C(sp³)-H afin d'évaluer son efficacité. Malheureusement, dans les conditions d'amination diastéréosélective de l'indane, un rendement moyen de 54 % en produit aminé **167** a été obtenu. Ce résultat assez décevant nous a poussés à augmenter la charge catalytique en rhodium introduit dans le milieu. Le support étant récupéré en fin de réaction, cette augmentation ne devrait pas poser de problème. Des expériences ont donc été réalisées en introduisant 6 et 12 mol% de catalyseur, permettant d'obtenir dès la première utilisation des rendements beaucoup plus satisfaisants de 75 et 81 % respectivement. Des tests de recyclabilité ont donc été effectués avec des charges catalytiques de 12 mol%, montrant malheureusement un déclin du rendement à partir de la troisième utilisation, malgré une efficacité stable sur les deux premiers essais (Schéma 4.26).

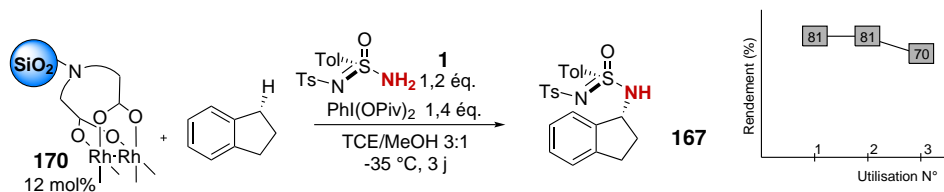


Schéma 4.26 – Tests de recyclabilité du complexe supporté **170** bidenté

4. CATALYSE SUPPORTÉE

Des tests de reproductibilité devrait être effectués afin de confirmer cette tendance. À ce jour, aucune solution n'a été trouvée pour pallier ces problèmes de stabilité. La bi-complexation du catalyseur sur le support n'a malheureusement pas été concluante. L'utilisation d'un support similaire à celui utilisé par Hashimoto décrit dans l'introduction pourrait être une solution.

4.4 Conclusion

Ce projet vise à mieux valoriser l'utilisation du complexe $Rh_2((S)\text{-nta})_4$, très efficace dans les réactions d'amination $C(sp^3)\text{-H}$ diastéréosélectives intermoléculaires. Pour cela, son immobilisation sur une matrice solide a été envisagée afin de pouvoir le recycler. Le ligand $(S)\text{-nta}$ a pu être modifié afin de greffer à celui-ci un bras espaceur portant une fonctionnalité azoture, dans l'optique de réaliser des réactions de type CLICK pour créer un lien covalent avec le support. Des liens différents impliquant des motifs triazoles construits par des réactions de type SPAAC ou CuAAC ont pu être évalués, permettant l'obtention de plusieurs complexes supportés. Leur efficacité bien que similaire aux résultats obtenus en catalyse homogène, n'est cependant pas stable lorsque le catalyseur est recyclé plusieurs fois. Un des principaux défis de l'utilisation d'une telle catalyse est la difficulté de caractériser efficacement la nature des espèces en présence, et ce dès que les réactions sont effectuées en phase hétérogène. Des estimations de rendements et de charges catalytiques sont réalisables par pesée du surnageant et par analyse élémentaire, cependant à ce jour, aucune quantification de l'atome de rhodium n'a pu être effectuée sur les matrices synthétisées, par manque de méthode d'analyse appropriée disponible. Nous ne sommes donc pas certains des charges catalytiques introduites dans les réactions d'amination. Dans le but de mieux quantifier ces valeurs, il serait intéressant d'appliquer des méthodes de dosage de métaux lourds. Aussi, ces méthodes nécessitent en général l'introduction des échantillons sous forme de solution (ICP-MS et SAA). Il serait donc nécessaire de réaliser une minéralisation (ou digestion) par des acides forts. Il serait éventuellement possible de quantifier directement la quantité de métal présente dans la matrice solide soit par fluorescence (XRF) ou spectroscopie photoélectronique (XPS) des rayons X, soit par LA-ICP-MS.

Chapitre 5

Étude DFT de Réactions d'Arylation Intermoléculaires

Ce dernier chapitre sort du contexte global de cette thèse. Au cours de mes 3 années de doctorat, j'ai voulu étendre mon domaine de compétences, en tant que chimiste organicien, à un domaine plus théorique de la chimie à savoir la modélisation moléculaire. La chimie computationnelle, et plus particulièrement la DFT est au cœur d'un grand nombre d'études en chimie, que ce soit pour des études d'amarrage moléculaire (de l'anglais : *Docking*), des études mécanistiques, des analyses orbitales pour les matériaux ou encore pour l'analyse du comportement de molécules dans leurs états excités en photochimie. Sans avoir aucun bagage de connaissance dans le domaine de la chimie théorique, j'ai tout de même pu m'intéresser à l'utilisation de cet outil pour des études mécanistiques grâce à l'aide du Pr. Vincent Gandon. À mon grand regret, l'application des méthodes de DFT aux systèmes Rh/nitrène est très difficile pour réaliser des études mécanistiques. En effet dans ce genre d'études, les calculs sont réalisés sur les densités électroniques des molécules, or le complexe bimétallique de Rh^(II), les ligands du métal ainsi que le nitrène contiennent à eux tous une quantité importante d'électrons ne permettant pas de réaliser simplement des calculs pour ce genre de système avec les méthodes standard avec lesquelles j'ai souhaité me former dans un premier temps.

5.1 Introduction

J'ai donc pu m'intéresser à la réalisation des calculs DFT sur un projet d'arylation de glycosides, en collaboration avec l'équipe de chimie thérapeutique du laboratoire BioCIS, dirigée par le Dr. Samir Messaoudi.

Ce groupe s'est intéressé au développement de méthodes d'arylation C(sp³)–

5. ÉTUDE DFT DE RÉACTIONS D'ARYLATION INTERMOLECULAIRES

H intra-¹⁴¹ et intermoléculaire¹⁴² de glycosides catalysées au palladium. Dans le cas des réactions intermoléculaires, la réaction de couplage est réalisée de manière régiosélective en position 2 par l'intermédiaire d'un groupement directeur type 8-aminoquinoléine en position anomérique (Schéma 5.1).

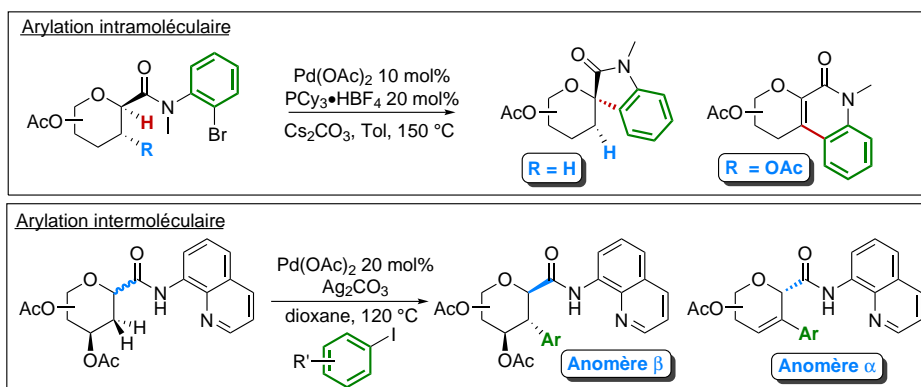


Schéma 5.1 – Projets d'arylation de glycoside intra- (*haut*) et intermoléculaire (*bas*) développés par S. Messaoudi

De manière intéressante, deux types de produits peuvent être obtenus lors de cette réaction, dépendamment de l'anomère mis en jeu. L'anomère β fournit exclusivement le composé d'arylation en position C2 attendu, alors que l'anomère α fournit le produit d'arylation ayant subi une élimination formelle d'acide acétique. Une observation similaire a déjà été faite par Michel R. Gagné lors de couplages de Negishi en position anomérique de glycosides, sans rationalisation.¹⁴³ Il est aussi important de noter que l'arylation se fait avec stéréosélectivité *trans* exclusivement par rapport au groupement directeur. Cette observation est déjà surprenante étant donné que des travaux rapportent l'obtention de produits d'arylation C(sp³)-H *cis*-sélectif à partir de pyranne (Schéma 5.2).¹⁴⁴

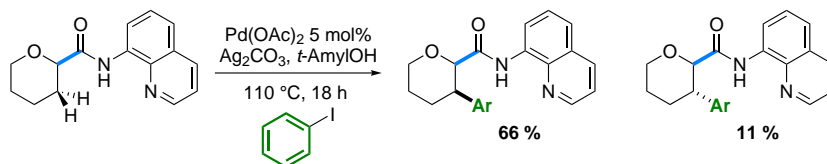


Schéma 5.2 – Sélectivité d'arylation *cis* en série pyranique

Expérimentalement, des intermédiaires réactionnels ont pu être identifiés

141. N. PROBST *et al.* *Organic Letters*, **2017**, *19*, 5038–5041.

142. N. PROBST *et al.* *ACS Catalysis*, **2018**, *Accepté*.

143. H. GONG *et al.* *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, *129*, 1908–1909.

144. D. P. AFFRON, J. A. BULL *European Journal of Organic Chemistry*, **2016**, *2016*, 139–149.

5.2 Résultats pour la série β -pyrannose

par spectrométrie de masse et RMN. (Schéma 5.3). En laissant réagir une quantité stœchiométrique de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ avec l'amide **171** dans l'acétonitrile à 40 °C, il est possible d'isoler le composé **172** et de confirmer sa structure.

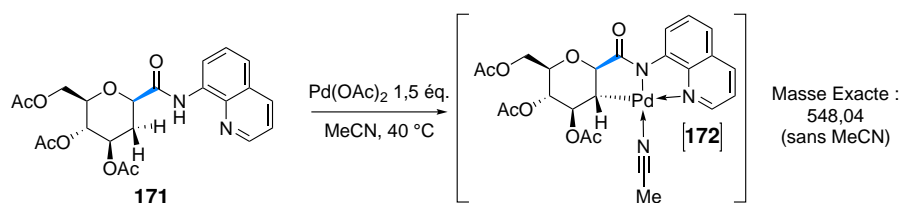


Schéma 5.3 – Préparation d'un complexe de palladium

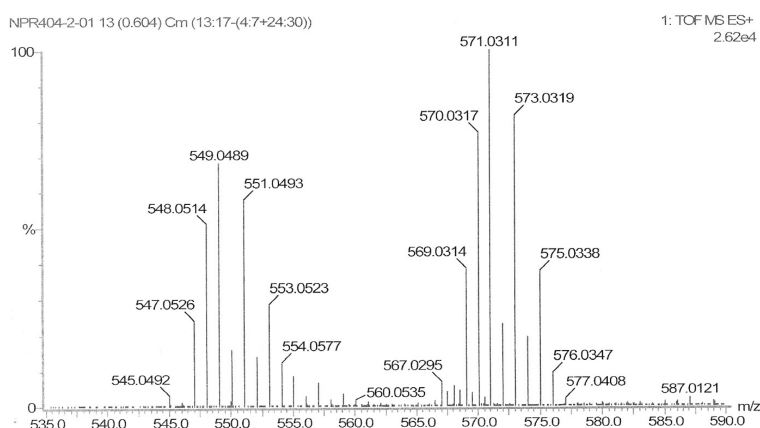


Figure 5.1 – Détection d'un intermédiaire réactionnel possible par spectrométrie de masse

La même masse a aussi pu être détectée lorsque l'anomère α est utilisé. L'analyse RMN ^1H a aussi pu être réalisée pour confirmer la structure de ce composé **173**, bien qu'instable à température ambiante. Cela nous permet de postuler que l'arylation des deux anomères passe par un intermédiaire commun (à un centre stéréogène près), et que l'étape d'arylation a lieu avant l'élimination de l'acide acétique pour l'anomère α .

Ce sujet sera alors traité en deux parties correspondant aux deux anomères. Dans la première partie, l'acheminement vers le produit d'arylation sera étudié pour la série β . Nous essayerons aussi d'expliquer la sélectivité *trans* de la réaction pour cet anomère. Dans une seconde partie, nous verrons comment l'anomère α peut mener à la formation du produit d'arylation/déacétylation, et nous tenterons de rationaliser pourquoi seul l'anomère α subit la déacétylation.

5.2 Résultats pour la série β -pyrannose

De ces observations expérimentales, nous pouvons proposer un cycle catalytique en sept étapes (Schéma 5.4) :

- (1) Coordination du pyranose sur le PdOAc₂
- (2) Déprotonation de l'amide assistée par un ligand acétate
- (3) Métallation-déprotonation concertée *trans*-C(sp³)-H
- (4) Coordination de l'iodure d'aryle au métal
- (5) Addition oxydante du Pd dans la liaison C-I
- (6) Élimination réductrice
- (7) Régénération du catalyseur

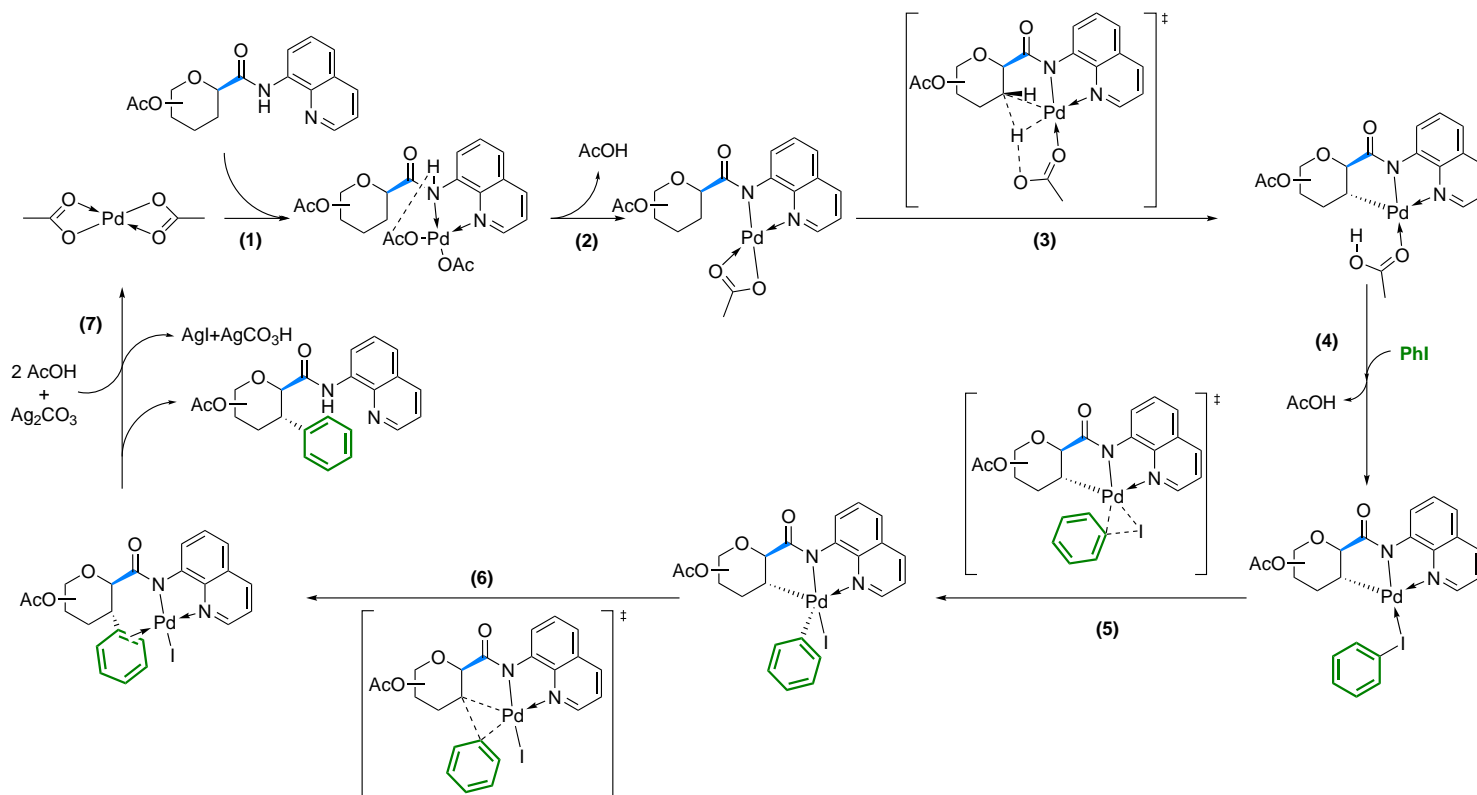


Schéma 5.4 – Proposition de mécanisme pour l'arylation C(sp³)-H catalysée au Pd^{II/IV} pour les β-pyranoses

5.2 Résultats pour la série β -pyrannose

Pour prouver cette proposition, un modèle simplifié a été mis en place pour lequel le noyau pyrannique est substitué uniquement en position C3 par un acétate. Ces calculs ont été réalisés grâce au logiciel Gaussian '09 (révision D01).¹⁴⁵ Les résultats suivants représentent les valeurs d'énergies libres de Gibbs ($\Delta G_{393,15}$ en kcal/mol) incluant les corrections d'effet de solvant pour le 1,4-dioxane (Voir Chapitre 7 : Partie Expérimentale).

5.2.1 Étape 1 et 2

La formation du complexe Pd-8-aminoquinoléine **min- β 3** a pu être modélisée à partir du modèle monoacétate **min- β 1** et du Pd(OAc)₂ par simple déprotonation de l'amide **min- β 2** assistée par un des ligands acétate avec une faible barrière d'activation de 4,5 kcal/mol (Figure 5.2, étape **(2)**). La formation du complexe désiré **min- β 3** (complexation et déprotonation) a donc lieu de manière exergonique avec libération de 30,5 kcal/mol d'énergie libre. À partir de **min- β 3**, la libération d'une molécule d'acide acétique peut avoir lieu avec la consommation de 9,7 kcal/mol d'énergie libre, pour fournir **min- β 4**. Ce dernier sera pris comme référence pour les calculs d'énergies libres des étapes suivantes.

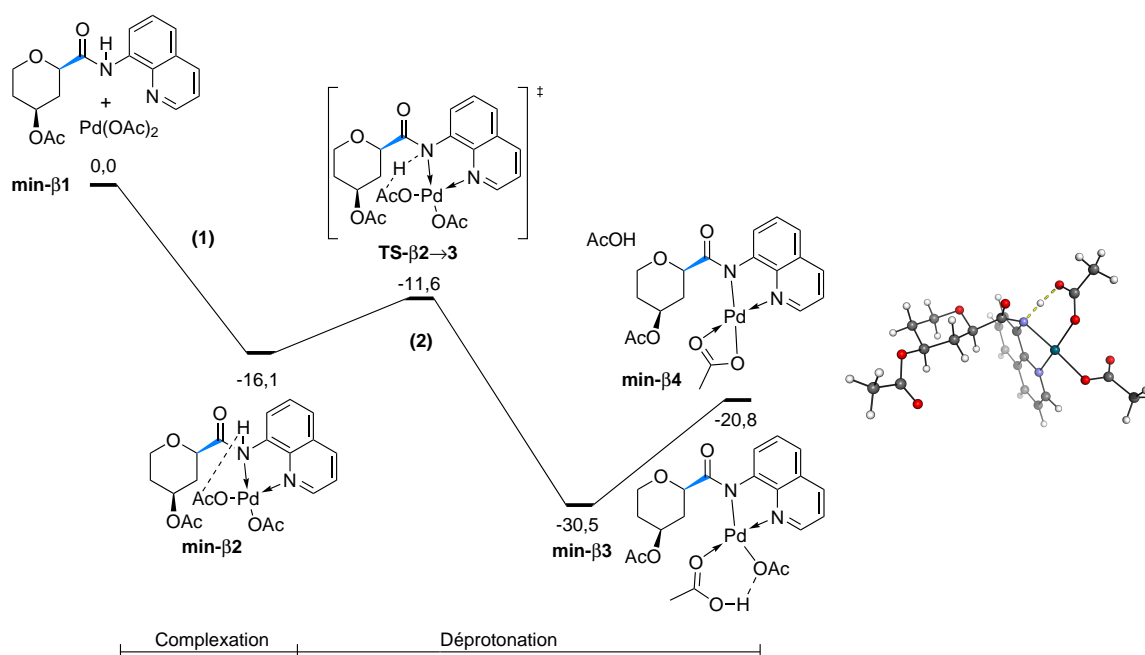


Figure 5.2 – Profil d'énergie libre de la formation du complexe **min- β 4** (Étapes **(1)** et **(2)**)

145. M. J. FRISCH *et al.*, Gaussian~09 Revision D.01, Gaussian Inc. Wallingford CT, 2016.

5.2.2 Étape 3

Cette étape clé définit la stéréochimie pour la réaction d'arylation. Les métallation-déprotonations concertées (ou CMD de l'anglais : *concerted metalation deprotonation*) *cis* et *trans* au C2, ont pu être calculées pour le modèle monoacétate, le sucre entièrement substitué ainsi que le pyranne non substitué, dans le but d'expliquer la différence de sélectivité observée expérimentalement évoquée plus haut (Schéma 5.2).

De manière très satisfaisante, la modélisation de ces transformations reproduit assez fidèlement cette différence de sélectivité. À partir de **min-β4**, l'état de transition le plus bas correspond à la CMD-*trans* avec une énergie d'activation de +13,4 kcal/mol (Figure 5.5, gauche, chemin bleu). Cet état de transition montre que l'acétate en C3 est équatorial, permettant la formation du pallado-cycle *trans* **min-β5a** avec une libération de 8,6 kcal/mol d'énergie libre. À l'inverse pour obtenir le pallado-cycle *cis* **min-β5a**, l'isomérisation vers la chaise inverse est nécessaire (Figure 5.3). Le groupement acétate et le groupement directeur se retrouvent alors axiaux impliquant la création d'interactions 1,3-diaxiales déstabilisantes, la CMD nécessite alors un apport énergétique plus haut de 1,1 kcal/mol. Lorsque les mêmes états de transitions sont modélisés pour le sucre entièrement substitué (Figure 5.5, centre), cette différence est exacerbée et la CMD-*trans* est alors plus favorable de 2,6 kcal/mol. Au contraire, en série pyranne, la formation du pallado-cycle *cis* est favorisée (Figure 5.5, droite, chemin rouge). L'absence de groupement acétate ne déstabilise alors pas la CMD, et le produit d'arylation *cis* peut être obtenu.

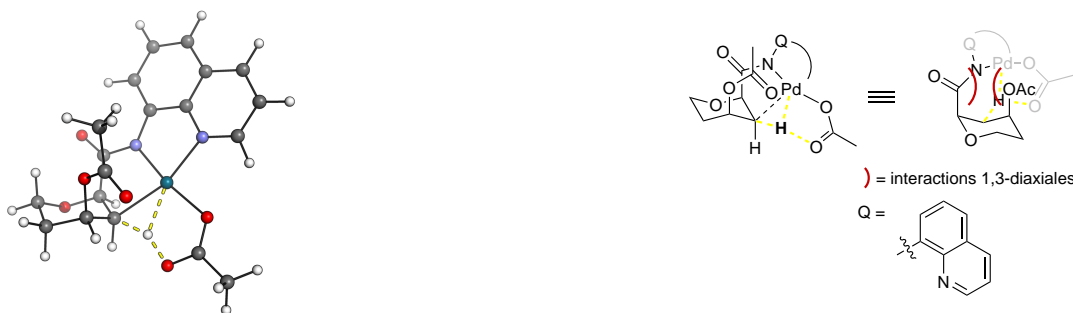


Figure 5.3 – CMD *cis* du sucre monosubstitué **TS-β4** → **5b** (ΔG^\ddagger +14,5 kcal/mol) et représentation des interactions 1,3-diaxiales

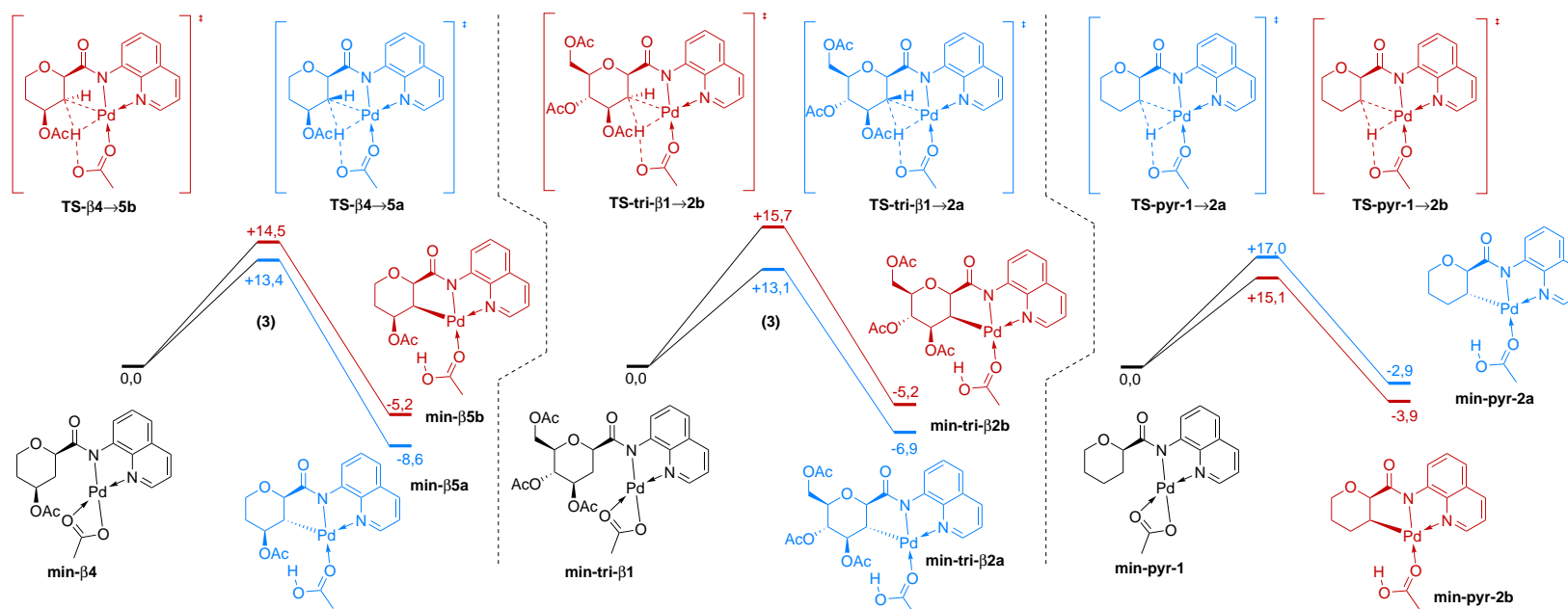
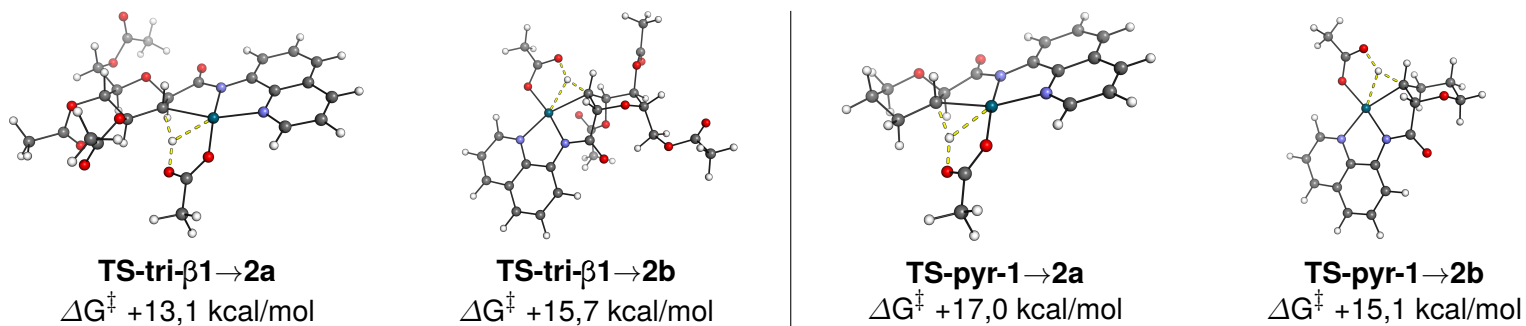


Figure 5.5 – Haut : Géométries des états de transitions pour les CMD *cis* et *trans* des séries pyranose (*gauche*) et pyranne (*droite*). Bas : Profil d'énergie libre des CMD *cis* et *trans* (Étape (3)) pour les composés monoacétate (*gauche*), triacétate (*centre*) et pyranne (*droite*)

5.2.3 Étape 4 à 6

La stéréochimie favorable *trans* pour la carbométallation a donc pu être expliquée, suite à cette étape, l'échange de l'acide acétique avec l'iodure d'aryle est possible avec un gain en énergie libre pour le système de 6,6 kcal/mol pour fournir **min-β6** (Figure 5.7). Ce dernier peut par la suite évoluer à travers l'addition oxydante du Pd dans la liaison C-I avec une consommation d'énergie libre de 17,0 kcal/mol pour fournir le composé **min-β7a**. En observant la structure 3D de l'état de transition **min-β6**→**7a** correspondant, on peut voir que l'atome d'iode est ligand de la structure « plan carré » du métal, alors que le groupement aryle se trouve sous ce plan (Figure 5.6a). L'étape d'élimination réductrice

peut alors avoir lieu avec un $\Delta G_{393}^{\ddagger}$ de 16,9 kcal/mol pour la formation de **min-β8a**. Ce processus chimique peut aussi avoir lieu si la partie aryle se situe au-dessus du plan carré du Pd (Figure 5.6b). Bien que l'étape d'addition oxydante soit moins demandeuse en énergie libre (**min-β6**→**7b** 8,1 kcal/mol), l'étape d'élimination réductrice **min-β7**→**8b** quant à elle, a un énergie d'activation plus haute ($\Delta\Delta G_{393,15}^{\ddagger} +1,7$ kcal/mol) par rapport à celle précédemment décrite.

Le produit d'arylation **min-β8** peut donc être obtenu à partir du substrat **min-β4** avec un gain d'énergie libre pour le système de 39,8 kcal/mol. On peut remarquer ici que l'étape cinétiquement déterminante est l'étape d'addition oxydante.

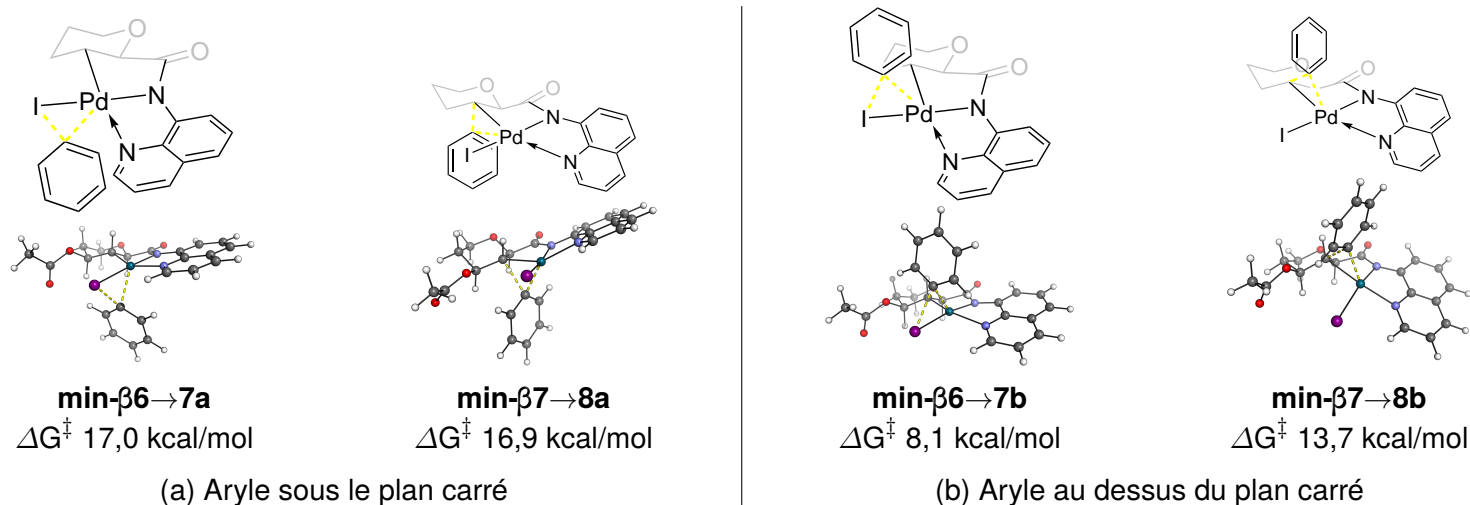


Figure 5.6 – Géométries des étapes d'addition oxydante et d'élimination réductrice

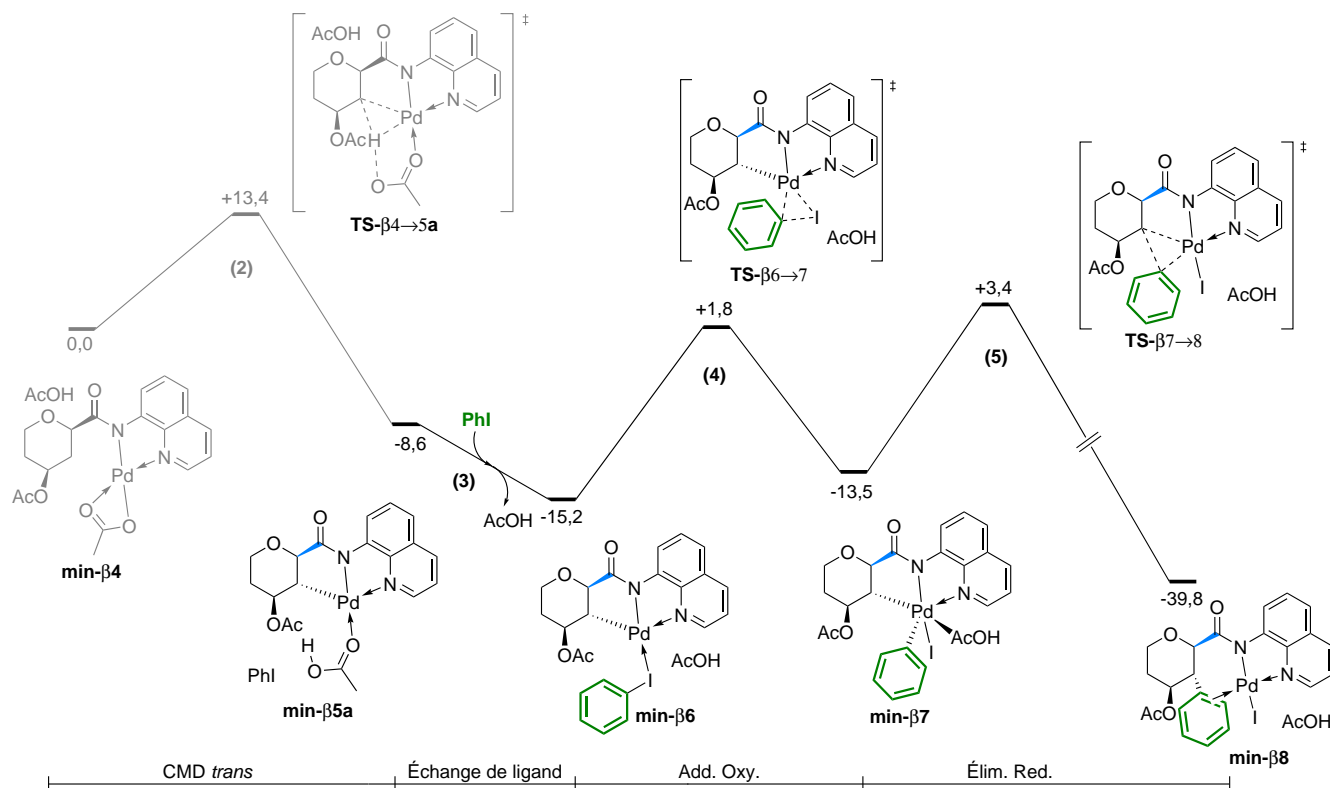


Figure 5.7 – Profil d'énergie libre pour les étapes d'addition oxydante et d'élimination réductrice à partir **min-β4** (Étape (4) à (6))

5.3 Résultats pour la série α -pyrannose

Pour rappel, l'utilisation de α -glycosides dans les mêmes conditions fournit des produits arylés et déacétylés (Schéma 5.5).

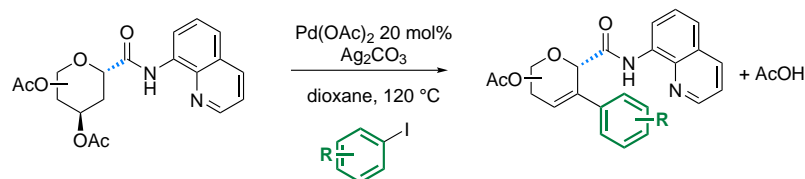


Schéma 5.5 – Formation de produits arylés déacétylés catalysée au Palladium

Un schéma réactionnel similaire en plusieurs étapes peut être dessiné pour le sucre en série α :

- (1) Coordination du pyrannose sur le PdOAc₂
- (2) Déprotonation de l'amide assistée par un ligand acétate
- (3) Métallation-déprotonation concertée C(sp³)-H
- (4) Coordination de l'iodure d'aryle au métal
- (5) Addition oxydante du Pd dans la liaison C-I
- (6) Élimination réductrice
- (7) Seconde CMD *trans*-C(sp³)-H
- (8) Déacétylation β
- (9) Régénération du catalyseur

Le même modèle simplifié comportant un acétate en position C3 a été utilisé pour prouver cette proposition. Le Schéma 5.6 présente l'étape (3) de CMD comme étant *cis* par rapport au groupement directeur. Ce point sera abordé plus bas.

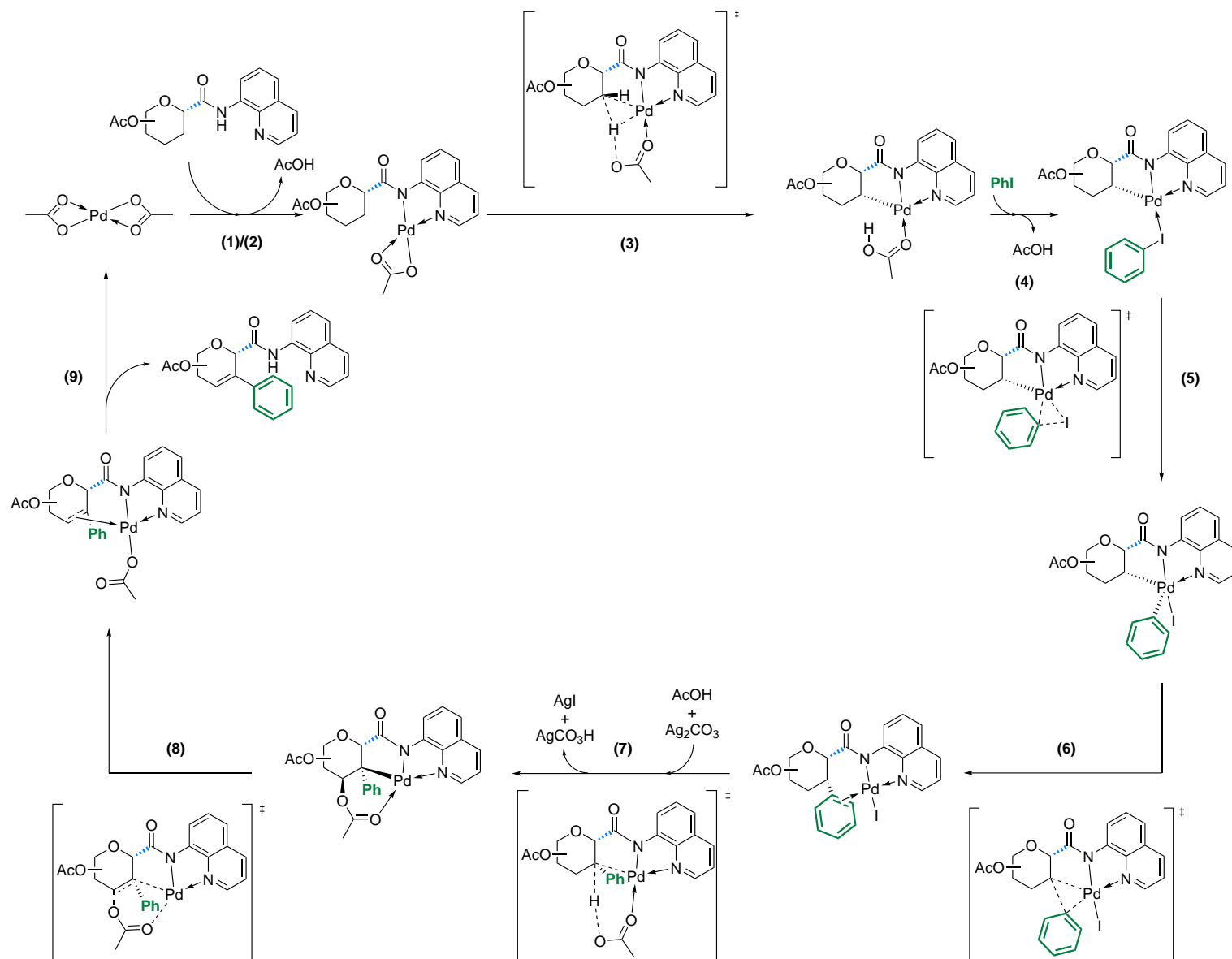


Schéma 5.6 – Proposition de mécanisme pour l'arylation C(sp³)-H/Déacétylation catalysée au Pd^{II/IV} pour les α -pyranoses

5.3.1 Étape 3 à 6

Comme présenté dans la Figure 5.9, la première étape de CMD a lieu de manière plus favorable en position équatoriale avec une énergie d'activation de 14,2 kcal/mol (Figure 5.9). La formation du palladocycle **min- α 5a** à jonction de cycle *cis* est ici thermodynamiquement et cinétiquement plus favorable pour des raisons de tension de cycle. Ce dernier peut ensuite su-

bir un échange de ligand entre l'acide acétique formé et l'iodure d'aryle, afin de permettre l'étape d'addition oxydante. Cette étape relativement peu coûteuse (ΔG_{393}^\ddagger de 10,0 kcal/mol, Figure 5.8) peut être suivie par l'élimination réductrice avec consommation de 19,0 kcal/mol jusqu'à l'état de transition **TS- α 7**→**8** puis avec la formation du produit arylé **min- α 8** dans un processus globalement exergonique.

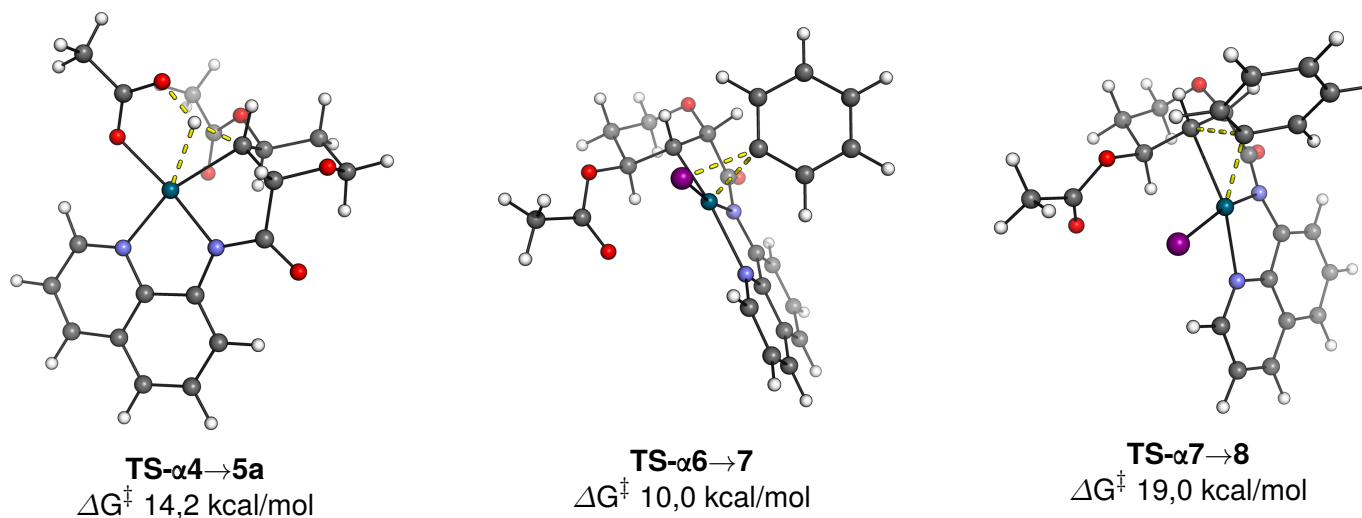
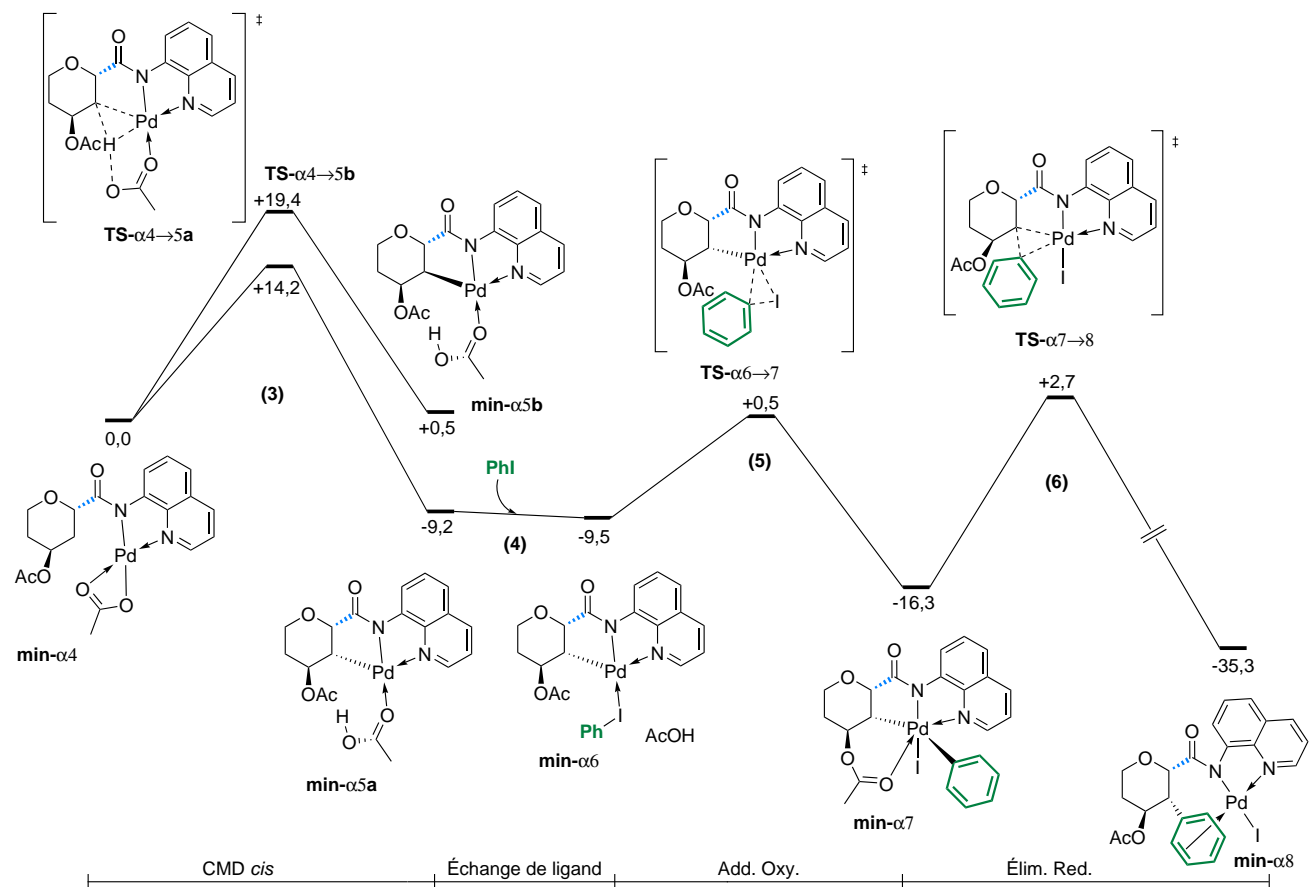
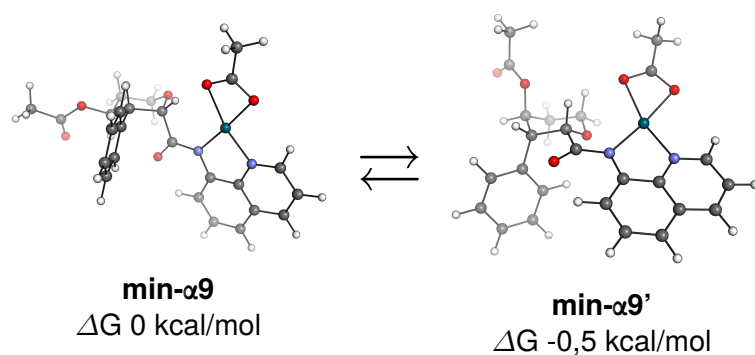


Figure 5.8 – Géométrie des étapes de CMD, d'addition oxydante et d'élimination réductrice en série alpha

Figure 5.9 – Profil d'énergie libre pour l'arylation de la série pyranose α

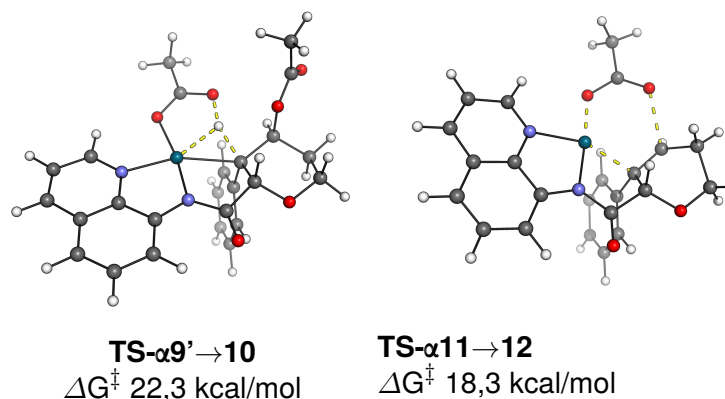
5.3.2 Étape 8 et 9

Le composé arylé **min- α 8** peut par la suite évoluer vers **min- α 9** par échange d'un ligand iodo par un ligand acétate. Ce composé peut alors s'isomériser vers la chaise inverse **min- α 9'** (Figure 5.10a). Dans cette dernière conformation, le groupement directeur est équatorial et est suffisamment proche du deuxième proton porté par le carbone C2 pour subir une seconde CMD $C(sp^3)\text{-H}$ **TS- α 9'** \rightarrow **10** (Figure 5.11, géométrie : Figures 5.10b). Celle-ci implique alors l'hydrogène *trans* par rapport à l'amide avec une barrière d'activation de 22,3 kcal/mol, et fournit **min- α 10** dont la géométrie est



(a) Équilibre entre les deux conformations chaises **min- α 9** et **min- α 9'**

adaptée à un échange de ligand type L entre l'acide acétique généré lors de la CMD et l'acétate porté par le C3. L'intermédiaire **min- α 11** peut alors subir une déacétylation β avec une barrière d'activation de 19,5 kcal/mol, permettant la formation du complexe **min- α 12** haut en énergie. La structure 3D montre qu'il s'agit d'un complexe π où le palladium est sur la face supérieure de l'oléfine. Cela étant très défavorable vu la stéréochimie du carbone anomérique, ce complexe évolue alors vers le produit **min- α 13** par décomplexation de la face supérieure et re-coordination par la face inférieure.



(b) Géométrie des étapes de CMD et déacétylation en série α

Figure 5.10 – Représentation de l'équilibre chaise/chaise-inverse (Gauche). Et géométries des étapes de CMD et déacétylation (Droite).

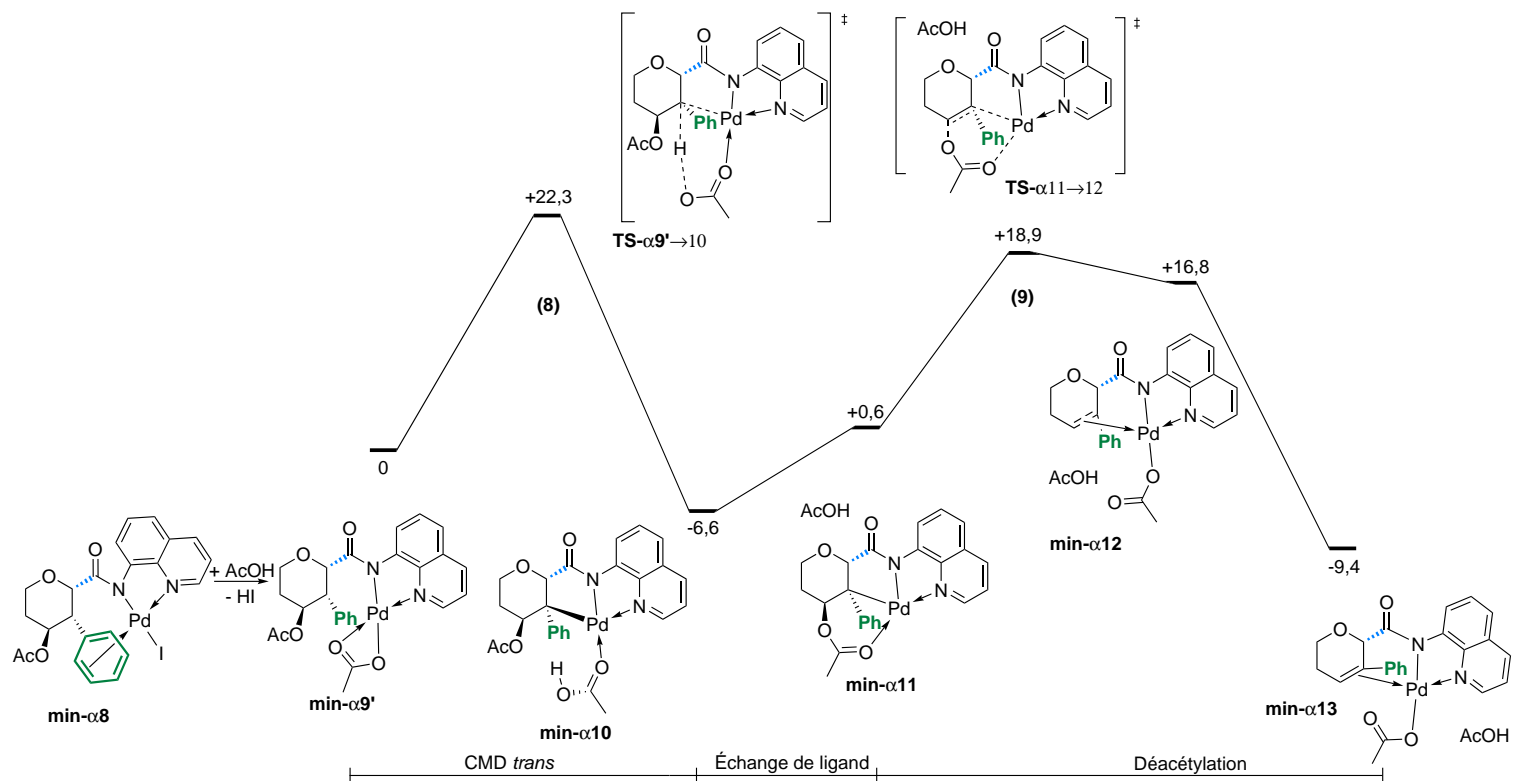


Figure 5.11 – Profil d'énergie libre pour la déacétylation de la série pyrannose α

5.4 Vérification de la non-déacétylation pour la série β -pyrannose

Les calculs DFT réalisés permettent d'appuyer l'hypothèse mécanistique proposée pour l'arylation/déacétylation observée pour la série α -pyrannose. Il reste cependant nécessaire de comprendre pourquoi seule cette série subit l'étape de déacétylation. Pour cela, la modélisation d'une étape virtuelle de déacétylation a été entreprise à partir du composé **min- β 9** issu de la réaction d'arylation (Figure 5.13). Comme présenté en Figure 5.13, l'étape de déacétylation est moins demandeuse en énergie libre que dans le cas de la série α ($\Delta G_{\alpha}^{\ddagger}$ 25,5 kcal/mol vs $\Delta G_{\beta}^{\ddagger}$ 16,0 kcal/mol). Cependant, la seconde CMD nécessaire à l'obtention de l'intermédiaire **min- β 11** est très haute en énergie avec un ΔG^{\ddagger} de 26,6 kcal/mol. Cette barrière d'activation particulièrement élevée dépasse toutes les énergies d'activation des étapes présentes pour la série α , cela peut expliquer la différence de réactivité de ces deux séries de glycosides dans les conditions de la réaction.

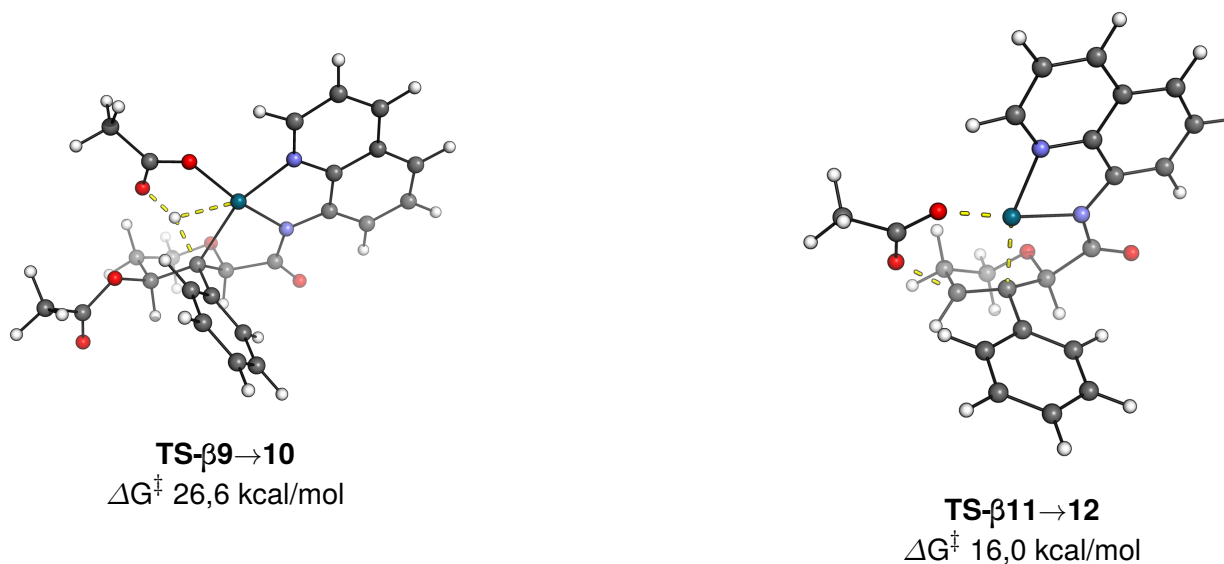


Figure 5.12 – Géométrie des étapes de CMD et déacétylation en série β

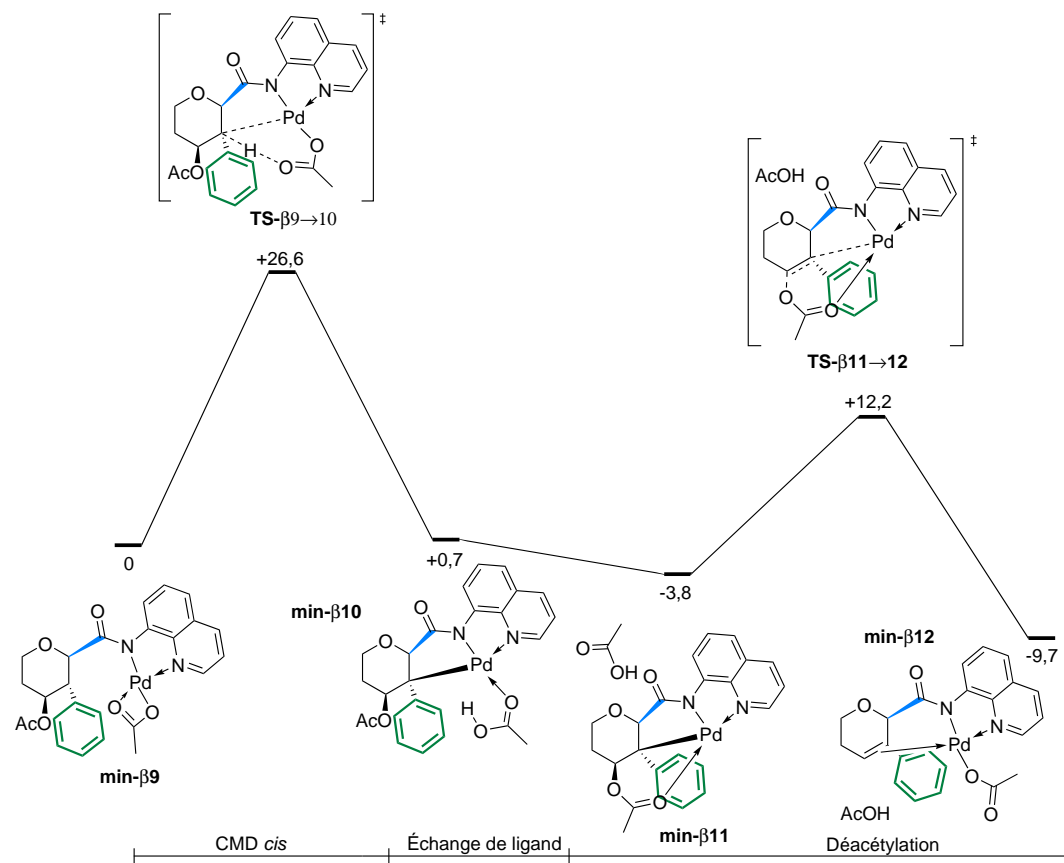


Figure 5.13 – Profil d'énergie libre pour la déacétylation de la série pyranose β

5. ÉTUDE DFT DE RÉACTIONS D'ARYLATION INTERMOLÉCULAIRES

5.5 Conclusion

Les calculs DFT nous ont donc permis d'élucider les problèmes mécanistiques posés par les résultats expérimentaux. La stéréochimie favorisée pour ces réactions a pu être rationalisée malgré les observations différentes de la littérature. Un mécanisme d'arylation pour la série β - et α -pyrannose a aussi pu être trouvé. Une proposition de mécanisme de déacétylation a été présentée et les résultats obtenus semblent confirmer que seuls les sucres de la série α -pyrannose puissent évoluer à travers ce chemin réactionnel. Pour remettre ce travail dans le contexte des résultats expérimentaux, les produits de la séquence arylation/ β -élimination peuvent être obtenus lorsque l'hydroxyle en C3 est protégé par un groupement acétate, mais aussi par des groupements benzoates. On peut très bien imaginer un mécanisme similaire dans le cas de ce type de groupement protecteur. Des tests sont actuellement en cours pour faire varier les groupements présents à cette position, un groupement éther ou un hydroxyle non protégé ne devrait pas montrer une réactivité similaires aux substrats déjà étudiés. La liaison C2-H semble au cœur du mécanisme proposé, les composés α et β deutérés à cette position sont aussi en cours de préparation pour appuyer l'hypothèse d'une CMD cinétiquement déterminante pour la séquence réactionnelle.

Chapitre 6

Conclusion Générale

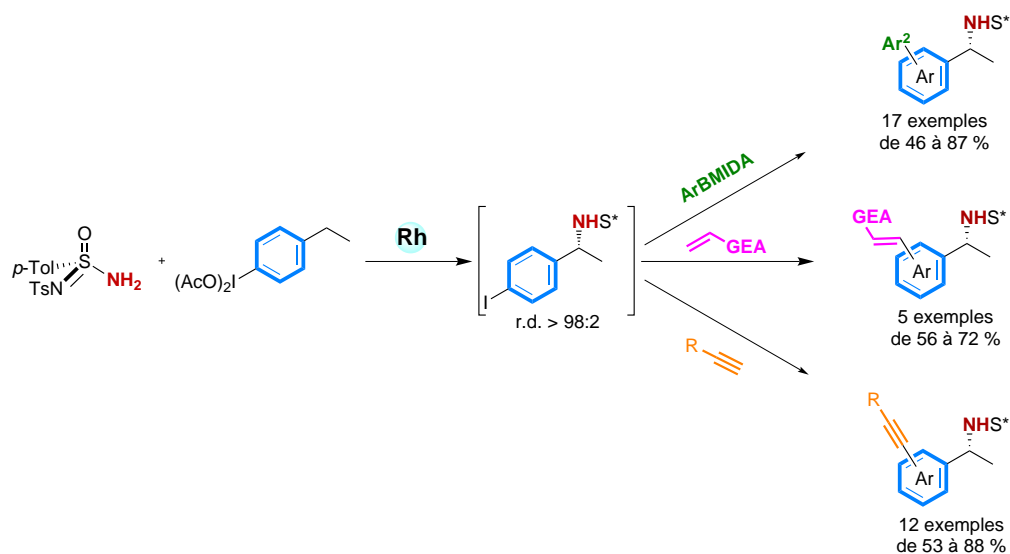
Cette thèse dans sa globalité s'inscrit dans le cadre d'une chimie éco-compatible. La méthode d'amination C(sp³)-H diastéréosélective intermoléculaire décrite au laboratoire est une méthode de formation de liaisons C-N efficace en matière de rendement, stéréosélectivité, et champ d'application. Cependant elle présente plusieurs limitations en terme d'économie d'atomes en ce qui concerne le précurseur de nitrène et le réactif oxydant, et de coût relatif au rhodium qui est un des métaux les plus rares et onéreux. Trois axes ont pu être développés dans le but de pallier ces inconvénients.

Développement de Réactions Séquentielles

Le recyclage de la partie iodoarène des réactifs d'iode hypervalent a pu être réalisé dans une séquence impliquant une réaction inédite d'auto-amination combinée à une réaction de couplage croisé. Dans cette séquence, l'iode hypervalent joue de multiples rôles, il est d'abord considéré comme un oxydant pour la génération d'iminoiodanes précurseurs de nitrènes. Il est ensuite considéré comme substrat pour la réaction d'amination C(sp³)-H, puis comme une brique moléculaire pour des couplages croisés par addition d'un partenaire de couplage et d'un catalyseur au palladium. Diverses séquences ont alors pu être mises en place impliquant des réactions de couplage de type Sonogashira, Suzuki et de Heck.

Il serait intéressant de continuer d'explorer des transformations métallo-catalysées d'auto-réaction dans des séquences réactionnelles, ce qui permettrait de minimiser les quantités des sous-produits générés au cours de la réaction tout en donnant accès à une plus grande diversité moléculaire.

6. CONCLUSION GÉNÉRALE



Nouveaux Précurseurs de Nitrènes : Les Carbamimidates

Ensuite, un nouveau précurseur de nitrène de type carbamimidate a été développé. Analogue au sulfonimidamide, mais avec une structure moins conséquente, il permet de réaliser des réactions d'amination C(sp³)-H intramoléculaire. Des réactions d'insertion de nitrènes ont été décrites pour l'amination directe de liaisons C-H benzyliques, allyliques et propargyliques, en α-d'hétéroatomes ainsi qu'en position tertiaires, avec des efficacités et sélectivités très similaires à celles des carbamates.

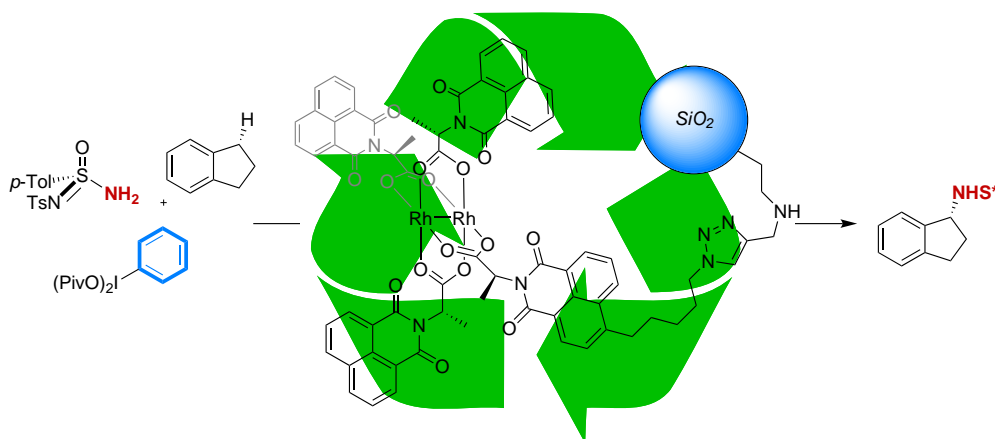
En perspective de ces travaux, il pourrait être intéressant de développer des voies de synthèse des carbamimidates acycliques plus efficaces. Cela permettrait d'étudier de manière plus approfondie l'influence des groupements protecteurs sur la réactivité des nitrènes, ainsi que l'extension de ces travaux à des réactions intermoléculaires.



Catalyse Supportée

Le catalyseur bimétallique de Rh^(III) utilisé pour la réaction d'amination C(sp³)-H diastéréosélective a été immobilisé sur une matrice solide afin de pouvoir recycler celui-ci par filtration. Diverses méthodes d'immobilisations des ligands chiraux ont été évaluées impliquant des réactions de chimie CLICK. La première génération de catalyseur supporté par un ligand monodenté a permis l'obtention des produits d'amination C(sp³)-H avec une bonne efficacité mais un recyclabilité faible dans le temps. Une seconde génération de catalyseur supporté par un ligand bidenté a pu être préparée, malheureusement sans amélioration de la recyclabilité.

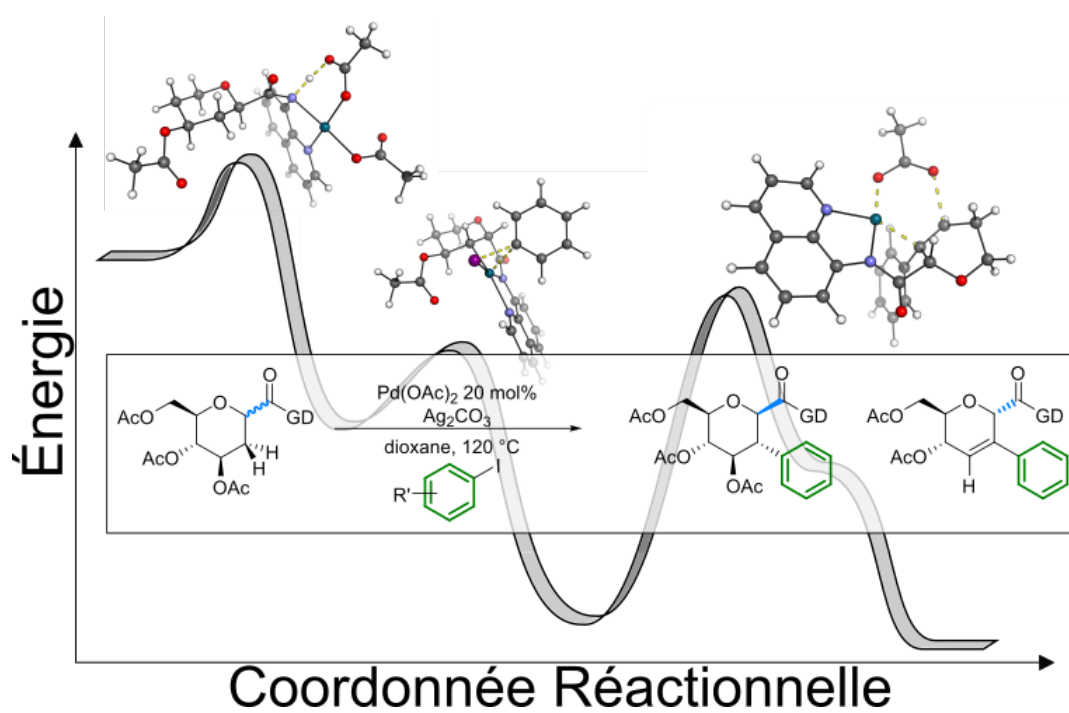
Pour continuer ce projet de recherche, une collaboration devrait être effectuée afin de déterminer de manière rigoureuse la nature des réactifs hétérogènes préparés. Une amélioration de la voie de synthèse pourrait aussi être envisagée en changeant de support et/ou de bras espaceur.



Étude DFT de Réactions d'Arylation Intramoléculaires

Pour finir, l'apprentissage de la DFT comme outil pour la chimie a permis de proposer des explications sur des observations expérimentales surprenantes. La stéréosélectivité particulière des réactions d'arylation intermoléculaire est définie par la stabilité conformationnelle du glycoside étudié et la chimiosélectivité d'arylation/déacétylation a pu être expliquée en proposant une étape clé d'élimination β-d'acétate.

6. CONCLUSION GÉNÉRALE



Chapitre 7

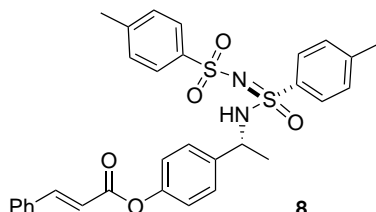
Partie Expérimentale

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

7.1.1 Classical Amination/Heck coupling sequence

Product (8)



In a sealable tube equipped with a stirring bar were added 4-ethylphenol acrylate (35 mg, 0.20 mmol), the (*S*)-sulfonimidamide **1** (78 mg, 1.20 equiv), the Rh₂((*S*)-nta)₄ (7.7 mg, 3 mol%) and activated 4 Å molecular sieves (100 mg). The tube was purged (vacuum/argon 3 times). Anhydrous and degassed 1,1,2,2-Tetrachloroethane (0.75 mL) and methanol (0.25 mL) were added under argon, and the mixture was stirred for 5 min until total dissolution of the solids. The tube was then cooled down to -78 °C, and bis(*tert*-butylcarbonyloxy)iodobenzene (114 mg, 1.40 equiv) was added in one portion. The mixture was stirred at -35 °C for 72 hours, and allowed to warm up to room temperature. The tube was flushed with argon, NEt₃ (140 μL, 5.00 equiv), Pd(OAc)₂ (4.5 mg, 10 mol%) and DMF (1 mL) were added. The reacting mixture was heated at 140 °C for 24 hours and was allowed to cool down to room temperature. The mixture was diluted with AcOEt and filtered over silica gel and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt = 98:2) yielding the title product as a colorless oil (84 mg, 85%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +115.9$ (c = 1.0, CH₂Cl₂).

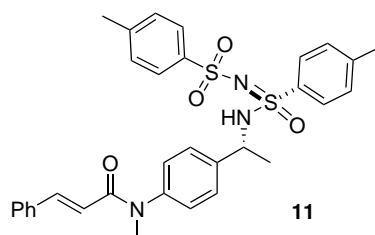
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.69 (t, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.19 – 7.08 (m, 6H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.50 (dd, *J* = 17.3, 1.2 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 17.3, 10.4 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 4.40 (app. p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 165.3, 150.4, 146.8, 144.9, 143.0, 140.4, 139.1, 135.9, 134.2, 130.9, 129.8 (2C), 129.3 (2C), 129.1 (2C), 128.4 (2C), 127.9 (2C), 127.6 (2C), 126.8 (2C), 121.9 (2C), 117.3, 53.5, 23.1, 21.71, 21.68 ppm.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

IR (neat): $\nu = 3236, 2980, 1715, 1633, 1504, 1302, 1150, 1060 \text{ cm}^{-1}$.

Product (11)



In a sealable tube equipped with a stirring bar were added *N,N*-dimethyl-4-ethylphenol acrylamide (38 mg, 0.20 mmol), the (*S*)-sulfonimidamide **1** (78 mg, 1.20 equiv), the $\text{Rh}_2((S)\text{-nta})_4$ (7.7 mg, 3 mol%) and activated 4 Å molecular sieves (100 mg). The tube was purged (vacuum/argon 3 times). Anhydrous and degassed 1,1,2,2-Tetrachloroethane (0.75 mL) and methanol (0.25 mL) were added under argon, and the mixture was stirred for 5 min until total dissolution of the solids. The tube was then cooled down to $-78 \text{ }^\circ\text{C}$, and bis(*tert*-butylcarbonyloxy)iodobenzene (114 mg, 1.40 equiv) was added in one portion. The mixture was stirred at $-35 \text{ }^\circ\text{C}$ for 72 hours, and allowed to warm up to room temperature. The tube was flushed with argon, NEt_3 (140 μL , 5.00 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.5 mg, 10 mol%) and DMF (1 mL) were added. The reacting mixture was heated at $140 \text{ }^\circ\text{C}$ for 24 hours and was allowed to cool down to room temperature. The mixture was diluted with AcOEt and filtered over silica gel and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt} = 90:10$) yielding the title product as a colorless oil (36 mg, 31%).

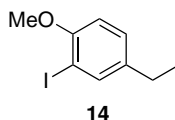
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , $25 \text{ }^\circ\text{C}$): δ 7.83 – 7.80 (m, 2H), 7.80 – 7.76 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 9H), 6.54 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.33 (d, $J = 15.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.53 (app. p, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , $25 \text{ }^\circ\text{C}$): δ 166.3, 144.8, 143.1, 142.4, 141.4, 140.5, 136.1, 135.2, 129.9 (2C), 129.7 (2C), 129.3 (2C), 128.8 (2C), 128.0 (2C), 127.9 (2C), 127.8 (2C), 127.4 (2C), 126.8 (2C), 118.7, 53.4, 37.7, 22.9, 21.7, 21.6 ppm.

IR (neat): $\nu = 3237, 1715, 1633, 1504, 1302, 1150, 1039, 813 \text{ cm}^{-1}$.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

5-Ethyl-2-methoxy-1-iodobenzene (14):



To a mixture of I_2 (9.32 g, 36.7 mmol, 1.00 equiv.) in methanol (20 mL) at room temperature was added $AgNO_3$ (6.24 g, 36.7 mmol, 1.00 equiv.). 4-ethylanisole (5.00 g, 36.7 mmol, 1.00 equiv.) in methanol (20 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 15 h before being filtered over celite (rinsed with CH_2Cl_2). Water (20 mL) was added, followed by saturated aq. $Na_2S_2O_3$ until discoloration, and the solution was extracted with CH_2Cl_2 (3x20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (petroleum ether/EtOAc = 100:0 to 96:4) yielding **5-ethyl-2-methoxy-1-iodobenzene 14** as a white solid (9.42 g, 98%).

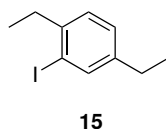
M.p.: 29-31 °C

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 7.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.55 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 156.4, 139.0, 138.8, 129.0, 111.1, 86.1, 56.6, 27.7, 15.9 ppm.

IR (neat): $\nu = 2962, 2928, 2867, 2840, 1597, 1489, 1453, 1437, 1275, 1253, 1240, 1183, 1042, 1016, 881, 814$ cm^{-1} .

2,5-Diethyl-1-iodobenzene (15):



In a flame-dried flask equipped with a stirring bar and a reflux condenser were introduced I_2 (2.84 g, 11.2 mmol, 1.00 equiv) and H_5IO_6 (2.55 g, 11.2 mmol, 1.00 equiv). The flask was flushed with argon, and 1,4-diethylbenzene (3.00 g, 22.4 mmol, 2.00 equiv), H_2O (2.4 mL), 98% H_2SO_4 (0.4 mL) and AcOH

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

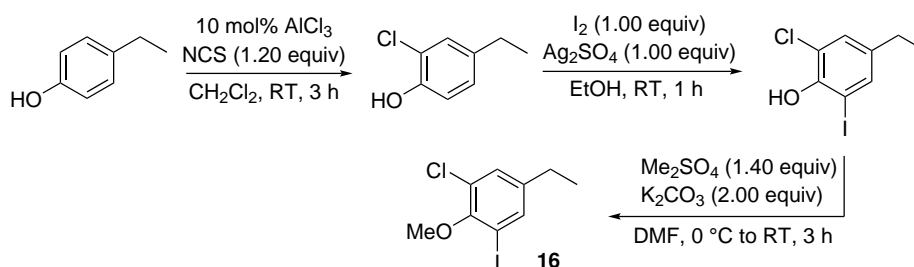
(12 mL) were added. The reaction was then stirred at 95 °C for 25 min before discoloration happened. The mixture was cooled down to room temperature, poured into H₂O (30 mL) and neutralised with NaHCO₃. The solution was extracted with petroleum ether (3x20 mL). The combined organic layers were washed with H₂O (30 mL), saturated aq. Na₂S₂O₃ (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residual oil was purified by distillation (bp = 95 °C at 1.7x10⁻¹ mbar) yielding **2,5-diethyl-1-iodobenzene** as a colorless oil (4.75 g, 82%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.68 (br.s, 1H), 7.13 (br.s, 2H), 2.71 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 143.7, 143.6, 138.6, 128.2, 128.0, 100.4, 33.6, 27.7, 15.4, 14.6 ppm.

IR (neat): ν = 2964, 1599, 1552, 1484, 1452, 1030, 825 cm⁻¹.

Procedure for the synthesis of 3-chloro-5-ethyl-2-methoxy-1-iodobenzene (16):



This step is based on a literature procedure described by R. Bernini et al.¹⁴⁶

In a 250 mL flask equipped with a stirring bar and a septum were added 4-ethylphenol (1.22 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv), *N*-chlorosuccinimide (1.60 g, 12.0 mmol, 1.20 equiv), AlCl₃ (133 mg, 1.00 mmol, 10 mol%) and CH₂Cl₂ (80 mL). The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature under an argon atmosphere, then diluted with ethyl acetate (100 mL). The organic phase was washed with brine (80 mL), dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (petroleum ether/EtOAc = 95:5) yielding **2-chloro-4-ethylphenol** as a colorless oil (904 mg, 58%).

146. R. BERNINI et al. *Organic Letters*, **2008**, *10*, 3457–3460.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.42 (br.s, 1H), 2.57 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 149.4, 137.8, 128.2, 128.0, 119.7, 116.2, 28.0, 15.8 ppm.

IR (neat): ν = 3529, 3444, 2966, 2932, 2870, 1608, 1586, 1499, 1288, 1256, 1210, 1178, 1050, 870, 822, 752 cm^{-1} .

In a 100 mL flask equipped with a stirring bar and a septum were added 2-chloro-4-ethylphenol (861 mg, 5.50 mmol, 1.00 equiv), iodine (1.40 g, 5.50 mmol, 1.00 equiv) and absolute ethanol (50 mL). AgSO_4 (1.71 g, 5.50 mmol, 1.00 equiv) was added, and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature under an argon atmosphere. The crude mixture was filtered over celite (rinsed with EtOAc), diluted with ethyl acetate (50 mL), and the organic phase was washed with a saturated aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (40 mL), brine (40 mL), dried over MgSO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (petroleum ether/EtOAc = 95:5) yielding **2-chloro-4-ethyl-6-iodophenol** as a colorless oil (1.35 g, 87%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.77 (br.s, 1H), 2.53 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 148.9, 139.3, 137.2, 129.2, 118.9, 83.5, 27.6, 15.7 ppm.

IR (neat): ν = 3488, 2959, 2932, 2874, 1749, 1682, 1559, 1469, 1404, 1316, 1254, 1159, 866, 767, 739, 706 cm^{-1} .

*This step is based on a patent procedure described by S. Kobashi et al.*¹⁴⁷

In an argon-flushed 25 mL two-necked flask equipped with a stirring bar and a septum were added 2-chloro-4-ethyl-6-iodophenol (1.27 g, 4.50 mmol, 1.00 equiv) and DMF (7 mL). The solution was cooled to 0 °C, and K_2CO_3 (1.24 g, 9.00 mmol, 2.00 equiv) was added, followed by dropwise addition of Me_2SO_4 (598 μL , 6.30 mmol, 1.40 equiv). The reaction mixture was stirred for 3 h at

147. S. KOBASHI *et al.*, *brev.*, A1 2484669, 2012.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

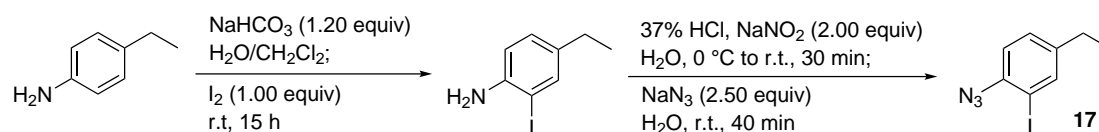
room temperature under an argon atmosphere, then hydrolysed with water (50 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x40 mL), and the combined organic layers were washed with a 1M aqueous HCl solution (30 mL), brine (30 mL), dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (petroleum ether/EtOAc = 100:0 to 97:3) yielding **3-chloro-5-ethyl-2-methoxy-1-iodobenzene** as a colorless oil (1.05 g, 79%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.55 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 153.6, 143.2, 137.3, 130.4, 127.4, 92.5, 60.8, 27.8, 15.5 ppm.

IR (neat): ν = 2966, 2925, 2870, 2826, 1750, 1544, 1469, 1419, 1396, 1254, 996, 865, 759, 745 cm⁻¹.

Procedure for the preparation of 2-azido-5-ethyl-1-iodobenzene (17):



To a solution of 4-ethylaniline (5.00 g, 41.3 mmol, 1.00 equiv) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added a solution of NaHCO₃ (4.16 g, 49.5 mmol, 1.20 equiv) in H₂O (40 mL). Iodine (10.5 g, 41.3 mmol, 1.00 equiv) was added and the mixture was stirred at room temperature 15 h before the addition of water (20 mL), followed by saturated aq. Na₂S₂O₃ until discoloration. The solution was extracted with CH₂Cl₂ (3x20 mL), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 85:15) yielding **4-ethyl-2-iodoaniline** as a clear brown oil (9.23 g, 90%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.85 (br.s, 2H), 2.50 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 144.6, 138.1, 136.4, 129.1, 115.0, 84.7, 27.6, 16.0 ppm.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

IR (neat): $\nu = 3444, 3356, 2961, 2928, 2869, 1613, 1495, 1301, 1155, 1029, 816 \text{ cm}^{-1}$.

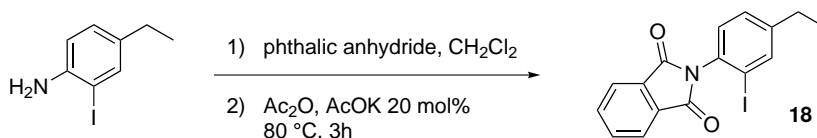
To a mixture of 4-ethyl-2-iodoaniline (2.50 g, 10.1 mmol, 1.00 equiv) and H₂O (60 mL) at 0 °C was added 37% aq. HCl (20 mL). The mixture was stirred for 5 min then NaNO₂ (1.40 g, 20.2 mmol, 2.00 equiv) in H₂O (20 mL) was added dropwise over 5 min, while maintaining the temperature below 5 °C. After the addition, the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. A solution of NaN₃ (1.64 g, 25.3 mmol, 2.50 equiv) in H₂O (20 mL) was added dropwise over 2 min and the reaction mixture was stirred at room temperature for 40 min. The solution was extracted with EtOAc (3x30 mL), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (petroleum ether/EtOAc = 100:0 to 99:1) yielding **2-azido-5-ethyl-1-iodobenzene** as a yellow liquid (1.78 g, 65%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.59 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 143.0, 139.4, 139.2, 129.3, 118.4, 87.9, 27.9, 15.6 ppm.

IR (neat): $\nu = 2965, 2930, 2146, 2103, 2058, 1482, 1302, 1030, 813 \text{ cm}^{-1}$.

Procedure for the preparation of 2-(4-ethyl-2-iodophenyl)isoindoline-1,3-dione (**18**):



In a flask flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed 4-ethyl-2-iodoaniline (2.50 g, 10.1 mmol), phthalic anhydride (1.57 g, 1.05 equiv) and CH₂Cl₂ (50 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h before the solvent was removed under reduced pressure. The residue was then diluted in acetic anhydride (20 mL) before potassium acetate was added in on portion (198 mg, 0.20 equiv). The reaction mixture was heated at 80 °C for 3 h before the solvent was removed under reduced pressure. The

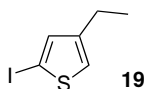
7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

solid residue was purified by recrystallization (boiling MeOH) yielding the title compound as a white solid (3.02 g, 48%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 8.02 – 7.95 (m, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 2H), 7.32 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.68 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 166.9 (2C), 147.8 (2C), 139.4, 134.6 (2C), 132.6, 132.1, 129.9, 129.2, 124.1 (2C), 98.9, 28.3, 15.3 ppm.

Procedure for the preparation of 2-(4-ethyl-2-iodophenyl)isoindoline-1,3-dione (19):



This step is based on a patent procedure described by M. J. O'Connor et al.¹⁴⁸

In a flask flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed 2-ethylthio-phenol (5.00 g, 44.6 mmol), I_2 (3.00 g, 0.60 equiv) and NaIO_4 (2.55 g, 0.25 equiv) in a $\text{AcOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (100 mL:50 mL:50 mL) mixture. The reaction mixture was stirred at reflux for 6 h before it was allowed to cool down to room temperature and diluted with petroleum ether. The organic layer was washed with aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether) yielding the title compound as an orange oil (5.58 g, 52%).

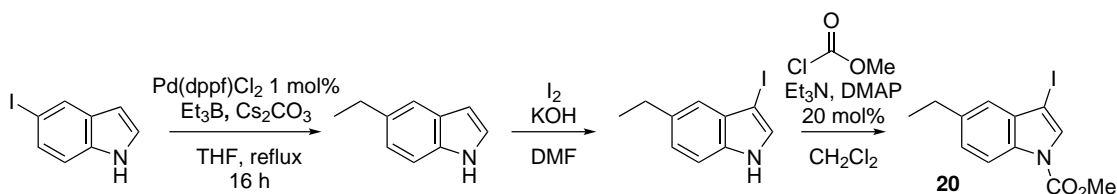
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.05 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.89 – 2.79 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 153.8, 136.7, 125.3, 69.4, 23.7, 15.9 ppm.

148. M. J. O'CONNOR, M. M. HALEY *Organic Letters*, **2008**, *10*, 3973–3976.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

Procedure for the preparation of methyl 5-ethyl-3-iodo-1*H*-indole-1-carboxylate (20):



This step is based on a literature procedure described by S. Wang *et al.*¹⁴⁹

In a flask flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed 5-iodo-1*H*-indole (3.50 g, 14.4 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (105 mg, 1.00 mol%) and Cs₂CO₃ (9.39 g, 2.00 equiv) in THF (45 mL). Triethylborane (4.15 mL, 2.00 equiv) was then added at 0 °C dropwise. The reaction mixture was stirred at reflux for 16 h before NaOH 15 % was added slowly, followed by the addition of H₂O₂ 30 %. The mixture was stirred at room temperature for 20 min before HCl 1M was added until acidic pH. The mixture was extracted with AcOEt, the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 9:1) yielding the title compound as yellow liquid (1.40 g, 63%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 8.02 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.74 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm.

This step is based on a literature procedure described by P. Iyer *et al.*¹⁵⁰

In a flask flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed 5-ethyl-3-iodo-1*H*-indole-1-carboxylate (1.30 g, 8.95 mmol), I₂ (4.54 g, 2.00 equiv) and KOH (1.51 g, 3.00 equiv) in DMF (25 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h before it was poured in H₂O, and Na₂S₂O₃ was added until complete discoloration. 1M HCl was added until acidic pH and the mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 9:1) yielding 5-ethyl-3-iodo-1*H*-indole as a colorless oil (679 mg, 28%).

149. B. WANG *et al.* *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2009**, 351, 415–422.

150. P. IYER *et al.*, *brev.*, WO 2009153178, **2009**.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 8.24 (s, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 3H), 7.10 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 2.78 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ppm. 8.24 (s, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 3H), 7.10 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 2.78 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ppm.

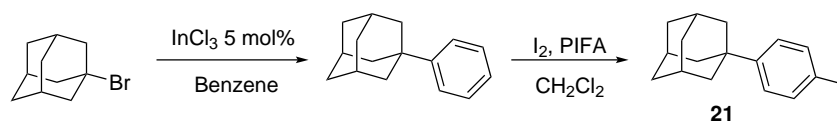
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 137.2, 134.2, 130.0, 128.6, 124.0, 119.5, 111.2, 102.4, 29.1, 16.5 ppm.

In a flask flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed 5-ethyl-3-iodo-1*H*-indole (200 mg, 0.74 mmol), NEt_3 (154 μL , 1.50 equiv), DMAP (18 mg, 0.20 equiv) in CH_2Cl_2 (4 mL). Methyl chloroformate (74.0 μL , 1.30 equiv) was then added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h before it was poured in H_2O , and was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 98:2) yielding the title compound as a colorless oil (175 mg, 72%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 8.06 – 8.00 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.21 – 7.20 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.78 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 140.2, 129.8, 126.2, 121.8, 120.4, 115, 66.7, 54.1, 29, 16.3 ppm. Some of the quaternary carbon could not be seen by ^{13}C NMR.

Procedure for the preparation of 4-iodo-1-adamantylbenzene (21):



This step is based on a literature procedure described by P. Mosset et al.¹⁵¹

In a flask flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed adamantylbromide (3.00, 14.0 mmol), indium trichloride (155 mg, 5.00 mol%) and benzene (40 mL). The flasked was covered with aluminum foil and the reaction mixture was stirred at room temperature for 40 h. The mixture was diluted with petroleum ether and washed with H_2O before the organic layer

151. P. MOSSET, R. GRÉE *Synlett*, **2013**, 24, 1142–1146.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether) yielding adamantylbenzene as a white solid (2.42 g, 81%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.40 – 7.29 (m, 4H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.96 – 1.90 (m, 6H), 1.84 – 1.72 (m, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 151.5, 128.2 (2C), 125.6, 125.0 (2C), 43.3 (3C), 37.0 (3C), 36.3, 29.1 (3C) ppm.

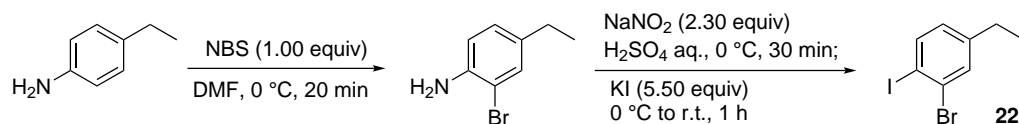
*This step is based on a literature procedure described by T. Kenta*¹⁵²

In a flask flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed adamantylbenzene (1.20 g, 5.65 mmol), I_2 (718 mg, 0.50 equiv), (diacetoxy)iodobenzene (1.458 g, 0.60 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h before $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was added until complete discoloration. The organic layer was then dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether) yielding the title compound as a white solid (684 mg, 36%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.89 – 1.84 (m, 6H), 1.82 – 1.69 (m, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 151.2, 137.2 (2C), 127.3 (2C), 90.9, 43.1 (3C), 36.8 (3C), 36.3, 29.0 (3C) ppm.

Procedure for the synthesis of 2-bromo-4-ethyl-1-iodobenzene (22):



*This step is based on a literature procedure described by J. Gao et al.*¹⁵³

In an argon-flushed 100 mL flask equipped with a stirring bar and a septum were added 4-ethylaniline (1.21 g, 10.0 mmol) and DMF (45 mL). *N*-bromosuccinimide

152. T. KENTA, *brev.*, JP 2013010710, 2013.

153. J. GAO *et al.*, *brev.*, CN 103553866, 2014.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

(1.78 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv) was added at 0 °C and the reaction mixture was stirred at this temperature for 20 min. The reaction was then quenched with water (200 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x100 mL). The combined organic layers were washed with brine (80 mL), dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (petroleum ether/EtOAc = 90:10 to 70:30) yielding **2-bromo-4-ethylaniline** as a brown liquid (1.68 g, 84%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.93 (br.s, 2H), 2.54 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 141.9, 135.9, 131.8, 128.0, 116.0, 109.5, 27.8, 15.9 ppm.

IR (neat): ν = 3464, 3367, 2962, 2928, 2870, 1619, 1499, 1302, 1036, 815 cm⁻¹.

*This step is based on a literature procedure described by S. Furukawa et al.*¹⁵⁴

In a 100 mL three-necked flask equipped with a stirring bar, an addition funnel, a thermometer and a septum were added 2-bromo-4-ethylaniline (1.60 g, 8.00 mmol, 1.00 equiv) and 9% aq. H₂SO₄ (18 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C, and a solution of NaNO₂ (1.27 g, 18.4 mmol, 2.30 equiv) in water (10 mL) was added dropwise while maintaining the temperature below 5 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, then a solution of KI (7.30 g, 44.0 mmol, 5.50 equiv) in water (20 mL) was added dropwise. The solution was stirred at room temperature for 1 h, then the reaction was quenched with a saturated aq. Na₂S₂O₃ solution (30 mL). The aqueous layer was extracted with a pentane/Et₂O mixture (1:1, 3x30 mL). The combined organic layers were washed with water (30 mL), brine (30 mL), dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (petroleum ether/Et₂O = 99:1) yielding **2-bromo-4-ethyl-1-iodobenzene** as a colorless liquid (1.37 g, 55%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 2.58 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm.

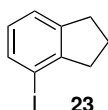
154. S. FURUKAWA *et al.* *Journal of the American Chemical Society*, **2009**, *131*, 14192–14193.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 146.4, 140.2, 132.5, 129.7, 128.6, 97.3, 28.3, 15.4 ppm.

IR (neat): ν = 2962, 2928, 2867, 1581, 1547, 1457, 1380, 1099, 1002, 876, 817 cm^{-1} .

4-Iodoindane (23):



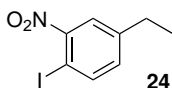
A solution of 4-aminoindane (1.00 g, 7.51 mmol, 1.00 equiv) in H_2O (2 mL) was cooled to -5 °C, and 5 mL of HBF_4 (48% in H_2O) were added. A solution of NaNO_2 (622 mg, 9.01 mmol, 1.20 equiv) in H_2O (2 mL) was added dropwise, while maintaining the temperature between -5 and 0 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h then KI (2.49 g, 15.0 mmol, 2.00 equiv) in H_2O (6 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then at 60 °C for 1 h, before being cooled down to room temperature. Water (20 mL) was added and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (petroleum ether) yielding **4-iodoindane** as a pale yellow liquid (1.14 g, 62%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.06 (app. quint, J = 7.6 Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 148.9, 145.1, 135.6, 128.2, 124.3, 94.2, 38.6, 34.8, 23.8 ppm.

IR (neat): ν = 3055, 2941, 2840, 1559, 1446, 1429, 1096, 1063 cm^{-1} .

4-Iodo-3-nitroethylbenzene (24):



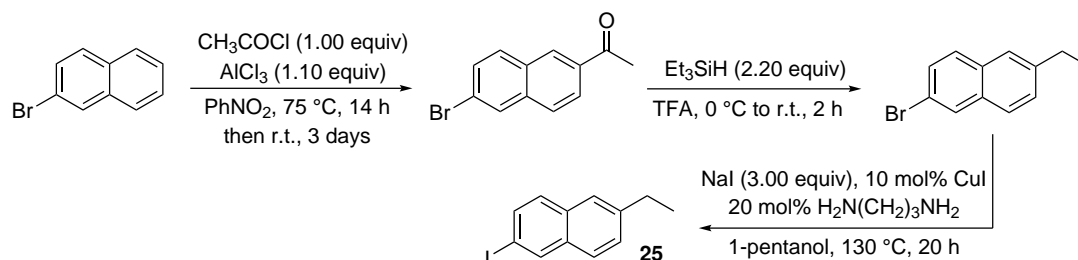
7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

In a flask flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed 4-ethyl-2-nitroaniline (833 mg, 5.00 mmol) and 1.8M H₂SO₄ (13.3 mL). The solution was cooled to 0 °C before a solution of NaNO₂ (790 mg, 2.30 equiv) in H₂O (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min before a solution of KI (4.56 g, 5.50 equiv) in H₂O (10 mL) was added dropwise. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 30 min before CH₂Cl₂ was added. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 90:10) yielding the title product as a yellow oil (808 mg, 58%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 2.69 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 146.3, 141.7, 133.4 (2C), 125.0, 82.4, 28.2, 15.0 ppm.

Procedure for the synthesis of 6-ethyl-2-iodonaphthalene (25):



*This step is based on a literature procedure described by V. J. Chebny et al.*¹⁵⁵

In an argon-flushed 50 mL two-necked flask equipped with a stirring bar, an addition funnel and a septum were added AlCl₃ (2.93 g, 22.0 mmol, 1.10 equiv), acetyl chloride (1.41 mL, 20.0 mmol, 1.00 equiv) and nitrobenzene (6 mL). A solution of 2-bromonaphthalene (4.14 g, 20.0 mmol, 1.00 equiv) in nitrobenzene (10 mL) was then added dropwise over 15 min. At the end of the addition, the addition funnel was replaced by a reflux condenser, and the reaction was stirred at 75 °C for 14 h, then at room temperature for 3 days. The resulting mixture was poured into a mixture of ice and 37% aq. HCl (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂

155. V. J. CHEBNEY *et al.* *The Journal of Physical Chemistry A*, **2006**, *110*, 13003–13006.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

(3x20 mL). The combined organic layers were washed with a 1M aqueous HCl solution (20 mL), water (20 mL), 5% aq. NaHCO₃ (20 mL), water (20 mL), then dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 93:7) yielding **6-acetyl-2-bromonaphthalene** as a white solid (1.39 g, 28%).

M.p.: 96-97 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 8.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 197.9, 136.6, 135.0, 131.2, 131.1, 130.5, 130.1 (1C+1C), 127.7, 125.3, 123.0, 26.9 ppm.

IR (neat): ν = 3321, 3003, 1663, 1622, 1355, 1265, 1223, 1173, 1133, 878, 819, 796 cm⁻¹.

In an argon-flushed 25 mL two-necked flask equipped with a stirring bar and a septum were added 6-acetyl-2-bromonaphthalene (996.5 mg, 4.00 mmol, 1.00 equiv) and trifluoroacetic acid (5 mL). Triethylsilane (1.41 mL, 8.80 mmol, 2.20 equiv) was added dropwise at 0 °C, and the solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water (30 mL), and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x40 mL). The combined organic layers were washed with water (2x30 mL) and brine (30 mL), then dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography (petroleum ether/Et₂O = 100:0 to 98:2) yielding **2-bromo-6-ethylnaphthalene** as a white solid (875 mg, 93%).

M.p.: 83.5-84.5 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.96 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (br.s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 2.80 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 142.5, 133.2, 132.3, 129.8, 129.4, 129.3, 128.3, 127.1, 125.7, 119.0, 29.2, 15.6 ppm.

IR (neat): ν = 3051, 2966, 2982, 2870, 1922, 1770, 1590, 1580, 1494, 1455, 1127, 1062, 886, 876, 822 cm⁻¹.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

This step is based on a literature procedure described by A. Klapars et al.⁷⁹

An argon-flushed Schlenk tube was charged with 2-bromo-6-ethylnaphthalene (353 mg, 1.50 mmol, 1.00 equiv), CuI (28.5 mg, 0.15 mmol, 10 mol%) and NaI (675 mg, 4.50 mmol, 3.00 equiv). The Schlenk tube was flushed with argon, then 1,3-diaminopropane (25 μ L, 0.30 mmol, 20 mol%) and distilled *n*-pentanol (1.5 mL) were added. The Schlenk tube was sealed with a teflon-coated screw cap and the reaction mixture was heated up to 130 °C for 20 h. The resulting mixture was allowed to cool down to room temperature, diluted with 30% aq. ammonia (3 mL), poured into water (20 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3x20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (petroleum ether/Et₂O = 99:1) yielding **6-ethyl-2-iodonaphthalene** as a white solid (380 mg, 90%).

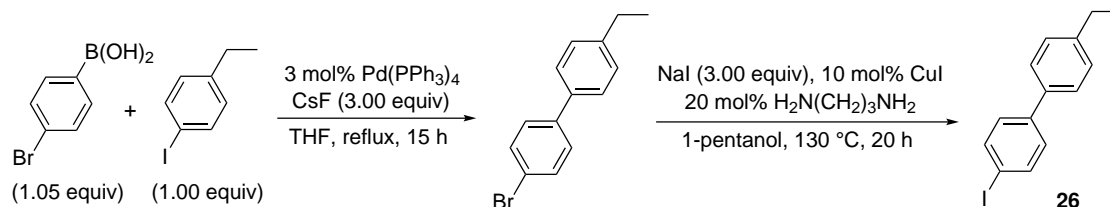
M.p.: 103-104 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 8.19 (br.s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (br.s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 2.80 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 142.8, 136.5, 134.5, 133.8, 132.6, 129.3, 128.1, 126.9, 125.7, 90.5, 29.2, 15.6 ppm.

IR (neat): ν = 3051, 2969, 2932, 2870, 1922, 1772, 1581, 1573, 1455, 1132, 1055, 885, 871, 819, 805 cm⁻¹.

Procedure for the synthesis of 4-(4'-ethylphenyl)-1-iodobenzene (26):



This step is based on a literature procedure described by M. Schiek et al.¹⁵⁶

156. M. SCHIEK et al. *Synthesis*, **2007**, 2007, 613–621.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

In an argon-flushed 250 mL three-necked flask equipped with a stirring bar, a reflux condenser and a rubber septum were introduced Pd(PPh₃)₄ (173 mg, 0.15 mmol, 3.00 mol%), CsF (3.01 g, 15.0 mmol, 3.00 equiv) and 4-bromophenylboronic acid (1.05 g, 5.25 mmol, 1.05 equiv). The flask was flushed with argon, then 4-ethyl-1-iodobenzene (725 μ L, 5.00 mmol, 1.00 equiv) and distilled THF (100 mL) were added. The solution was heated up to reflux for 15 h then was allowed to cool down to room temperature, diluted with CH₂Cl₂ (100 mL) and washed with water (2x60 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (petroleum ether/Et₂O = 99:1) yielding **1-bromo-4-(4'-ethylphenyl)-benzene** as a white solid (902 mg, 69%).

M.p.: 124-125 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.71 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 144.1, 140.3, 137.5, 132.0 (2C), 128.8 (2C), 128.6 (2C), 127.1 (2C), 121.4, 28.7, 15.8 ppm.

IR (neat): ν = 3024, 2966, 2932, 1901, 1605, 1586, 1477, 1391, 1076, 997, 812 cm⁻¹.

This step is based on a literature procedure described by A. Klapars et al.⁷⁹

An argon-flushed Schlenk tube was charged with 1-bromo-4-(4'-ethylphenyl)-benzene (392 mg, 1.50 mmol, 1.00 equiv), CuI (28.5 mg, 0.15 mmol, 10 mol%) and NaI (675 mg, 4.50 mmol, 3.00 equiv). The Schlenk tube was flushed with argon, then 1,3-diaminopropane (25 μ L, 0.30 mmol, 20 mol%) and distilled *n*-pentanol (1.5 mL) were added. The Schlenk tube was sealed with a teflon-coated screw cap and the reaction mixture was heated up to 130 °C for 20 h. The resulting mixture was allowed to cool down to room temperature, diluted with 30% aq. ammonia (3 mL), poured into water (20 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3x20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (petroleum ether/Et₂O = 99:1) yielding **4-(4'-ethylphenyl)-1-iodobenzene** as a white solid (421 mg, 91%).

M.p.: 151-152 °C

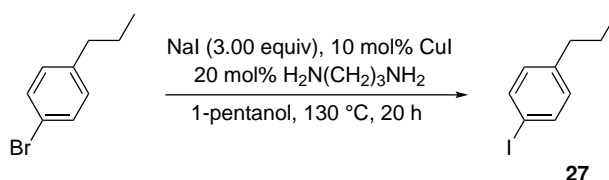
7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.70 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 144.2, 140.9, 138.0 (2C), 137.6, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 127.0 (2C), 92.8, 28.7, 15.8 ppm.

IR (neat): ν = 3027, 2962, 2928, 2870, 1905, 1583, 1476, 1384, 1065, 994, 808, 759 cm^{-1} .

4-Iodo-propylbenzene (27):



This step is based on a literature procedure described by A. Klapars et al.⁷⁹

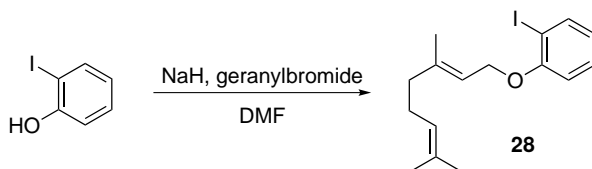
An argon-flushed Schlenk tube was charged with 4-bromo-propylbenzene (620 μL , 4.00 mmol, 1.00 equiv), CuI (76 mg, 0.40 mmol, 10 mol%) and NaI (1.80 g, 12.0 mmol, 3.00 equiv). The Schlenk tube was flushed with argon, then 1,3-diaminopropane (67 μL , 0.80 mmol, 20 mol%) and distilled *n*-pentanol (4 mL) were added. The Schlenk tube was sealed with a teflon-coated screw cap and the reaction mixture was heated up to 130 °C for 20 h. The resulting mixture was allowed to cool down to room temperature and was diluted with 30% aq. ammonia (3 mL), poured into water (20 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3x20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (petroleum ether) yielding **4-iodo-propylbenzene** as a colorless oil (862 mg, 88%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.59 – 2.48 (m, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 140.8, 137.8 (2C), 130.0 (2C), 90.7, 38.0, 24.0, 13.5 ppm.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

(E)-1-((3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)-2-iodobenzene (28):

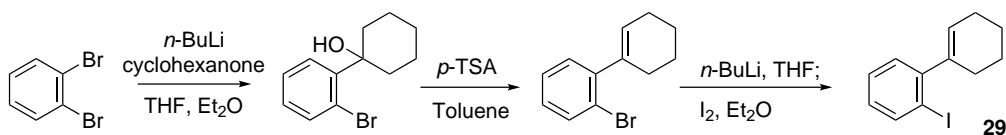


In a flask flushed with argon and equipped with a stirring bar was placed NaH (473 mg, 1.30 equiv, 60% in mineral oil) in anhydrous DMF (15 mL). A solution of 2-iodophenol (2.00, 9.09 mmol) in DMF (5 mL) was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred at this temperature for 15 min before geranyl bromide (473 mg, 1.30 equiv) was added dropwise. After 16 h, the reaction was quenched with cold H₂O and extracted with AcOEt. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether) yielding the title product as a colorless oil (3.21 g, 99%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.77 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 6.70 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 5.50 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.17 – 2.06 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.61 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 157.6, 141.2, 139.6, 132, 129.5, 123.9, 122.6, 119.6, 112.9, 87.1, 66.5, 39.6, 26.4, 25.9, 17.9, 16.9 ppm.

2'-Iodo-2,3,4,5-tetrahydro-1,1'-biphenyl (29):



The three following steps are based on a literature procedure described by H. Kinoshita et al.¹⁵⁷

To a solution of 1,2-dibromobenzene (6.00 g, 1.05 equiv) in a THF/Et₂O (75 mL:75 mL) mixture was added *n*-BuLi (15.1 mL, C = 1.6 M in hexanes, 1.00

157. H. KINOSHITA et al. *The Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 79, 8171–8181.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

equiv) at $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 45 min. The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h before cyclohexanone (2.51 mL, 24.2 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to warm up to room temperature and was stirred for an additional 16 h. $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat.}}$ was added followed by the extraction of the mixture with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 9:1) yielding **1-(2-bromophenyl)cyclohexan-1-ol** as a yellow oil (2.26 g, 35%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.41 (s, $J = 33.9$ Hz, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 2H), 2.03 – 1.96 (m, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.70 (m, 1H), 1.69 – 1.62 (m, 2H), 1.37 – 1.25 (m, 1H) ppm.

To a solution of **1-(2-bromophenyl)cyclohexan-1-ol** (2.25 g, 8.82 mmol) in toluene (30 mL) was added $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (168 mg, 0.10 equiv). The flask was equipped with a Dean-Stark apparatus and the reaction mixture was heated at reflux for 1.5 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether) yielding **2'-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1,1'-biphenyl** as a colorless oil (1.79 g, 86%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (td, $J = 7.5$, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 7.5$, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (td, $J = 7.8$, 1.7 Hz, 1H), 5.63 – 5.60 (m, 1H), 2.30 – 2.24 (m, 2H), 2.20 – 2.14 (m, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.65 (m, 2H) ppm.

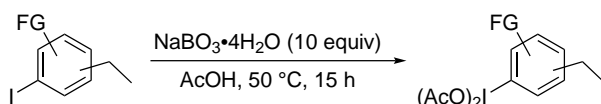
To a solution of **2'-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1,1'-biphenyl** (1.78 g, 7.51 mmol) in THF (20 mL) was added $n\text{-BuLi}$ (6.1 mL, $C = 1.6$ M in hexanes, 1.30 equiv) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h before a solution of I_2 (2.67 g, 1.40 equiv) in Et_2O (15 mL) was added dropwise. The mixture was allowed to warm up to room temperature and was stirred for an additional 30 min before H_2O was added followed by $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3_{\text{sat.}}$. The mixture was extracted with petroleum ether and the organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether) yielding the title compound as a colorless oil (1.42 g, 67%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.20 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 1.85 – 1.78 (m, 2H), 1.74 – 1.69 (m, 2H) ppm.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

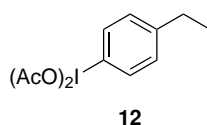
7.1.2 Hypervalents Iodine Reagents

General preparation of aromatic hypervalent iodines (12-32) and analytical data:



In an argon-flushed 100 mL flask equipped with a stirring bar and a reflux condenser were introduced the aromatic iodide (2 mmol, 1.00 equiv) and glacial acetic acid (30 mL). The solution was stirred to 50 °C, and sodium perborate tetrahydrate (3.08 g, 20.0 mmol, 10 equiv) was slowly added over a 30 min period. The reaction mixture was stirred at 50 °C overnight, then most of the acetic acid was evaporated under reduced pressure (evaporation was stopped before dryness). Water (30 mL) was added to the heterogeneous residue, and the aqueous layer was quickly extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The solid residue was dissolved in CH₂Cl₂, filtered over celite to remove traces of borate salts and the filtrate was evaporated under reduced pressure. For several substrates, the crude solid was purified by solubilisation in hot CH₂Cl₂ (1.5-2 mL), then precipitation by slow addition of pentane (6-10 mL), leading to the formation of a crystalline solid. The flask was cooled in an ice-bath for 15 min, then the solid was filtered and washed with pentane (2x2 mL). Some substrates could not be recrystallised, and were simply washed with cyclohexane (2x2 mL) to remove traces of the starting aryl iodide. Final drying under vacuum afforded the desired hypervalent iodine as a white or yellow solid. The hypervalent iodine reagents should be used in the next 24 h after their preparation, since some degradation is observed after few days.

4-Ethyl-1-(diacetoxyiodo)benzene (12):



The hypervalent iodine reagent was prepared following the general procedure from **4-ethyl-1-iodobenzene** (290 μ L, 2.00 mmol), and the purification was performed by recrystallisation (CH₂Cl₂/pentane) yielding the title compound as a white solid (605 mg, 86%).

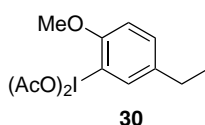
7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.73 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 176.6 (2C), 148.9, 135.2 (2C), 130.8 (2C), 118.6, 29.0, 20.6 (2C), 15.3 ppm.

IR (neat): ν = 3082, 3027, 2959, 2931, 2867, 1641, 1624, 1365, 1287, 1254, 1191, 1004, 921, 822 cm^{-1} .

5-Ethyl-2-methoxy-1-(diacetoxyiodo)benzene (30):



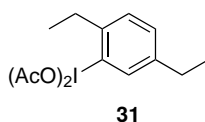
The hypervalent iodine reagent was prepared following the general procedure from **5-ethyl-2-methoxy-1-iodobenzene (14)** (524 mg, 2.00 mmol), and the purification was performed by recrystallisation (CH_2Cl_2 /pentane) yielding the title compound as a white solid (476 mg, 63%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.66 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 176.8 (2C), 154.6, 139.1, 136.9, 134.1, 113.3, 112.1, 57.2, 27.8, 20.6 (2C), 15.5 ppm.

IR (neat): ν = 3020, 2973, 2935, 2843, 1637, 1605, 1496, 1367, 1259, 1043, 1008, 822 cm^{-1} .

2,5-Diethyl-1-(diacetoxyiodo)benzene (31):



The hypervalent iodine reagent was prepared following the general procedure from **2,5-diethyl-1-iodobenzene (15)** (520 mg, 2.00 mmol), and the purification was performed by washing with cyclohexane (2x2 mL) yielding

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

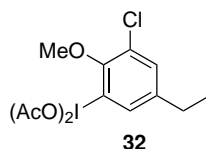
the title compound as a white solid (563 mg, 74%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 8.01 (br.s, 1H), 7.41 (br.s, 2H), 2.96 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.69 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 176.6 (2C), 145.1, 143.0, 137.0, 132.8, 129.4, 127.0, 32.2, 28.2, 20.6 (2C), 15.4, 15.2 ppm.

IR (neat): $\nu = 2969, 2935, 2874, 1649, 1360, 1259, 1002, 922, 844$ cm^{-1} .

3-Chloro-5-ethyl-2-methoxy-1-(diacetoxyiodo)benzene (32):



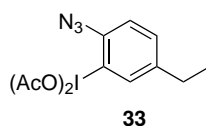
The hypervalent iodine reagent was prepared following the general procedure from **3-chloro-5-ethyl-2-methoxy-1-iodobenzene (16)** (445 mg, 1.50 mmol), and the purification was performed by recrystallisation (CH_2Cl_2 /pentane) yielding the title compound as a white solid (434 mg, 70%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.68 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.98 (s, 6H), 1.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 176.9 (2C), 152.3, 143.9, 135.1, 134.9, 127.3, 120.7, 62.5, 28.0, 20.5 (2C), 15.1 ppm.

IR (neat): $\nu = 3061, 2980, 2942, 2867, 1646, 1472, 1419, 1365, 1295, 1256, 973, 876$ cm^{-1} .

2-Azido-5-ethyl-1-(diacetoxyiodo)benzene (33):



The hypervalent iodine reagent was prepared following the general procedure from **2-azido-5-ethyl-1-iodobenzene (17)** (546 mg, 2.00 mmol), and

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

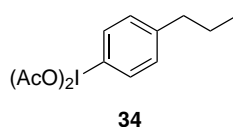
the purification was performed by recrystallisation (CH₂Cl₂/pentane) yielding the title compound as a white solid (597 mg, 76%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.71 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.98 (s, 6H), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 176.9 (2C), 143.7, 138.2, 137.2, 133.8, 118.9, 114.5, 28.2, 20.5 (2C), 15.2 ppm.

IR (neat): ν = 2974, 2937, 2113, 1646, 1488, 1361, 1263, 1166, 1009, 924, 821 cm⁻¹.

4-Propyl-1-(diacetoxyiodo)benzene (34):

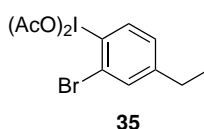


The hypervalent iodine reagent was prepared following the general procedure from **4-propyl-1-iodobenzene (27)** (369 mg, 1.50 mmol), and the purification was performed by recrystallisation (cyclohexane/pentane) yielding the title compound as a white solid (470 mg, 86%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.69 – 2.61 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.67 (dq, *J* = 14.8, 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 176.5 (2C), 147.4, 135.1 (2C), 131.3 (2C), 118.5, 38.0, 24.3, 20.5 (2C), 13.9 ppm.

2-Bromo-4-ethyl-1-(diacetoxyiodo)benzene (35):



The hypervalent iodine reagent was prepared following the general procedure from **2-bromo-4-ethyl-1-iodobenzene (22)** (466 mg, 1.50 mmol), and

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

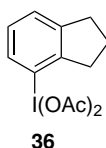
the purification was performed by washing the solid with cyclohexane (2x2 mL) yielding the title compound as a white solid (550 mg, 86%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 8.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 2.71 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 177.0 (2C), 151.3, 138.8, 132.9, 129.4, 127.7, 125.1, 28.8, 20.5 (2C), 15.0 ppm.

IR (neat): $\nu = 3058, 2969, 2935, 1642, 1622, 1576, 1430, 1365, 1287, 1259, 1004, 924, 822$ cm^{-1} .

4-(Diacetoxyiodo)indane (36):



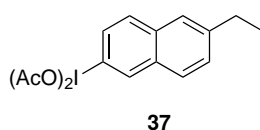
The hypervalent iodine reagent was prepared following the general procedure from **4-iodoindane (23)** (488 mg, 2.00 mmol), and the purification was performed by recrystallisation (CH_2Cl_2 /pentane) yielding the title compound as a white solid (567 mg, 78%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.19 (tt, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 2H), 1.98 (s, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 176.6 (2C), 147.8, 146.8, 133.5, 129.0, 128.7, 120.2, 36.6, 34.8, 24.1, 20.5 (2C) ppm.

IR (neat): $\nu = 3075, 2966, 2935, 2846, 1646, 1627, 1363, 1297, 1265, 926, 776$ cm^{-1} .

6-Ethyl-2-(diacetoxyiodo)benzene (37):



7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

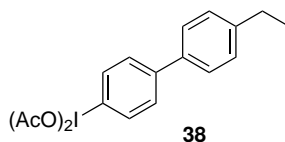
The hypervalent iodine reagent was prepared following the general procedure from **6-ethyl-2-iodonaphthalene (25)** (338.5 mg, 1.20 mmol), and the purification was performed by washing with cyclohexane (2x2 mL) yielding the title compound as a yellow-orange solid (360 mg, 75%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (br.s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 2.86 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 176.6 (2C), 145.5, 136.0, 134.6, 132.7, 130.5, 130.4, 129.1, 128.6, 125.9, 118.0, 29.3, 20.6 (2C), 15.5 ppm.

IR (neat): ν = 3044, 2973, 2939, 2887, 1758, 1637, 1580, 1362, 1259, 1009, 878, 820, 793 cm^{-1} .

4-(4-Ethylphenyl)-1-(diacetoxyiodo)benzene (38):



The hypervalent iodine reagent was prepared following the general procedure from **4-(4-ethylphenyl)-1-iodobenzene (26)** (308 mg, 1.00 mmol), and the purification was performed by washing with cyclohexane (2x2 mL) yielding the title compound as a white solid (342 mg, 82%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.72 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (s, 6H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm.

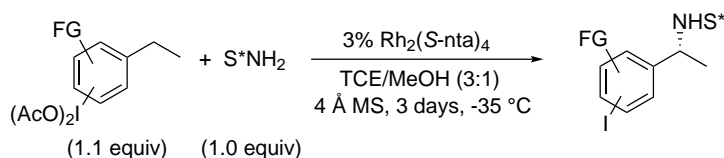
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 176.7 (2C), 145.2, 145.2, 136.7, 135.6 (2C), 129.6 (2C), 128.8 (2C), 127.5 (2C), 119.9, 28.7, 20.6 (2C), 15.7 ppm.

IR (neat): ν = 3055, 2973, 2932, 1673, 1631, 1358, 1288, 1237, 999, 910, 812 cm^{-1} .

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

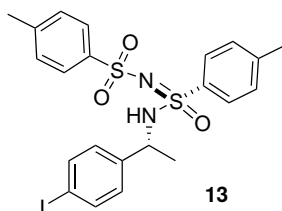
7.1.3 Auto-Amination Products

General experimental procedure for the C(sp³)-H auto-amination reaction:



In an oven-dried sealable tube equipped with a stirring bar were introduced activated 4 Å molecular sieves (100 mg), Rh₂((S)-nta)₄ (**2**) (7.7 mg, 0.006 mmol, 3.00 mol%) and (-)-*N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonylimidamide (-)-(*S*)-(**1**) (65.0 mg, 0.20 mmol, 1.00 equiv). The tube was covered with a rubber septum and flushed (vacuum/argon). Anhydrous and degassed 1,1,2,2-tetrachloroethane (0.75 mL) and methanol (0.25 mL) were added with a syringe under argon, and the mixture was stirred for 5 min until total dissolution of the solids. The tube was then cooled to -78 °C, and the (diacetoxyiodo)arene (0.22 mmol, 1.10 equiv) was added in one portion. The septum was quickly replaced by a teflon-coated screw cap, and the mixture was stirred at -35 °C for 72 h. The tube was then allowed to warm up to room temperature, diluted with CH₂Cl₂ (3 mL), filtered over celite (rinsed with CH₂Cl₂) and the filtrate was concentrated to dryness under reduced pressure. The oily residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/CH₃CN) affording the expected product from the auto-amination reaction.

Product (13):



The product was prepared following the general procedure from (**12**) (77 mg), and the purification was performed by column chromatography (CH₂Cl₂/CH₃CN = 100:0 to 95:5) yielding the title compound as a white solid (100 mg, 90%, d.r. > 98:2).

M.p.: 203-204 °C

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

$[\alpha]_D^{20} = +142.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

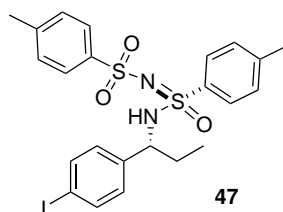
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.44 (app. quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.40 (s, 2H), 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 145.0, 143.1, 141.5, 140.5, 137.7 (2C), 135.9, 129.9 (2C), 129.4 (2C), 128.6 (2C), 127.9 (2C), 126.9 (2C), 93.3, 53.8, 23.1, 21.8, 21.8 ppm.

IR (neat): $\nu = 3210, 2921, 1594, 1402, 1262, 1053, 811$ cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{IN}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 555.0268, found: 555.0251.

Product (47):



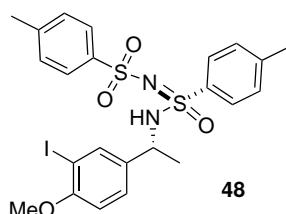
The product was prepared following the general procedure from (**34**) (80 mg), and the purification was performed by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN} = 100:0$ to $95:5$) yielding the title compound as a colorless oil (95 mg, 84%, d.r. > 98:2).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.76 – 7.66 (m, 4H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.24 – 7.14 (m, 4H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.10 (q app., $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.81 – 1.57 (m, 2H), 0.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 144.7, 143.0, 140.5, 140.3, 137.5 (2C), 135.9, 129.7 (2C), 129.3 (2C), 129.1 (2C), 127.8 (2C), 126.8 (2C), 93.1, 59.9, 29.9, 21.71, 21.65, 10.4 ppm.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

Product (48):



The product was prepared following the general procedure from (**30**) (84 mg), and the purification was performed by column chromatography (CH₂Cl₂/CH₃CN = 100:0 to 95:5) yielding the title compound as a white solid (103.5 mg, 88%, d.r. > 98:2).

M.p.: 168-169 °C

$[\alpha]_D^{20} = +116.7$ (c = 1.0, CHCl₃).

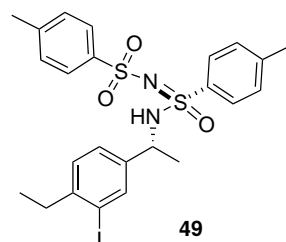
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.18-7.08 (m, 5H), 6.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.09 (br.s, 1H), 4.35 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 157.7, 144.8, 143.0, 140.6, 137.7, 136.0, 136.8, 129.8 (2C), 129.4 (2C), 128.1, 127.9 (2C), 126.9 (2C), 110.9, 86.1, 56.6, 53.2, 23.1, 21.8, 21.7 ppm.

IR (neat): ν = 3179, 1598, 1488, 1435, 1287, 1246, 1125, 1117, 1083, 1050, 1018, 970, 815, 807 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₂₃H₂₆IN₂O₄S₂]⁺: 585.0373, found: 585.0373.

Product (49):



7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

The product was prepared following the general procedure from **(31)** (77 mg), and the purification was performed by column chromatography (CH₂Cl₂/CH₃CN = 100:0 to 97:3) yielding the title compound as a white solid (41 mg, 35%, d.r. > 98:2).

M.p.: 132-133 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +122.3$ (c = 1.0, CHCl₃).

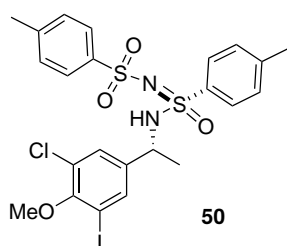
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19-7.16 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (app. quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.65 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.15 (q, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 146.0, 144.7, 143.0, 141.1, 140.7, 137.4, 135.9, 129.8 (2C), 129.4 (2C), 128.6, 127.8 (2C), 126.9 (2C), 126.9, 100.4, 53.3, 33.9, 23.1, 21.8, 21.7, 14.7 ppm.

IR (neat): ν = 2907, 1497, 1444, 1345, 1023, 750, 694 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₂₄H₂₈IN₂O₃S₂]⁺: 583.0581, found: 583.0593.

Product (50):



The product was prepared following the general procedure from **(32)** (91 mg), and the purification was performed by column chromatography (CH₂Cl₂/CH₃CN = 100:0 to 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (79 mg, 64%, d.r. = 90:10).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.29-7.17 (m, 5H), 6.24 (br.s, 1H), 4.40 (app. quint, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.40 (br.s, 6H), 1.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

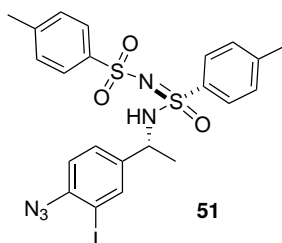
7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 154.9, 144.9, 143.2, 140.6, 140.5, 135.9, 135.5, 129.8 (2C), 129.5 (2C), 129.2, 127.8 (2C), 127.5, 126.9 (2C), 92.7, 60.7, 53.0, 23.2, 21.80, 21.76 ppm.

IR (neat): ν = 3218, 2980, 2928, 1597, 1471, 1421, 1258, 1149, 1067, 810 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClIN}_2\text{O}_4\text{S}_2]^+$: 618.9983, found: 618.9983.

Product (51):



The product was prepared following the general procedure from (**33**) (86 mg), and the purification was performed by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ = 100:0 to 95:5) yielding the title compound as a yellow solid (108 mg, 91%, d.r. > 98:2).

M.p.: 174-175 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +128.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 4H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.35 (app. quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm.

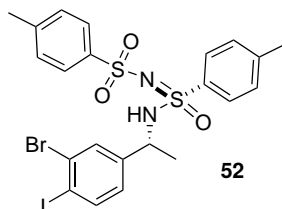
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 145.0, 143.2, 141.1, 140.5, 140.2, 138.1, 135.7, 129.9 (2C), 129.5 (2C), 128.1, 127.9 (2C), 126.9 (2C), 118.4, 87.9, 53.1, 23.2, 21.84, 21.77 ppm.

IR (neat): ν = 3171, 2975, 2869, 2106, 2058, 1594, 1479, 1435, 1287, 1247, 1141, 1124, 1109, 1081, 1019, 811 cm^{-1} .

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for [C₂₂H₂₃IN₅O₃S₂]⁺: 596.0282, found: 596.0281.

Product (52):



The product was prepared following the general procedure from (**35**) (94 mg), and the purification was performed by column chromatography (CH₂Cl₂/CH₃CN = 100:0 to 95:5) yielding the title compound as a light yellow foam (107 mg, 85%, d.r. > 98:2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +130.7$ (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.41 (app. quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.41 (s, J = 3.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 2H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 2H) ppm.

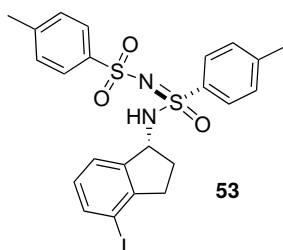
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 145.1, 143.8, 143.2, 140.5, 140.4, 135.5, 131.0, 129.9 (2C+1C), 129.5 (2C), 127.8 (2C), 127.0, 126.9 (2C), 100.0, 53.5, 23.0, 21.9, 21.8 ppm.

IR (neat): ν = 3235, 2986, 2918, 1595, 1435, 1297, 1266, 1099, 1053, 960, 807 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for [C₂₂H₂₃BrIN₂O₃S₂]⁺: 632.9373, found: 632.9390.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

Product (53):



The product was prepared following the general procedure from **(36)** (80 mg), and the purification was performed by column chromatography (CH₂Cl₂/CH₃CN = 100:0 to 97:3) yielding the title compound as a white solid (102 mg, 90%, d.r. > 98:2, regioselectivity = 80:20).

M.p.: 128-130 °C

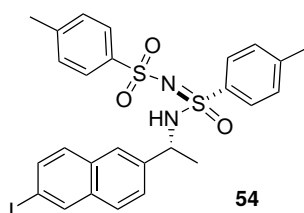
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 3H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.95-4.83 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.23-2.08 (m, 1H), 1.81-1.62 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 147.0, 144.9, 142.9, 142.3, 140.3, 137.7, 136.2, 129.9 (2C), 129.3 (2C), 129.0, 127.8 (2C), 126.7 (2C), 124.6, 94.1, 59.6, 35.2, 32.2, 21.6, 21.6 ppm.

IR (neat): ν = 3245, 3144, 2919, 2853, 1595, 1562, 1493, 1442, 1314, 1301, 1239, 1153, 1105, 1072, 1015 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₂₃H₂₄IN₂O₃S₂]⁺: 567.0268, found: 567.0256.

Product (54):



7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

The product was prepared following the general procedure from **(37)** (88 mg), and the purification was performed by column chromatography (CH₂Cl₂/CH₃CN = 100:0 to 95:5) yielding the title compound as a white solid (98 mg, 74%, d.r. > 98:2).

M.p.: 193-194.5 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +152.9$ (c = 1.0, CHCl₃).

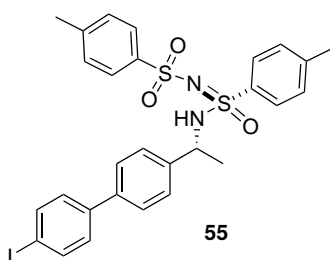
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 8.16 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 4H), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.17-7.08 (m, 4H), 6.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.63 (app. quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 144.8, 143.1, 140.5, 139.8, 136.5, 135.9, 134.9, 134.5, 132.0, 129.8 (2C), 129.7, 129.4 (2C), 128.0 (2C), 127.5, 126.9 (2C), 125.5 (1C+1C), 91.9, 54.2, 23.0, 21.7 (1C+1C) ppm.

IR (neat): ν = 3256, 2975, 2916, 1584, 1493, 1422, 1305, 1300, 1262, 1145, 1100, 1043, 1014, 805 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₂₆H₂₆I_N₂O₃S₂]⁺: 605.0424, found: 605.0442.

Product (55):



The product was prepared following the general procedure from **(38)** (94 mg), and the purification was performed by column chromatography (CH₂Cl₂/CH₃CN = 100:0 to 95:5) yielding the title compound as a white solid (97 mg, 70%, d.r. > 98:2).

M.p.: 191-192 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +145.3$ (c = 1.0, CHCl₃).

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.73-7.65 (m, 6H), 7.35 (d, 8.2 Hz, 2H), 7.26-7.17 (m, 4H), 7.17-7.07 (m, 4H), 6.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.45 (app. quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

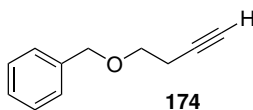
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 144.8, 143.0, 141.4, 140.5, 140.3, 139.6, 138.1 (2C), 136.0, 129.9 (2C), 129.4 (2C), 129.0 (2C), 128.0 (2C), 127.2 (2C+2C), 126.9 (2C), 93.4, 53.8, 23.2, 21.8 (1C+1C) ppm.

IR (neat): ν = 3208, 2983, 2916, 1594, 1479, 1413, 1386, 1309, 1261, 1040, 945, 810 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calculated for $[\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 631.0581, found: 631.0611.

7.1.4 Preparation of terminal alkynes

4-Benzyloxy-1-butyne (174):



In an argon-flushed flask equipped with a stirring bar were introduced NaH (96.0 mg, 2.40 mmol, 1.20 equiv, 60% in mineral oil) and THF (4 mL). 3-Butyn-1-ol (152 μL , 2.00 mmol, 1.00 equiv) was added dropwise at 0 °C. After 20 min, a solution of benzyl bromide (206 μL , 2.10 mmol, 1.05 equiv) in THF (10 mL) was added to the reaction mixture. The solution was stirred at room temperature for 16 h before ethyl acetate (10 mL) was added. The diluted mixture was poured in water (20 mL), and the phases were separated. The aqueous layer was then extracted with ethyl acetate (2x10 mL), the combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate = 100:0 to 98:2) yielding the title compound as a colorless oil (214 mg, 67%).

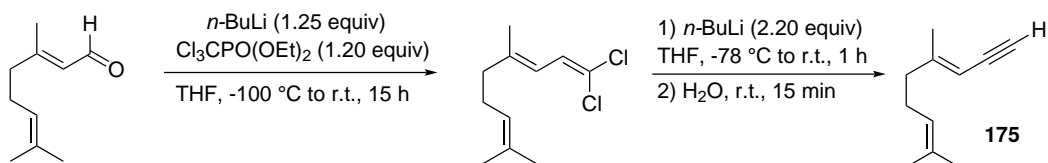
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.40-7.27 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 3.61 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.51 (td, J = 6.9, 2.6 Hz, 2H), 2.00 (t, J = 2.6 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 138.2, 128.6 (2C), 127.9 (2C+1C), 81.5, 73.2, 69.5, 68.4, 20.1 ppm.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

IR (neat): $\nu = 3294, 2867, 1452, 1362, 1098, 733 \text{ cm}^{-1}$.

Procedure for the synthesis of (E)-4,8-dimethylnon-3,7-dien-1-yne (175):



This two-steps sequence is based on a literature procedure.¹⁵⁸

In an argon-flushed 100 mL two-necked flask equipped with a stirring bar, a thermometer and a rubber septum was introduced $n\text{-BuLi}$ (12.8 mL, $C = 1.6 \text{ M}$ in hexanes, 20.5 mmol, 1.25 equiv). The solution was cooled to $-100\text{ }^\circ\text{C}$ and anhydrous THF (16 mL) was added. A solution of diethyl-(trichloromethyl)phosphonate (5.03 g, 19.7 mmol, 1.20 equiv) in anhydrous THF (16 mL) was then added dropwise while carefully maintaining the internal temperature below $-90\text{ }^\circ\text{C}$. After 15 min, a solution of geranial (2.50 g, 16.4 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous THF (16 mL) was added dropwise while carefully maintaining the internal temperature below $-90\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was then allowed to slowly warm up to room temperature over 5 h, and stirred overnight at room temperature. The reaction was hydrolyzed with a 2M aqueous HCl solution (40 mL) and extracted with petroleum ether (3x50 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (petroleum ether) yielding (E)-1,1-dichloro-4,8-dimethylnona-1,3,7-triene as a colorless oil (2.88 g, 80%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$): δ 6.59 (d, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.99-5.90 (m, 1H), 5.14-5.02 (m, 1H), 5.14-5.04 (m, 1H), 2.20-1.06 (m, 4H), 1.76 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$): δ 143.8, 132.3, 125.7, 123.7, 119.4, 119.4, 40.3, 26.6, 25.9, 17.9, 17.6 ppm.

IR (neat): $\nu = 2969, 2915, 1717, 1576, 1443, 1375, 1266, 902, 851 \text{ cm}^{-1}$.

158. H. LE *et al.* *Organic Letters*, **2014**, *16*, 2096–2099.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

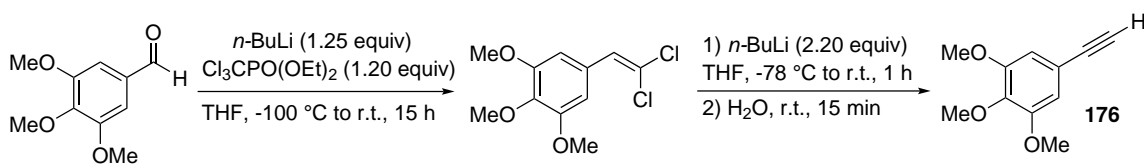
In an argon-flushed 25 mL two-necked flask equipped with a stirring bar, a thermometer and a rubber septum were introduced (*E*)-1,1-dichloro-4,8-dimethylnona-1,3,7-triene (1.10 g, 5.00 mmol, 1.00 equiv) and anhydrous THF (20 mL), and the solution was cooled to -78 °C. *n*-BuLi (6.90 mL, C = 1.6 M in hexanes, 11.0 mmol, 2.20 equiv) was then added dropwise over 15 min. The mixture was stirred at -78 °C for 15 min, then warmed up to room temperature and stirred for 1 h. Water (20 mL) was added and the solution was stirred for 15 min at room temperature. The aqueous layer was extracted with pentane (3x20 mL), and the combined organic layers were washed with water (5x20 mL), brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (pentane) yielding (***E***)-4,8-dimethylnon-3,7-dien-1-yne (**175**) as a colorless liquid (489 mg, 66%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.27 (br.s, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.12 (s, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 154.4, 132.4, 123.5, 104.0, 82.1, 79.7, 38.9, 26.4, 25.9, 19.5, 17.9 ppm.

IR (neat): ν = 3311, 2966, 2918, 2853, 2099, 1627, 1442, 1380, 1195, 1106, 830, 812 cm⁻¹.

Procedure for the synthesis of 3,4,5-trimethoxyphenylacetylene (**176**):



This two-steps sequence is based on a literature procedure.^{159,160}

In an argon-flushed flask was added *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 7.96 mL, 12.7 mmol, 1.25 equiv). The flask was cooled to -70 °C then anhydrous THF (10 mL) was added. The solution was cooled to -100 °C and diethyl (trichloromethyl)phosphonate (3.12 g, 12.2 mmol, 1.20 equiv) in anhydrous THF (10 mL) was added dropwise while maintaining the internal temperature below -90 °C.

159. J. VILLIERAS *et al.* *Synthesis*, **1975**, 1975, 458–461.

160. M. ARTHUIS *et al.* *Chemical Communications*, **2010**, 46, 7810–7812.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

After 15 min, 3,4,5-trimethoxy-benzaldehyde (2.00 g, 10.2 mmol, 1.00 equiv) in anhydrous THF (10 mL) was added dropwise while maintaining the internal temperature below -90 °C. The mixture was then allowed to slowly warm up to room temperature over 5 h, and then stirred for 16 h at this temperature. The reaction was quenched by the addition of 2M aq. HCl (30 mL) and the solution was extracted with petroleum ether (3x20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (petroleum ether) yielding **1,1-dichloro-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethylene** as a colorless oil (2.47 g, 92%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.79 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 6H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 153.2 (2C), 138.5, 128.9, 128.6, 120.5, 106.2 (2C), 61.1, 56.3 (2C) ppm.

In an argon-flushed flask were introduced 1,1-dichloro-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethylene (2.44 g, 9.27 mmol, 1.00 equiv) and anhydrous THF (25 mL). The solution was cooled to -78 °C, and *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 19.8 mL, 31.7 mmol, 3.40 equiv) was added dropwise over 10 min. After 30 min, the cooling bath was removed and the mixture was stirred at room temperature 15 h. Water was added and the solution was extracted with petroleum ether (3x30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 90:10) yielding **3,4,5-trimethoxyphenylacetylene (176)** as a yellow solid (1.05 g, 59%).

M.p.: 73-74 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.73 (s, 2H), 3.86 (s, 9H), 3.04 (s, 1H).

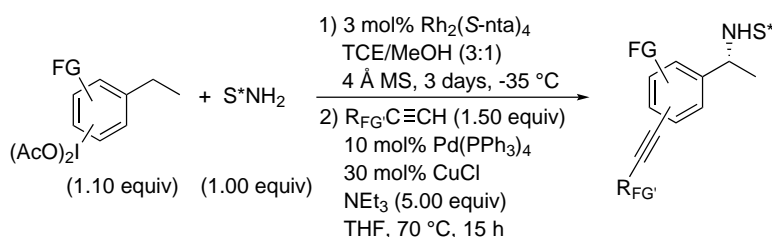
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 153.2 (2C), 139.4, 117.2, 109.5 (2C), 83.9, 76.4, 61.2, 56.3 (2C).

IR (neat): ν = 3243, 1577, 1501, 1449, 1409, 1232, 1126, 997, 831 cm⁻¹.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

7.1.5 C(sp³)-H amination/Sonogashira coupling sequence

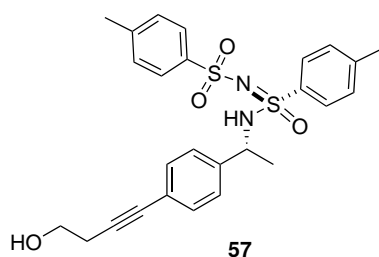
General experimental procedure for the C(sp³)-H amination/Sonogashira coupling sequence :



In an oven-dried sealable tube equipped with a stirring bar were introduced activated 4 Å molecular sieves (100 mg), Rh₂((S)-nta)₄ **2** (7.7 mg, 0.006 mmol, 3.00 mol%) and (-)-*N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonylimidamide (-)-(*S*)-(**1**) (65 mg, 0.20 mmol, 1.00 equiv). The tube was covered with a rubber septum and flushed (vacuum/argon). Anhydrous and degassed 1,1,2,2-tetrachloroethane (0.75 mL) and methanol (0.25 mL) were added with a syringe under argon, and the mixture was stirred for 5 min until total dissolution of the solids. The tube was then cooled to -78 °C, and the (diacetoxymethyl)arene (0.22 mmol, 1.10 equiv) was added in one portion. The septum was quickly replaced by a teflon-coated screw cap, and the mixture was stirred at -35 °C for 72 h. The tube was then allowed to warm up to room temperature, and the screw cap replaced by a septum under argon atmosphere. Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0.02 mmol, 10 mol%), NEt₃ (140 μL, 1.00 mmol, 5.00 equiv), the terminal alkyne (0.3 mmol, 1.50 equiv) and degassed anhydrous THF (1 mL) were added, followed by CuCl (6 mg, 0.06 mmol, 30 mol%). The septum was quickly replaced by a teflon coated screw cap, and the solution was stirred at 70 °C overnight (15 h). The resulting heterogeneous mixture was then allowed to cool down to room temperature and was then diluted with CH₂Cl₂ (3 mL), filtered over celite (rinsed with CH₂Cl₂) and the filtrate was concentrated to dryness under reduced pressure. The oily residue was purified by flash chromatography on CombiFlash (CH₂Cl₂/EtOAc), affording the expected product from the C(sp³)-H amination/Sonogashira coupling sequence.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

Product (57):



The product was prepared following the general procedure using Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 20 mol%), (**12**) (77 mg) and 3-butyn-1-ol (23 μ L), and the purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH = 100:0:0 to 90:9:1) yielding the title compound as a white foam (70 mg, 70%, d.r. > 98:2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +149.0$ (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.45 (app. quint, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

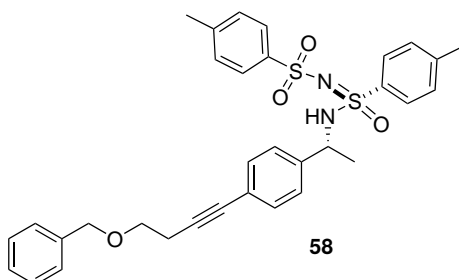
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 144.9, 143.0, 141.6, 140.5, 136.0, 132.0 (2C), 129.9 (2C), 129.4 (2C), 128.0 (2C), 126.9 (2C), 126.5 (2C), 122.9, 86.8, 82.2, 61.3, 53.7, 24.0, 23.0, 21.8 (1C+1C).

IR (neat): $\nu = 3495, 3238, 2923, 1915, 1700, 1660, 1596, 1495, 1410, 1259, 1149, 1105, 1057, 1015, 812$ cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₂₆H₂₉N₂O₄S₂]⁺: 497.1563, found: 497.1560.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

Product (58):



The product was prepared following the general procedure from (**12**) (77 mg) and 4-benzyloxy-1-butyne (31.5 μ L), and the purification was performed by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ = 100:0 to 90:10) yielding the title compound as a white solid (81 mg, 69%, d.r. > 98:2).

M.p.: 135-136 $^\circ\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +141.9$ (c = 1.0, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.80-7.69 (m, 4H), 7.42-7.06 (m, 13H), 6.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46 (app. quint, J = 6.7 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

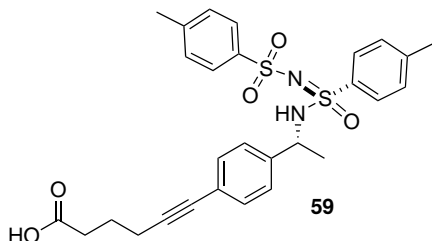
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 144.9, 143.0, 141.3, 140.5, 138.3, 136.0, 132.0 (2C), 129.9 (2C), 129.4 (2C), 128.6 (2C), 127.93 (2C), 127.88 (2C+1C), 126.9 (2C), 126.4 (2C), 123.2, 87.3, 81.3, 73.2, 68.6, 53.8, 23.0, 21.7 (1C+1C), 21.1 ppm.

IR (neat): ν = 3208, 2919, 2866, 1595, 1495, 1411, 1309, 1301, 1263, 1149, 1104, 1056, 1038, 1015, 949, 812 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2]^+$: 587.2033, found: 587.2048.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

Product (59):



The product was prepared following the general procedure from (**12**) (77 mg) and 5-hexynoic acid (33 μ L), and the purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH = 100:0:0 to 85:10:5) yielding the title compound as a slightly brown solid (86 mg, 80%, d.r. > 98:2).

M.p.: 130-132 °C

$[\alpha]_D^{20} = +144.2$ (c = 1.0, CHCl₃).

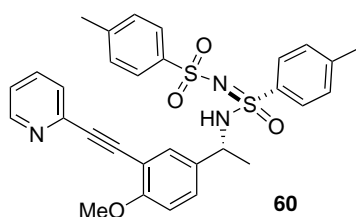
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.76 (app. t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.31-7.08 (m, 8H), 6.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.44 (app. quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.94 (app. quint, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 178.7, 144.9, 143.1, 141.4, 140.5, 136.0, 131.9 (2C), 129.9 (2C), 129.4 (2C), 127.9 (2C), 126.9 (2C), 126.5 (2C), 123.2, 89.1, 81.4, 53.8, 32.9, 23.8, 22.9, 21.7 (1C+1C), 19.0 ppm.

IR (neat): $\nu = 3205, 2914, 1716, 1595, 1421, 1405, 1309, 1303, 1262, 1202, 1149, 1056, 1039, 1016, 949, 812$ cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₂₈H₃₁N₂O₅S₂]⁺: 539.1669, found: 539.1680.

Product (60):



7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

The product was prepared following the general procedure from (**30**) (83.6 mg) and 2-ethynylpyridine (30.3 μ L), and the purification was performed by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 100:0$ to $80:20$) yielding the title compound as a light pink solid (86 mg, 77%, d.r. > 98:2).

M.p.: 96-98 $^\circ\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +144.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

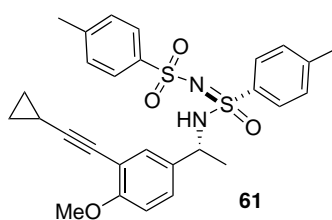
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 8.70-8.50 (m, 1H), 7.81-7.68 (m, 4H), 7.65 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.27-7.14 (m, 6H), 6.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.44 (app. quint., $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 160.1, 150.3, 144.8, 143.8, 143.0, 140.6, 136.3, 136.1, 133.7, 132.1, 129.8 (2C), 129.4 (2C), 129.1, 127.9 (2C), 127.4, 126.9 (2C), 122.9, 111.7, 110.9, 92.9, 85.8, 56.1, 53.4, 22.9, 21.74, 21.70 ppm.

IR (neat): $\nu = 2924, 2837, 2209, 1581, 1499, 1463, 1284, 1250, 1150, 1104, 1088, 1063, 1015, 811$ cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2]^+$: 560.1672, found: 560.1690.

Product (**61**):



7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

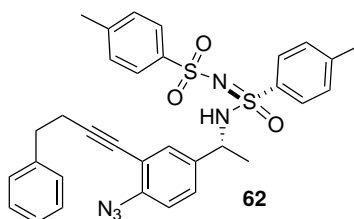
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.83-7.61 (m, 4H), 7.29-7.18 (m, 4H), 7.18-7.06 (m, 2H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.41 (app. quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95-0.79 (m, 4H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 159.7, 144.8, 143.0, 140.5, 136.2, 133.6, 131.9, 129.8 (2C), 129.4 (2C), 127.9 (2C), 127.2, 126.9 (2C), 113.3, 110.7, 98.0, 71.8, 56.1, 53.4, 22.9, 21.7 (1C+1C), 9.0 (2C), 0.7 ppm.

IR (neat): $\nu = 3224, 2924, 2219, 1721, 1594, 1495, 1419, 1317, 1291, 1242, 1156, 1117, 1069, 1032, 965, 810$ cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2]^+$: 523.1720, found: 523.1736.

Product (62):



The product was prepared following the general procedure from (**33**) (86 mg) and 4-phenyl-1-butyne (42 μL), and the purification was performed by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 100:0$ to 95:5) yielding the title compound as a yellow oil (51 mg, 43%, d.r. > 98:2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +129.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.83-7.76 (m, 2H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.38-7.10 (m, 11H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.18-6.05 (m, 1H), 4.42 (app. quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm.

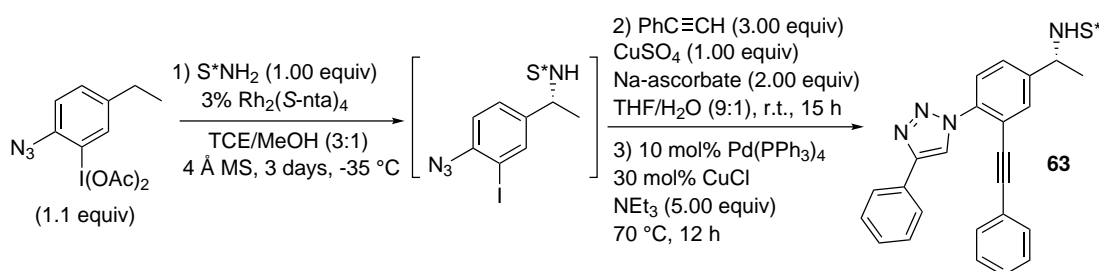
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 145.0, 143.1, 140.7, 140.5, 140.2, 138.2, 135.8, 131.9, 129.9 (2C), 129.4 (2C), 128.7, 128.6 (2C), 127.9 (2C), 127.4, 126.9 (2C), 126.6, 119.1, 116.2, 96.4, 53.4, 35.1, 23.0, 22.1, 21.8 (1C+1C) ppm.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

IR (neat): $\nu = 3235, 2924, 2116, 2078, 1596, 1489, 1295, 1267, 1145, 1099, 1053, 808 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for [C₃₂H₃₂N₅O₃S₂]⁺: 598.1941, found: 598.1944.

Experimental procedure for the preparation of product (63):



The C(sp³)-H amination step was performed following the general procedure from (**33**) (86 mg). After stirring for 72 h at -35 °C, the tube was allowed to warm up to room temperature, and the screw cap replaced by a septum under argon atmosphere. Copper sulfate (32 mg, 0.20 mmol, 1.00 equiv), sodium ascorbate (79 mg, 0.40 mmol, 2.00 equiv), phenylacetylene (66 μ L, 0.60 mmol, 3.00 equiv) and a THF/H₂O mixture (9:1, 1 mL) were added. The septum was quickly replaced by a teflon coated screw cap, and the solution was stirred at room temperature for 15 h. The screw cap was then replaced by a septum, then Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0.02 mmol, 10 mol%), NEt₃ (140 μ L, 1.00 mmol, 5.00 equiv), CuCl (6 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and THF (0.2 mL) were added. The septum was quickly replaced by a teflon coated screw cap, and the solution was stirred at 70 °C for 12 h. The resulting heterogeneous mixture was then allowed to cool down to room temperature, and was then diluted with CH₂Cl₂ (3 mL), filtered over celite (rinsed with CH₂Cl₂) and the filtrate was concentrated to dryness under reduced pressure. The purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 85:15) yielding the title compound as a white foam (98 mg, 73%, d.r. > 98:2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +142.4$ (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 8.52 (s, 1H), 7.97-7.82 (m, 4H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.51-7.17 (m, 13H), 6.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.59 (app. quint, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

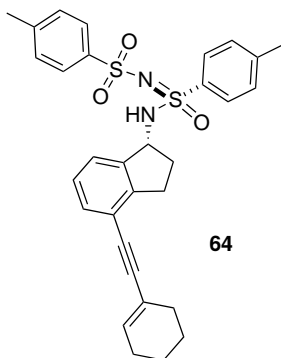
7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 147.5, 145.2, 143.25, 143.17, 140.5, 137.1, 135.5, 131.7 (2C), 131.5, 130.6, 130.0 (2C), 129.5 (2C), 129.4, 129.2 (2C), 128.8 (2C), 128.5, 127.9 (2C+1C), 126.9 (2C), 126.0 (2C), 125.3, 122.1, 121.0, 117.5, 96.1, 85.0, 53.6, 23.2, 21.8, 21.7 ppm.

IR (neat): ν = 3142, 3060, 2980, 1597, 1507, 1481, 1442, 1254, 1149, 1104, 1065, 1015, 811 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 672.2098, found: 672.2084.

Product (64):



The product was prepared following the general procedure from **(36)** (79.7 mg) and 1 ethynylcyclohexene (35.3 μL), and the purification was performed by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ = 100:0 to 97:3) yielding the title compound as a colorless oil (83 mg, 76%, d.r. > 98:2, regioselectivity = 80:20).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.88-7.77 (m, 4H), 7.33-7.09 (m, 7H), 6.22-6.10 (m, 2H), 4.79 (dt, J = 8.9, 7.5 Hz, 1H), 2.95 (ddd, J = 16.7, 8.9, 3.5 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 16.7, 8.6, 7.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 5H), 1.71-1.53 (m, 5H) ppm.

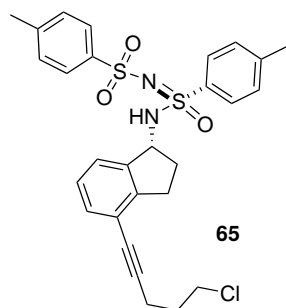
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 144.9, 143.0, 141.4, 140.6, 136.5, 135.5, 131.2, 130.1 (2C), 129.4 (2C), 129.3, 128.0 (2C), 127.3, 126.9 (2C), 124.4, 120.9, 120.6, 95.2, 84.7, 58.8, 33.1, 29.8, 29.5, 25.9, 22.5, 21.8, 21.7, 21.7 ppm.

IR (neat): ν = 3200, 2930, 2861, 1716, 1662, 1594, 1493, 1470, 1425, 1313, 1303, 1258, 1149, 1104, 1089, 1056, 1016, 811 cm^{-1} .

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for [C₃₁H₃₃N₂O₃S₂]⁺: 545.1927, found: 545.1937.

Product (65):



The product was prepared following the general procedure from (**36**) (79.7 mg) and 5-chloro-1-pentyne (32 μ L), and the purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 97:3) yielding the title compound as a colorless oil (93 mg, 86%, d.r. > 98:2, regioselectivity = 80:20).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.95-7.76 (m, 4H), 7.40-7.23 (m, 6H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.83 (dt, J = 8.5, 6.1 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.94 (ddd, J = 16.5, 8.9, 3.2 Hz, 1H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.06 (quint, J = 6.6 Hz, 2H), 1.79-1.64 (m, 1H) ppm.

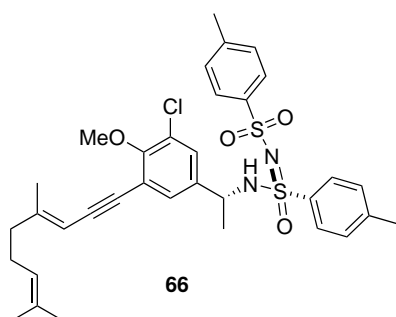
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 145.1, 145.0, 143.0, 141.5, 140.5, 136.5, 131.5, 130.1 (2C), 129.4 (2C), 128.0 (2C), 127.3, 126.9 (2C), 124.5, 120.4, 92.0, 79.6, 58.7, 43.8, 33.1, 31.6, 29.9, 21.8, 21.7, 17.1 ppm.

IR (neat): ν = 3192, 2951, 2920, 1596, 1430, 1315, 1303, 1256, 1149, 1104, 1059, 1045, 1017, 977, 811 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for [C₂₈H₃₀ClN₂O₃S₂]⁺: 541.1381, found: 541.1390.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

Product (66):



The product was prepared following the general procedure from (**32**) (91 mg) and (*E*)-4,8-dimethylnon-3,7-dien-1-yne (44.5 mg), and the purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (68 mg, 53%, d.r. = 90:10).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 5.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.11 (br.s, 1H), 4.41 (app. quint, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.39 (s, 6H), 2.19 (br.s, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.63 (br.s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H) ppm.

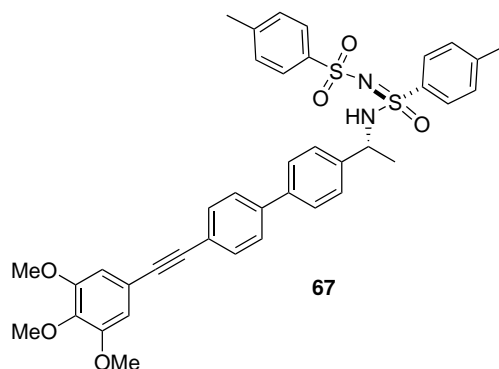
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 155.7, 153.9, 144.9, 143.1, 140.5, 138.2, 135.7, 132.4, 129.8 (2C+1C), 129.4 (2C), 128.0 (1C+1C), 127.8 (2C), 126.9 (2C), 123.5, 119.8, 104.9, 93.4, 87.1, 61.0, 53.4, 39.0, 26.4, 25.9, 23.0, 21.7 (1C+1C), 19.8, 17.9 ppm.

IR (neat): ν = 3222, 2973, 2922, 2198, 1597, 1472, 1421, 1300, 1259, 1149, 1065, 812 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₃₄H₄₀ClN₂O₄S₂]⁺: 639.2113, found: 639.2139.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

Product (67):



The product was prepared following the general procedure from **(38)** (94 mg) and 3,4,5-trimethoxyphenylacetylene (58 mg), and the purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 93:7) yielding the title compound as a yellow oil (104 mg, 75%, d.r. > 98:2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +150.1$ (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.81-7.70 (m, 4H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.18 (app. t, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.78 (s, 2H), 6.31-6.18 (m, 1H), 4.52 (app. quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 153.3 (2C), 144.8, 143.0, 141.2, 140.5 (1C+1C), 139.8, 139.1, 136.1, 132.2 (2C), 129.8 (2C), 129.4 (2C), 128.0 (2C), 127.3 (2C), 127.2 (2C), 127.1 (2C), 126.9 (2C), 122.4, 118.4, 109.0 (2C), 90.5, 88.5, 61.2, 56.4 (2C), 53.8, 23.1, 21.7 (1C+1C) ppm.

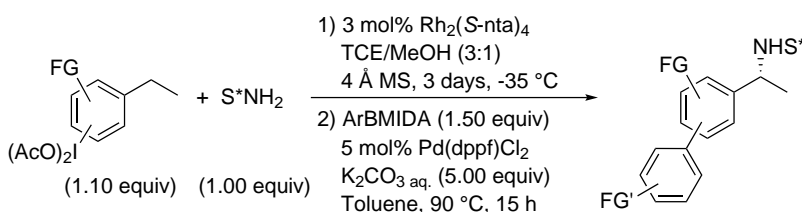
IR (neat): $\nu = 3242, 2980, 2935, 2837, 1574, 1505, 1450, 1409, 1357, 1312, 1303, 1258, 1150, 1107, 1058, 1040, 1016, 1002, 944, 811$ cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₃₉H₃₉N₂O₆S₂]⁺: 695.2244, found: 695.2256.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

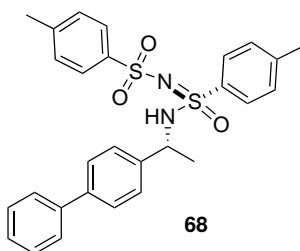
7.1.6 C(sp³)-H amination/Suzuki coupling sequence

General experimental procedure for the C(sp³)-H amination/Suzuki coupling sequence:



In an oven-dried sealable tube equipped with a stirring bar were introduced activated 4 Å molecular sieves (100 mg), Rh₂((S)-nta)₄ (**2**) (7.7 mg, 0.006 mmol, 3.00 mol%) and (-)-*N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonylimidamide (-)-(*S*)-(**1**) (65 mg, 0.20 mmol, 1.00 equiv). The tube was covered with a rubber septum and flushed (vacuum/argon). Anhydrous and degassed 1,1,2,2-tetrachloroethane (0.75 mL) and methanol (0.25 mL) were added with a syringe under argon, and the mixture was stirred for 5 min until total dissolution of the solids. The tube was then cooled to -78 °C, and the (diacetoxyiodo)arene (0.22 mmol, 1.10 equiv) was added in one portion. The septum was quickly replaced by a teflon-coated screw cap, and the mixture was stirred at -35 °C for 72 h. The tube was then allowed to warm up to room temperature, and the screw cap replaced by a septum under argon atmosphere. Pd(dppf)Cl₂ (7.5 mg, 0.01 mmol, 5.00 mol%), K₂CO₃ aq. (0.5 mL, C = 2M, 1.00 mmol, 5.00 equiv), the aryl MIDA boronate (0.3 mmol, 1.50 equiv) and toluene (1 mL) were added. The septum was quickly replaced by a teflon coated screw cap, and the solution was stirred at 90 °C overnight (15 h). The resulting heterogeneous mixture was then allowed to cool down to room temperature, and was then diluted with CH₂Cl₂ (3 mL), filtered over celite (rinsed with CH₂Cl₂) and the filtrate was concentrated to dryness under reduced pressure. The oily residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc), affording the expected product from the C(sp³)-H amination/Suzuki coupling sequence.

Product (68):



7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

The product was prepared following the general procedure from (**12**) (77 mg) and phenyl MIDA boronate (70 mg), and the purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 95:5) yielding the title compound as a white solid (86 mg, 85%, d.r. > 98:2).

M.p.: 165-166 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +168.4$ (c = 1.0, CHCl₃).

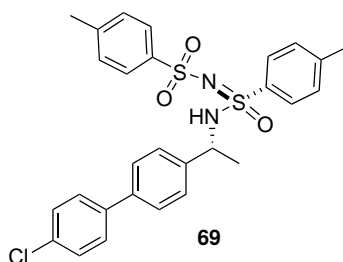
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.84-7.76 (m, 4H), 7.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.49-7.39 (m, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23-7.16 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 4.55 (app. quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 144.7, 143.0, 140.81 (1C+1C), 140.76, 140.6, 136.2, 129.8 (2C), 129.4 (2C), 129.0 (2C), 128.0 (2C), 127.6, 127.4 (2C), 127.2 (2C), 127.05 (2C), 126.95 (2C), 53.9, 23.1, 21.7 (1C+1C) ppm.

IR (neat): ν = 3239, 3205, 3030, 2925, 1595, 1486, 1411, 1259, 1149, 1102, 1047, 946, 810, 754 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₂₈H₂₉N₂O₃S₂]⁺: 505.1614, found: 505.1605.

Product (69):



The product was prepared following the general procedure from (**12**) (77 mg) and 4-chlorophenyl MIDA boronate (80 mg), and the purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 95:5) yielding the title compound as a white solid (93.5 mg, 86%, d.r. > 98:2).

M.p.: 186-187.5 °C

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +158.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

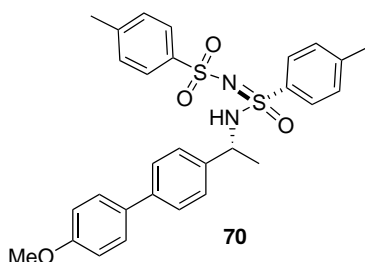
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.48-7.37 (m, 6H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 8.4$ Hz, 4H), 6.37 (s, 1H), 4.53 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 144.8, 143.0, 141.3, 140.6, 139.5, 139.2, 136.1, 133.7, 129.9 (2C), 129.4 (2C), 129.2 (2C), 128.4 (2C), 128.0 (2C), 127.3 (2C), 127.2 (2C), 127.0 (2C), 53.8, 23.1, 21.7 (1C+1C) ppm.

IR (neat): $\nu = 3211, 2921, 1593, 1484, 1414, 1394, 1311, 1303, 1311, 1261, 1105, 1058, 1040, 1016, 944, 811$ cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 539.1224, found: 539.1242.

Product (70):



The product was prepared following the general procedure from (**12**) (77 mg) and 4-methoxyphenyl MIDA boronate (79 mg), and the purification was performed by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 100:0$ to 95:5) yielding the title compound as a white solid (89 mg, 82%, d.r. > 98:2).

M.p.: 180-182 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +166.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 8.4$ Hz, 4H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.60-4.47 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

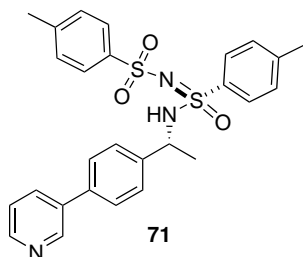
7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 159.5, 144.8, 143.0, 140.6, 140.5, 140.1, 136.2, 133.3, 129.9 (2C), 129.4 (2C), 128.2 (2C), 128.0 (2C), 127.0 (2C+2C), 127.0 (2C), 114.5 (2C), 55.6, 53.9, 23.1, 21.7 (1C+1C) ppm.

IR (neat): ν = 3216, 2951, 2924, 2832, 1609, 1500, 1415, 311, 1262, 1140, 1103, 1056, 1044, 1015, 944, 814 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2]^+$: 535.1720, found: 535.1724.

Product (71):



The product was prepared following the general procedure from (**12**) (77 mg) and 3-pyridyl MIDA boronate (70 mg), and the purification was performed by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ = 100:0 to 60:40) yielding the title compound as a white solid (81 mg, 80%, d.r. > 98:2).

M.p.: 164-166 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +158.0 (c = 1.0, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 8.76 (br.s, 1H), 8.59 (br.d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 5H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 4H), 6.84 (br.s, 1H), 4.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

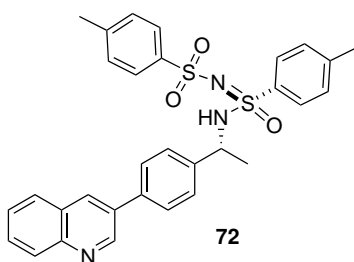
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 148.6, 148.2, 144.7, 143.0, 142.0, 140.6, 137.2, 136.3, 136.2, 134.5, 129.8 (2C), 129.3 (2C), 128.0 (2C), 127.4 (2C+2C), 126.9 (2C), 123.8, 53.7, 23.1, 21.7 (1C+1C) ppm.

IR (neat): ν = 2980, 2921, 2679, 1593, 1478, 1434, 1400, 1318, 1249, 1151, 1060, 1036, 1018, 804 cm^{-1} .

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for [C₂₇H₂₈N₃O₃S₂]⁺: 506.1567, found: 506.1563.

Product (72):



The product was prepared following the general procedure from (**12**) (77 mg) and 3-quinolin MIDA boronate (85 mg), and the purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 70:30) yielding the title compound as a pale pink foam (97 mg, 87%, d.r. > 98:2).

$[\alpha]_D^{20} = +171.8$ (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 9.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.90-7.78 (m, 6H), 7.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.64-7.51 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 4H), 6.62 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.66-4.49 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

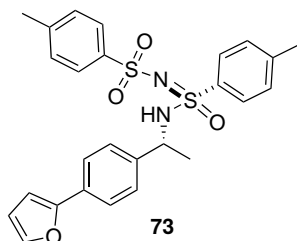
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 149.9 (1C+1C), 147.5, 144.8, 143.0, 142.0, 140.6, 137.3, 136.1, 133.4, 133.3, 129.9 (2C), 129.7, 129.4 (2C+1C), 128.2, 128.0 (2C), 127.7 (2C), 127.5 (2C), 127.3, 126.9 (2C), 53.8, 23.2, 21.8, 21.7 ppm.

IR (neat): $\nu = 3250, 2985, 1658, 1594, 1564, 1491, 1410, 1300, 1309, 1267, 1149, 1113, 1062, 1038, 1015, 941, 811$ cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for [C₃₁H₃₀N₃O₃S₂]⁺: 556.1723, found: 556.1737.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

Product (73):



The product was prepared following the general procedure using Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 10 mol%), from (**12**) (77 mg) and potassium 2-furyl trifluoroborate (52.2 mg, 1.50 equiv). The purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 95:5) yielding the title compound as a white solid (81 mg, 82%, d.r. > 98:2).

M.p.: 175-177 °C

$[\alpha]_D^{20} = +175.2$ (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 6H), 6.63 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.53-6.44 (m, 1H), 6.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.50 (app. quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

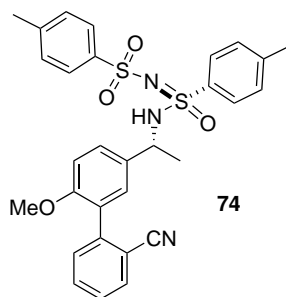
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 153.8, 144.8, 143.0, 142.3, 140.8, 140.6, 136.1, 130.4, 129.8 (2C), 129.4 (2C), 128.0 (2C), 127.0 (2C+2C), 124.1 (2C), 111.9, 105.3, 53.9, 23.0, 21.7 (1C+1C) ppm.

IR (neat): ν = 3214, 1810, 1594, 1482, 1415, 1302, 1310, 1262, 1151, 1105, 1056, 1016, 948, 812 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₂₆H₂₇N₂O₄S₂]⁺: 495.1407, found: 495.1404.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

Product (74):



The product was prepared following the general procedure using Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 10 mol%), from (**30**) (83.6 mg) and 2-cyanophenyl MIDA boronate (103.5 mg, 2.00 equiv), and the purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 92:8) yielding the title compound as a white foam (82 mg, 73%, d.r. > 98:2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +97.1$ (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.80-7.69 (m, 5H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30-7.12 (m, 6H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.55 (app. quint, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm.

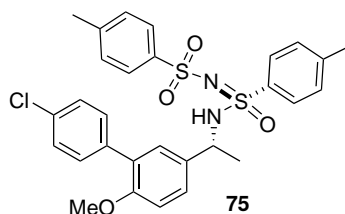
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 156.2, 144.9, 143.0, 142.2, 140.6, 136.2, 134.0, 133.0, 132.7, 131.2, 129.9 (2C), 129.4 (2C), 129.3, 128.6, 128.0 (2C), 127.7, 127.5, 126.9 (2C), 118.8, 113.6, 111.5, 55.8, 53.6, 23.1, 21.7 (1C+1C) ppm.

IR (neat): ν = 3221, 2927, 2837, 2225, 1595, 1503, 1439, 1300, 1284, 1256, 1149, 1103, 1088, 1064, 1015, 967, 810 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₃₀H₃₀N₃O₄S₂]⁺: 560.1672, found: 560.1661.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

Product (75):



The product was prepared following the general procedure from (**30**) (83.6 mg) and 4-chlorophenyl MIDA boronate (80 mg), and the purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 95:5) yielding the title compound as a white foam (92 mg, 81%, d.r. > 98:2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +123.4$ (c = 1.0, CHCl₃).

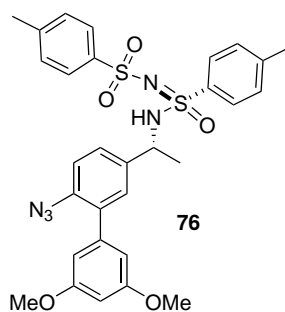
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.28-6.16 (m, 1H), 4.52 (app. quint, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 156.1, 144.8, 143.0, 140.6, 136.7, 136.4, 134.1, 133.2, 131.0 (2C), 129.8 (2C), 129.6, 129.4 (2C), 129.1, 128.4 (2C), 128.0 (2C), 127.2, 126.9 (2C), 111.5, 55.9, 53.6, 23.0, 21.76, 21.73 ppm.

IR (neat): ν = 3224, 2930, 1596, 1505, 1487, 1395, 1258, 1240, 1149, 1089, 1066, 1014, 812 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₂₉H₃₀ClN₂O₄S₂]⁺: 569.1330, found: 569.1348.

Product (76):



7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

The product was prepared following the general procedure from (**33**) (86 mg) and 3,5-dimethoxyphenyl MIDA boronate (88 mg), and the purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 94:6) yielding the title compound as a colorless oil (100 mg, 83%, d.r. > 98:2).

$[\alpha]_D^{20} = +127.7$ (c = 1.0, CHCl₃).

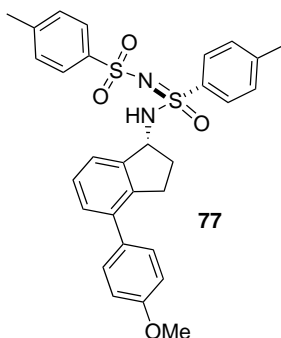
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.31-7.20 (m, 4H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.49 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.51 (app. quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 160.7 (2C), 145.0, 143.1, 140.5, 139.8, 138.5, 136.7, 136.0, 133.9, 129.9 (2C), 129.4 (2C+1C), 128.0 (2C), 127.1, 126.9 (2C), 119.2, 107.9 (2C), 99.9, 55.7 (2C), 53.6, 23.1, 21.8, 21.7 ppm.

IR (neat): ν = 3163, 2937, 2119, 2097, 1600, 1590, 1497, 1456, 1426, 1285, 1154, 1143, 1128, 1117, 1064, 808 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₃₀H₃₂N₅O₅S₂]⁺: 606.1839, found: 606.1860.

Product (**77**):



The product was prepared following the general procedure from (**36**) (79.7 mg) and 4-methoxyphenyl MIDA boronate (79 mg), and the purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 97:3) yielding the title compound as a white foam (85 mg, 77%, d.r. > 98:2, regioselectivity = 80:20).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* =

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

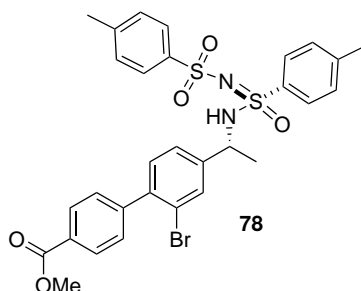
8.4 Hz, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.36-7.25 (m, 8H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.87 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.90 (ddd, $J = 16.1, 8.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.76 (dt, $J = 16.1, 8.0$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.21-2.07 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 159.0, 145.0, 143.1, 142.1, 140.6, 140.4, 138.4, 136.6, 133.0, 130.1 (2C), 129.7 (2C), 129.4 (2C), 128.9, 128.0 (2C), 127.8, 127.0 (2C), 123.3, 114.0 (2C), 58.8, 55.5, 34.0, 30.2, 21.8, 21.7 ppm.

IR (neat): $\nu = 3241, 3141, 2934, 2836, 1609, 1596, 1514, 1470, 1444, 1314, 1299, 1246, 1152, 1106, 1085, 812$ cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H] $^+$ calculated for $[\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2]^+$: 547.1720, found: 547.1727.

Product (78):



The product was prepared following the general procedure from (**35**) (94 mg) and 4-carbomethoxyphenyl MIDA boronate (75.7 mg, 0.26 mmol, 1.30 equiv), and the purification was performed by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 100:0$ to 90:10) yielding the title compound as a colorless oil (99 mg, 77%, d.r. > 98:2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +117.0$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 8.1 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.31-7.20 (m, 5H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.52 (app. quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.39 (s, 6H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 167.0, 145.3, 145.0, 143.3, 143.2,

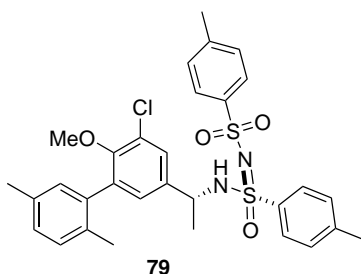
7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

140.9, 140.5, 135.7, 131.4, 131.2, 129.9 (2C), 129.6 (2C+1C), 129.5 (2C+2C), 128.0 (2C), 126.9 (2C), 125.9, 122.4, 53.5, 52.4, 23.3, 21.83, 21.77 ppm.

IR (neat): $\nu = 3222, 3055, 2949, 1716, 1597, 1435, 1276, 1149, 1057, 1018, 962, 810 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for [C₃₀H₃₀BrN₂O₅S₂]⁺: 641.0774, found: 641.0793.

Product (79):



The product was prepared following the general procedure using 10 mol% of Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.02 mmol), from (**32**) (91 mg) and 2,5-dimethylphenyl MIDA boronate (104.5 mg, 0.40 mmol, 2.00 equiv), and the purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (68 mg, 57%, d.r. = 90:10).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.20-7.08 (m, 3H), 6.93 (br.d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.02 (br.s, 1H), 4.56-4.38 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

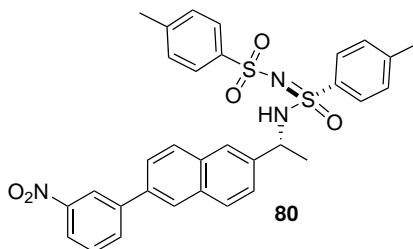
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 152.9, 144.9, 143.1, 140.5, 137.2, 135.0, 133.4, 130.5, 130.1, 129.8 (2C), 129.4 (2C+1C), 128.8, 128.1 (1C+1C), 127.94 (2C), 127.87, 127.5, 126.93, 126.88 (2C), 60.7, 53.4, 23.1, 21.76, 21.72, 21.1, 19.8 ppm.

IR (neat): $\nu = 3225, 2976, 2925, 1597, 1469, 1300, 1244, 1152, 1070, 812 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for [C₃₁H₃₄ClN₂O₄S₂]⁺: 597.1643, found: 597.1646.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

Product (80):



The product was prepared following the general procedure from (**37**) (88 mg) and 3-nitrophenyl MIDA boronate (83.5 mg), and the purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 95:5) yielding the title compound as a pale brown solid (90 mg, 75%, d.r. > 98:2).

M.p.: 147-148 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +173.1$ (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 8.48 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.83-7.76 (m, 5H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.66 (app. quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

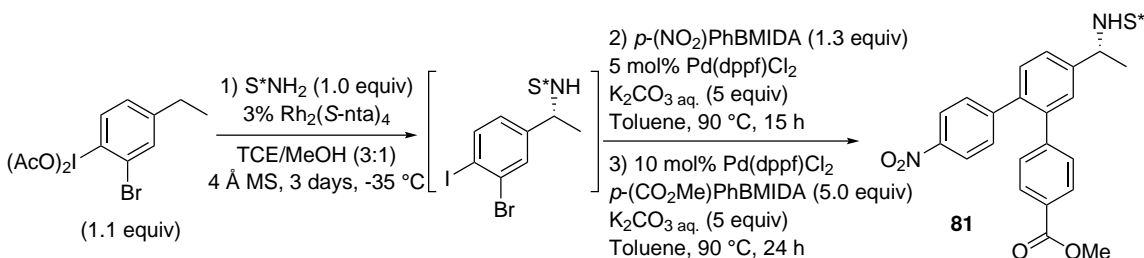
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 148.9, 144.7, 142.9, 142.7, 140.5, 140.4, 136.0, 135.9, 133.3, 133.0 (1C+1C), 130.0, 129.8 (2C), 129.3 (2C+1C), 129.0, 128.0 (2C), 126.9 (2C), 126.0, 125.6, 125.2, 125.1, 122.2, 122.1, 54.1, 23.0, 21.6 (1C+1C) ppm.

IR (neat): ν = 3215, 2918, 1597, 1530, 1350, 1302, 1263, 1149, 1101, 1055, 950, 812 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₃₂H₃₀N₃O₅S₂]⁺: 600.1621, found: 600.1637.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

Experimental procedure for the preparation of product (81):



The C(sp³)-H amination step was performed following the general procedure from (**35**) (94 mg). After stirring for 72 h at -35 °C, the tube was allowed to warm up to room temperature, and the screw cap replaced by a septum under argon atmosphere. Pd(dppf)Cl₂ (7.5 mg, 0.01 mmol, 5.00 mol%), K₂CO₃ aq. (0.5 mL, C = 2M, 1.00 mmol, 5.00 equiv), 4-nitrophenyl MIDA boronate (72.3 mg, 0.26 mmol, 1.30 equiv) and toluene (1 mL) were added. The septum was quickly replaced by a teflon coated screw cap, and the solution was stirred at 90 °C overnight (15 h). The screw cap was then replaced by a septum, then Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.02 mmol, 10 mol%), K₂CO₃ aq. (0.5 mL, C = 2M, 1.00 mmol, 5.00 equiv), 4-methoxycarbonylphenyl MIDA boronate (291 mg, 1.00 mmol, 5.00 equiv) and toluene (0.5 mL) were added. The septum was quickly replaced by a teflon coated screw cap, and the solution was stirred at 90 °C for 24 h. The resulting heterogeneous mixture was then allowed to cool down to room temperature, diluted with CH₂Cl₂ (3 mL), filtered over celite (rinsed with CH₂Cl₂) and the filtrate was concentrated to dryness under reduced pressure. The purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 90:10) yielding the title compound as a yellow foam (45 mg, 33%, d.r. > 98:2).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +121.0 \text{ (} c = 1.0, \text{CHCl}_3 \text{)}.$$

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.29 (br.s, 1H), 4.61 (app. quint, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

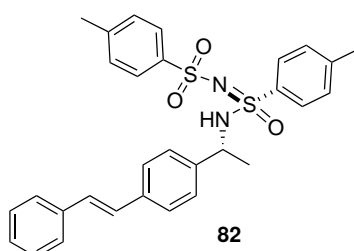
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 166.9, 147.7, 146.8, 145.1, 144.8, 143.1, 143.0, 140.5, 139.9, 137.7, 136.0, 130.9, 130.7 (2C), 130.0 (2C), 129.9 (2C), 129.7 (2C), 129.4 (2C), 129.02, 128.96, 128.0 (2C), 126.8 (2C), 126.7, 123.6 (2C), 53.7, 52.4, 23.2, 21.8, 21.7 ppm.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

IR (neat): $\nu = 3232, 3061, 2952, 2256, 1927, 1717, 1597, 1517, 1345, 1278, 1151, 1102, 1070, 909, 812 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for [C₃₆H₃₄N₃O₇S₂]⁺: 684.1833, found: 684.1827.

Product (82):



The product was prepared following the general procedure using Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 10 mol%), from (**12**) (77 mg) and potassium (*E*)-styryl trifluoroborate (63 mg). The purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 95:5) yielding the title compound as a white solid (89 mg, 84%, d.r. > 98:2).

M.p.: 184-186 °C

$[\alpha]_D^{20} = +198.9$ (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.82-7.73 (m, 4H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.43-7.33 (m, 4H), 7.31-7.17 (m, 7H), 7.08 (br.s, 2H), 6.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.50 (app. quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

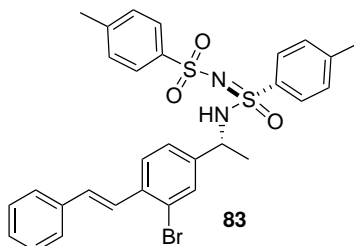
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 144.8, 143.0, 141.1, 140.5, 137.4, 137.1, 136.2, 129.9 (2C), 129.4 (2C), 129.2, 128.9 (2C), 128.2, 128.0 (2C), 127.9, 127.0 (2C+2C), 126.9 (2C), 126.7 (2C), 53.9, 23.0, 21.8 (1C+1C) ppm.

IR (neat): $\nu = 3241, 2989, 2918, 1594, 1513, 1493, 1411, 1311, 1303, 1291, 1268, 1151, 1112, 1079, 1059, 941, 811 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for [C₃₀H₃₁N₂O₃S₂]⁺: 531.1771, found: 531.1781.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

Product (83):



The product was prepared following the general procedure using Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 10 mol%), from (**35**) (94 mg) and potassium (*E*)-styryl trifluoroborate (54.5 mg, 0.26 mmol, 1.30 equiv). The purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 95:5) yielding the title compound as a white solid (88 mg, 72%, d.r. > 98:2).

Mp.: 165-167 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +164.5$ (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.27-7.17 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (app. quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

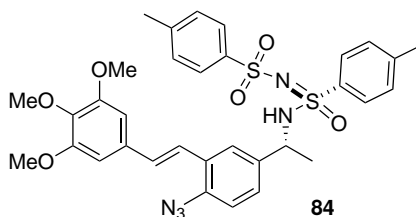
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 145.0, 143.2, 142.5, 140.5, 137.1, 136.6, 135.7, 131.8, 131.2, 129.9 (2C), 129.5 (2C), 129.0 (2C), 128.4, 127.9 (2C), 127.0 (2C+1C), 126.9 (2C), 126.8, 126.0, 124.2, 53.6, 23.1, 21.8 (1C+1C) ppm.

IR (neat): ν = 3225, 3027, 2986, 2922, 1597, 1494, 1433, 1297, 1266, 1144, 1053, 958, 808 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₃₀H₃₀BrN₂O₃S₂]⁺: 609.0876, found: 609.0891.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

Product (84):



The product was prepared following the general procedure using Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 10 mol%), from (**33**) (86 mg) and potassium 2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-vinyl trifluoroborate (90 mg). The purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 90:10) yielding the title compound as a white solid (61 mg, 46%, d.r. > 98:2).

M.p.: 104-105 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +122.5$ (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.80 (t, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.23-7.09 (m, 6H), 7.03 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.50 (app. quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

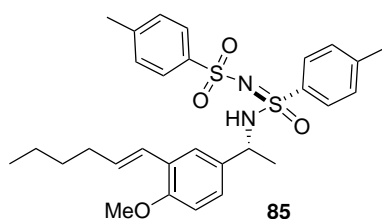
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 153.5 (2C), 144.8, 143.0, 140.5, 138.7, 138.3, 136.5, 136.0, 133.1, 131.0, 129.8 (2C), 129.4 (2C), 129.2, 127.9 (2C), 126.9 (2C), 126.7, 124.6, 121.8, 118.8, 104.0 (2C), 61.1, 56.3 (2C), 53.7, 23.1, 21.70, 21.65 ppm.

IR (neat): ν = 3212, 2980, 2932, 2123, 2099, 1580, 1503, 1288, 1239, 1152, 1065, 1016, 810 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₃₃H₃₆N₃O₈S₂]⁺: 662.2102, found: 662.2122.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

Product (85):



The product was prepared following the general procedure using Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 10 mol%), from (**30**) (83.6 mg) and potassium (*E*)-hexenyl trifluoroborate (57 mg). The purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (76 mg, 70%, d.r. > 98:2), contaminated by 9% of the 2-hexenyl isomer, coming from the potassium trifluoroborate reagent.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.17-6.09 (m, 1H), 4.46 (app. quint, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (app. q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.52-1.25 (m, 4H), 1.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 155.8, 144.5, 142.8, 140.6, 136.3, 133.7, 132.4, 129.7 (2C), 129.3 (2C), 127.9 (2C), 127.1, 126.9 (2C), 125.9, 124.6, 123.9, 110.9, 55.7, 53.8, 33.4, 31.8, 23.1, 22.5, 21.7 (1C+1C), 14.2 ppm.

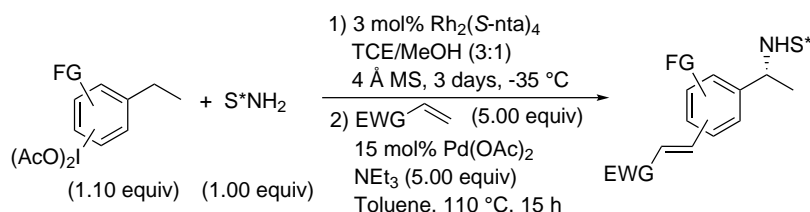
IR (neat): ν = 3229, 2925, 2123, 2096, 1580, 1496, 1287, 1244, 1149, 1064, 1016, 810 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₂₉H₃₇N₂O₄S₂]⁺: 541.2189, found: 541.2193.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

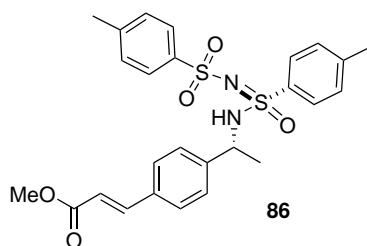
7.1.7 C(sp³)-H amination/Heck coupling sequence

General experimental procedure for the C(sp³)-H amination/Heck coupling sequence:



In an oven-dried sealable tube equipped with a stirring bar were introduced activated 4 Å molecular sieves (100 mg), Rh₂((S)-nta)₄ (**2**) (7.7 mg, 6 μmol, 3 mol%) and (-)-*N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidamide (-)-(*S*)-(**1**) (65 mg, 0.20 mmol, 1.00 equiv). The tube was covered with a rubber septum and flushed (vacuum/argon). Anhydrous and degassed 1,1,2,2-tetrachloroethane (0.75 mL) and methanol (0.25 mL) were added with a syringe under argon, and the mixture was stirred for 5 min until total dissolution of the solids. The tube was then cooled to -78 °C, and the (diacetoxymethyl)arene (0.22 mmol, 1.10 equiv) was added in one portion. The septum was quickly replaced by a teflon-coated screw cap, and the mixture was stirred at -35 °C for 72 h. The tube was then allowed to warm up to room temperature, and the screw cap replaced by a septum under argon atmosphere. Pd(OAc)₂ (6.7 mg, 0.03 mmol, 15 mol%), NEt₃ (140 μL, 1.00 mmol, 5.00 equiv), the ethylenic substrate (1.0 mmol, 5.00 equiv) and toluene (1 mL) were added. The septum was quickly replaced by a teflon coated screw cap, and the solution was stirred at 110 °C overnight (15 h). The resulting heterogeneous mixture was then allowed to cool down to room temperature and was then diluted with CH₂Cl₂ (3 mL), filtered over celite (rinsed with CH₂Cl₂) and the filtrate was concentrated to dryness under reduced pressure. The oily residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc), affording the expected product from the C(sp³)-H amination/Heck coupling sequence.

Product (86):



7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

The product was prepared following the general procedure from (**12**) (77 mg) and methyl acrylate (90 μ L). The purification was performed by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 100:0$ to $80:20$) yielding the title compound as a white solid (73 mg, 72%, d.r. > 98:2).

M.p.: 192-193 $^\circ\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +193.4$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

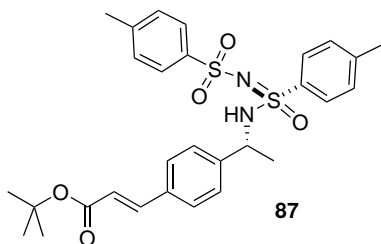
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.79-7.73 (m, 4H), 7.65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 4H), 6.40 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.49 (app. quint, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 167.6, 145.0, 144.5, 144.4, 143.1, 140.5, 135.9, 134.0, 129.9 (2C), 129.4 (2C), 128.5 (2C), 128.0 (2C), 127.1 (2C), 126.9 (2C), 118.2, 53.8, 52.0, 23.2, 21.8, 21.7 ppm.

IR (neat): $\nu = 3209, 2948, 1715, 1635, 1595, 1310, 1262, 1055$ cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2]^+$: 513.1512, found: 513.1519.

Product (**87**):



The product was prepared following the general procedure from (**12**) (77 mg) and tert-butyl acrylate (146 μ L). The purification was performed by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 100:0$ to $80:20$) yielding the title compound as a white solid (72 mg, 65%, d.r. > 98:2).

M.p.: 150-151 $^\circ\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +161.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

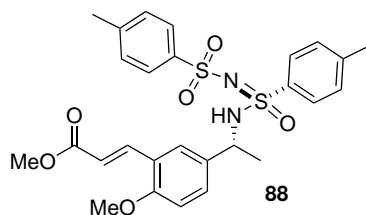
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 6H), 6.33 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.49 (quint. app., J = 6.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 166.5, 145.0, 143.7, 143.1, 143.0, 140.5, 135.9, 134.3, 129.9 (2C), 129.4 (2C), 128.3 (2C), 128.0 (2C), 127.1 (2C), 126.9 (2C), 120.6, 80.9, 53.8, 28.4 (3C), 23.1, 21.8 (1C+1C) ppm.

IR (neat): ν = 3225, 2980, 1702, 1634, 1313, 1259, 1147, 1064, 1016, 812 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for $[\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2]^+$: 555.1982, found: 555.1975.

Product (88):



The product was prepared following the general procedure from (**30**) (83.6 mg) and methyl acrylate (90 μL). The purification was performed by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ = 100:0 to 80:20) yielding the title compound as a slightly yellow foam (70 mg, 65%, d.r. > 98:2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +122.7 (c = 1.0, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.88 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.19 (app. d, J = 8.0 Hz, 4H), 6.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.47 (app. quint, J = 6.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 168.0, 157.9, 144.7, 143.0, 140.6, 140.0, 136.1, 133.9, 129.85, 129.77 (2C), 129.4 (2C), 127.9 (2C), 127.2, 126.9 (2C), 123.3, 118.8, 111.4, 55.8, 53.6, 51.8, 23.0, 21.7 (1C+1C) ppm.

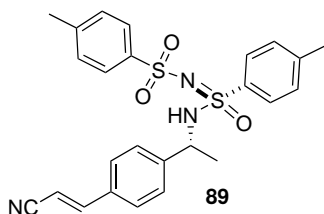
IR (neat): ν = 3221, 2980, 2951, 1711, 1630, 1495, 1434, 131, 1251,

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

1148, 1064, 1014, 986, 811 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2]^+$: 543.1618, found: 543.1626.

Product (89):



The product was prepared following the general procedure from (**12**) (77 mg) and acrylonitrile (66.5 μL). The purification was performed by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 100:0$ to $90:0$) yielding the title compound as a white solid (65 mg, 67%, d.r. > 98:2), as a mixture of isomers ($E/Z = 1.75:1$).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.84-7.68 (m, 5H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25-7.19 (m, 4H), 6.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm.

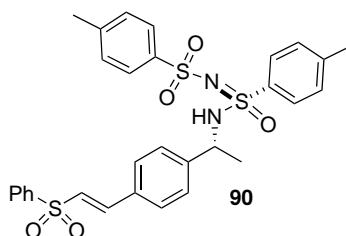
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 150.2, 148.3, 145.6, 144.7, 142.99, 142.97, 140.5, 135.8, 135.7, 132.9, 132.8, 129.8, 129.33, 129.30, 127.9, 127.7, 127.3, 127.1, 126.84, 126.81, 118.3, 117.5, 126.6, 129.8, 96.4, 95.1, 53.6, 53.5, 23.0, 21.7, 21.6 ppm. The peaks of the E/Z mixture were listed without assignment of the major compound.

IR (neat): $\nu = 3237, 2924, 2216, 1413, 1302, 1106, 1056$ cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 480.1410, found: 480.1423.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

Product (90):

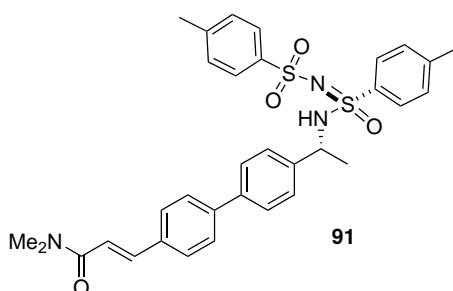


The product was prepared following the general procedure from (**12**) (77 mg) and phenylvinylsulfone (168 mg). The purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 80:20) yielding the title product as a brown oil (29 mg, 24%, d.r. > 98:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.98 – 7.93 (m, 2H), 7.79 – 7.71 (m, 4H), 7.65 – 7.64 (m, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 7.9, 5.5 Hz, 4H), 6.83 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.45 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 145.3, 144.9, 143.0, 141.9, 140.8, 140.4, 135.8, 133.6, 131.8, 129.8 (2C)p, 129.5 (2C), 129.3 (2C), 128.9 (2C), 127.9 (2C), 127.8 (2C), 127.6, 127.3 (2C), 126.8 (2C), 53.6, 23, 21.66, 21.65 ppm.

Product (91):



The product was prepared following the general procedure from (**38**) (94 mg) and *N,N*-dimethyl acrylamide (103 μL). The purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:0 to 70:30) yielding the title compound as a white solid (67 mg, 56%, d.r. > 98:2).

M.p.: 262-263 °C

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

$[\alpha]_D^{20} = +159.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

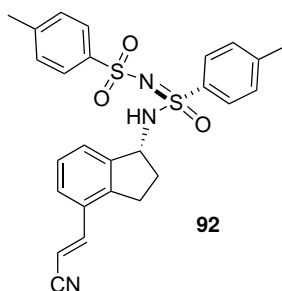
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.47 (app. quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 166.9, 144.7, 143.0, 142.0, 141.8, 141.3, 140.6, 139.8, 136.1, 134.6, 129.8 (2C), 129.4 (2C), 128.5 (2C), 128.0 (2C), 127.5 (2C), 127.3 (2C), 127.1 (2C), 126.9 (2C), 117.6, 53.8, 37.7, 36.2, 23.1, 21.7 (1C+1C) ppm.

IR (neat): $\nu = 3030, 2919, 2853, 1646, 1593, 1497, 1399, 1300, 1239, 1152, 1080, 1015, 977, 816, 806$ cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2]^+$: 602.2142, found: 602.2125.

Product (92):

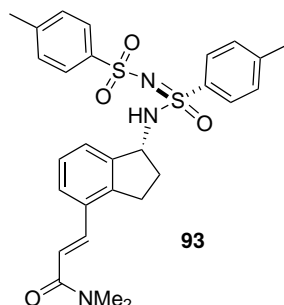


The product was prepared following the general procedure from **(36)** (80 mg) and acrylonitrile (66 μL). The purification was performed by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 80:20$) yielding the title product as a colorless oil (44 mg, 45%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) showed a complex mixture of aminated products identified as a 1.75:1 *E/Z* mixture of isomers for each of the 4:1 mixture products from the amination step.

7.1 Auto-Amination/Cross Coupling Sequence

Product (93):



The product was prepared following the general procedure from **(36)** (80 mg) and *N,N*-dimethyl acrylamide (103 μ L). The purification was performed by flash chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc = 70:30) yielding the title product as a colorless oil (56 mg, 45%).

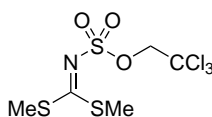
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.91 – 7.84 (m, 2H), 7.83 – 7.76 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 7.29 – 7.16 (m, 4H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.79 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.05 – 2.88 (m, 2H), 2.66 (dt, *J* = 12.5, 8.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41 – 2.37 (m, 3H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 1.85 – 1.69 (m, 1H) ppm. ¹H NMR showed a mixture of products, only the major one is described.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

7.2 Carbamimidates

7.2.1 Substrates synthesis

Preparation of S,S-Dimethyl-N-(2,2,2-trichloroethoxysulfonyl)carbonimido dithionate (97):



97

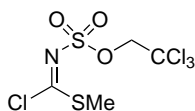
This step is based on a literature procedure described by Du Bois and coll.⁴⁵

In a flask equipped with a stirring bar and flushed with argon was dissolved 2,2,2-trichloroethylsulfamate (5.00 g, 21.9 mmol) in DMF (17.5 mL). CS₂ (1.56 mL, 26.3 mmol, 1.20 equiv) and aqueous 20M NaOH (3.06 mL, 61.3 mmol, 2.80 equiv) were added sequentially in 2 portions at 0 °C. The reaction mixture was then stirred at 25 °C for 2 h. Me₂SO₄ (4.37 mL, 46.0 mmol, 2.10 equiv) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was then stirred at 25 °C for an additional 3 h before being diluted with H₂O (29 mL) and cooled to 0 °C. The red precipitate was filtered off on a sinter funnel. The solid residue was washed with cold MeOH. The filtrate was concentrated and the residue was washed with cold MeOH to get a second crop, yielding the title product as colorless needles (3.97 g, 55 %).

Experimental ¹H NMR spectra was in accordance with literature reported data.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.75 (s, 2H), 2.63 (s, 6H) ppm.

Preparation of (2,2,2-trichloroethoxysulfonyl)carbonchloroimidithioic acid methyl ester (98):



98

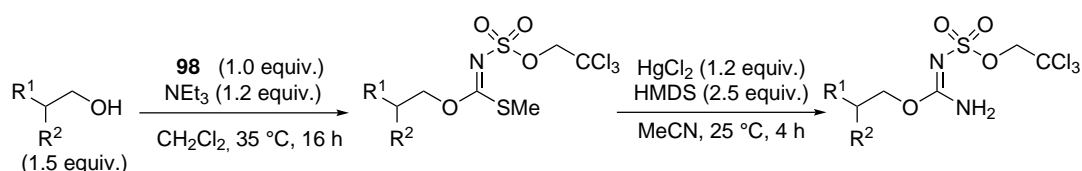
This step is based on a literature procedure described by Du Bois and coll.⁴⁵

7.2 Carbamimidates

In a flask equipped with a stirring bar and flushed with argon was dissolved compound (**97**) (3.97 g, 11.9 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL). Sulfuryl chloride (2.41 mL, 29.8 mmol, 2.50 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 9:1 to 5:5) yielding the title product as a white solid (3.74 g, 98 %).

Experimental ¹H spectra was in accordance with literature reported data.
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.78 (s, 2H), 2.57 (s, 3H) ppm.

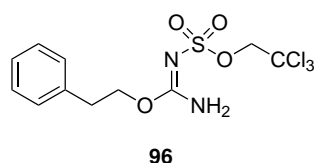
General Procedure for the preparation of (2,2,2-trichloroethoxysulfonyl) carbamimidates (**96**) to (**121**):



In a sealable tube equipped with a stirring bar and flushed with argon were placed compound (**98**) (500 mg, 1.56 mmol), the alcohol (1.50 equiv), CH₂Cl₂ (5 mL) and NEt₃ (253 μL, 1.87 mmol, 1.20 equiv). The reaction mixture was stirred at 35 °C for 16 h, then it was poured into water. The aqueous layer was extracted (3x) with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed (3x) with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The solid residue was submitted to the next step without further purification.

In a flask equipped with a stirring bar and flushed with argon were placed the former crude material, HgCl₂ (1.20 equiv), HMDS (1.50 equiv) and MeCN (5 mL). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 4 h, then it was filtered over a pad of celite using MeCN as the eluent, and the filtrate was then concentrated under reduced pressure to afford the crude product.

Preparation of (**96**):



7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

The acyclic carbamimidate was prepared following the general procedure from 2-phenylethan-1-ol (280 μ L, 2.34 mmol). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 7:3) yielding the title product as a white solid (287 mg, 49%, 2 steps).

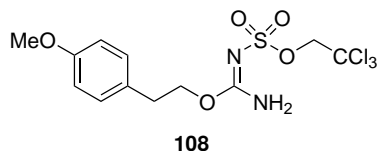
M.p.: 65-66 °C

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.36-7.26 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.03 (br. s, 1H), 5.46 (br. s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.48 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 160.4, 136.9, 129.0 (2C), 128.9 (2C), 127.1, 93.8, 78.6, 69.6, 35.0 ppm.

IR (neat): ν = 3486, 3372, 3030, 2955, 1611, 1539, 1481, 1357, 1321, 1165, 1083, 1015, 870 cm^{-1} .

Preparation of (108):



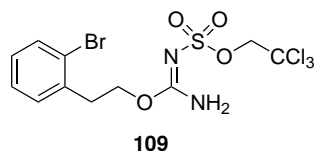
The acyclic carbamimidate was prepared following the general procedure from 2-(4-methoxy)phenylethan-1-ol (340 μ L, 2.34 mmol). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 7:3) yielding the title product as a white solid (114 mg, 18%, 2 steps).

M.p.: 53-54 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.94 (t, J = 6.9 Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 160.4, 158.7, 130.0 (2C), 128.8, 114.3 (2C), 93.8, 78.6, 69.9, 55.4, 34.1 ppm.

IR (neat): ν = 3472, 3368, 2957, 2909, 1612, 1541, 1514, 1455, 1319, 1251, 1163, 1122, 1087, 885 cm^{-1} .

Preparation of (109):

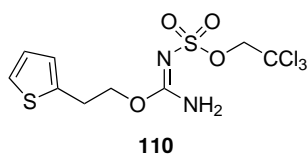
The acyclic carbamimidate was prepared following the general procedure from 2-(2-bromo)phenylethan-1-ol (317 μL , 2.34 mmol). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 7:3) yielding the title product as a white solid (326 mg, 46%, 2 steps).

M.p.: 75-77 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 $^{\circ}\text{C}$): δ 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.03 (br. s, 1H), 5.46 (br. s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.50 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 6.9 Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 $^{\circ}\text{C}$): δ 160.3, 136.3, 133.3, 131.2, 129.0, 127.8, 124.8, 93.9, 78.7, 68.1, 35.2 ppm.

IR (neat): ν = 3449, 3338, 2987, 2959, 1618, 1546, 1450, 1360, 1327, 1175, 1133, 1086, 1013, 849 cm^{-1} .

Preparation of (110):

The acyclic carbamimidate was prepared following the general procedure from 2-thionylethanol (260 μL , 2.34 mmol). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 8:2) yielding the title product as a white solid (107 mg, 18%, 2 steps).

M.p.: 69-70 $^{\circ}\text{C}$

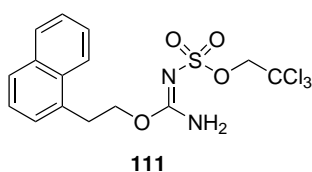
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 $^{\circ}\text{C}$): δ 7.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.04 (br. s, 1H), 6.96 (dd, J = 5.1, 3.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.54 (br. s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.48 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.5 Hz, 2H) ppm.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 160.2, 138.9, 127.2, 126.0, 124.6, 93.8, 78.7, 69.2, 29.2 ppm.

IR (neat): ν = 3473, 3367, 2954, 1614, 1541, 1454, 1318, 1164, 1087, 882 cm^{-1} .

Preparation of (111):



The acyclic carbamimidate was prepared following the general procedure from 2-(1-naphthyl)ethanol (403 mg, 2.34 mmol). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 8:2) yielding the title product as a white solid (232 mg, 35%, 2 steps).

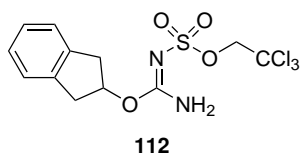
M.p.: 65-66 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.62-4.58 (m, 4H), 3.48 (t, J = 7.2 Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 160.3, 134.1, 132.7, 132.0, 129.1, 128.0, 127.3, 126.6, 126.0, 125.6, 123.4, 93.6, 78.6, 69.1, 32.1 ppm.

IR (neat): ν = 3446, 3334, 2990, 2951, 1619, 1546, 1453, 1361, 1329, 1174, 1134, 1084, 1015, 848 cm^{-1} .

Preparation of (112):



The acyclic carbamimidate was prepared following the general procedure from 2-indanol (314 mg, 2.34 mmol). The crude solid residue was purified by

7.2 Carbamimidates

flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 9:1) yielding the title product as a white solid (127 mg, 21%, 2 steps).

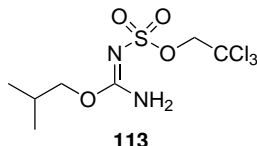
M.p.: 79-80 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.29-7.19 (m, 4H), 7.02 (br. s, 1H), 5.69 (td, J = 6.0, 2.1 Hz, 1H), 5.40 (br. s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.35 (dd, J = 17.2, 6.0 Hz, 2H), 3.12 (dd, J = 17.2, 2.1 Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 160.1, 139.8 (2C), 127.3 (2C), 124.9 (2C), 93.9, 80.8, 78.7, 39.7 (2C) ppm.

IR (neat): ν = 3477, 3369, 2950, 1612, 1537, 1459, 1349, 1325, 1167, 1086, 1015, 854 cm^{-1} .

Preparation of (113):



The acyclic carbamimidate was prepared following the general procedure from isobutanol (216 μL , 2.34 mmol). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 8:2) yielding the title product as a white solid (338 mg, 44%, 2 steps).

M.p.: 103-104 °C

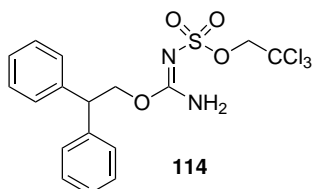
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.04 (br. s, J = 2.5 Hz, 1H), 5.46 (br. s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.04 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.07-1.93 (m, J = 6.7 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 160.7, 93.9, 78.6, 75.4, 27.7, 19.0 (2C) ppm.

IR (neat): ν = 3474, 3368, 2967, 1613, 1540, 1456, 1441, 1321, 1163, 1086, 873 cm^{-1} .

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

Preparation of (114):



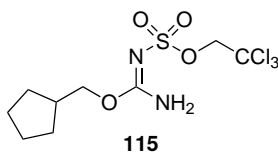
The acyclic carbamimidate was prepared following the general procedure from 2,2-diphenylethanol (464 μL , 2.34 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 8:2) yielding the title product as a colorless oil (132 mg, 37%, 2 steps).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.35-7.19 (m, 10H), 6.98 (br. s, 1H), 5.39 (br. s, 1H), 4.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 160.3, 140.2 (2C), 129.0 (4C), 128.2 (4C), 127.4 (2C), 93.9, 78.7, 71.0, 49.9 ppm.

IR (neat): $\nu = 3459, 3354, 3029, 1626, 1541, 1474, 1441, 1330, 1175, 1085, 1014, 849, 807, 742$ cm^{-1} .

Preparation of (115):



The acyclic carbamimidate was prepared following the general procedure from cyclopentylmethanol (253 μL , 2.34 mmol). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 9:1) yielding the title product as a white solid (89 mg, 16%, 2 steps).

M.p.: 120-121 $^\circ\text{C}$

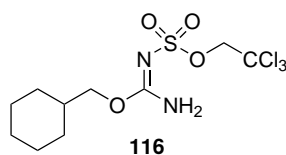
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.05 (br. s, 1H), 5.46 (br. s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.25 (dt, $J = 15.2, 7.2$ Hz, 1H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 4H), 1.33-1.18 (m, 2H) ppm.

7.2 Carbamimidates

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 160.7, 93.8, 78.6, 73.4, 38.4, 29.3 (2C), 25.4 (2C) ppm.

IR (neat): ν = 3475, 3368, 2953, 2866, 1612, 1541, 1477, 1454, 1319, 1165, 1085, 871, 826 cm^{-1} .

Preparation of (116):



The acyclic carbamimidate was prepared following the general procedure from cyclohexylmethanol (288 μL , 2.34 mmol). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 9:1) yielding the title product as a white solid (188 mg, 33%, 2 steps).

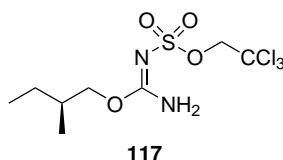
M.p.: 125-126 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.03 (br. s, J = 7.8 Hz, 1H), 5.44 (br. s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.06 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.77-1.67 (m, 6H), 1.28-1.14 (m, 3H), 1.04-0.94 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 160.2, 93.8, 78.7, 74.5, 37.1, 29.5 (2C), 26.3, 25.7 (2C) ppm.

IR (neat): ν = 3470, 3354, 2956, 2870, 1615, 1531, 1480, 1451, 1310, 1090, 869, 824 cm^{-1} .

Preparation of (117):



The acyclic carbamimidate was prepared following the general procedure from (*S*)-2-methylbutanol (254 μL , 2.34 mmol). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 7:3) yielding the

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

title product as a white solid (240 mg, 45%, 2 steps).

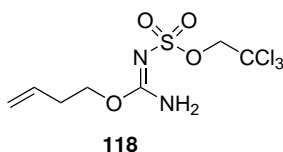
M.p.: 75-76

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.03 (br. s, 1H), 5.48 (br. s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.50-1.36 (m, 1H), 1.30-1.12 (m, 1H), 0.98-0.87 (m, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 160.7, 93.9, 78.7, 74.1, 34.2, 25.9, 16.3, 11.3 ppm.

IR (neat): ν = 3477, 3365, 2969, 2927, 1612, 1540, 1478, 1451, 1440, 1321, 1167, 1086, 870 cm^{-1} .

Preparation of (118):



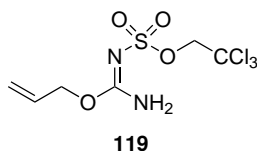
The acyclic carbamimidate was prepared following the general procedure A from 3-buten-1-ol (200 μL , 2.34 mmol). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 85:15) yielding the title product as a white solid (137 mg, 27%, 2 steps).

M.p.: 67-68 °C

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.05 (br. s, 1H), 5.77 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.51 (br. s, 1H), 5.20-5.09 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.32 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.50-2.41 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 160.5, 133.1, 118.2, 93.8, 78.7, 68.4, 32.9 ppm.

IR (neat): ν = 3479, 3371, 3083, 2951, 1613, 1540, 1458, 1442, 1373, 1311, 1321, 1168, 1085, 871 cm^{-1} .

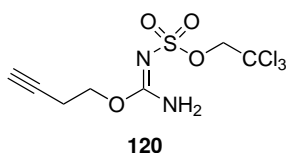
Preparation of (119):

The acyclic carbamimidate was prepared following the general procedure from 2-propen-1-ol (159 μL , 2.34 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 85:15) yielding the title product as a colorless gum (170 mg, 35%, 2 steps).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.08 (br. s, 1H), 6.01-5.85 (m, 1H), 5.54 (br. s, 1H), 5.37 (m, 2H), 4.76 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 160.1, 130.8, 120.1, 93.8, 78.7, 69.7 ppm.

IR (neat): ν = 3454, 3344, 2952, 1628, 1542, 1467, 1415, 1327, 1177, 1085, 1013, 848 cm^{-1} .

Preparation of (120):

The acyclic carbamimidate was prepared following the general procedure from but-3-yn-1-ol (177 μL , 2.34 mmol). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 8:2) yielding the title product as a white solid (160 mg, 33%, 2 steps).

M.p.: 65-66 $^\circ\text{C}$

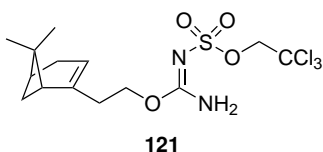
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.06 (br. s, 1H), 5.59 (br. s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.36 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.61 (td, J = 6.6, 2.7 Hz, 2H), 2.04 (t, J = 2.7 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 160.2, 93.8, 79.3, 78.7, 70.8, 66.7, 19.1 ppm.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

IR (neat): $\nu = 348, 3369, 3305, 1614, 1541, 1459, 1444, 1365, 1320, 1167, 1127, 1084, 931, 829, 720 \text{ cm}^{-1}$.

Preparation of (121):



The acyclic carbamimidate was prepared following the general procedure A from (-)-nopol (346 μL , 2.03 mmol). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 9:1) yielding the title product as a white solid (105 mg, 16%, 2 steps).

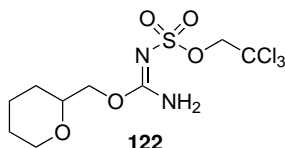
M.p.: 128-129 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.01 (br. s, 1H), 5.47 (br. s, 1H), 5.34-5.26 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.31-4.19 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 3H), 2.30-2.17 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.14 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 0.82 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 160.4, 143.3, 119.7, 93.9, 78.7, 67.5, 45.7, 40.8, 38.2, 35.8, 31.8, 31.5, 26.4, 21.3 ppm.

IR (neat): $\nu = 3437, 3158, 2976, 1674, 1639, 1564, 1408, 1368, 1330, 1171, 1112, 1019, 845 \text{ cm}^{-1}$.

Preparation of (122):



The acyclic carbamimidate was prepared following the general procedure from tetra-hydropyran-2-methanol (265 μL , 2.34 mmol). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 7:3) yielding the title product as a white solid (300 mg, 48%, 2 steps).

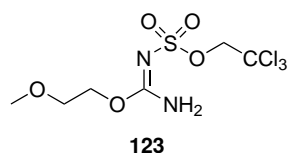
M.p.: 102-103 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.05 (br. s, 1H), 5.67 (br. s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.27 (dd, $J = 11.5, 2.8$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 11.5, 7.2$ Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.44 (td, $J = 11.5, 2.8$ Hz, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.37-1.29 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 160.6, 93.8, 78.7, 75.1, 71.9, 68.5, 27.5, 25.7, 23.0 ppm.

IR (neat): $\nu = 3474, 3364, 2950, 2848, 1612, 1541, 1477, 1441, 1319, 1169, 1152, 1086, 1009, 870, 825$ cm^{-1} .

Preparation of (123):



The acyclic carbamimidate was prepared following the general procedure from 2-methoxyethanol (253 μL , 2.34 mmol). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 8:2) yielding the title product as a white solid (132 mg, 40%, 2 steps).

M.p.: 56-57 °C

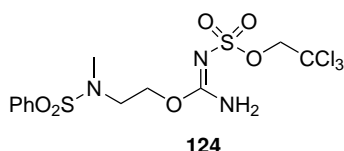
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.07 (br. s, 1H), 5.66 (br. s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.43-4.40 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.40 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 160.5, 93.8, 78.7, 70.1, 68.2, 59.2 ppm.

IR (neat): $\nu = 3414, 3243, 2953, 1644, 1557, 1470, 1434, 1346, 1326, 1085, 1014, 850, 771$ cm^{-1} .

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

Preparation of (124):



The acyclic carbamimidate was prepared following the general procedure from *N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylbenzenesulfonamide (503 mg, 2.34 mmol). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 6:4) yielding the title product as a white solid (414 mg, 56%, 2 steps).

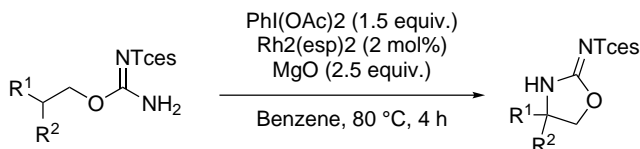
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.66 – 7.50 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.40 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 160.2, 137.7, 133.1, 129.4 (2C), 127.4 (2C), 93.8, 78.6, 65.8, 48.8, 35.8 ppm.

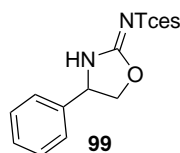
cmpdCarba-NH2-NSulfonate

7.2.2 Amination Reaction

General Procedure for the amination reaction:



In a sealable tube equipped with a stirring bar and flushed with argon were placed the acyclic carbamimidate, $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (2 mol%), MgO (2.50 equiv), benzene and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.50 equiv). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 4 h, before being filtered over a celite pad using CH_2Cl_2 as eluent. The filtrate was then concentrated under reduced pressure to afford the crude product.

Preparation of (99):

The cyclic carbamimidate was obtained following the general procedure from (**96**) (19.0 mg, 50.0 μmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (24.0 mg, 80.0 μmol , 1.50 equiv), $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (0.4 mg, 1 μmol , 3 mol%), MgO (5.0 mg, 130.0 μmol , 2.50 equiv) and benzene (250 μL). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ AcOEt = 7:3) yielding the title product as a white solid (15.0 mg, 80%).

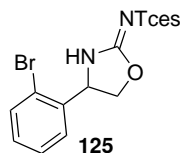
M.p.: 144-145 $^\circ\text{C}$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.67 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 2H), 5.21 (dd, J = 9.0, 7.2 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.43 (dd, J = 9.0, 7.2 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 163.1, 137.0, 129.9, 129.8 (2C), 126.3 (2C), 93.9, 78.8, 74.7, 59.0 ppm.

IR (neat): ν = 2989, 1652, 1481, 1447, 1362, 1174, 1019, 942, 834 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calculated for $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}]^+$: 372.9578, found: 372.9578.

Preparation of (125):

The cyclic carbamimidate was obtained following the general procedure from (**109**) (50.0 mg, 110 μmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (53.0 mg, 17.0 μmol , 1.50 equiv), $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (2.7 mg, 2.4 μmol , 3 mol%), MgO (11.0 mg, 30.0 μmol , 2.50 equiv) and benzene (1 mL). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ AcOEt = 8:2) yielding the title product as a white solid (40 mg, 58%).

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

Compound (**125**) was shown to be contaminated by traces of the starting material despite extensive purification.

M.p.: 81-82 °C

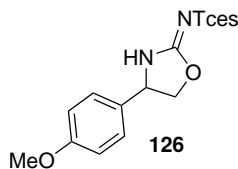
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.71 (br. s, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 5.59 (dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz, 1H), 5.07 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.39 (dd, $J = 9.1, 6.0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 163.5, 136.8, 133.7, 131.0, 128.7, 126.4, 121.9, 93.8, 78.9, 73.9, 57.9 ppm.

IR (neat): $\nu = 3352, 3074, 3003, 1622, 1469, 1477, 1357, 1331, 1173, 1011, 939, 837$ cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H] $^+$ calculated for $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrCl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}]^+$: 450.8683, found: 450.8697.

Preparation of (**126**):



The cyclic carbamimidate was obtained following the general procedure from (**108**) (40.0 mg, 120 μmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (59.0 mg, 18.0 μmol , 1.50 equiv), $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (2.7 mg, 2.4 μmol , 3 mol%), MgO (12.0 mg, 30.0 μmol , 2.50 equiv) and benzene (1 mL). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ $\text{AcOEt} = 7:3$) yielding the title product as a white solid (22 mg, 55%).

M.p.: 130-131 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.57 (br. s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.15 (dd, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.89 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.39 (dd, $J = 9.0, 7.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H) ppm.

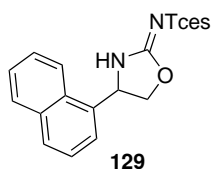
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 163.0, 160.8, 128.7, 127.8 (2C), 115.1 (2C), 93.9, 78.8, 74.8, 58.6, 55.6 ppm.

7.2 Carbamimidates

IR (neat): ν = 3168, 2997, 2838, 1632, 1514, 1364, 1245, 1175, 1017, 828, 725 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for [C₁₂H₁₄Cl₃N₂O₅S]⁺: 402.9684, found: 402.9660.

Preparation of (129):



The cyclic carbamimidate was obtained following the general procedure from (**111**) (50.0 mg, 120 μmol), PhI(OAc)₂ (58.0 mg, 18.0 μmol , 1.50 equiv), Rh₂(esp)₂ (2.7 mg, 2.4 μmol , 3 mol%), MgO (12.0 mg, 300 μmol , 2.50 equiv) and benzene (1 mL). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 7:3) yielding the title product as a white solid (34 mg, 68%).

M.p.: 113-114 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.97-7.94 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (br. s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.45 (dd, J = 9.0, 6.5 Hz, 1H) ppm.

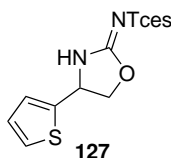
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 163.4, 134.2, 132.8, 130.0, 129.7 (2C), 127.6, 126.7, 125.7, 122.5, 121.4, 93.9, 78.9, 74.2, 55.8 ppm.

IR (neat): ν = 3335, 3056, 2947, 1639, 1622, 1599, 1478, 1351, 1170, 1016, 832, 711 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for [C₁₅H₁₄Cl₃N₂O₄S]⁺: 422.9734, found: 422.9730.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

Preparation of (127):



The cyclic carbamimidate was obtained following the general procedure from (**110**) (46.0 mg, 120 μ mol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (58.0 mg, 180 μ mol, 1.50 equiv), $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (2.7 mg, 2.4 μ mol, 3 mol%), MgO (12.0 mg, 300 μ mol, 2.50 equiv) and benzene (1 mL). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 7:3) yielding the title product as a colorless oil (15 mg, 32%).

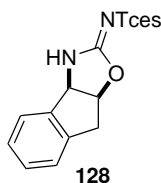
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.71 (br. s, 1H), 7.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.52 (dd, J = 9.1, 7.2 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 162.5, 139.7, 127.7, 127.4, 127.0, 93.8, 78.8, 74.6, 54.8 ppm.

IR (neat): ν = 3346, 2972, 2922, 1615, 1477, 1438, 1369, 1339, 1174, 1086, 1014, 847 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2]^+$: 378.9142, found: 378.9156.

Preparation of (128):



The cyclic carbamimidate was obtained following the general procedure from (**112**) (50.0 mg, 120 μ mol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (58.0 mg, 180 μ mol, 1.50 equiv), $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (2.7 mg, 2.4 μ mol, 3 mol%), MgO (12.0 mg, 300 μ mol, 2.50 equiv) and benzene (1 mL). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 7:3) yielding the title product as a white solid (34 mg, 68%).

M.p.: 179-180 °C

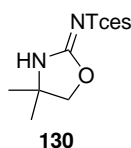
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.08 (br. s, 1H), 7.48 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 5.69 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.46 (dd, J = 18.4, 6.3 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 18.4 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 161.0, 139.6, 139.5, 129.4, 127.7, 125.4, 125.4, 94.1, 85.2, 77.6, 63.3, 37.7 ppm.

IR (neat): ν = 3263, 2984, 1627, 1454, 1352, 1178, 1009, 856, 706 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H] $^+$ calculated for $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}]^+$: 384.9578, found: 384.9574.

Preparation of (130):



The cyclic carbamimidate was obtained following the general procedure from (**113**) (39.0 mg, 120 μmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (58.0 mg, 180 μmol , 1.50 equiv), $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (2.7 mg, 2.4 μmol , 3 mol%), MgO (12.0 mg, 300 μmol , 2.50 equiv) and benzene (1 mL). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 9:1) yielding the title product as a white solid (35 mg, 91%).

M.p.: 132-133 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.66 (br. s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 1.49 (s, 6H) ppm.

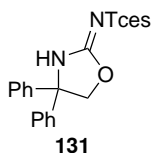
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 161.9, 93.9, 79.2, 78.7, 59.3, 27.2 (2C) ppm.

IR (neat): ν = 3369, 2982, 1632, 1438, 1330, 1163, 1084, 1014, 862 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H] $^+$ calculated for $[\text{C}_7\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}]^+$: 324.9578, found: 350.9579.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

Preparation of (131):



The cyclic carbamimidate was obtained following the general procedure from (**114**) (60.0 mg, 13.0 μmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (64.0 mg, 200 μmol , 1.50 equiv), $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (3.0 mg, 4.4 μmol , 3 mol%), MgO (13.0 mg, 330 μmol , 2.50 equiv) and benzene (1 mL). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ AcOEt = 85:15) yielding the title product as a white solid (44 mg, 74%).

M.p.: 159-160 $^\circ\text{C}$

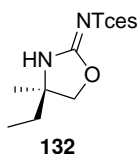
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 8.03 (br. s, 1H), 7.45-7.38 (m, 5H), 7.28-7.22 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.69 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 162.1, 140.6 (2C), 129.5 (4C), 129.2 (2C), 126.3 (4C), 93.8, 79.7, 78.8, 70.0 ppm.

IR (neat): ν = 3089, 1629, 1584, 1485, 1440, 1365, 1190, 1180, 1083, 1011, 957, 852, 735 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}]^+$: 448.9891, found: 448.9877.

Preparation of (132):



The cyclic carbamimidate was obtained following the general procedure from (**117**) (46.0 mg, 130 μmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (65.0 mg, 200 μmol , 1.50 equiv), $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (3.0 mg, 3.9 μmol , 3 mol%), MgO (13.0 mg, 330 μmol , 2.50 equiv) and benzene (1 mL). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ AcOEt = 9:1) yielding the title product as a white solid (32 mg, 81%).

Cristal structure could be obtained by slow evaporation of a solution of the product in MTBE.

M.p.: 91-92 °C

$[\alpha]_D^{20} = -17.2$ ($c = 0.11$, CH_2Cl_2).

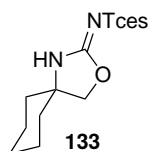
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.38 (br. s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.72 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.45 (s, 3H), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 162.2, 93.9, 78.7, 77.2, 62.2, 32.8, 25.2, 8.2 ppm.

IR (neat): $\nu = 3374, 2985, 1620, 1434, 1332, 1165, 1085, 1012, 766$ cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}]^+$: 338.9734, found: 338.9745.

Preparation of (133):



The cyclic carbamimidate was obtained following the general procedure from (**116**) (57.0 mg, 150 μmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (74.0 mg, 230 μmol , 1.50 equiv), $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (3.5 mg, 3 μmol , 3 mol%), MgO (15.0 mg, 380 μmol , 2.50 equiv) and benzene (1 mL). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ $\text{AcOEt} = 9:1$) yielding the title product as a white solid (56 mg, quant.).

M.p.: 193-194 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.45 (br. s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 1.79-1.64 (m, 6H), 1.54-1.38 (m, 4H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 162.0, 94.0, 78.7, 77.2, 62.0, 36.6

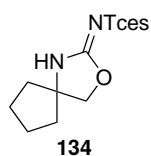
7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

(2C), 24.4, 23.0 (2C) ppm.

IR (neat): $\nu = 3136, 2942, 1630, 1456, 1353, 1169, 1084, 1019, 946, 846 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for [C₁₀H₁₆Cl₃N₂O₄S]⁺: 364.9891, found: 364.9869.

Preparation of (134):



The cyclic carbamimidate was obtained following the general procedure from (**115**) (50.0 mg, 140 μmol), PhI(OAc)₂ (68.0 mg, 210 μmol , 1.50 equiv), Rh₂(esp)₂ (3.2 mg, 4.2 μmol , 3 mol%), MgO (14.0 mg, 350 μmol , 2.50 equiv) and benzene (1 mL). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 9:1) yielding the title product as a white solid (42 mg, 85%).

M.p.: 186-187 °C

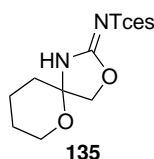
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.41 (br. s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 4H), 1.75-1.67 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 162.1, 93.9, 78.7, 78.5, 68.7, 38.5 (2C), 23.7 (2C) ppm.

IR (neat): $\nu = 3137, 2971, 1635, 1456, 1353, 1170, 1084, 1018, 848, 763 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for [C₉H₁₄Cl₃N₂O₄S]⁺: 350.9734, found: 350.9727.

Preparation of (135):



7.2 Carbamimidates

The cyclic carbamimidate was obtained following the general procedure from (**122**) (60.0 mg, 160 μ mol), PhI(OAc)₂ (78 mg, 0.24 mmol, 1.50 equiv), Rh₂(esp)₂ (3.7 mg, 4.9 μ mol, 3 mol%), MgO (16.0 mg, 400 μ mol, 2.50 equiv) and benzene (1 mL). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 85:15) yielding the title product as a white solid (50 mg, 84%).

M.p.: 152-153 °C

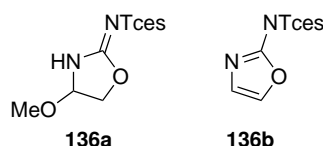
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 8.24 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.50 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 162.5, 93.8, 89.5, 78.9, 77.7, 63.7, 32.5, 24.1, 20.2 ppm.

IR (neat): ν = 3310, 2961, 1615, 1464, 1331, 1151, 1075, 1046, 1009, 974, 848, 711 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for [C₉H₁₄Cl₃N₂O₅S]⁺: 366.9684, found: 366.9666.

Preparation of (**136**):



The cyclic carbamimidate was obtained following the general procedure from (**123**) (30.0 mg, 90 μ mol), PhI(OAc)₂ (44.0 mg, 140 μ mol, 1.50 equiv), Rh₂(esp)₂ (2.1 mg, 2.7 μ mol, 3 mol%), MgO (9.0 mg, 230 μ mol, 2.50 equiv) and benzene (1 mL). The crude residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 6:4) yielding the aromatized compound contaminated by traces of the cyclic carbamimidate as a colorless gum (15 mg, 63%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 9.80 (br. s, 1H), 7.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H) ppm.

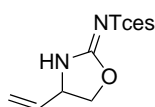
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 132.6, 114.4, 78.8 ppm. Quaternary centers were not visible on the ¹³C spectrum.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

IR (neat): $\nu = 3164, 1610, 1341, 1169, 1144, 1004, 846, 755 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for [C₅H₆Cl₃N₂O₄S]⁺: 294.9108, found: 294.9105.

Preparation of (138):



138

The cyclic carbamimidate was obtained following the general procedure from (**118**) (50.0 mg, 150 μmol), PhI(OAc)₂ (74.0 mg, 230 μmol , 1.50 equiv), Rh₂(esp)₂ (3.5 mg, 3 μmol , 3 mol%), MgO (15.0 mg, 380 μmol , 2.50 equiv) and benzene (1 mL). The crude residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 9:1) yielding the title product as a colorless gum (17 mg, 34%).

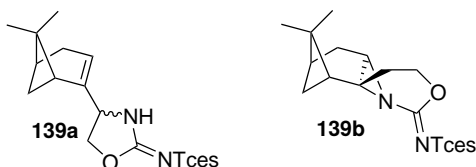
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.46 (br. s, 1H), 5.84 (ddd, $J = 17.2, 10.1, 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.44 (d, $J = 17.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.41 (d, $J = 10.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.74 (t, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.27 (dd, $J = 8.6, 6.8 \text{ Hz}$, 1H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 162.9, 133.4, 121.1, 93.8, 78.8, 72.2, 57.8 ppm.

IR (neat): $\nu = 3266, 2964, 190, 1432, 1393, 901, 862, 766 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]⁺ calculated for [C₇H₁₀Cl₃N₂O₄S]⁺: 322.9421, found: 322.9420.

Preparation of (139):



The cyclic carbamimidate was obtained following the general procedure from (**121**) (90.0 mg, 210 μmol), PhI(OAc)₂ (103.0 mg, 320 μmol , 1.50 equiv),

7.2 Carbamimidates

Rh₂(esp)₂ (4.9 mg, 6.4 μmol, 3 mol%), MgO (21.0 mg, 540 μmol, 2.50 equiv) and benzene (1 mL). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 9:1) yielding the allylic amination product as a white solid (28 mg, 30%) and the aziridination product as a white solid (47 mg, 53%).

Allylic amination product (**139a**):

M.p.: 118-120 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.30 (br. s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 2.49 (dt, *J* = 8.9, 5.6 Hz, 1H), 2.41-2.23 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.17 (dd, *J* = 9.5 Hz, 1H), 0.83 (d, *J* = 13.5 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) 163.3, 142.7, 142.6, 124.2, 123.8, 93.9, 78.7, 70.7, 70.4, 59.3, 59.1, 41.4, 41.2, 40.7, 38.3, 38.2, 31.7, 31.3, 26.0, 21.4 ppm. Carbons were obtained as mixture of diastereoisomers and listed without further assignation.

IR (neat): ν = 3337, 2918, 1612, 1480, 1438, 1329, 1185, 1103, 1012, 846, 761, 721 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₁₄H₂₀Cl₃N₂O₄S]⁺: 417.0204, found: 417.0190.

Aziridination product (**139b**):

M.p.: 122-123 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.49 (ddd, *J* = 10.8, 4.0, 1.7 Hz, 1H), 4.29 (ddd, *J* = 12.6, 10.8, 2.0 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 15.6, 2.4 Hz, 1H), 2.21 (dt, *J* = 14.5, 1.8 Hz, 1H), 2.16-2.10 (m, 3H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.64 (ddd, *J* = 14.5, 12.6, 4.0 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 166.9, 94.0, 79.0, 67.3, 51.5, 48.4, 44.5, 40.4, 40.1, 31.0, 26.4, 25.9, 25.7, 20.5 ppm.

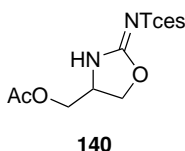
IR (neat): ν = 2932, 1529, 1470, 1416, 1346, 1264, 1182, 1161, 1135, 1086, 1017, 845, 825, 751, 719 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M + H]⁺ calculated for [C₁₄H₂₀Cl₃N₂O₄S] 417.0204,

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

found: 417.0211.

Preparation of (140):



The cyclic carbamimidate was obtained following the general procedure from (**119**) (44.0 mg, 140 μmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (68.0 mg, 210 μmol , 1.50 equiv), $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (3.2 mg, 4.2 μmol , 3 mol%), MgO (14.0 mg, 350 μmol , 2.50 equiv) and benzene (1 mL). The crude residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 9:1) yielding the title product as a colorless gum (28 mg, 54%).

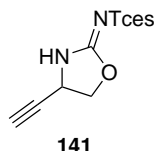
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.63 (br. s, 1H), 4.76-4.64 (m, 3H), 4.46-4.38 (m, 2H), 4.32 (dd, J = 11.9, 3.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 170.6, 162.9, 93.8, 78.8, 69.4, 63.9, 54.1, 20.8 ppm.

IR (neat): ν = 3354, 2954, 1738, 1615, 1444, 1343, 1231, 1172, 1015, 845 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calculated for $[\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}]^+$: 368.9476, found: 368.9477.

Preparation of (141):



The cyclic carbamimidate was obtained following the general procedure from (**120**) (50.0 mg, 150 μmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (75.0 mg, 230 μmol , 1.50 equiv), $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (3.5 mg, 4.5 μmol , 3 mol%), MgO (15.0 mg, 380 μmol , 2.50 equiv) and benzene (1 mL). The crude solid residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 8:2) yielding the title product as a white

solid (20 mg, 41%).

M.p.: 124-127 °C

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.56 (br. s, 1H), 4.93-4.84 (m, 1H), 4.76 (dd, J = 8.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.57 (dd, J = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H) ppm.

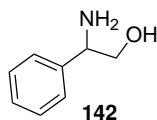
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) 162.3, 93.7, 78.9, 77.9, 76.3, 72.3, 46.1 ppm.

IR (neat): ν = 3363, 3295, 1634, 1486, 141, 1336, 1176, 1106, 1087, 1015, 876, 847, 758 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_7\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}]^+$: 320.9265, found: 320.9268.

7.2.3 Post-functionnalization Reaction

Deprotection of **99**



This step is based on a literature procedure described by B. M. Cochran et al.¹⁶¹

In a flask were placed **99** (75.0 mg, 0.20 mmol) in water (2 mL). H_2SO_4 (2 mL, 18M) was added dropwise before the reaction mixture was heated up to 130 °C for 4 h. The reaction mixture was then allowed to cool down to room temperature before it was neutralized with Na_2CO_3 aq. The solution was extracted 3x with CH_2Cl_2 before the combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford **142** as a colorless oil (18.3 mg, 68%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.38 – 7.21 (m, 5H), 4.04 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 10.6, 4.2 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 10.6, 8.6 Hz, 1H), 2.47 (br. s, 3H) ppm.

161. B. M. COCHRAN, F. E. MICHAEL *Organic Letters*, **2008**, *10*, 5039–5042.

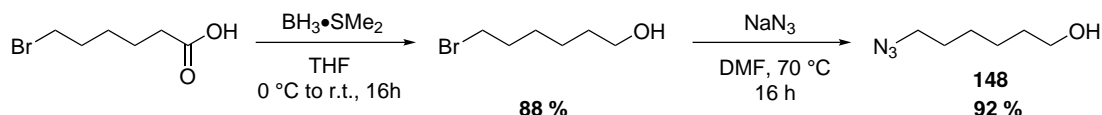
7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 142.9, 128.7 (2C), 127.6, 126.6 (2), 68.1, 57.5 ppm.

7.3 Solid Support Immobilized Catalysts

7.3.1 Ligand linker synthesis

6-Azidohexan-1-ol (148):



This step is based on a literature procedure described by H. Mattes et al.¹²⁵

In flask flushed with argon and equipped with a stirring bar was introduced $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (9.00 mL, 2M in THF, 1.20 equiv). The solution was cooled down to 0 °C before a solution of 6-bromohexanoic acid (2.93 g, 15 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight before EtOH was added followed by H_2O . The crude product was extracted (3x) with CH_2Cl_2 , dried over MgSO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 80:20) to afford **6-bromohexan-1-ol** as a slightly yellow oil (2.38 g, 88 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 3.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.94 – 1.82 (m, 2H), 1.59 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 2H), 1.51 – 1.37 (m, 4H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 62.9, 34.0, 32.8, 32.6, 28.1, 25.1 ppm.

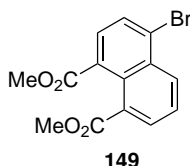
In a flask flushed with argon and equipped with a stirring bar were introduced 6-bromohexan-1-ol (2.33 g, 12.9 mmol), DMF (25 mL) and NaN_3 (1.38 g, 1.65 equiv.). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 16 h before H_2O was added and the mixture was extracted (3x) with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 80:20) to afford **6-azidohexan-1-ol 148** as a colorless oil (1.69 g, 92 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 3.66 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.68 – 1.54 (m, 4H), 1.45 – 1.37 (m, 4H) ppm.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 62.9, 51.5, 32.7, 28.9, 26.7, 25.5 ppm.

Dimethyl 4-bromonaphthalene-1,8-dicarboxylate (149):



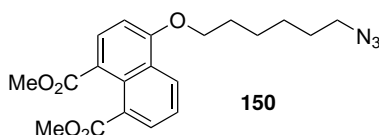
This step is based on a literature procedure described by J. Kelber et al.¹⁶²

In flask flushed with argon and equipped with a stirring bar was introduced 4-bromo-1,8-naphthalic anhydride (1.03 g, 3.70 mmol), MeOH (10 mL), DBU (701 μL , 1.30 equiv) and MeI (621 μL , 2.70 equiv). The reaction mixture was heated at 60 °C for 16 h before being cooled down to room temperature. H_2O was added and the mixture was extracted (3x) with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The solid residue was purified either by recrystallization (MeOH) or by flash chromatography (petroleum ether/ AcOEt = 80:20) to afford **dimethyl 4-bromonaphthalene-1,8-dicarboxylate** as a white solid or white needles (944 mg, 81 % by flash chromatography).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 8.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 2H), 7.70 – 7.60 (m, 1H), 3.92 (s, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 168.9, 168.8, 132.9, 131.7, 131.0, 130.4, 130.2, 129.8, 129.7, 128.9, 127.8, 126.8, 52.4 (1C+1C) ppm.

Dimethyl 4-((6-azidohexyl)oxy)naphthalene-1,8-dicarboxylate (150):



This step is based on a literature procedure described by M. Palucki et al.¹²⁶

162. J. KELBER et al. *Angewandte Chemie International Edition*, **2012**, 51, 5200–5203.

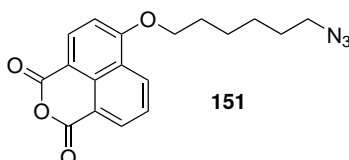
7.3 Solid Support Immobilized Catalysts

In a sealable tube flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed NaH (16 mg, 2.00 equiv, 60 % in mineral oil), **148** (34.4 mg, 1.20 equiv) and toluene (1 mL). The mixture was heated up to 70 °C for 2 h before being cooled down to room temperature and Pd₂(dba)₃ (4 mg, 2 mol%) and Tol-BINAP (5.5 mg, 4 mol%) were added. The reaction mixture was heated up to 70 °C for another 16 h. The mixture was quenched with H₂O and extracted (3x) with Et₂O. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 80:20) to afford **150** as a yellow oil (63 mg, 81 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 8.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.29 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.00 – 1.89 (m, 2H), 1.70 – 1.45 (m, 6H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 169.5, 169.2, 157.9, 132, 130.7, 129.7, 128.9, 126.7, 126.2, 124.7, 121.5, 103.8, 68.5, 52.1, 51.9, 51.4, 29.0, 28.9, 26.6, 25.9 ppm.

6-((6-Azidohexyl)oxy)-1H,3H-benzo[de]isochromene-1,3-dione (**151**):



*This step is based on a literature procedure described by S. Sengupta et al.*¹⁶³

In a sealable tube flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed **150** (35.8 mg, 0.10 mmol), *p*-TsOH•H₂O (95 mg, 5.00 equiv) and toluene (4 mL). The reaction mixture was stirred at 90 °C for 5 h before being cooled down to room temperature and cold water was added. The mixture was then extracted (3x) with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeCN = 98:2) to afford **151** as a yellow solid (26 mg, 76 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ 8.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.51 –

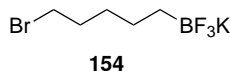
163. S. SENGUPTA *et al.* *The Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 79, 6655–6662.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

8.47 (m, 1H), 8.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.39 – 3.32 (m, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 2H), 1.51 – 1.39 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25 °C): δ 160.6, 160.2, 135.4, 132.8, 131.1, 129.5, 126.7, 122.9, 118.7, 110.2, 107.3, 106.8, 69.2, 56.9, 50.6, 28.2, 25.9, 25.1 ppm.

(5-Bromopentyl)trifluoro- λ^4 -borane, potassium salt (154):



This step is based on a literature procedure described by S. Burke et al.¹²⁷

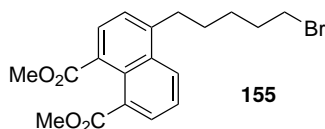
In a flask flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed 5-bromo-pentene (750 μL , 6.33 mmol) and Et_3SiH (1.01 mL, 1.06 equiv.). The mixture was cooled down to -78 °C before BCl_3 (7.15 mL, 1.13 equiv., 1M in heptane) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at this temperature for 40 min, and at room temperature for 4 h before H_2O and Et_2O were added. The mixture was then evaporated to dryness before Et_2O (10 mL) and KHF_2 (2.08 g, 4.20 equiv) were added followed by the dropwise addition of H_2O (1 mL). The solution was stirred for an additional 30 min before MgSO_4 was added to remove the excess of water. The mixture was then filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The excess of KF was removed by dissolving the residue in hot acetone and filtering the remaining solid off on celite. After concentration under reduced pressure, the solid was dissolved in a minimal amount of hot acetone and precipitated with Et_2O (5 mL). The filtered white solid was dried under reduced pressure and submitted to the next step.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25 °C): δ 4.54 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.87 – 2.71 (m, 2H), 2.34 (dt, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 2H), 2.19 (dt, $J = 15.1, 7.4$ Hz, 2H), 0.99 (dd, $J = 14.3, 6.6$ Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25 °C): δ 35.7, 32.9, 31.4, 24.8 ppm. The carbon bearing the B atom could not be seen by ^{13}C NMR.

7.3 Solid Support Immobilized Catalysts

Dimethyl 4-(5-bromopentyl)naphthalene-1,8-dicarboxylate (**155**):



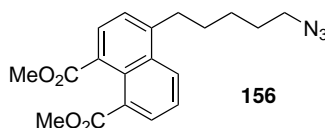
This step is based on a literature procedure described by G. Molander et al.¹²⁸

In a sealable tube flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed the trifluoroborate salt **154** (1.35 g, 1.70 equiv), the bromodiester **149** (1.00 g, 3.10 mmol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (252 mg, 10 mol%), Cs₂CO₃ (3.03 g, 3.00 equiv) and a degazed mixture of H₂O/toluene (6 mL: 30 mL). The reaction mixture was heated up to 80 °C for 16 h before being allowed to cool to room temperature and was filtered over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 80:20) to afford **155** as a white solid (1.02 g, 84 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 8.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.91 – 3.89 (m, 6H), 3.40 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.63 – 1.50 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 169.6, 169.4, 143.4, 132.8, 132.6, 130.4, 130.1, 129.9, 128, 125.7, 125.4, 125.3, 52.2 (1C+1C), 33.6, 32.7, 30.0 (1C+1C), 28.3 ppm.

Dimethyl 4-(5-azidopentyl)naphthalene-1,8-dicarboxylate (**156**):



This step is based on a literature procedure described by G. Molander et al.¹²⁸

In a flask flushed with argon and equipped with a stirring bar were introduced the alkyl bromide **155** (1.02 g, 2.59 mmol), DMF (24 mL) and NaN₃ (841 mg, 5.00 equiv). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 36 h before H₂O was added and the mixture was extracted (3x) with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the filtrate

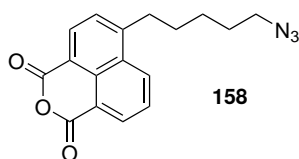
7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 80:20) to afford **156** as a colorless oil (804 mg, 87 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 8.62 (dd, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.5, 7.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.31 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.27 – 3.20 (m, 2H), 1.84 (dt, $J = 15.5, 7.6$ Hz, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 1.57 (ddd, $J = 9.0, 4.9, 1.9$ Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 161.0, 160.7, 148.6, 133.5, 133.2, 131.7, 130.9, 130.6, 127.7, 127.3, 119.5, 117.1, 51.4 (1C+1C), 33.5, 30.6, 28.9 (1C+1C), 26.9 ppm.

6-(5-Azidopentyl)benzo[de]isochromene-1,3-dione (**158**):



*This step is based on a literature procedure described by S. Sengupta et al.*¹⁶³

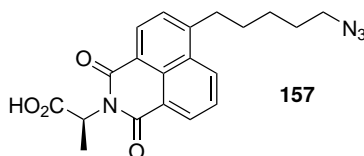
In a sealable tube flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed **156** (804 mg, 2.26 mmol), $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.29 g, 3.00 equiv) and toluene (110 mL). The reaction mixture was stirred at 90 °C for 6 h, then it was cooled down to room temperature and cold water was added. The mixture was then extracted (3x) with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 80:20) to afford **158** as a white solid (532 mg, 76 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 8.62 (dd, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.5, 7.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.31 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.26 – 3.21 (m, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 2H), 1.72 – 1.65 (m, 2H), 1.60 – 1.54 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 161.0, 160.7, 148.6, 133.5, 133.2, 131.7, 130.9, 130.6, 127.7, 127.3, 119.5, 117.1, 51.4, 33.5, 30.6, 28.9, 26.9 ppm.

7.3 Solid Support Immobilized Catalysts

(S)-2-(6-(5-azidopentyl)-1,3-dioxo-1*H*-benzo[*de*]-isoquinolin-2(3*H*)-yl)propanoic acid (**157**):



This step is based on a literature procedure described by B. Darses *et al.*¹⁶⁴

In a flask flushed with argon and equipped with a stirring bar were introduced the anhydride **158** (488 mg, 1.58 mmol) and EtOH (7 mL). A mixture of L-alanine (154 mg, 1.10 equiv) and KOH (87 mg, 1.00 equiv) in H₂O was added at room temperature before the reaction mixture was heated up to reflux for 16 h. The mixture was quenched with HCl (2.37 mL, 1M, 1.50 equiv) at 80 °C causing the precipitation of the product. The solution was allowed to cool to room temperature without stirring and was left standing for 6 h. The solid residue was then filtered and further purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeCN/MeOH/AcOH = 98:2:2:1) to afford **157** as an off-white solid (585 mg, 97 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 9.37 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.80 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.26 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.85 – 1.71 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.65 – 1.58 (m, 2H), 1.57 – 1.43 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 176.4, 163.7, 163.5, 147.1, 131.7, 131.5, 130.6, 130.3, 128.8, 127.2, 126.8, 123, 120.7, 51.4, 49.0, 33.4, 30.7, 28.8, 26.9, 14.6 ppm.

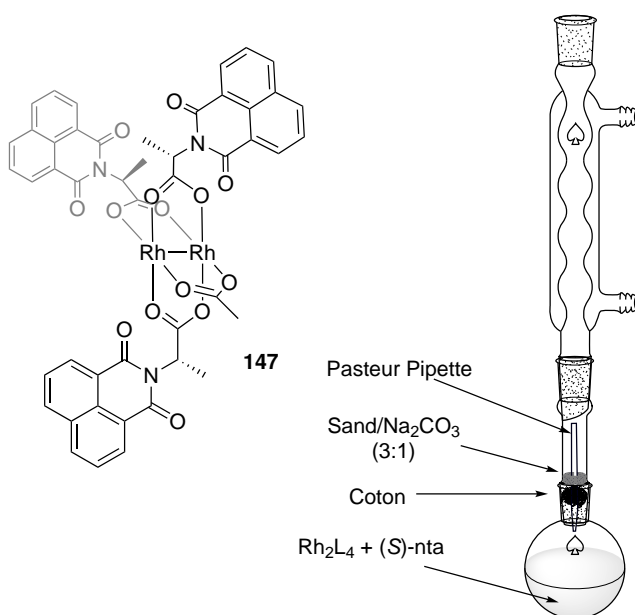
Chiral HPLC (Column IA, Heptane/EtOH/Formic acid = 60:40:0.1, flow rate = 1.0 mL/min, λ 343 nm): minor isomer : *t_r* = 7.4 min, major isomer : *t_r* = 8.7 min. Enantiomeric excess: >99.6%.

164. B. DARSEES *et al.* *Synthesis*, **2013**, 45, 2079–2087.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

7.3.2 Heteroleptic catalysts preparation

$\text{Rh}_2((S)\text{-nta})_3(\text{OAc})_1$ (**147**):



In a flask equipped with a stirring bar were placed $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (44 mg, 0.10 mmol), (*S*)-nta (30 mg, 1.10 equiv) and chlorobenzene (5 mL). The flask was equipped with a home-made acid-trapping apparatus before the reaction mixture was heated up to 130 °C for 16 h. The mixture was allowed to cool down to room temperature before the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (toluene/MeCN = 70:30) to afford **147** as a green solid (24 mg, 61 %).

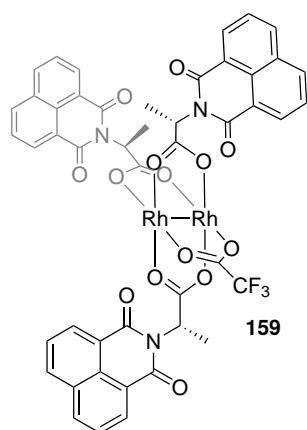
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 8.71 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 8.56 – 8.51 (m, 4H), 8.20 – 8.15 (m, 6H), 7.83 – 7.79 (m, 2H), 7.75 – 7.70 (m, 4H), 5.90 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.80 – 5.73 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 188.7 (4C), 163.5 (2C), 163.4 (4C), 133.95 (4C), 131.7 (2C), 131.6 (2C), 131.3 (4C), 128.19, 128.15 (2C), 127.1 (2C), 127.0 (4C), 122.7 (2C), 50.7, 50.5 (2C), 29.8, 15.2, 15.1 (2C) ppm. Some quaternary centers of the naphthyl moiety could not be identified.

HRMS [ESI(-)]: m/z $[\text{M} - \text{H}]^-$ calculated for $[\text{C}_{47}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_{14}\text{Rh}_2]^-$: 1070.0156, found: 1070.0167.

7.3 Solid Support Immobilized Catalysts

Rh₂((S)-nta)₃(TFA)₁ (**159**):



In a flask equipped with a stirring bar were placed Rh₂(TFA)₄ (100 mg, 0.15 mmol), (S)-nta (123 mg, 3.00 equiv) and chlorobenzene (15 mL). The flask was equipped with a home-made acid-trapping apparatus before the reaction mixture was heated up to 130 °C for 16 h. The mixture was cooled down to room temperature before the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (toluene/MeCN = 70:30) to afford **159** as a green solid (110 mg, 65 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 8.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 8.51 – 8.47 (m, 4H), 8.19 – 8.16 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.81 – 7.77 (m, 2H), 7.72 – 7.67 (m, 4H), 5.80 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.74 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H) ppm.

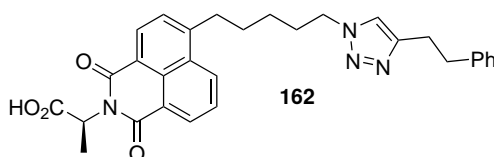
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 191.0, 190.4 (2C), 163.5 (2C), ppm 163.4 (4C), 134.2 (4C+2C), 131.7 (4C+2C), 131.3 (4C), 131.4, 130.0, 129.1 (2C), 128.0 (2C), 127.1 (2C), 127.0 (4C), 122.4 (2C), 122.3, 51.1, 50.5 (2C), 15.0 (3C) ppm. Some quaternary centers of the naphthyl moiety could not be identified.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ -74.13 ppm.

HRMS [ESI(-)]: *m/z* [M - H]⁻ calculated for [C₄₇H₃₁F₃N₃O₁₄Rh₂]⁻: 1123.9874, found: 1123.9890.

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

(S)-2-(1,3-dioxo-6-(5-(4-phenethyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pentyl)-1*H*-benzo[*de*]-isoquinolin-2(3*H*)-yl)propanoic acid (**162**):



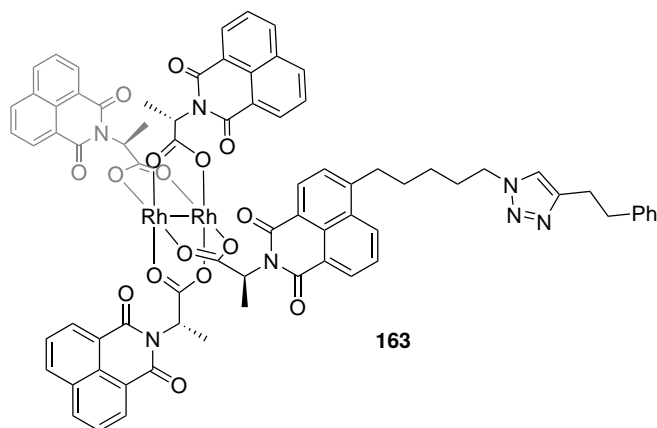
In a sealable tube flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed **157** (75 mg, 0.20 mmol), 4-phenyl-1-butyne (85 μ L, 3.00 equiv), $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (32 mg, 1.00 equiv), a degazed mixture of THF/ H_2O (900 μ L:100 μ L) and Na-ascorbate (79 mg, 2.00 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h before being quenched with HCl (5 mL, 1M) and extracted (3x) with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}/\text{MeOH}/\text{AcOH} = 98:2:2:1$) to afford **162** as a white solid (36.4 mg, 36 %)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 8.54 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 3H), 7.13 – 7.04 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.16 – 2.95 (m, 6H), 2.11 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 5H), 1.40 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 164.0, 163.7, 163.6, 146.9, 141.2, 131.6, 131.5, 130.5 (2C), 130.2, 128.8, 128.6 (2C), 128.5 (2C+1C), 127.1, 126.8, 126.2, 123.0, 120.8, 50.2, 35.5 (1C+1C), 33.3, 30.4, 30.1, 27.4, 26.5 (1C+1C) ppm.

HRMS [ESI(-)]: m/z [$\text{M} - \text{H} + \text{HCO}_2\text{H}$] $^-$ calculated for $[\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_6]^-$: 555.2249, found: 555.2203.

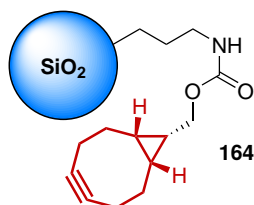
7.3.3 Catalyst immobilization

Immobilized $\text{Rh}_2((S)\text{-nta})_4$ model (163):

In a flask equipped with a stirring bar were placed $\text{Rh}_2((S)\text{-nta})_3(\text{OAc})_1$ **147** (17 mg, 0.016 mmol), the modified (S)-nta **157** (18 mg, 1.00 equiv) and chlorobenzene (4 mL). The flask was equipped with a home-made acid-trapping apparatus before the reaction mixture was heated up to 130 °C for 45 min. The mixture was cooled down to room temperature before the solvent was removed under reduced pressure. The residue was analyzed by mass spectroscopy.

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{75}\text{H}_{60}\text{N}_7\text{O}_{16}\text{Rh}_2]^+$: 1520.2207, found: 1520.2205.

Immobilized cyclooctyne (164):

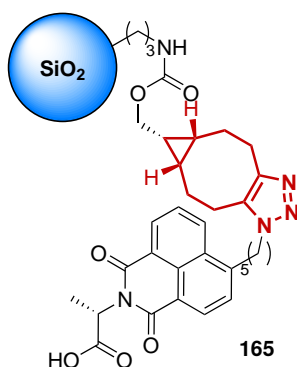


In a flask flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed 3-amino-propyl silica gel (86 mg, 0.086 mmol), BCN-NHS (28 mg, 1.10 equiv), NEt_3 (14 μL , 1.20 equiv) and CH_2Cl_2 (10 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The resulting suspension was filtered on a fritted-glass and the solid was washed several times with CH_2Cl_2 , DMF, H_2O ,

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

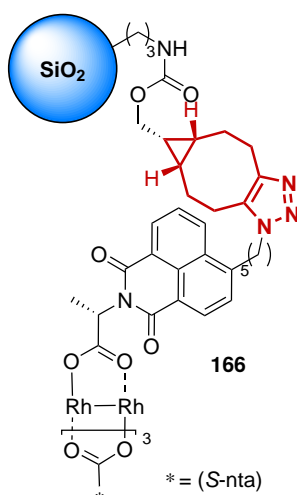
EtOH and CH₂Cl₂ before being dried under reduced pressure for several hours and submitted to the next step.

Immobilized (S)-nta ligand (**165**):



In a flask flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed the previously recovered immobilized cyclooctyne **164**, the modified (S)-nta **157** (34.6 mg, 1.10 equiv) and CH₂Cl₂ (10 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The resulting suspension was filtered on a fritted-glass and the solid was washed several times with CH₂Cl₂ before being dried under reduced pressure for several hours. The filtrate was evaporated to recover the remaining modified (S)-nta **157** (32.2 mg, 7 % over 2 steps).

Immobilized Rh₂((S)-nta)₄ complex (**166**):

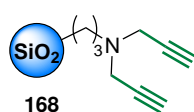


In a flask flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed the immobilized ligand **165** (0.006 mmol), the Rh₂((S)-nta)₃(OAc)₁ **147** (9.9

7.3 Solid Support Immobilized Catalysts

mg, 1.50 equiv) and chlorobenzene (5 mL). The flask was equipped with a home-made acid-trapping apparatus before the reaction mixture was heated up to 130 °C for 16 h. The resulting suspension was filtered on a fritted-glass and the solid was washed several times with CH₂Cl₂/MeOH (9:1) and CH₂Cl₂ before being dried under reduced pressure for several hours. The filtrate was evaporated to recover the remaining Rh₂((S)-nta)₃(OAc)₁ **147** (5.5 mg, 68 %).

Immobilized dialkyne (**168**):

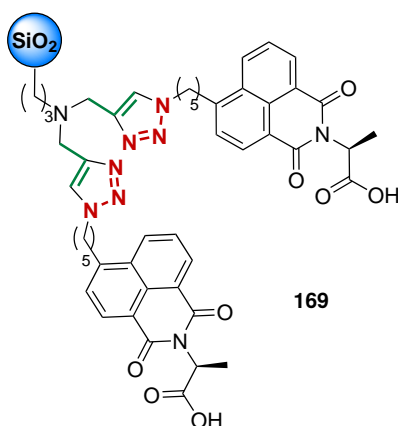


This step is based on a literature procedure described by Y. B. Zhao et al.¹³⁷

In a flask flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed 3-amino-propyl silica gel (1.0 g, 1.00 mmol), propargyl bromide (1.10 mL, 10 equiv.), K₂CO₃ (0.19 g, 1.40 equiv) and acetone (20 mL). The reaction mixture was stirred at reflux for 72 h. The resulting suspension was filtered on a fritted-glass and the solid was washed several times with CH₂Cl₂, DMF, H₂O, EtOH and CH₂Cl₂ before being dried under reduced pressure for several hours (Estimated yield: 84 %).

Elemental analysis: %C = 11.21, %H = 1.82, %N = 1.24.

Immobilized diligand (S)-nta (**169**):



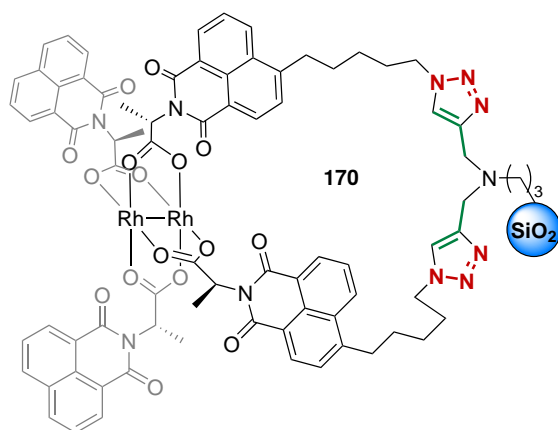
This step is based on a literature procedure described by Y. B. Zhao et al.¹³⁷

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

In a flask containing the modified (*S*)-nta ligand **157** (400 mg, 2.20 equiv) was poured a MeOH/NH₃ (1:1) mixture. The mixture was stirred at room temperature several minutes before the solvents were evaporated. The process was repeated 5 times to form the corresponding ammonium carboxylate salt. In a sealable tube flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed the immobilized dialkyne **168** (537 mg, 0.478 mmol), the modified (*S*)-nta ligand salt (in 2.5 mL of degazed CH₂Cl₂), CuSO₄•H₂O (6 mg, 5 mol%) and H₂O (2.5 mL). The tube was flushed with argon before Na-ascorbate was added in one portion (14.3 mg, 15 mol%). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 72 h. The resulting suspension was filtered on a fritted-glass and the solid was washed several times with CH₂Cl₂, DMF, H₂O, EtOH and CH₂Cl₂ before being dried under reduced pressure for several hours (Estimated yield: 33 %).

Elemental analysis: %C = 18.07, %H = 2.32, %N = 3.27.

Immobilized bidentate Rh₂((*S*)-nta)₄ complex (**170**):

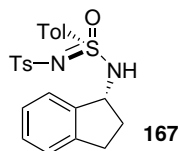


In a flask flushed with argon and equipped with a stirring bar were placed the immobilized bidentate ligand **169** (341 mg, 0.10 mmol), the Rh₂((*S*)-nta)₃(OAc)₁ **147** (107 mg, 1.00 equiv) and chlorobenzene (15 mL). The flask was equipped with a home-made acid-trapping apparatus before the reaction mixture was heated up to 130 °C for 120 h. The resulting suspension was filtered on a fritted-glass and the solid was washed several times with CH₂Cl₂/MeOH (9:1) and CH₂Cl₂ before being dried under reduced pressure for several hours (Estimated yield: 72 %).

Elemental analysis: %C = 21.19, %H = 2.36, %N = 3.17.

7.3.4 Catalytic C(sp³)-H amination

General procedure for the amination of indane (167):



This step is based on a literature procedure described by B. Darses et al.⁶⁰

In a sealable tube flushed with argon an equipped with a stirring bar were placed indane (0.2 mmol), the immobilized complex (3 mol%), the sulfonimidamine **1** (1.2 equiv.) and a TCE/MeOH (3:1, 0.2 M) mixture. The solution was frozen to -78 °C before PhI(OPiv)₂ (1.4 equiv.) was added. The reaction mixture was then stirred at -35 °C for 3 days. The resulting suspension was filtered on a fritted-glass and the solid was washed several times with CH₂Cl₂ before being dried under reduced pressure for several hours. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt = 98:2) to afford the aminated indane **167** as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.85 (dd, *J* = 8.5, 8.2 Hz, 4 H), 7.37–7.12 (m, 8 H), 6.06 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 4.80 (app q, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 2.90–2.80 (m, 1 H), 2.74–2.64 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.20–2.08 (m, 1 H), 1.76–1.60 (m, 1 H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 145.0, 143.1, 142.9, 141.3, 140.6, 136.3, 130.1, 129.4, 128.7, 128.1, 127.3, 127.0, 124.9, 124.8, 58.6, 33.8, 30.2, 21.84, 21.78 ppm

7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

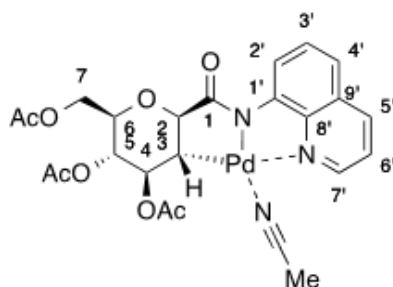
7.4 DFT Calculations

7.4.1 General information

All computations were performed with the Gaussian '09 software package, revision D01.¹⁴⁵ Geometries were optimized with the B3LYP functional and the 6-31G(d) basis set for H, C, O and N, and the SDD ECP basis set for Pd. Single-point energies were calculated using the M06 functional, the 6-311+G(2df,2p) basis set for H, C, O and N, and the SDD ECP basis set for Pd. The reported free energies include zero-point and thermal correction at 393.15 K at the B3LYP//6-31G(d)/SDD level.¹⁶⁵ The results presented are Gibbs free energies ($\Delta G_{393.15}$ kcal/mol) including the solvent effect correction for 1,4-dioxane at the M06//6-311+G(2df, 2p)/SDD level using the conductor-like polarizable continuum model (CPCM).

7.4.2 Intermediates isolation

β -Palladium complex (172)



A clean, oven-dried screw cap reaction tube with previously placed magnetic stir-bar was charged with amide **171** (50 mg, 0.11 mmol). Then palladium acetate (37.8 mg, 0.17 mmol) was added to it. The cap was fitted with a rubber septum and the reaction tube was evacuated and back filled with argon and this sequence was repeated three additional times. Then dry acetonitrile (1.12 mL) was added to this reaction mixture by syringe. The reaction mixture was vigorously stirred (600 rpm on Heidolph MR Hei-Standard stirrer) for 4 h in a preheated oil bath of 65 °C. The resulting mixture was filtered out through celite from insoluble part by using acetonitrile and concentrated.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-2'), 8.04 (d, J = 4.7 Hz, 1H, H-7'), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H-3'),

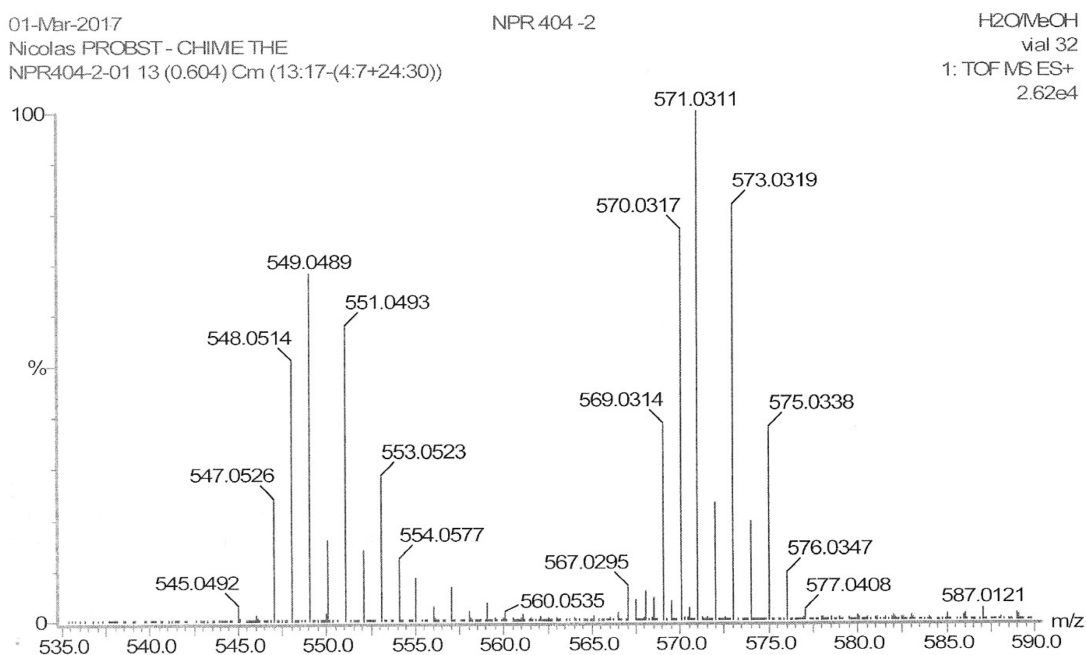
165. E. HERNANDO *et al.* *ACS Catalysis*, **2016**, *6*, 6868–6882.

7.4 DFT Calculations

7.15 - 7.04 (m, 2H, H-4' and H-6'), 5.33 (dd, $J = 11.0, 8.2$ Hz, 1H, H-4), 5.04 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-5), 4.80 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-2), 4.36 (dd, $J = 12.2, 4.4$ Hz, 1H, H-7), 4.28 (d app, $J = 12.8$ Hz, 1H, H-7), 4.01 (d app, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-6), 2.53 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-3), 2.49 (s, 3H, MeCN) 2.08 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H OAc), 2.01 (s, 3H OAc) ppm.

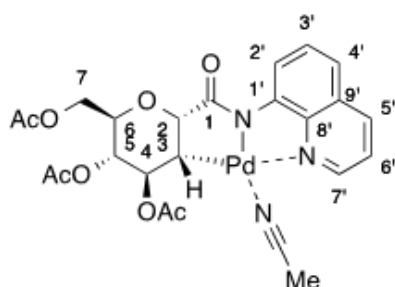
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 174.4 (C1), 171.1 (OAc), 170.9 (OAc), 170.0 (OAc), 146.5 (C9'), 145.8 (C7'), 143.5 (C8'), 137.8 (C5'), 129.4 (C1'), 128.8 (C3'), 120.8 (C6' and C2'), 120.8 (MeCN), 119.2 (C4'), 82.4 (C2), 77.9 (C4), 76.0 (C6), 71.3 (C5), 63.1 (C7), 30.8 (C3), 21.6 (OAc), 20.9 (OAc), 20.7 (OAc), 3.6 (MeCN) ppm.

HRMS [ESI(+)] : m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}_{106}\text{Pd}]^+$: 571.0309, found: 571.0311. (complex without MeCN)



7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

α -Palladium complex (173)



A clean, oven-dried screw cap reaction tube with previously placed magnetic stir-bar was charged with amide α (50 mg, 0.11 mmol). Then palladium acetate (25.3 mg, 0.11 mmol) was added to in. The cap was fitted with a rubber septum and the reaction tube was evacuated and back filled with argon and this sequence was repeated three additional times. Then dry deuterated acetonitrile (1.12 mL) for NMR analysis or dry acetonitrile (1.12 mL) for HRMS analysis was added to this reaction mixture by syringe. The reaction mixture was vigorously stirred (600 rpm on Heidolph MR Hei-Standard stirrer) for 1 h at room temperature. An aliquot was poured in an NMR tube and analyzed immediately. Instable complex at room temperature.

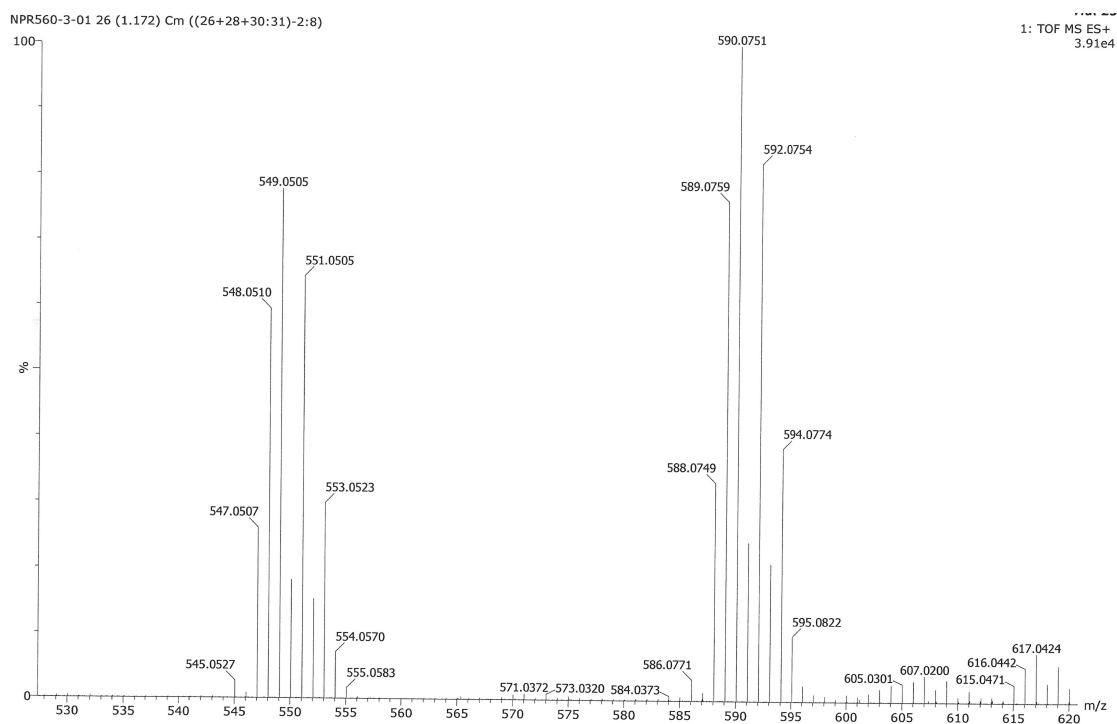
Uncomplete NMR data:

^1H NMR (400 MHz, MeCN- d_3): δ 5.12 (dd, $J = 10.8, 9.5$ Hz, 1H, H-4), 4.82 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-5), 4.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-2), 4.25 (dd, $J = 12.1, 4.4$ Hz, 1H, H-7), 4.06 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H, H-7), 3.77 (ddd, $J = 10.0, 4.3, 2.3$ Hz, 1H, H-6), 2.45 (dd, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H, H-3ax) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, MeCN- d_3): δ 85.0 (C2), 82.0 (C4), 77.5 (C6), 74.9 (C5), 68.0 (C7), 33.4 (C3) ppm.

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_8\text{Pd}]^+$: 549.0489, found: 549.0505. (complex without MeCN)

7.4 DFT Calculations



7. PARTIE EXPÉRIMENTALE

Bibliographie

1. D. H. R. BARTON, K. NAKANISHI, O. METH-COHN, *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Elsevier Science : Oxford, University of Sunderland, UK, **1999**.
2. R. HILI, A. K. YUDIN, *Making carbon-nitrogen bonds in biological and chemical synthesis*, **2006**, 284–287.
3. M. FEHER, J. M. SCHMIDT, “Property distributions: Differences between drugs, natural products, and molecules from combinatorial chemistry” *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, **2003**, *43*, 218–227.
4. A. RICCI, *Modern Amination Methods*, (éd. : A. RICCI), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, **2000**, 1–267.
5. A. RICCI, *Amino Group Chemistry*, (éd. : A. RICCI), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2007**, 1–394.
6. T. E. MÜLLER, K. C. HULTZSCH, M. YUS, F. FOUBELO, M. TADA, “Hydroamination: Direct addition of amines to alkenes and alkynes” *Chemical Reviews*, **2008**, *108*, 3795–3892.
7. A. M. THOMAS, A. SUJATHA, G. ANILKUMAR, “Goldberg reaction: Development, mechanistic insights and applications” *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2015**, *12*, 3–23.
8. P. RUIZ-CASTILLO, S. L. BUCHWALD, “Applications of palladium-catalyzed C–N cross-coupling reactions” *Chemical Reviews*, **2016**, *116*, 12564–12649.
9. D. G. HALL, *Boronic acids, t. 1-2*, (éd. : D. G. HALL), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2011**.
10. F. JIA, Z. LI, “Iron-catalyzed/mediated oxidative transformation of C–H bonds” *Org. Chem. Front.*, **2014**, *1*, 194–214.
11. S. K. GHORAI, V. G. GOPALSAMUTHIRAM, A. M. JAWALEKAR, R. E. PATRE, S. PAL, “Iron catalyzed C–N bond formation” *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 1769–1794.
12. D. N. ZALATAN, J. DU BOIS, “Metal-catalyzed oxidations of C–H to C–N bonds.” *Top. Curr. Chem.*, **2010**, *292*, 347–378.
13. M.-L. LOUILLAT, F. W. PATUREAU, “Oxidative C–H amination reactions” *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 901–910.

BIBLIOGRAPHIE

14. B. ZHOU, J. DU, Y. YANG, H. FENG, Y. LI, "Rh(III)-Catalyzed C–H amidation with *N*-Hydroxycarbamates: A new entry to *N*-Carbamate-protected arylamines" *Organic Letters*, **2014**, *16*, 592–595.
15. J. JIAO, K. MURAKAMI, K. ITAMI, "Catalytic methods for aromatic C–H amination: an ideal strategy for nitrogen-based functional molecules" *ACS Catalysis*, **2016**, *6*, 610–633.
16. Y. PARK, Y. KIM, S. CHANG, "Transition metal-catalyzed C–H amination: Scope, mechanism, and applications" *Chemical Reviews*, **2017**, *117*, 9247–9301.
17. H. KWART, A. A. KAHN, "Copper-catalyzed decomposition of benzenesulfonyl azide in hydroxylic media" *Journal of the American Chemical Society*, **1967**, *89*, 1950–1951.
18. D. S. BRESLOW, M. F. SLOAN, "A new synthesis of sulfonylnitrenes" *Tetrahedron Letters*, **1968**, *9*, 5349–5352.
19. D. CARR, T. P. SEDEN, R. W. TURNER, "A convenient synthesis of *N*-Arylsulphonyl sulfoximines" *Tetrahedron Letters*, **1969**, *10*, 477–478.
20. R. BRESLOW, S. H. GELLMAN, "Intramolecular nitrene C–H insertions mediated by transition-metal complexes as nitrogen analogs of cytochrome P-450 reactions" *Journal of the American Chemical Society*, **1983**, *105*, 6728–6729.
21. D. MANSUY, "Cytochrome P-450 and synthetic models" *Pure and Applied Chemistry*, **1987**, *59*, 759–770.
22. J.-P. MAHY, G. BEDI, P. BATTIONI, D. MANSUY, "Amination of alkanes catalyzed by iron- and manganese-porphyrins : Particular selectivity for ω and $\omega-1$ oxidations of linear alkanes" *New Journal of Chemistry*, **1989**, *13*, 651–657.
23. T. XIONG, Q. ZHANG, "New amination strategies based on nitrogen-centered radical chemistry" *Chemical Society Reviews*, **2016**, *45*, 3069–3087.
24. M. GOSWAMI, C. REBREYEND, B. de BRUIN, "Porphyrin Cobalt(III) "Nitrene radical" reactivity; Hydrogen atom transfer from *Ortho*-YH substituents to the nitrene moiety of cobalt-bound aryl nitrene intermediates (Y = O, NH)" *Molecules*, **2016**, *21*, 242.
25. W. LOSSEN, "Ueber benzoylderivate des hydroxylamins" *Annalen der Chemie und Pharmacie*, **1872**, *161*, 347–362.
26. F. TIEMANN, "Ueber die einwirkung von benzolsulfonsäurechlorid auf amidoxime" *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1891**, *24*, 4162–4167.
27. H. LEBEL, K. HUARD, S. LECTARD, "*N*-Tosylloxycarbamates as a source of metal nitrenes: Rhodium-catalyzed C–H insertion and aziridination reactions" *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 14198–14199.
28. H. LEBEL, *Rhodium-catalyzed C–H aminations*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2010**, 137–155.

29. H. LABEL, C. TRUDEL, C. SPITZ, "Stereoselective intermolecular C–H amination reactions" *Chemical Communications*, **2012**, *48*, 7799–7801.
30. B. M. CHANDA, R. VYAS, A. V. BEDEKAR, "Investigations in the transition metal catalyzed aziridination of olefins, amination, and other insertion reactions with bromamine-T as the source of nitrene" *The Journal of Organic Chemistry*, **2001**, *66*, 30–34.
31. D. P. ALBONE, S. CHALLENGER, A. M. DERRICK, S. M. FILLERY, J. L. IRWIN, C. M. PARSONS, H. TAKADA, P. C. TAYLOR, D. J. WILSON, "Amination of ethers using chloramine-T hydrate and a copper(I) catalyst" *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2005**, *3*, 107–111.
32. J. D. HARDEN, J. V. RUPPEL, G.-Y. GAO, X. P. ZHANG, "Cobalt-catalyzed intermolecular C–H amination with bromamine-T as nitrene source" *Chemical Communications*, **2007**, 4644–4646.
33. W. LWOWSKI, "Nitrenes and the decomposition of carbonylazides" *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1967**, *6*, 897–906.
34. D. INTRIERI, P. ZARDI, A. CASELLI, E. GALLO, "Organic azides: "energetic reagents" for the inter molecular amination of C–H bonds" *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 11440–11453.
35. K. SIEGMANN, J. INAUEN, D. VILLAMAINA, M. WINKLER, "Photografting of perfluoroalkanes onto polyethylene surfaces via azide/nitrene chemistry" *Applied Surface Science*, **2017**, *396*, 672–680.
36. K. P. KORNECKI, J. F. BERRY, "Evidence for a one-electron mechanistic regime in dirhodium-catalyzed intermolecular C–H amination" *Chemistry - A European Journal*, **2011**, *17*, 5827–5832.
37. P. F. KUIJPERS, J. I. van der VLUGT, S. SCHNEIDER, B. de BRUIN, "Nitrene radical intermediates in catalytic synthesis" *Chemistry - A European Journal*, **2017**, *23*, 13819–13829.
38. D. A. EVANS, M. T. BILODEAU, M. M. FAUL, "Development of the copper-catalyzed olefin aziridination reaction" *Journal of the American Chemical Society*, **1994**, *116*, 2742–2753.
39. D. A. EVANS, M. M. FAUL, M. T. BILODEAU, B. A. ANDERSON, D. M. BARNES, "Bis(oxazoline)-copper complexes as chiral catalysts for the enantioselective aziridination of olefins" *Journal of the American Chemical Society*, **1993**, *115*, 5328–5329.
40. Z. LI, K. R. CONSER, E. N. JACOBSEN, "Asymmetric alkene aziridination with readily available chiral diimine-based catalysts" *Journal of the American Chemical Society*, **1993**, *115*, 5326–5327.

BIBLIOGRAPHIE

41. P. MÜLLER, C. FRUIT, "Enantioselective catalytic aziridinations and asymmetric nitrene insertions into C–H bonds" *Chemical Reviews*, **2003**, *103*, 2905–2920.
42. P. DAUBAN, L. SANIÈRE, A. TARRADE, R. H. DODD, "Copper-catalyzed nitrogen transfer mediated by iodosylbenzene PhIO" *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, *123*, 7707–7708.
43. C. G. ESPINO, J. DU BOIS, "A Rh-catalyzed C–H insertion reaction for the oxidative conversion of carbamates to oxazolidinones" *Angewandte Chemie International Edition*, **2001**, *40*, 598–600.
44. X.-Q. YU, J.-S. HUANG, X.-G. ZHOU, C.-M. CHE, "Amidation of saturated C–H bonds catalyzed by electron-deficient ruthenium and manganese porphyrins. A highly catalytic nitrogen atom transfer process" *Organic Letters*, **2000**, *2*, 2233–2236.
45. M. KIM, J. V. MULCAHY, C. G. ESPINO, J. DU BOIS, "Expanding the substrate scope for C–H amination reactions: Oxidative cyclization of urea and guanidine derivatives" *Organic Letters*, **2006**, *8*, 1073–1076.
46. K. W. FIORI, C. G. ESPINO, B. H. BRODSKY, J. DU BOIS, "A mechanistic analysis of the Rh-catalyzed intramolecular C–H amination reaction" *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3042–3051.
47. X. LIN, C. ZHAO, C.-M. CHE, Z. KE, D. L. PHILLIPS, "A DFT study on the mechanism of Rh₂^(II,II)-catalyzed intramolecular amidation of carbamates" *Chemistry – An Asian Journal*, **2007**, *2*, 1101–1108.
48. X. ZHANG, H. XU, C. ZHAO, "Mechanistic investigation of dirhodium-catalyzed intramolecular allylic C–H amination versus alkene aziridination" *The Journal of Organic Chemistry*, **2014**, *79*, 9799–9811.
49. I. NÄGELI, C. BAUD, G. BERNARDINELLI, Y. JACQUIER, M. MORAON, P. MÜLLET, "Rhodium(II)-catalyzed C–H insertions with {[[(4-nitrophenyl)sulfonyl]imino}phenyl-λ³-iodane" *Helvetica Chimica Acta*, **1997**, *80*, 1087–1105.
50. J. L. ROIZEN, D. N. ZALATAN, J. DU BOIS, "Selective intermolecular amination of C–H bonds at tertiary carbon centers" *Angewandte Chemie International Edition*, **2013**, *52*, 11343–11346.
51. M. WANG, Q. FAN, X. JIANG, "Transition-metal-free diarylannulated sulfide and selenide construction via radical/anion-mediated sulfur-iodine and selenium-iodine exchange" *Organic Letters*, **2016**, *18*, 5756–5759.
52. J. BUENDIA, G. GRELIER, P. DAUBAN in *Advances in Organometallic Chemistry*, *t. 64*, Academic Press Inc., **2015**, 77–118.
53. C. G. ESPINO, K. W. FIORI, M. KIM, J. DU BOIS, "Expanding the scope of CHbond amination through catalyst design" *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, *126*, 15378–15379.

54. R. M. CONRAD, J. DU BOIS, "C–H Amination in synthesis: An approach to the assembly of the B/C/D ring system of aconitine" *Organic Letters*, **2007**, *9*, 5465–5468.
55. N. D. CHIAPPINI, J. B. C. MACK, J. DU BOIS, "Intermolecular C(sp³)–H amination of complex molecules" *Angewandte Chemie International Edition*, **2018**, *57*, 4956–4959.
56. J. R. CLARK, K. FENG, A. SOOKEZIAN, M. C. WHITE, "Manganese-catalysed benzylic C(sp³)–H amination for late-stage functionalization" *Nature Chemistry*, **2018**, *10*, 583–591.
57. R. P. REDDY, H. M. L. DAVIES, "Dirhodium tetracarboxylates derived from adamantylglycine as chiral catalysts for enantioselective C–H aminations" *Organic Letters*, **2006**, *8*, 5013–5016.
58. J. HANSEN, H. M. DAVIES, "High symmetry dirhodium(II) paddlewheel complexes as chiral catalysts" *Coordination Chemistry Reviews*, **2008**, *252*, 545–555.
59. C. LIANG, F. COLLET, F. ROBERT-PEILLARD, P. MÜLLER, R. H. DODD, P. DAUBAN, "Toward a synthetically useful stereoselective C–H amination of hydrocarbons" *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *130*, 343–350.
60. B. DARSE, A. JARVIS, A.-K. MAFROUD, G. ESTENNE-BOUHTOU, G. DARGAZANLI, P. DAUBAN, "Asymmetric synthesis of amines through rhodium-catalyzed C–H amination with sulfonimidoylnitrenes" *Synthesis*, **2013**, *45*, 2079–2087.
61. F. COLLET, C. LESCOT, C. LIANG, P. DAUBAN, "Studies in catalytic C–H amination involving nitrene C–H insertion" *Dalton Transactions*, **2010**, *39*, 10401–10413.
62. M. POLIAKOFF, "Green chemistry: Science and politics of change" *Science*, **2002**, *297*, 807–810.
63. A. YOSHIMURA, V. V. ZHDANKIN, "Advances in synthetic applications of hypervalent iodine compounds" *Chemical Reviews*, **2016**, *116*, 3328–3435.
64. M. OKAWARA, K. MIZUTA, "Synthesis and some reactions of polystyrene iodosoacetate" *The Journal of the Society of Chemical Industry Japan*, **1961**, *64*, 232–235.
65. H. TOHMA, A. MARUYAMA, A. MAEDA, T. MAEGAWA, T. DOHI, M. SHIRO, T. MORITA, Y. KITA, "Preparation and reactivity of 1,3,5,7-tetrakis[4-(diacetoxyiodo) phenyl] adamantane, a recyclable hypervalent iodine(III) reagent" *Angewandte Chemie International Edition*, **2004**, *43*, 3595–3598.
66. T. DOHI, K.-I. FUKUSHIMA, T. KAMITANAKA, K. MORIMOTO, N. TAKENAGA, Y. KITA, "An excellent dual recycling strategy for the hypervalent iodine/nitroxyl radical mediated selective oxidation of alcohols to aldehydes and ketones" *Green Chemistry*, **2012**, *14*, 1493–1501.

BIBLIOGRAPHIE

67. T. FUJITA, T. FUCHIGAMI, "Electrolytic partial fluorination of organic compounds. 20. Electrosynthesis of novel hypervalent iodobenzene chlorofluoride derivatives and its application to indirect anodic *gem*-difluorination" *Tetrahedron Letters*, **1996**, *37*, 4725–4728.
68. O. KOLEDA, T. BROESE, J. NOETZEL, M. ROEMELT, E. SUNA, R. FRANCKE, "Synthesis of benzoxazoles using electrochemically generated hypervalent iodine" *Journal of Organic Chemistry*, **2017**, *82*, 11669–11681.
69. F. BERTHIOL, "Reagent and catalyst design for asymmetric hypervalent iodine oxidations" *Synthesis*, **2015**, *47*, 587–603.
70. N. A. BUMAGIN, E. V. LUZIKOVA, L. I. SUKHOMLINOVA, T. P. TOLSTOYA, I. P. BELETSKAYA, "Palladium catalyzed cross-coupling of symmetrical diaryliodonium salts with sodium tetraphenylborate in water" *Russian Chemical Bulletin*, **1995**, *44*, 385–386.
71. E. MERRITT, B. OLOFSSON, "Diaryliodonium salts: A journey from obscurity to fame" *Angewandte Chemie International Edition*, **2009**, *48*, 9052–9070.
72. D. E. FOGG, E. N. DOS SANTOS, "Tandem catalysis: A taxonomy and illustrative review" *Coordination Chemistry Reviews*, **2004**, *248*, 2365–2379.
73. J.-C. WASILKE, S. J. OBREY, R. T. BAKER, G. C. BAZAN, "Concurrent tandem catalysis" *Chemical Reviews*, **2005**, *105*, 1001–1020.
74. G. GRELIER, B. DARSEES, P. DAUBAN, "Hypervalent organoiodine compounds: From reagents to valuable building blocks in synthesis" *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2018**, *14*, 1508–1528.
75. S. G. MODHA, M. F. GREANEY, "Atom-economical transformation of diaryliodonium salts: Tandem C–H and N–H arylation of indoles" *Journal of the American Chemical Society*, **2015**, *137*, 1416–1419.
76. C. J. TESKEY, S. M. SOHEL, D. L. BUNTING, S. G. MODHA, M. F. GREANEY, "Domino *N*-/*C*-arylation via in situ generation of a directing group: Atom-efficient arylation using diaryliodonium salts" *Angewandte Chemie International Edition*, **2017**, *56*, 5263–5266.
77. J. BUENDIA, B. DARSEES, P. DAUBAN, "Tandem catalytic C(sp³)-H amination/Sila-Sonogashira-Hagihara coupling reactions with iodine reagents" *Angewandte Chemie International Edition*, **2015**, *54*, 5697–5701.
78. A. MCKILLOP, D. KEMP, "Further functional group oxidations using sodium perborate" *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3299–3306.
79. K. ARTIS, S. L. BUCHWALD, "Copper-catalyzed halogen exchange in aryl halides: An aromatic Finkelstein reaction" *Journal of American Chemical Society*, **2002**, *124*, 14844–14845.

80. W. ZHANG, J. M. READY, "The ketene-surrogate coupling: Catalytic conversion of aryl iodides into aryl ketenes through ynol ethers" *Angewandte Chemie International Edition*, **2014**, *53*, 8980–8984.
81. Q.-R. LI, Z. PAN, H. YIN, W. WANG, "Synthesis and characterization of a novel Podyphyllotoxin derivative containing a cyclohexadienone group" *Chemical Research in Chinese Universities*, **2007**, *23*, 421–425.
82. J. L. WOOD, L. D. MARCIASINI, M. VAULTIER, M. PUCHEAULT, "Iron catalysis and water: A synergy for refunctionalization of boron" *Synlett*, **2014**, *25*, 551–555.
83. A. K. L. YUEN, C. A. HUTTON, "Deprotection of pinacolyl boronate esters via hydrolysis of intermediate potassium trifluoroborates" *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 7899–7903.
84. S. G. BALLMER, E. P. GILLIS, M. D. BURKE, "*B*-Protected haloboronic acids for iterative cross-coupling" *Organic Syntheses*, **2009**, *86*, 344–359.
85. H.-X. DAI, A. F. STEPAN, M. S. PLUMMER, Y.-H. ZHANG, J.-Q. YU, "Divergent C–H functionalizations directed by sulfonamide pharmacophores: Late-Stage diversification as a tool for drug discovery" *Journal of the American Chemical Society*, **2011**, *133*, 7222–7228.
86. W. DENG, L. LIU, C. ZHANG, M. LIU, Q. X. GUO, "Copper-catalyzed cross-coupling of sulfonamides with aryl iodides and bromides facilitated by amino acid ligands" *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 7295–7298.
87. X. WANG, A. GURAM, M. RONK, J. E. MILNE, J. S. TEDROW, M. M. FAUL, "Copper-catalyzed *N*-arylation of sulfonamides with aryl bromides under mild conditions" *Tetrahedron Letters*, **2012**, *53*, 7–10.
88. J. BUENDIA, G. GRELIER, B. DARSEES, A. G. JARVIS, F. TARAN, P. DAUBAN, "The multiple facets of iodine(III) compounds in an unprecedented catalytic auto-amination for chiral amine synthesis." *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, **2016**, *55*, 7530–7533.
89. P. H. DI CHENNA, F. ROBERT-PEILLARD, P. DAUBAN, R. H. DODD, "Sulfonimidamides: Efficient chiral iminoiodane precursors for diastereoselective copper-catalyzed aziridination of olefins" *Organic Letters*, **2004**, *6*, 4503–4505.
90. H. LEBEL, H. KIM, "De novo synthesis of troc-protected amines: Intermolecular rhodium-catalyzed C–H amination with *N*-tosyloxycarbamates" *Organic Letters*, **2007**, *9*, 639–642.
91. W. LWOWSKI, O. RAO, "Selective imidoynitrenes" *Tetrahedron Letters*, **1980**, *21*, 727–730.
92. O. SUBBA RAO, W. LWOWSKI, "Cyanation and sulfonylation of 5-substituted tetrazoles. Imidoyl azides" *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1980**, *17*, 187–188.

BIBLIOGRAPHIE

93. A. SUBBARAJ, O. S. RAO, W. LWOWSKI, "Functionalization of olefins by alkoximidoylnitrenes" *The Journal of Organic Chemistry*, **1989**, *54*, 3945–3952.
94. H. A. DABBAGH, W. LWOWSKI, "Functionalization of phenyl rings by imidoyl nitrenes" *The Journal of Organic Chemistry*, **1989**, *54*, 3952–3957.
95. H. A. DABBAGH, S. GHAELEE, "Functionalization of phenyl rings by imidoynitrenes. 2. Cycloaddition or electrophilic aromatic substitution?" *The Journal of Organic Chemistry*, **1996**, *61*, 3439–3445.
96. S. FIORAVANTI, L. PELLACANI, D. RICCI, P. A. TARDELLA, "Stereoselective azide cycloaddition to chiral cyclopentanone enamines" *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 2261–2266.
97. S. FIORAVANTI, G. LUNA, L. PELLACANI, P. A. TARDELLA, "Stereoselectivity in the amination of chiral cyclohex-3-en-1-one ketals" *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 4779–4786.
98. D. E. N. JACQUOT, M. ZÖLLINGER, T. LINDEL, "Total synthesis of the marine natural product *rac*-dibromophakellstatin." *Angewandte Chemie International Edition*, **2005**, *44*, 2295–2298.
99. M. ZÖLLINGER, P. MAYER, T. LINDEL, "Total synthesis of the cytostatic marine natural product dibromophakellstatin via three-component imidazolidinone anellation" *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, *71*, 9431–9439.
100. A. MANOS-TURVEY, H. A. AL-ASHTAL, P. G. NEEDHAM, C. B. HARTLINE, M. N. PRICHARD, P. WIPF, J. L. BRODSKY, "Dihydropyrimidinones and -thiones with improved activity against human polyomavirus family members" *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2016**, *26*, 5087–5091.
101. A. R. THORNTON, S. B. BLAKEY, "Catalytic metallonitrene/alkyne metathesis: A powerful cascade process for the synthesis of nitrogen-containing molecules" *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *130*, 5020–5021.
102. A. R. THORNTON, V. I. MARTIN, S. B. BLAKEY, "*II*-nucleophile traps for metallonitrene/alkyne cascade reactions: A versatile process for the synthesis of α -aminocyclopropanes and β -aminostyrenes." *Journal of the American Chemical Society*, **2009**, *131*, 2434–2435.
103. A. H. STOLL, S. B. BLAKEY, "Rhodium catalyzed allene amination: Diastereoselective synthesis of aminocyclopropanes via a 2-amidoallylcation intermediate" *Journal of the American Chemical Society*, **2010**, *132*, 2108–2109.
104. K. MORIMOTO, T. NAKAE, N. YAMAOKA, T. DOHI, Y. KITA, "Metal-free oxidative coupling reactions via ω -iodonium intermediates: The efficient synthesis of bithiophenes using hypervalent iodine reagents" *European Journal of Organic Chemistry*, **2011**, 6326–6334.

105. H. TOHMA, M. IWATA, T. MAEGAWA, Y. KIYONO, A. MARUYAMA, Y. KITA, "A novel and direct synthesis of alkylated 2,2'-bithiophene derivatives using a combination of hypervalent iodine(III) reagent and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$." *Organic & biomolecular chemistry*, **2003**, *1*, 1647–1649.
106. T. DOHI, K. MORIMOTO, Y. KIYONO, A. MARUYAMA, H. TOHMA, Y. KITA, "The synthesis of head-to-tail (H–T) dimers of 3-substituted thiophenes by the hypervalent iodine(III)-induced oxidative biaryl coupling reaction" *Chemical Communications*, **2005**, 2930–2932.
107. M. KONO, S. HARADA, T. NEMOTO, "Rhodium-catalyzed stereospecific C–H amination for the construction of spiroaminal cores: Reactivity difference between nitrenoid and carbenoid species against amide functionality" *Chemistry - A European Journal*, **2017**, *23*, 7428–7432.
108. H. A. DABBAGH, A. R. MODARRESI-ALAM, "The stereoselective synthesis and the nitrogen interconversion studies of 2-(*tert*-butoxymethyl)-1-[*N*'-(4-methylbenzenesulfonyl) (4-methylphenoxy) imidoyl] aziridine" *Journal of Chemical Research*, **2000**, *2000*, 190–192.
109. M. J. CAMPBELL, F. D. TOSTE, "Enantioselective synthesis of cyclic carbamimidates via a three-component reaction of imines, terminal alkynes, and *p*-toluenesulfonylisocyanate using a monophosphine gold(I) catalyst" *Chemical Science*, **2011**, *2*, 1369–1378.
110. G. GRELIER, R. REY-RODRIGUEZ, B. DARSEZ, P. RETAILLEAU, P. DAUBAN, "Catalytic intramolecular C(sp³)–H amination of carbamimidates" *European Journal of Organic Chemistry*, **2017**, *2017*, 1880–1883.
111. H.-U. BLASER, B. PUGIN, M. STUDER, *Enantioselective Heterogeneous Catalysis: Academic and Industrial Challenges*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, **2007**, 1–17.
112. I. F. J. VANKELECOM, P. A. JACOBS, *Catalyst Immobilization on Inorganic Supports*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, **2007**, 19–42.
113. M. HEITBAUM, F. GLORIUS, I. ESCHER, "Asymmetric heterogeneous catalysis" *Angewandte Chemie International Edition*, **2006**, *45*, 4732–4762.
114. T. TSUBOGO, T. ISHIWATA, S. KOBAYASHI, "Asymmetric carbon-carbon bond formation under continuous-flow conditions with chiral heterogeneous catalysts" *Angewandte Chemie International Edition*, **2013**, *52*, 6590–6604.
115. S. WATANABE, N. NAKAYA, J. AKAI, K. KANAORI, T. HARADA, "Silica-supported catalyst for enantioselective arylation of aldehydes under batch and continuous-flow conditions" *Organic Letters*, **2018**, 2737–2740.
116. N. R. CANDEIAS, C. A. M. AFONSO, P. M. P. GOIS, "Making expensive dirhodium(II) catalysts cheaper: Rh(II) recycling methods." *Organic & biomolecular chemistry*, **2012**, *10*, 3357–3378.

BIBLIOGRAPHIE

117. T. NAGASHIMA, H. M. L. DAVIES, "Catalytic asymmetric cyclopropanation using bridged dirhodium tetraprolineates on solid support" *Organic Letters*, **2002**, *4*, 1989–1992.
118. A. BIFFIS, M. ZECCA, M. BASATO, "A green protocol for the silylation of alcohols using bonded fluorinated phase catalysis" *Green Chemistry*, **2003**, *5*, 170–173.
119. J. LIU, C. FASEL, P. BRAGA-GROSZEWICZ, N. ROTHERMEL, A. S. LILLY THANKAMONY, G. SAUER, Y. XU, T. GUTMANN, G. BUNTAKOWSKY, "Heterogeneous self-supported dirhodium(II) catalysts with high catalytic efficiency in cyclopropanation – A structural study" *Catalysis Science & Technology*, **2016**, *6*, 7830–7840.
120. J. KANG, L. CHEN, H. CUI, L. ZHANG, C.-Y. SU, "N–H Insertion reactions catalyzed by a dirhodium metal-organic cage: A facile and recyclable approach for C–N bond formation" *Chinese Journal of Chemistry*, **2017**, *35*, 964–968.
121. K. M. CHEPIGA, Y. FENG, N. A. BRUNELLI, C. W. JONES, H. M. L. DAVIES, "Silica-immobilized chiral dirhodium(II) catalyst for enantioselective carbenoid reactions" *Organic Letters*, **2013**, *15*, 6136–6139.
122. Y. LIANG, M. L. HARRELL, D. E. BERGBREITER, "Using soluble polymers to enforce catalyst-phase-selective solubility and as antileaching agents to facilitate homogeneous catalysis" *Angewandte Chemie International Edition*, **2014**, *53*, 8084–8087.
123. J. LIU, A. PLOG, P. GROSZEWICZ, L. ZHAO, Y. XU, H. BREITZKE, A. STARK, R. HOFFMANN, T. GUTMANN, K. ZHANG, G. BUNTAKOWSKY, "Design of a heterogeneous catalyst based on cellulose nanocrystals for cyclopropanation: Synthesis and solid-state NMR characterization" *Chemistry - A European Journal*, **2015**, *21*, 12414–12420.
124. T. OOHARA, H. NAMBU, M. ANADA, K. TAKEDA, S. HASHIMOTO, "A polymer-supported chiral fluorinated dirhodium(II) complex for asymmetric amination of silyl enol ethers" *Advanced Synthesis and Catalysis*, **2012**, *354*, 2331–2338.
125. H. MATTES, C. BENEZRA, "Synthesis of a model hapten with cyclohexanediol and α -methylene- γ -butyrolactone groups, a synthetic analog of poison ivy and tulipalin allergens connected with a carbon chain" *The Journal of Organic Chemistry*, **1988**, *53*, 2732–2737.
126. M. PALUCKI, J. P. WOLFE, S. L. BUCHWALD, "Palladium-catalyzed intermolecular carbon-oxygen bond formation: A new synthesis of aryl ethers" *Journal of the American Chemical Society*, **1997**, *119*, 3395–3396.
127. S. J. BURKE, J. M. GAMRAT, J. R. SANHOUSE, D. T. TOMARES, J. W. TOMSHO, "Potassium haloalkyltrifluoroborate salts: Synthesis, application, and reversible ligand replacement with MIDA" *Tetrahedron Letters*, **2015**, *56*, 5500–5503.
128. G. A. MOLANDER, T. ITO, "Cross-Coupling reactions of potassium alkyltrifluoroborates with aryl and 1-alkenyl trifluoromethanesulfonates" *Organic Letters*, **2001**, *3*, 393–396.

129. A. N. ZAYKOV, K. R. MACKENZIE, Z. T. BALL, "Controlling peptide structure with coordination chemistry: Robust and reversible peptide-dirhodium ligation" *Chemistry - A European Journal*, **2009**, *15*, 8961–8965.
130. A. N. ZAYKOV, B. V. POPP, Z. T. BALL, "Helix induction by dirhodium: Access to biocompatible metalloptides with defined secondary structure" *Chemistry - A European Journal*, **2010**, *16*, 6651–6659.
131. Z. T. BALL, "Designing enzyme-like catalysts: A rhodium(II) metalloptide case study" *Accounts of Chemical Research*, **2013**, *46*, 560–570.
132. R. SAMBASIVAN, W. ZHENG, S. J. BURYA, B. V. POPP, C. TURRO, C. CLEMENTI, Z. T. BALL, "A tripodal peptide ligand for asymmetric Rh(II) catalysis highlights unique features of on-bead catalyst development" *Chemical Science*, **2014**, *5*, 1401–1407.
133. R. A. PANISH, S. R. CHINTALA, J. M. FOX, "A mixed-ligand chiral rhodium(II) catalyst enables the enantioselective total synthesis of Piperarborenine B" *Angewandte Chemie International Edition*, **2016**, *55*, 4983–4987.
134. K. LIAO, S. NEGRETTI, D. G. MUSAEV, J. BACSA, H. M. L. DAVIES, "Site-selective and stereoselective functionalization of unactivated C–H bonds" *Nature*, **2016**, *533*, 230–234.
135. A. BAEZA, G. GUILLENA, D. J. RAMÓN, "Magnetite and metal-impregnated magnetite catalysts in organic synthesis: A very old concept with new promising perspectives" *ChemCatChem*, **2016**, *8*, 49–67.
136. R. M. MORIARTY, R. K. VAID, M. P. DUNCAN, M. OCHIAI, M. INENAGA, Y. NAGAO, "Hypervalent iodine oxidation of amines using iodosobenzene: Synthesis of nitriles, ketones and lactams" *Tetrahedron Letters*, **1988**, *29*, 6913–6916.
137. Y. B. ZHAO, L. W. ZHANG, L. Y. WU, X. ZHONG, R. LI, J. T. MA, "Silica-supported pyrrolidine-triazole, an insoluble, recyclable organocatalyst for the enantioselective Michael addition of ketones to nitroalkenes" *Tetrahedron Asymmetry*, **2008**, *19*, 1352–1355.
138. W. G. LEWIS, F. G. MAGALLON, V. V. FOKIN, M. G. FINN, "Discovery and characterization of catalysts for azide-alkyne cycloaddition by fluorescence quenching" *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, *126*, 9152–9153.
139. C. SHAO, R. ZHU, S. LUO, Q. ZHANG, X. WANG, Y. HU, "Copper(I) oxide and benzoic acid 'on water': A highly practical and efficient catalytic system for copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition" *Tetrahedron Letters*, **2011**, *52*, 3782–3785.
140. X. WANG, X. WANG, X. WANG, J. ZHANG, C. LIU, Y. HU, "In-situ generated and premade 1-copper(I) alkynes in cycloadditions" *The Chemical Record*, **2017**, *17*, 1231–1248.
141. N. PROBST, G. GRELIER, N. GHERMANI, V. GANDON, M. ALAMI, S. MESSAOUDI, "Intramolecular Pd-catalyzed anomeric C(sp³)-H activation of glycosyl carboxamides" *Organic Letters*, **2017**, *19*, 5038–5041.

BIBLIOGRAPHIE

142. N. PROBST, G. GRELIER, S. DAHAOUI, M. ALAMI, V. GANDON, S. MESSAOUDI, "Palladium(II)-catalyzed diastereoselective 2,3-*trans* C(sp³)-H arylation of glycosides" *ACS Catalysis*, **2018**, *Accepted* .
143. H. GONG, R. SINISI, M. R. GAGNÉ, "A room temperature Negishi cross-coupling approach to *C*-Alkyl glycosides" *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, *129*, 1908–1909.
144. D. P. AFFRON, J. A. BULL, "Palladium-catalyzed directed C(sp³)-H arylation of saturated heterocycles at *C*-3 using a concise optimization approach" *European Journal of Organic Chemistry*, **2016**, *2016*, 139–149.
145. M. J. FRISCH, G. W. TRUCKS, H. B. SCHLEGEL, G. E. SCUSERIA, M. A. ROBB, J. R. CHEESEMAN, G. SCALMANI, V. BARONE, G. A. PETERSSON, H. NAKATSUJI, X. LI, M. CARICATO, A. V. MARENICH, J. BLOINO, B. G. JANESKO, R. GOMPERTS, B. MENNUCCI, H. P. HRATCHIAN, J. V. ORTIZ, A. F. IZMAYLOV, J. L. SONNENBERG, D. WILLIAMS-YOUNG, F. DING, F. LIPPARINI, F. EGIDI, J. GOINGS, B. PENG, A. PETRONE, T. HENDERSON, D. RANASINGHE, V. G. ZAKRZEWSKI, J. GAO, N. REGA, G. ZHENG, W. LIANG, M. HADA, M. EHARA, K. TOYOTA, R. FUKUDA, J. HASEGAWA, M. ISHIDA, T. NAKAJIMA, Y. HONDA, O. KITAO, H. NAKAI, T. VREVEN, K. THROSELL, J. A. MONTGOMERY, Jr., J. E. PERALTA, F. OGLIARO, M. J. BEARPARK, J. J. HEYD, E. N. BROTHERS, K. N. KUDIN, V. N. STAROVEROV, T. A. KEITH, R. KOBAYASHI, J. NORMAND, K. RAGHAVACHARI, A. P. RENDELL, J. C. BURANT, S. S. IYENGAR, J. TOMASI, M. COSSI, J. M. MILLAM, M. KLENE, C. ADAMO, R. CAMMI, J. W. OCHTERSKI, R. L. MARTIN, K. MOROKUMA, O. FARKAS, J. B. FORESMAN, D. J. FOX, Gaussian~09 Revision D.01, Gaussian Inc. Wallingford CT, **2016**.
146. R. BERNINI, S. CACCHI, G. FABRIZI, E. FILISTI, "2-Arylhydroxytyrosol derivatives via Suzuki-Miyaura cross-coupling" *Organic Letters*, **2008**, *10*, 3457–3460.
147. S. KOBASHI, J. UDA, S. MIYATA, T. INOUE, N. ASHIZAWA, K. MATSUMOTO, T. TANIGUSHI, T. IWANAGA, O. NAGATA, *brev.*, A1 2484669, **2012**.
148. M. J. O'CONNOR, M. M. HALEY, "Synthesis and properties of butyl-capped dehydrothieno[14]annulenes and their conversion into terthiophenes" *Organic Letters*, **2008**, *10*, 3973–3976.
149. B. WANG, H.-X. SUN, Z.-H. SUN, G.-Q. LIN, "Direct *B*-alkyl Suzuki-Miyaura cross-coupling of trialkyl-boranes with aryl bromides in the presence of unmasked acidic or basic functions and base-labile protections under mild non-aqueous conditions" *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2009**, *351*, 415–422.
150. P. IYER, C. J. J. LIN, M. C. LUCAS, S. M. LYNCH, A. M. MADERA, K. E. OZBOYA, R. C. SCHOENFELD, R. J. WEIKERT, *brev.*, WO 2009153178, **2009**.
151. P. MOSSET, R. GRÉE, "Indium-catalyzed Friedel-Crafts alkylation of monosubstituted benzenes by 1-bromoadamantane" *Synlett*, **2013**, *24*, 1142–1146.
152. T. KENTA, *brev.*, JP 2013010710, **2013**.

153. J. GAO, J. ZHU, L. CHEN, Y. SHAO, J. ZHU, Y. HUANG, X. LV, *brev.*, CN 103553866, **2014**.
154. S. FURUKAWA, J. KOBAYASHI, T. KAWASHIMA, "Development of a Sila-Friedel-Crafts reaction and its application to the synthesis of dibenzosilole derivatives" *Journal of the American Chemical Society*, **2009**, *131*, 14192–14193.
155. V. J. CHEBNY, R. SHUKLA, R. RATHORE, "Toroidal hopping of a single hole through the circularly-arrayed naphthyl groups in hexanaphthylbenzene cation radical" *The Journal of Physical Chemistry A*, **2006**, *110*, 13003–13006.
156. M. SCHIEK, K. AL-SHAMERY, A. LÜTZEN, "Synthesis of symmetrically and unsymmetrically *para*-functionalized *p*-quaterphenylenes" *Synthesis*, **2007**, *2007*, 613–621.
157. H. KINOSHITA, N. HIRAI, K. MIURA, "Diisobutylaluminum hydride promoted cyclization of *o*-(trimethylsilylethynyl)styrenes to indenenes" *The Journal of Organic Chemistry*, **2014**, *79*, 8171–8181.
158. H. LE, A. BATTEN, J. P. MORKEN, "Catalytic stereospecific allyl–allyl cross-coupling of internal allyl electrophiles with allylB(pin)" *Organic Letters*, **2014**, *16*, 2096–2099.
159. J. VILLIERAS, P. PERRIOT, J. F. NORMANT, "A simple route from aldehydes to alkynes and 1-chloro-1-alkynes" *Synthesis*, **1975**, *1975*, 458–461.
160. M. ARTHUIS, A. LECUP, E. ROULLAND, "Pd⁰-Catalyzed carbonylation of 1,1-dichloro-1-alkenes, a new selective access to *Z*- α -chloroacrylates" *Chemical Communications*, **2010**, *46*, 7810–7812.
161. B. M. COCHRAN, F. E. MICHAEL, "Metal-free oxidative cyclization of urea-tethered alkenes with hypervalent iodine" *Organic Letters*, **2008**, *10*, 5039–5042.
162. J. KELBER, M.-F. ACHARD, F. DUROLA, H. BOCK, "Distorted arene core allows room-temperature columnar liquid-crystal glass with minimal side chains" *Angewandte Chemie International Edition*, **2012**, *51*, 5200–5203.
163. S. SENGUPTA, R. K. DUBEY, R. W. M. HOEK, S. P. P. van EEDEN, D. D. GUNBAŞ, F. C. GROZEMA, E. J. R. SUDHÖLTER, W. F. JAGER, "Synthesis of regioisomerically pure 1,7-dibromoperylene-3,4,9,10-tetracarboxylic acid derivatives" *The Journal of Organic Chemistry*, **2014**, *79*, 6655–6662.
164. B. DARSEZ, A. JARVIS, A. K. MAFROUD, G. ESTENNE-BOUHTOU, G. DARGAZANLI, P. DAUBAN, "Asymmetric synthesis of amines through rhodium-catalyzed C–H amination with sulfonimidoylnitrenes" *Synthesis*, **2013**, *45*, 2079–2087.
165. E. HERNANDO, J. VILLALVA, Á. M. MARTÍNEZ, I. ALONSO, N. RODRÍGUEZ, R. GÓMEZ ARRAYÁS, J. C. CARRETERO, "Palladium-catalyzed carbonylative cyclization of amines via γ -C(sp³)-H activation: Late-Stage diversification of amino acids and peptides" *ACS Catalysis*, **2016**, *6*, 6868–6882.

BIBLIOGRAPHIE

Titre: Les Réactions d'Amination C(sp³)-H Catalytiques par Transfert de Nitrènes : Diversité Moléculaire et Écocompatibilité.

Mots clés: Fonctionnalisation C-H, Amination par les Nitrènes, Catalyse au Rhodium, Iode Hypervalent, Économie d'Atome, Support Solide

Résumé: Cette thèse est consacrée au développement de réactions d'amination C(sp³)-H catalysées au Rhodium^(II) impliquant la chimie des nitrènes.

La première partie décrit la valorisation des sous-produits des réactifs d'iode hypervalent comme des briques moléculaires dans des séquences Amination/Couplage croisé. Le réactif d'iode hypervalent joue alors le rôle d'oxydant pour la génération d'un nitrène, du substrat pour l'amination C(sp³)-H et de partenaire de couplage pour les réactions palladocatalysées.

La seconde partie concerne le développement d'une nouvelle source de nitrène : les carbamimidates dont la structure est inspirée des

précédents travaux sur les carbamates et les sulfonimidamides. La préparation de ces nouveaux réactifs ainsi que leur utilisation dans des réactions intramoléculaires est présentée.

La troisième partie du manuscrit vise à combiner la chimie des nitrènes et le domaine de la catalyse hétérogène, dans le but d'obtenir un catalyseur pour l'amination C(sp³)-H immobilisé sur une matrice solide. La synthèse d'un catalyseur hétérogène et son utilisation en réaction d'amination est décrite.

La quatrième partie montre les résultats obtenus lors de l'étude DFT du mécanisme d'arylation intramoléculaire de glycosides catalysée au Palladium.

Title: Catalytic C(sp³)-H Amination with Nitrenes as a Tool for Eco-Compatible Molecular Diversity.

Keywords: C-H Functionalization, Amination with Nitrene, Rhodium Catalysis, Hypervalent Iodine, Atom Economy, Solid Support

Abstract: This thesis describes the development of Rhodium^(II) catalyzed C(sp³)-H amination reactions with nitrenes.

A first part will describe the recycling of hypervalent iodine reagents by-products as building-blocks in Amination/Cross Coupling sequences. The hypervalent iodine reagent is used as an oxidant to generate nitrene, a substrate for C(sp³)-H amination and a building block for palladium-catalyzed cross coupling reactions.

A second part is centered on the development of a new nitrene precursor : carbami-

midate, which structure is inspired from previous work on both carbamates and sulfonimidamides. Their preparation and use in intramolecular reactions will be presented.

A third part of this work aim to combine the nitrene chemistry and the heterogeneous catalysis field to obtain an immobilized catalyst for C(sp³)-H amination. The preparation of the heterogeneous catalyst and its use in amination reactions is described.

A last part will show the results obtained from mechanistic insights by DFT about palladium-catalyzed intramolecular arylation of glycosides.

