



Amination de liaisons C(sp³)–H catalysée par des complexes de rhodium(II) : applications à la synthèse d'hétérocycles azotés et d'une molécule naturelle la crambescine B281

Yanis Lazib

► To cite this version:

Yanis Lazib. Amination de liaisons C(sp³)–H catalysée par des complexes de rhodium(II) : applications à la synthèse d'hétérocycles azotés et d'une molécule naturelle la crambescine B281. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASF060 . tel-03515275

HAL Id: tel-03515275

<https://theses.hal.science/tel-03515275v1>

Submitted on 6 Jan 2022

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.

**Amination de liaisons C(sp³)-H catalysée
par des complexes de rhodium(II) :**
Applications à la synthèse d'hétérocycles
azotés et d'une molécule naturelle la
crambescin B281

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

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

Spécialité de doctorat : Chimie

Unité de recherche : Université Paris-Saclay, CNRS, Institut de Chimie des Substances
Naturelles, UPR 2301, 91198, Gif-sur-Yvette, France

Référent : Faculté des sciences d'Orsay

**Thèse présentée et soutenue à Paris-Saclay,
le 17/12/2021, par**

Yanis LAZIB

Composition du Jury

Xavier MOREAU Professeur, Université Paris Saclay	Président
Jean-Marc CAMPAGNE Professeur, École Normale Supérieure de Chimie de Montpellier	Rapporteur et Examineur
Malek NECHAB Maitre de Conférence-HDR, Aix- Marseille Université	Rapporteur et Examineur
Marion BARBAZANGES Maitre de conférence, Sorbonne Université	Examinatrice
Sandrine PIGUEL Professeur, Université Paris Saclay	Examinatrice

Direction de la thèse

Philippe DAUBAN Directeur de recherche, ICSN	Directeur de thèse
Benjamin DARSE Chargé de Recherches, Université Grenoble Alpes	Co-Encadrant

Je tiens tout d'abord à remercier les directeurs de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles Angela Marinetti et Boris Vauzeilles, de m'avoir donné la possibilité d'intégrer cet établissement où j'ai pu réaliser mes travaux de thèse dans de bonnes conditions. Je tiens aussi à remercier l'IDEX de Paris Saclay de m'avoir attribué une bourse doctorale.

Je remercie également les membres du jury d'avoir accepté de juger mon travail. Merci au Professeur Jean-Marc Campagne et au Docteur Malek Nechab d'avoir accepté la tâche de rapporteurs de ma thèse. Merci également au Docteur Marion Barbazanges et au Professeur Sandrine Piguel d'avoir été présentes en tant qu'examinatrices, et au Professeur Xavier Moreau d'avoir présidé ma soutenance de thèse.

Je tiens bien évidemment à remercier mon directeur de thèse, Philippe Dauban qui m'a permis de réaliser des projets variés, innovants et très instructifs dans les meilleures conditions possibles. Tu as fait part de bienveillance, de patience et de beaucoup de confiance, qui m'ont permis de faire mes erreurs, d'apprendre et de grandir pendant ces cinq années à l'institut. Je te remercie aussi énormément pour tout le temps et l'investissement que tu as apporté à la correction de ce manuscrit, d'autant plus que mon talent d'écrivain n'était pas au rendez-vous. Et bien sûre tu as été, tu es et tu seras encore longtemps la pierre angulaire et le tenancier du « 12 ».

Merci également à toi Ben-san, maniaque du rangement certes, mais avec un énorme cœur. Dès la première entrevue avec toi et Romain le projet de synthèse de la pacta !!! m'a paru génial. Tu es un homme simple, passionné, blagueur et drôle. Tu as aussi de très jolis t-shirts qui rendaient jaloux RORO. Tu m'auras beaucoup, mais beaucoup appris au labo, même si je n'aime toujours pas faire la vaisselle. Nos discussions sur les mangas m'ont beaucoup manqué après ton départ, même si tu as continué d'être là à distance, tu clos enfin ton cycle de correction de nos bêtises quoi que, il reste Junio (MERCI pour le manuscrit ☺).

Et puis biensûr merci à toutes les personnes de mon équipe avec qui j'ai partagé des moments exceptionnels, de grosses rigolades et beaucoup de soirées exceptionnelles. Tout d'abord Ali (mon Libanais pref) Romain (mon portugais pref) et Julien c'était un plaisir de vous côtoyer et d'apprendre avec vous. On aura aussi partagé des moments géniaux hors du labo, c'était vraiment sympathique. Ensuite Vincent Boquet, ah Boquet, on a commencé en même temps chez Philippe, et on a failli finir en même temps ☺. Chaque moment que j'ai passé avec toi durant ces trois années je m'en souviendrai, on a beaucoup rigolé, fais beaucoup de bêtises et on s'est beaucoup pris la tête, mais bon au fond c'est ça qui fait les vrais amis. Ensuite vient la Neo team 12, Erwan (mon breton pref) et Junio (mon brésilien pref), franchement la fin de ma thèse n'aurait pas été pareil si vous n'aviez pas

été là. On a vraiment beaucoup, beaucoup rigolé, merci pour tous ces restos, soirées et autres bons moments en votre compagnie, ne changez rien et vous allez arriver à bon port. Continuer à appliqué les méthodes du labo ça paye toujours ☺. Enfin je tiens à remercier le dernier arrivant de cette équipe et pas des moindres, Tanguy. Tu m'as permis d'avancer, à travers des discussions enrichissantes sur la chimie. Tu as aidé à écrire deux des plus gros papiers de ma vie, et tu as su m'écouter quand ce n'était pas facile « Shokrane Habibi ».

Un grand merci aussi à tous les autres membres de l'équipe 12 que j'ai pu côtoyer au cours de ces cinq années : Gwendal Grelier, Alejandro Dana, Sébastien Castro, Ivana Lapuh, Alaric Desmarchelier, Mylène Joigneaux et Alexandra Hecker. Théo mon petit stagiaire sudiste (beaucoup trop même). Je suis vraiment heureux d'avoir travaillé avec toi sur le projet, tu es quelqu'un d'incroyablement dynamique et travailleur. Courage pour la suite de tes projets, qui je suis persuadé, seront couronnés de succès.

Je voudrais remercier également les différents CEI qui ont animé l'institut ces dernières années, et plus particulièrement mes camarades du CEI 2019 pour les repas partagés et les bons moments passés. Vincent, Thomas, Thibault, Capucine, Nawel et Téo. Nous avons connu les mêmes galères, COVID, travaux etc. Mais bon, on a tout de même bien rigolé (surtout sur Thibault). Je vous souhaite une bonne continuation et de la réussite.

Enfin, un grand merci à mes amis, je pense qu'un manuscrit de thèse ne suffirait pas à dire à quel point j'ai de la chance de vous avoir rencontré. Merci à Matthieu (notre amitié n'a jamais changé même après ton départ), Victor (tu as été là pour les bons et les mauvais moments), Mélody, Elina, Laura (je tiens particulièrement à te remercier car tu m'as apporté une aide précieuse pendant la rédaction), Camille pour nos moments et toutes ces terrasses parisiennes qui vont pouvoir reprendre ☺, Maud, BryBry bientôt papa, Marianne, Cécile, Clairette, Camille.... et tout le Crew.

Finalement, j'aimerais remercier ma famille, ma sœur Sara, c'est toi qui m'a le plus supporté pendant cette thèse, mais bon on a bien ris. Merci papa et maman ainsi que mes deux tantes, sans vous rien de tout ça n'aurait été possible. Enfin, ces derniers mots je les adresse à celle qui partage ma vie, profite en ☺. Silva sans toi cette thèse n'aurait jamais fini de la même façon car tu as su trouver les mots quand c'était rude. Tu as été zen et compréhensive et tu es celle qui me comprends le mieux et c'est pour ça que je vais m'arrêter là.

Et merci à vous, lecteurs de cette thèse.

Table des matières

TABLE DES MATIERES -----	1
LISTE DES ABREVIATIONS -----	8
CHAPITRE 1 - INTRODUCTION GÉNÉRALE -----	11
1. Contexte de la thèse -----	12
2. Les pyrrolidines 2,5 di-substituées -----	13
3. État de l'art : Voies de synthèses vers les pyrrolidines N-H énantio-pures -----	14
3.1. C α -N déconnexion -----	14
3.1.1. Synthèse de Katsuki -----	14
3.1.2. Synthèse de Chong -----	15
3.1.3. Synthèse de Teichert et Feringa -----	19
3.1.4. Synthèse de Helmchen -----	21
3.2. C α -C α ryl déconnexion -----	22
3.2.1. Synthèse d'Onumura -----	22
3.2.2. Synthèse de Campos -----	24
3.2.3. Application de la synthèse de Campos -----	24
3.3. C α -C β déconnexion -----	26
3.4. Synthèses combinant plusieurs déconnexions -----	26
3.4.1. Synthèse de Higashiyama -----	26
3.4.2. Synthèse de Davies -----	27
3.4.3. Synthèse de Pihko -----	28
3.5. Autres voies de synthèses asymétriques de pyrrolidines -----	29
3.5.1. Synthèse de Szymoniak -----	29
3.5.2. Synthèse de Wang -----	30
4. Présentation du projet de thèse -----	31
CHAPITRE 2 - AMINATION STEREOSELECTIVE DE LIAISONS C(SP³)-H PAR TRANSFERT DE NITRENE CATALYSE AU RHODIUM(II) -----	34
1. Introduction et objectifs -----	35
2. Formation de liaisons C-N par insertion de nitrènes -----	36
3. Généralités sur les nitrènes -----	38
4. État de l'art des réactions de transferts catalytiques de nitrène -----	40
4.1. Travaux pionniers pour les insertions C(sp ³)-H de nitrènes -----	41
4.2. Cuivre, argent et ligands scorpionates pour les insertions C(sp ³)-H -----	44
4.3. L'avènement du Rhodium pour les réactions d'insertions C(sp ³)-H intermoléculaires -----	47
5. Amination C(sp ³)-H : contrôle de la sélectivité -----	49

6.	Travaux préliminaires et optimisation-----	57
6.1.	Premiers tests pour la réaction d'amination C(sp ³)-H intermoléculaire-----	57
6.2.	Préparation des réactifs-----	59
6.2.1.	Préparation du Rh ₂ (S-nta) ₄ 73-----	59
6.2.2.	Préparation du sulfonimidamide (S)-72-----	60
6.3.	Criblage des paramètres de la réaction d'amination diastéréosélective-----	60
6.3.1.	Criblage du taux catalytique -----	60
6.3.2.	Criblage de la quantité du sulfonimidamide -----	61
6.3.3.	Criblage des oxydants -----	62
6.3.4.	Criblage de la stoechiométrie en substrat -----	62
7.	Étude du champ d'application-----	63
7.1.	Synthèse de substrats symétriques -----	63
7.2.	Amination C(sp ³)-H des dérivés de 1,4-diphénylbutane symétriques -----	64
7.3.	Synthèses des substrats dissymétriques -----	64
7.4.	Amination C(sp ³)-H des dérivés de 1,4-diphénylbutane dissymétriques -----	66
7.5.	Amination C(sp ³)-H des alkylarènes -----	66
7.6.	Amination C(sp ³)-H des alcanes -----	67
8.	Conclusion -----	68

CHAPITRE 3 - AMINATION STEREOSELECTIVE DE LIAISONS C(SP³)-H PAR TRANSFERT 1,5 D'HYDROGENE----- 70

1.	Introduction et objectifs du chapitre -----	71
2.	Synthèse de pyrrolidines par réactions de fonctionnalisation C-H -----	71
2.1.	Synthèse par déprotonation métalloconcertée (CMD) -----	72
2.2.	Synthèse par insertion de nitrènes-----	74
2.2.1.	À partir des azotures-----	74
3.	Méthodes de fonctionnalisation C-H énantiosélectives pour la formation de pyrrolidines-----	78
3.1.	À partir des azotures -----	78
3.2.	À partir des N-oxycarbamates -----	79
4.	Radical amidyle et amination C(sp ³)-H dirigée par transfert 1,5 HAT -----	81
4.1.	Réactions photochimiques-----	81
4.2.	La réaction Hoffmann-Löffler-Freytag -----	81
4.3.	La modification de Suarez-----	83
4.4.	Mécanisme induit par les espèces hypoiodites -----	85
4.5.	Premiers systèmes catalytiques -----	86
4.6.	Autre système catalytique basé sur l'emploi d'iodure -----	87
5.	Travaux préliminaires au laboratoire -----	89

6.	Optimisation de la réaction de cyclisation -----	91
6.1.	Criblage du solvant de la réaction-----	91
6.2.	Criblage de l'oxydant de la réaction-----	91
6.3.	Criblage des sels d'iode -----	95
7.	Étude du champ d'application-----	96
7.1.	Accès aux pyrrolidines symétriques -----	96
7.2.	Accès aux pyrrolidines dissymétriques -----	97
8.	Déprotection du groupement sulfonimidoyl et contrôle de la pureté énantiomérique -----	100
9.	Étude du mécanisme et expériences contrôle -----	101
10.	Conclusion -----	103

CHAPITRE 4 - AMINATION CATALYTIQUE DE LIAISON C(SP³)-H : APPLICATION A LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA CRAMBESCIN B 281 -----105

1.	Introduction et objectifs -----	106
2.	Généralités sur les aminations intramoléculaires de liaisons C(sp ³)-H-----	106
3.	Contrôle de la sélectivité de l'amination C(sp ³)-H intramoléculaire-----	107
3.1.	Contrôle de la régiosélectivité -----	108
3.2.	Contrôle de l'énantiosélectivité et de la chimiosélectivité -----	109
4.	Aminations intramoléculaires de liaisons C(sp ³)-H et applications en synthèse totale-----	110
5.	Crambescin B281 -----	115
6.	Analyse rétrosynthétique -----	116
7.	Travaux de synthèse-----	119
7.1.	Réaction d'amination C(sp ³)-H intramoléculaire-----	120
7.1.1.	Criblage des conditions : complexes de rhodium -----	120
7.1.2.	Criblage des conditions : solvant de la réaction-----	121
7.1.3.	Criblage des conditions : réactif de l'iode hypervalent -----	122
7.2.	Réaction d'amination C(sp ³)-H intramoléculaire : influence du groupement protecteur de l'alcool primaire.-----	123
7.3.	Synthèse du produit cyclisé 169 -----	125
7.4.	Synthèse du sulfamide 171 -----	125
7.5.	Synthèse du sulfamide cyclique 172 -----	126
8.	Conclusion et perspectives-----	128

CONCLUSION GÉNÉRALE -----130

PARTIE EXPÉRIMENTALE -----135

PARTIE EXPERIMENTALE CHAPITRE 2 ----- 136

General remarks -----	136
-----------------------	-----

Preparation of substrates. -----	138
Intermolecular C(sp ³)-H amination reaction-----	144
PARTIE EXPÉRIMENTALE DU CHAPITRE 3-----	155
Preparation of the hypervalent iodine reagent-----	155
Intramolecular C(sp ³)-H amination reaction-----	158
Deprotection of N-(sulfonimidoyl)-pyrrolidines-----	175
Check of the enantiopurity of (R,R)-pyrrolidine 8 -----	177
2D NOESY experiment for the dissymetrics pyrrolidines -----	186
PARTIE EXPÉRIMENTALE DU CHAPITRE 4-----	201

Liste des abréviations

Ac	Acétyle	HFIP	Hexafluoroisopropanol
Ar	Aryle	HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
B	Benzylique	HOBt	Hydroxybenzotriazole
BDE	Bond Dissociation Energy	<i>i</i>-Pr	<i>Iso</i> -propyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle	IR	Infra-rouge
Bn	Benzyle	J	Constante de couplage (RMN)
Cbz	Carboxybenzyle	LiDBB	di- <i>t</i> -butylbiphényle de lithium
CCM	Chromatographie sur couche mince	Me	Méthyle
CSA	Acide camphosulfonique	Mes	Mésityle
DCM	Dichlorométhane	MeOH	Méthanol
DCE	Dichloroéthane	MgO	Oxyde de magnésium
DMA	N, N-Diméthylacétamide	min	minute
DMAP	4-Diméthylaminopyridine	m.p.	Melting point
DFB	Difluorobenzène	Ns	Nosyle
DFT	Théorie de la fonctionnelle densité	Nu	Nucléophile
DMF	N,N-Diméthylformamide	r.d.	Ratio diastéréomérique
DMSO	Diméthylsulfoxyde	r.r	Ratio régioisomérique
FDA	Food and Drug Administration	nta	<i>N</i> -1,8-Naphtoyl-alanine
RX	Rayon X	Pfbs	Pentafluorobenzylsulfamate
e.e.	Excès énantiomérique	PIDA	Diacétate d'iodobenzène
Eq.	Équivalent	pin	Pinacol
Et	Ethyle	Piv	Pivaloyle
EtOH	Ethanol	PMB	<i>p</i> -méthoxybenzyle
EDC	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide	PNB	<i>p</i> -nitrobenzyle

Gp	Groupement protecteur	RMN	Résonance magnétique nucléaire
T.a.	Température ambiante	T	Tertiaire
TBPhs	4-tert-butylphénylsulfamate		
TCE	1,1,2,2,-Tétrachloroéthane		
Tcpttl	Tétrachlorophtaloyl tert-leucine		
TFA	Acide trifluoroacétique		
Tfacam	Trifluoroacétamide		
TFE	Trifluoroéthanol		
Tcptad	Tétrachlorophtaloyl-adamantyle		
Tfptad	Tétrafluorophtaloyl-adamantyle		
Tcpttl	Tétrachlorophtaloyl- <i>tert</i> -leucine		
Tfpttl	Tétrafluorophtaloyl- <i>tert</i> -leucine		
THF	Tétrahydrofurane		
TM	Tamis moléculaire		
TBDPS	tert-butyldiphénylsilyle		
Tol	Tolyle		
Tpa	Triphénylacétate		
Ts	Tosyle		

CHAPITRE 1 - INTRODUCTION GÉNÉRALE

1. Contexte de la thèse

Les hétérocycles azotés sont des motifs récurrents en chimie pharmaceutique. A titre d'exemple, une analyse récente de la structure des molécules approuvées par la FDA a montré que 59 % d'entre elles possèdent un hétérocycle azoté saturé ou insaturé.¹ Ces motifs sont aussi régulièrement retrouvés dans diverses grandes familles de composés de la chimie organique tels que les alcaloïdes.

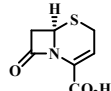
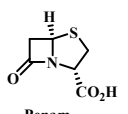
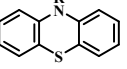
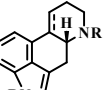
 Pipéridine 72	 Pyridine 62	 Pipérazine 59	 Cephem 41	 Pyrrolidine 37	 Thiazole 30	 Imidazole 24
 Penam 24	 Indole 17	 Tetrazole 16	 Phénotiazine 16	 Pyrimidine 16	 4-Quinolone 14	 Morphine 14
 Benzimidazole 13	 Tropane 13	 Morpholine 12	 Ergoline 12	 Imidazolidine 11	 Tétrahydro-isoquinoline 11	 Imidazoline 10
 1,4-Dihydro-pyridine 10	 Purine 10	 1,2,4-Triazole 9	 Isoxazole 9	 Quinazoline 9	 Tétrahydro-2-pyrimidinone 9	

Figure 1 -Top 25 des hétérocycles azotés les plus fréquents dans les médicaments approuvés par la FDA.

Au vu de la prévalence et de l'intérêt des hétérocycles azotés en chimie de manière générale, leur préparation reste un défi d'actualité pour les chimistes de synthèse qui s'attèlent à mettre au point de nouvelles voies d'accès toujours plus innovantes et efficaces. Dans ce contexte, ce manuscrit de thèse va tout d'abord se concentrer sur les pyrrolidines qui apparaissent en 5^{ème} position dans le tableau des hétérocycles les plus fréquemment rencontrés dans les principes actifs. Plus précisément, la discussion sera centrée sur les pyrrolidines 2,5-disubstituées.

De manière totalement indépendante, une autre partie du projet de thèse a été dédiée à la synthèse totale d'une molécule naturelle isolée à l'ICSN : la Crambescine B281.

¹ E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257

2. Les pyrrolidines 2,5 di-substituées

La pyrrolidine **I** est un hétérocycle azoté à cinq chaînons, dont le pKa de l'amine se situe aux alentours de 11. Cet hétérocycle a été isolé pour la première fois par Court en 1907 à partir de la plante à tabac.² Sa présence dans divers champs d'application de la chimie organique, et différentes molécules à forte plus-value en font une cible synthétique de premier ordre pour les organiciens.

Les exemples présentés (Figure 2) démontrent bien cette importance de la pyrrolidine qu'on retrouve au cœur de la structure de l'inhibiteur de l'hépatite C l'Ombistavir (**V**).³ Elle est aussi un motif privilégié en catalyse asymétrique puisqu'elle est présente au sein de ligands de symétrie C₂ utiles en catalyse organométallique (**X**), ou en organocatalyse (**VII**,**VIII**,**IX**).⁴⁻⁵

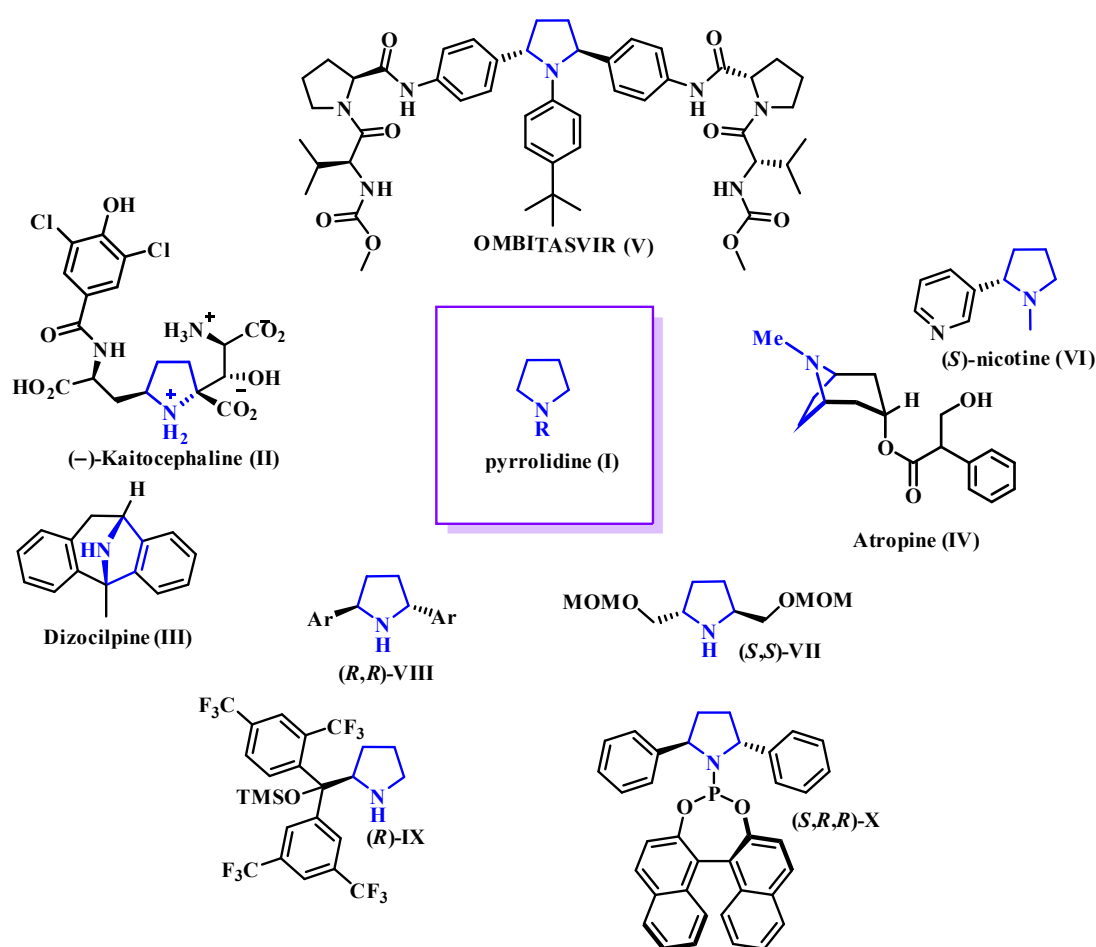


Figure 2 - Exemples de pyrrolidines d'intérêts.

² A. Pictet, G. Court, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, 40, 3771–3783.

³ J. J. Feld, K. V. Kowdley, E. Coakley, S. Sigal, D. R. Nelson, D. Crawford, O. Weiland, H. Aguilar, J. Xiong, T. Pilot-Matias, B. DaSilva-Tillmann, L. Larsen, T. Podsadecki, B. Bernstein, *N. Engl. J. Med.* **2014**, 370, 1594–1603.

⁴ M. Fañanás-Mastral, M. Pérez, P. H. Bos, A. Rudolph, S. R. Harutyunyan, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1922–1925.

⁵ E. K. Kemppainen, G. Sahoo, A. Piisola, A. Hamza, B. Kotai, I. Papai, P. M. Pikho, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 5983–5993

De nombreuses méthodes de synthèses de pyrrolidines 2,5-disubstituées sont décrites dans la littérature. Elles peuvent mener à des produits racémiques ou énantiopurs, donner accès à l'isomère *cis* ou *trans*, ou constituer une étape dans la synthèse totale de molécules plus complexes.

Ces stratégies de synthèse peuvent être classées selon le type de liaison créé, C–C ou C–N, pour la formation du cycle à 5 (Figure 3).

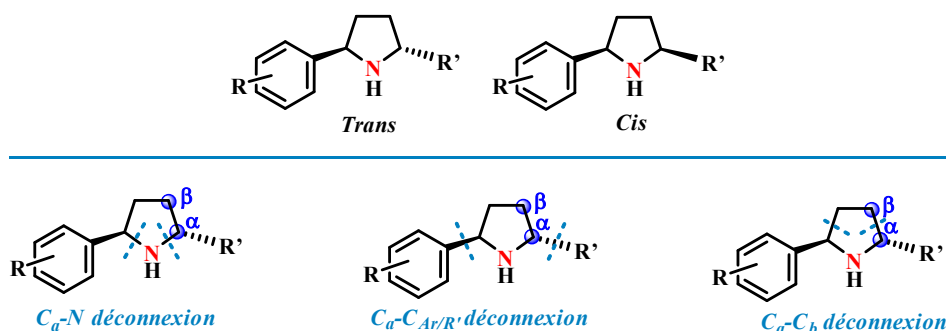


Figure 3 - Déconnexions synthétiques et stéréochimie des pyrrolidines

Cette introduction générale présente les différentes voies d'accès aux composés énantiopurs. Notre travail bibliographique est délibérément limité à ces derniers, pour une comparaison plus appropriée avec les travaux réalisés pendant ces trois années de thèse.

3. État de l'art : Voies de synthèses vers les pyrrolidines N-H énantiopures

3.1. *C_α-N* déconnexion

3.1.1. Synthèse de Katsuki

La première synthèse asymétrique de pyrrolidines a été décrite par Katsuki et son groupe en 1984.⁶ L'intermédiaire **1** synthétisé en 4 étapes à partir de l'acide adipique est tout d'abord saponifié en présence de soude. Un dédoublement est ensuite réalisé en présence du (1*R*,2*R*)-2-amino-1-(4-nitrophényl)propane-1,3-diol afin d'obtenir le composé **3** de manière énantioenrichie. Ce dernier est réduit en diol **4**, puis éthérifié en présence de chlorure de méthoxyméthyle. Enfin, le groupement protecteur *N*-benzyle est enlevé par hydrogénation catalytique pour conduire au composé (*R,R*)-**VII** (Schéma 1).

⁶ Y. Kawanami, Y. Ito, T. Kitagawa, Y. Taniguchi, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 857–860.

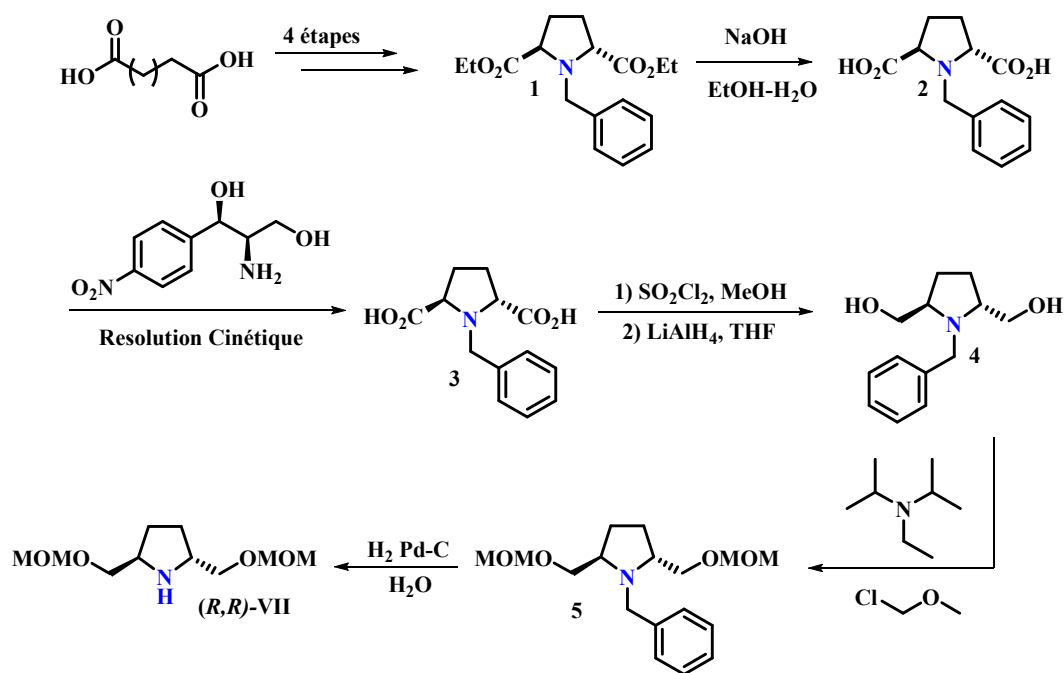


Schéma 1- Synthèse de Katsuki

Cependant, cette molécule d'accès difficile n'offre que peu d'opportunités pour d'autres applications en chimie. Les chercheurs ont donc essayé de développer de nouveaux analogues, comme les motifs de type 2,5 diaryl-pyrrolidines. Ces composés cycliques offrent le double intérêt d'une plus grande contrainte conformationnelle et d'une modularité accrue avec la variation possible de la substitution des groupements aromatiques en α de l'atome d'azote.

3.1.2. Synthèse de Chong

Une des synthèses les plus classiques pour l'obtention de ce type de motif a été décrite par l'équipe de Chong en 1995 (Figure 4).⁷

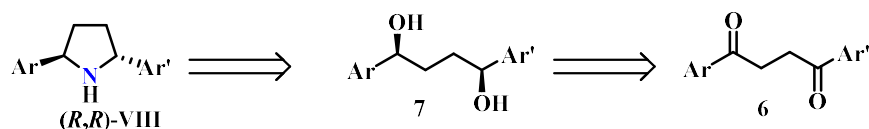


Figure 4 - Rétro synthèse de Chong.

Cette voie débute par la préparation des substrats de type 1,4-diarylbutane-1,4-diones **6** qui sont accessibles par le biais de trois méthodes décrites dans la littérature.

La **voie I** est une réaction de Friedel-Crafts réalisée entre le chlorure de fumaryle et l'aryle souhaité qui fournit l'alcène intermédiaire. Ce dernier est ensuite réduit en **6** par le chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique. Néanmoins, la **voie II** est la méthode la plus communément utilisée. Elle implique la

⁷ Chong, J. M.; Clarke, I. S.; Koch, I.; Olbach, P. C.; Taylor. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 409–418.

réaction de dimérisation entre des bromo-acétophenones **9** basée sur l'emploi de rongalite dihydratée pour donner les dicétones souhaitées.⁸

Finalement, on pourra également citer la réaction décrite par Kulinkovich dans les années 2000 (**voie III**), qui passe par un intermédiaire cyclopropyle issu de la condensation entre deux acétophenones **9** et **10** afin d'obtenir des dérivés **6** symétriques ou dissymétriques en fonction des partenaires choisis (Figure 5).⁹

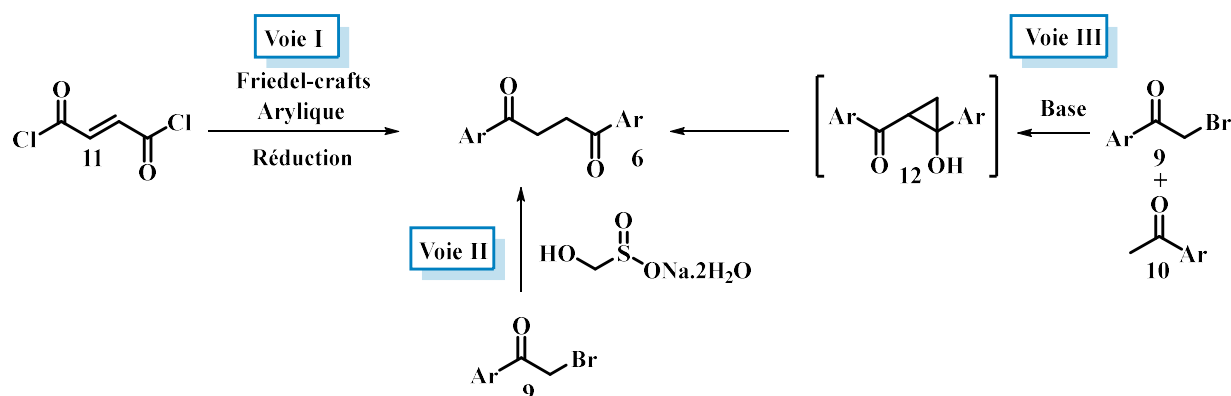


Figure 5 - Synthèse des précurseurs di-aryle-di-one.

Ces composés diones non symétriques sont justement plus complexes à produire. La littérature ne recense que quelques exemples de synthèse de ces intermédiaires, notamment à partir d'homoénolate d'indium préalablement préparés. Ces derniers peuvent être couplés avec un chlorure d'acyle benzylique en présence d'un catalyseur de palladium pour aboutir aux composés **6** non symétriques (Figure 6).⁸

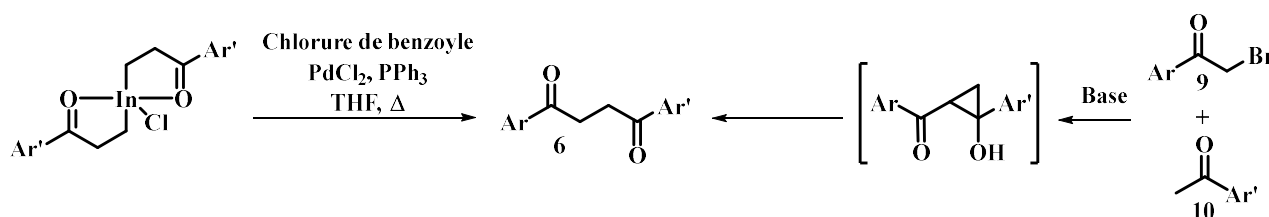


Figure 6 - Synthèse des précurseurs di-aryle-di-one non symétriques.

Dans la suite de la synthèse des 2,5 diaryl-pyrrolidines, Chong réalise une réduction asymétrique des dicétones en diols **7** correspondants.⁷ Pour ce faire, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'un

⁸ (a) E. K. Kempainen, G. Sahoo, A. Valkonen, P. M. Pihko, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1086–1089. (b) A. Claraz, G. Sahoo, D. Berta, Á. Madarász, I. Pápai, P. M. Pihko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 669–673.

⁹ (a) N. M. Nevar, A. V. Kel'in, O. G. Kulinkovich, *Synthesis* **2000**, 1259–1262. (b) J. Bard *et al.*, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6158–6161.

borane chiral de type ((-)-DIP-Cl) **13** dans le THF permet d'obtenir les composés réduits avec d'excellents rendements et de parfaits ratios énantiomériques.

Steel développera plus tard une version catalytique de la réaction de réduction, en ayant recours à l'oxazaborolidine **14**, préparée *in situ* à partir de la (*R*)-Ph₂-pyrrolidine-2-yl méthanol et du borate de triméthyle.¹⁰ La réactivité et la stéréosélectivité de cette réaction sont parfaitement contrôlées pour donner des diols énantiopurs. Dans la littérature, l'utilisation de la cette voie est encore largement répandue. Ce sont des conditions douces, compatibles avec différents noyaux aromatiques et leur mise en œuvre est peu onéreuse. Il existe néanmoins quelques exemples pour lesquels l'utilisation des deux réactions précédentes s'est avérée peu pratique.¹¹ Afin de contourner ce problème, le groupe de Yamada a imaginé une réduction au borohydrure de sodium couplée à un complexe de cobalt chiral **15**. Les diols sont ainsi obtenus avec des rendements quantitatifs et de très bonnes sélectivités (Figure 7).¹²

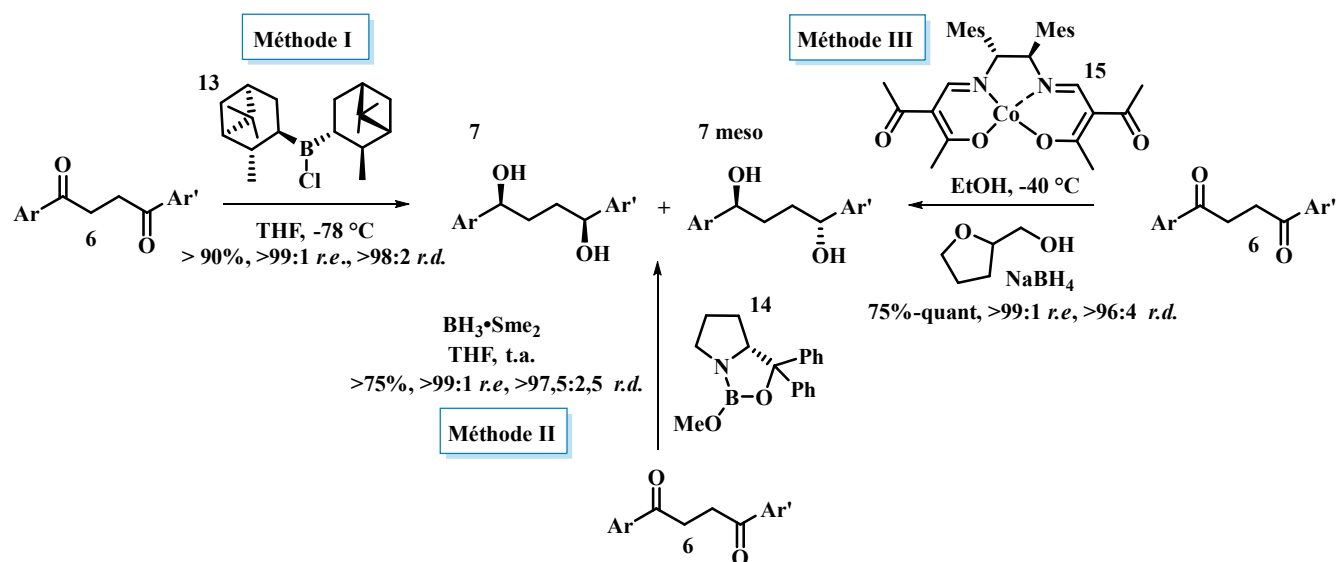


Figure 7 - Méthodes de réduction des dicétones **6** décrites dans la littérature

La suite de la synthèse est une étape de substitution nucléophile des composés mésylés **16** pour aboutir aux pyrrolidines protégées **17**. Il est pertinent de noter que plusieurs tentatives d'obtention de la pyrrolidine **VIII** par un simple traitement des précurseurs **16** dans l'ammoniaque ont été réalisées dans

¹⁰ (a) S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 469–470.

(b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553.

¹¹ (a) D. J. Aldous, W. M. Dutton, P. G. Steel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2455–2462. (b) H. Chen, J. A. Sweet, K.-C. Lam, A. L. Rheingold, D. V. McGrath, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1672–1682.

¹² M. Sato, Y. Gunji, T. Ikeno, T. Yamada, *Synthesis* **2004**, 1434–1438.

différentes conditions avec un succès limité. Le produit souhaité est isolé avec un rendement modeste de 33% contaminé par le dérivé tetrahydrofurane **18**, sous-produit de la réaction.

Une substitution de l'ammoniac par l'allyle amine comme nucléophile a permis de résoudre ce problème et d'isoler la pyrrolidine *trans*-**17** avec de bons rendements.

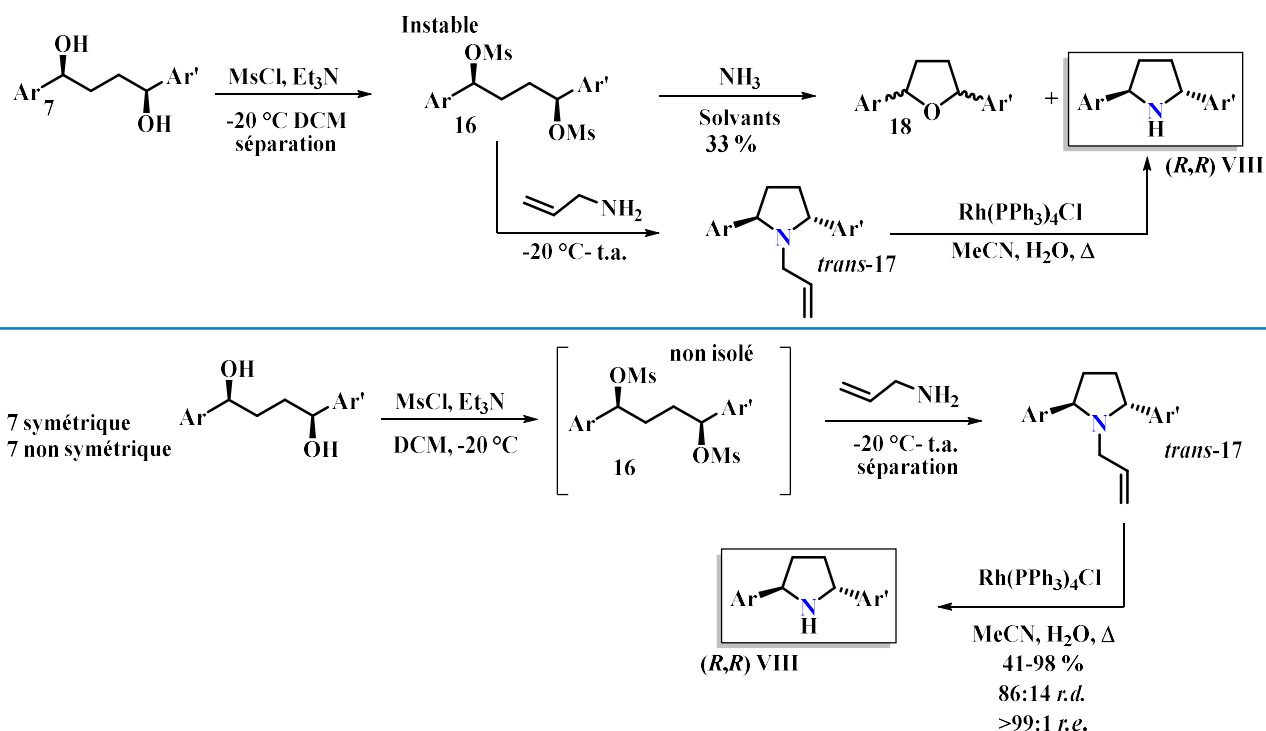


Schéma 2 - Voie de synthèse classique des pyrrolidines VIII.

Pendant la mise au point de cette synthèse, Chong et Steel ont mis en avant l'instabilité des intermédiaires di-mésylés **16**. Afin de contourner ce problème, l'équipe de Yamada a proposé le même schéma synthétique avec pour seule différence, la réalisation de la réaction de type S_N2 de façon monotopie sur la molécule **16**. Après séparation des deux diastéréoisomères sur colonne de gel de silice, la coupure du substituant allyle sur l'azote est réalisée grâce au catalyseur de Wilkinson et a permis d'isoler la pyrrolidine **VIII**. Les conditions optimisées de cette voie de synthèse ont permis d'obtenir des pyrrolidines différemment substituées avec une bonne sélectivité et de très bons rendements (Tableau 1).

Comme le démontre le tableau ci-dessous, cette méthode apparaît comme étant robuste. Cependant, elle reste perfectible dans le cadre de noyaux aromatiques substitués en position *ortho* (entrée 12) ou l'on note une perte de stéréosélectivité.

Entrée	Ar	Ar'	Rendements 8	r.e.	Ref
1	Ph	Ph	98%	>99 : 1	7,10
2	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	91%	99 : 1	5,13
3	4-Cl-3-NO ₂ -Ph	4-Cl-3-NO ₂ -Ph	74%	n.d.	14
4	4-NO ₂ -Ph	4-NO ₂ -Ph	96%	99 : 1	13
5	4-CF ₃ -Ph	4-CF ₃ -Ph	70%	99 : 1	5
6	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Ph	88%	99 : 1	13
7	4-F-Ph	4-F-Ph	95%	99 : 1	13
8	3,5-Me ₂ -Ph	Ph	85%	>99 : 1	8(b)
9	4- <i>t</i> -Bu-Ph	4- <i>t</i> -Bu-Ph	82%	>99 : 1	5,12
10	3,5-Me ₂ -Ph	3,5-Me ₂ -Ph	44%	n.d.	15
11	3,5- <i>i</i> -Pr ₂ -Ph	3,5- <i>i</i> -Pr ₂ -Ph	41%	n.d.	16
12	2-Me-Ph	2-Me-Ph	67%	85 : 15	5
13	2-naphthyl	2-naphthyl	63%	>99 : 1	12

Tableau 1 - Exemples de pyrrolidines synthétisées par la méthode de Chong.

3.1.3. Synthèse de Teichert et Feringa

Afin de s'affranchir de cette limitation, Teichert et Feringa ont développé une autre stratégie multi étapes pour aboutir au même type de motifs.

Celle-ci s'illustre par l'obtention de la pyrrolidine *trans* (**S,S**)-**28** substituée par des groupements naphthyle. Elle débute par la préparation du dicarbonate **20** à partir du diol **19**.¹⁷ L'intermédiaire **20** est ensuite engagé dans une réaction de métathèse croisée avec le 2-vinylnaphtahalène pour donner le composé **23** avec un excellent rendement et une excellente sélectivité *E:Z*. La stéréochimie des centres 2 et 5 est fixée par allylation asymétrique catalysée par le complexe d'iridium **24**, selon la méthode décrite par le groupe d'Hartwig.¹⁸ Dans cette méthodologie le carbone benzylique de l'intermédiaire **23** est substitué par de l'ammoniac pour générer une amine allylique intermédiaire. Cette dernière subit

¹³ S. Kortet, A. Claraz, P. M. Pihko, *Org. Lett.* **2020**, 22, 3010–3013.

¹⁴ D. A. Degeoey, W. M. Kati, C. W. Hutchins, P. L. Donner, A. C. Krueger, J. T. Randolph, C. E. Motter, L. T. Nelson, S. V. Patel, M. A. Matulenko, et al. Anti-Viral Compounds. US2010317568A1, 2010.

¹⁵ R. Shintani, T. Ito, M. Nagamoto, H. Otomo, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9936–9938.

¹⁶ B. D. W. Allen, M. J. Connolly, J. P. A. Harrity, *Chem. - A Eur. J.* **2016**, 22, 13000–13003.

¹⁷ J. Teichert, B. Feringa, *Synthesis* **2010**, 1200–1204.

¹⁸ M. J. Pouy, L. M. Stanley, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11312–11313.

rapidement une seconde réaction d'allylation suivant le même chemin réactionnel pour conduire au composé **25** avec un rendement de 95% et une stéréosélectivité parfaite. Une seconde réaction de métathèse permet la cyclisation de la di-oléfine pour conduire au produit *trans*-**26**.

La dernière étape de cette voie est une réduction de la double liaison du composé 2,5-dihydro-pyrrole. Dans la littérature, deux méthodes sont décrites pour effectuer cette réaction. La première est réalisée par du diimide généré *in situ* en combinant de l'hydrazine et de l'oxygène en présence d'un dérivé de riboflavine **27**, conduisant à la pyrrolidine (*S,S*)-**28** avec un rendement de 81%.¹⁹ La seconde, décrite par Trost et Mata, implique l'emploi du 2,4,6-triisopropylbenzènesulfonyl hydrazide (TPSH) comme précurseur de diimide.²⁰ Cette méthode, un peu moins efficace que la première, est complémentaire de cette dernière. Elle a été appliquée à la synthèse de l'énantiomère (*R,R*)-**28** qui a été isolé avec un rendement de 50% (Schéma 3).

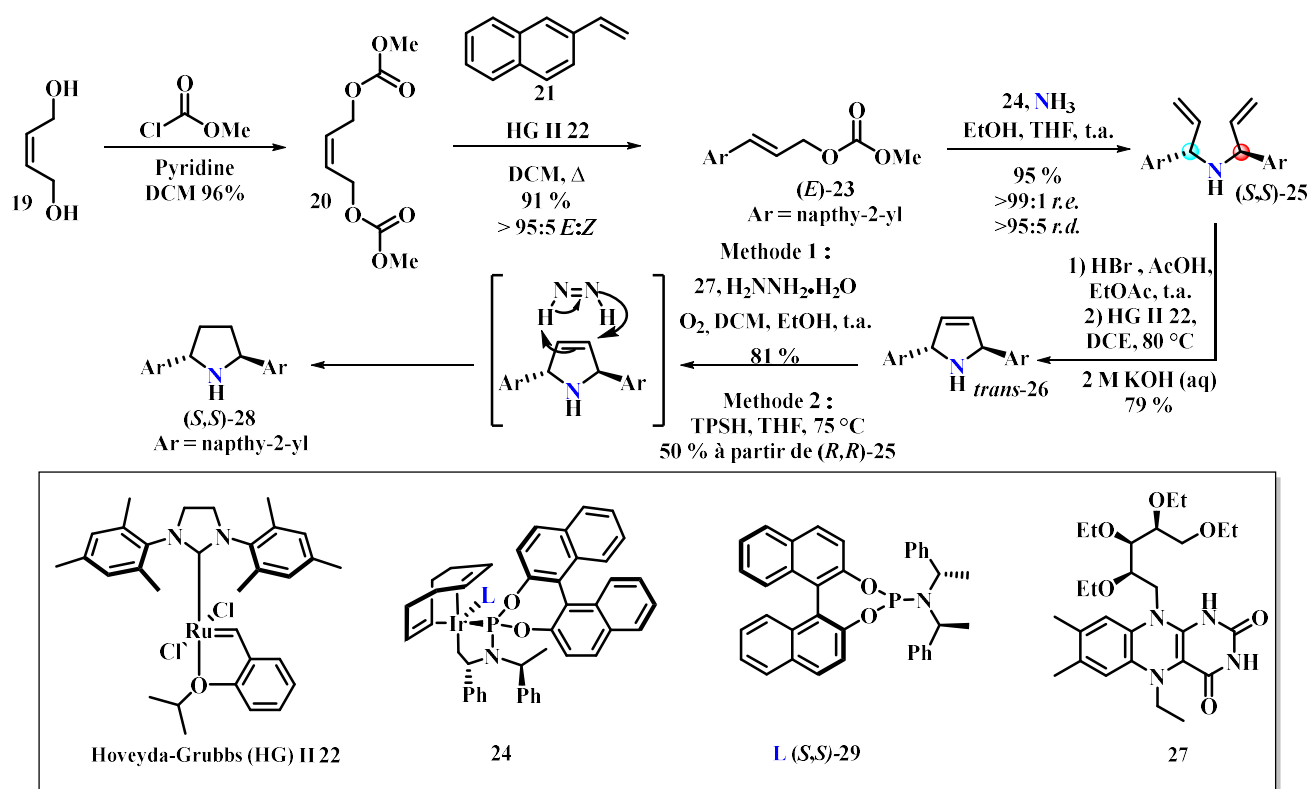


Schéma 3 - Synthèse de Teichert et Feringa.

En conclusion, cette voie d'accès aux 2,5-diarylpurrolidines est une alternative viable à celles décrites par Chong et Yamada, cependant sa mise en œuvre nécessite de maîtriser la synthèse du catalyseur d'iridium **24**.

¹⁹ C. Smit, M. W. Fraaije, A. J. Minnaard, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9482–9485.

²⁰ Trost, B. M.; Mata, G. *Angew. Chem-Int. Ed.* **2018**, 57, 12333–12337.

3.1.4. Synthèse de Helmchen

Un dernier exemple de synthèse impliquant une déconnexion C_{α} -N a été décrit en 2013 par Helmchen.²¹ Cette approche débute de la même façon que la précédente avec la préparation du carbonate **31** à partir de l'alcool cinnamique **30**. Cet intermédiaire subit ensuite une réaction d'allylation asymétrique catalysée par le complexe d'iridium **33**. La différence avec la synthèse décrite par Feringa réside dans le fait que le nucléophile utilisé ici est le methoxyamide **32**. Ce dernier est plus avantageux que l'ammoniac car il permet un meilleur contrôle de la réaction d'alkylation. L'étape suivante est une métathèse effectuée afin d'obtenir un pyrrolidone α,β insaturée, qui va immédiatement être réduite par action de $NaBH_4$ en présence de $NiCl_2$ sans purification préalable afin d'éviter la formation du produit **35'**.

Une première tentative d'obtention de l'hétérocycle azoté déprotégé par traitement du composé **35** avec le bromure de phénylmagnésium, suivi par une hydrogénation au nickel de Raney, a conduit à isoler la pyrrolidine (**S,R**)-**8** avec un rendement de 76% et une diastéréosélectivité de 98:2. Néanmoins, dans le but de développer une voie de synthèse modulable, le groupe de Helmchen a aussi décrit des conditions pouvant mener à l'autre diastéréoisomère. Pour ce faire, le composé **35** est réduit en hemiaminal par le DIBAL-H, avant de subir une réaction de déshydratation en présence d'acide acétique. L'ion iminium formé réagit ensuite en présence de bromure de phénylmagnésium pour conduire au composé *trans*-**36** avec un rendement modeste de 32%.

Le groupe a aussi observé la formation de l'isomère *cis*-**36** isolé avec un rendement de 10%. Enfin, une réduction au zinc dans des conditions acides conduit à la pyrrolidine finale désirée avec un rendement de 95% (Schéma 4).

²¹ M. Jäkel, J. Qu, T. Schnitzer, G. Helmchen, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16746–16755.



²² O. Onomura, P. G. Kirira, T. Tanaka, S. Tsukada, Y. Matsumura, Y. Demizu, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *64*, 7498–7503.

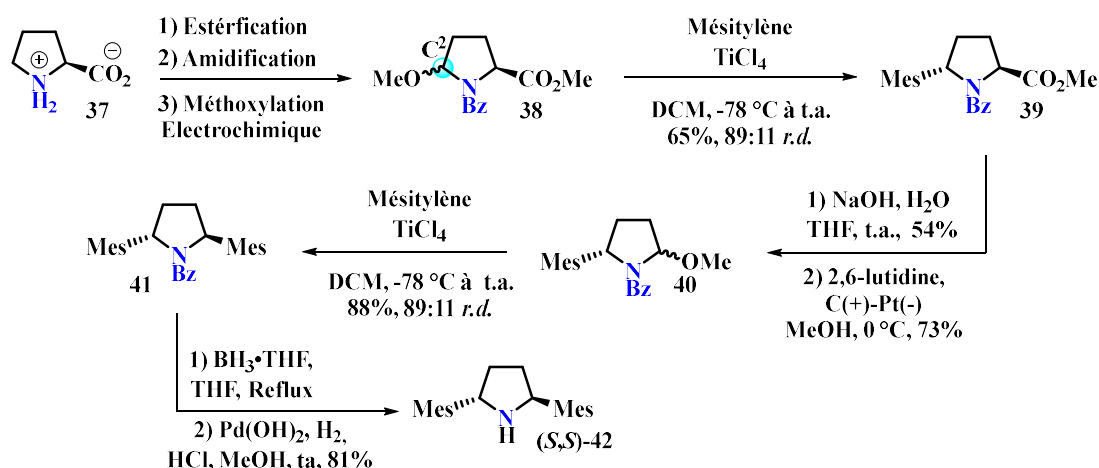


Schéma 5 - Synthèse d'Onomura.

Le choix du groupement protecteur de l'azote est un point primordial pour la sélectivité de la réaction. Les intermédiaires clés de cette synthèse sont les ions carbéniums et iminiums illustrés dans la figure ci-dessous (Figure 9). En effet, lorsque le substituant protecteur est un formamide on note une très faible sélectivité (57:43 *r.d.*). En revanche lorsque l'azote est protégé sous forme de carbamate ou d'amide, une totale sélectivité *cis* (0/100 *r.d.*) ou préférentielle *trans* (89/11 *r.d.*) sont respectivement obtenues. En effet, lorsque le groupement protecteur est de type carbamate, les acides de Lewis peuvent s'associer à ces derniers et favoriser l'intermédiaire carbénium qui conduit au stéréoisomère *cis*. Le cas contraire est observé pour les amides, faiblement coordinants, car ils orientent le système vers la formation de l'intermédiaire iminium qui favorisera l'approche *trans* par rapport au substituant ester en position 5 (Figure 8).

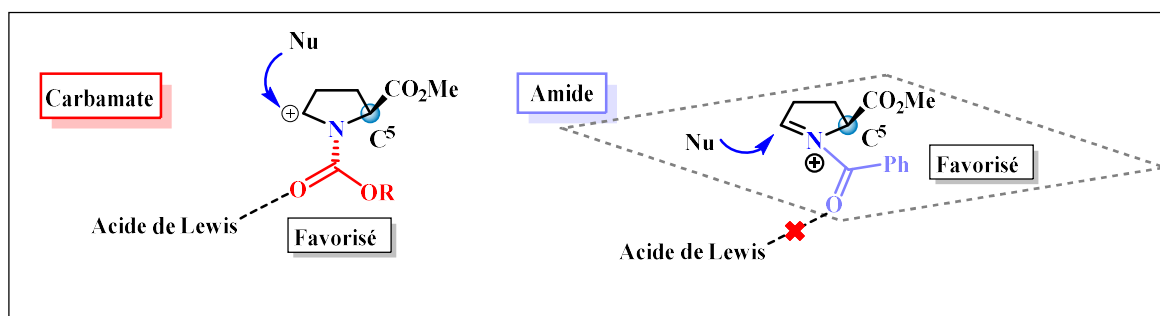


Figure 8 – Figure explicative de l'induction asymétrique dans la synthèse d'Onomura.

Dans la suite de la synthèse décrite par Onomura, le produit **39** est saponifié et recristallisé afin de conduire à l'acide énantiopur correspondant. Cet intermédiaire est ensuite engagé dans une réaction de décarboxylation électrochimique dans le méthanol pour aboutir au composé **40** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères.

Finalement, les mêmes conditions d'arylation sont reproduites pour synthétiser le composé **41** avec un rendement de 88% et une sélectivité parfaite. Le groupement protecteur de l'azote est enfin éliminé en 2 étapes : une réduction du benzoyle en benzyle puis une hydrogénation réalisée avec le catalyseur de Pearlman conduisent au dérivé N-H libre (**S,S**)-**42** isolé avec un rendement de 81% sur 2 étapes.

3.2.2. Synthèse de Campos

Une des voies les plus populaires dans la littérature pour préparer les pyrrolidines 2,5-disubstituées a été développée par Campos et son groupe à Merck en 2006.²³ Cette méthodologie consiste en une première étape de déprotonation énantiosélective de la position en α de l'azote de la pyrrolidine **43**, en présence de *sec*-BuLi et d'une quantité stœchiométrique de l'énantiomère (–) de la spartéine. L'intermédiaire lithié ainsi formé subit une réaction de transmétalement par action du dichlorure de zinc pour générer l'organozincique correspondant. Finalement, ce dernier est engagé dans un couplage de Negishi avec le bromure d'aryle adéquat. Cette méthode permet l'accès à une large gamme de pyrrolidines substituées en position 2 avec des groupements aryles aussi bien riches que pauvres en électrons. Les sélectivités sont excellentes et les rendements sont bons. Néanmoins, l'utilisation (–) de la spartéine, limite cette voie de synthèse à l'obtention d'un seul isomère (Schéma 6).

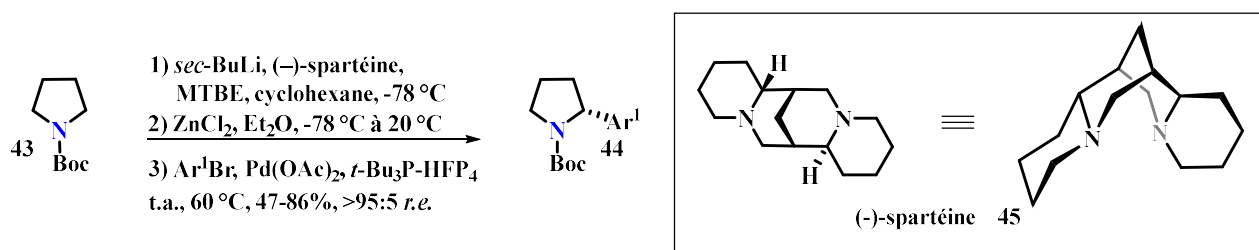


Schéma 6 - Synthèse de Campos.

3.2.3. Application de la synthèse de Campos

Cette synthèse a été reprise par les groupes de Trost et Denmark, afin de construire de nouveaux organocatalyseurs avec des noyaux aromatiques différents en positions 2 et 5.²⁴⁻²⁵ Ces motifs qui sont en général assez complexes à obtenir par les méthodes classiques de Yamada et Chong, ont pu être isolés en 3 étapes à partir de la simple pyrrolidine **43** avec une excellente diastéréosélectivité. Trost et Denmark ont aussi démontré que la seconde réaction d'arylation se faisait moins bien que la première, notamment à cause de la compétition entre les deux positions acides en α de l'azote qui ne sont plus équivalentes après l'introduction du premier substituant aromatique (Schéma 7).

²³ K. R. Campos, A. Klapars, J. H. Waldman, P. G. Dormer, C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3538–3539.

²⁴ B. M. Trost, S. M. Silverman, J. P. Stambuli, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19483–19497.

²⁵ S. E. Denmark, W.-T. T. Chang, K. N. Houk, P. Liu, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 313–366.

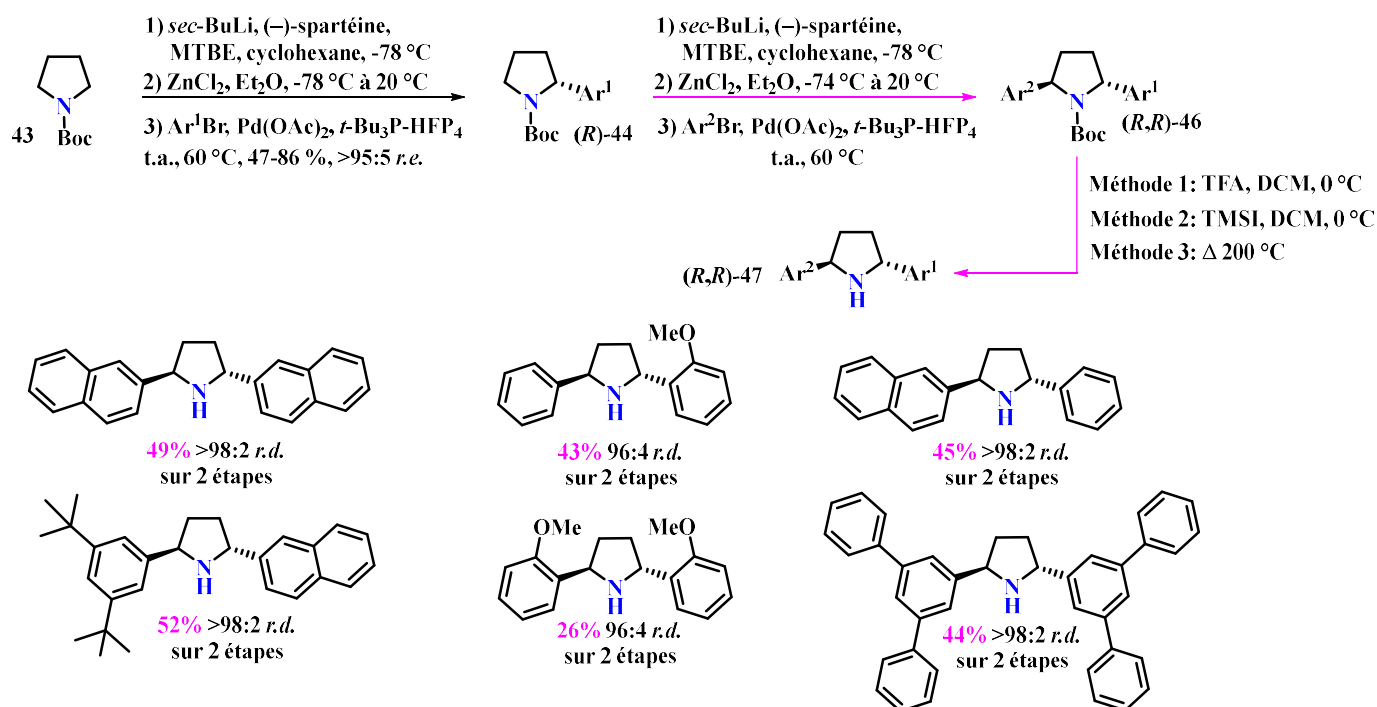


Schéma 7 - Synthèse de Campos utilisée par Trost et Denmark.

Suite à cela, la déconnexion C_α-C_{aryl} a été utilisée quelques années plus tard en 2018 par Seidel.²⁶ Un schéma synthétique en 2 étapes rappelant celui d'Onomura est ici utilisé. La pyrrolidine **48** est oxydée *in situ* en imine avant de réagir avec différents aryllithiums. L'imine est générée rapidement par déprotonation de l'azote, induisant alors un transfert d'hydrure à partir du carbone C_α sur un accepteur de type benzophénone. Cette voie de synthèse permet l'obtention du produit *trans* exclusivement. Cette stéréosélectivité est due à l'attaque de l'aryllithium sur le côté le moins encombré de l'imine. La séquence peut être aussi utilisée sur des substrats énanti enrichis, et les produits correspondants sont alors obtenus avec de bons rendements et sans racémisation (Schéma 8).

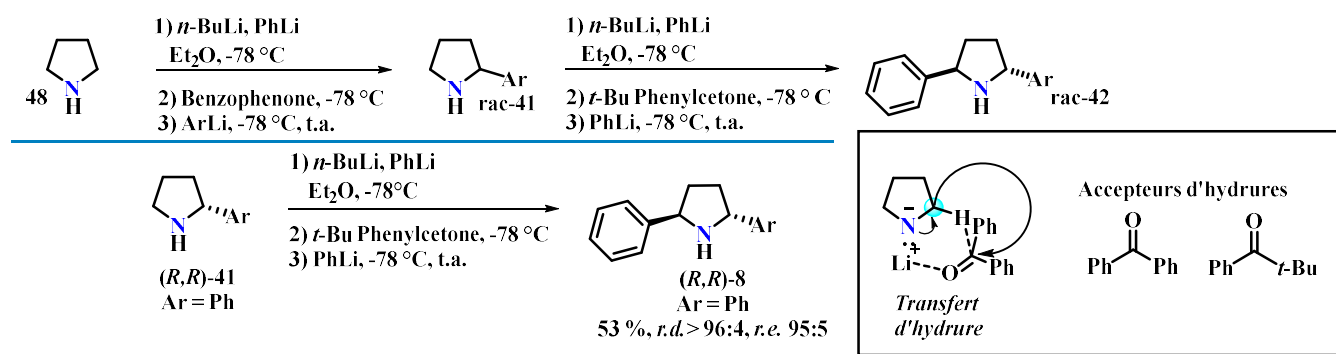


Schéma 8 - Synthèse de Seidel.

²⁶ W. Chen, L. Ma, A. Paul, D. Seidel, *Nat. Chem* **2018**, *10*, 165–169

3.3. C α -C β déconnexion

Concernant cette stratégie, elle n'a été que très peu utilisée. Dans la littérature, les seuls exemples décrits sont des voies de synthèses racémiques. Cependant elle a été associée aux autres types de déconnexions qui ont été discutées précédemment afin d'obtenir des produits énantioenrichis, sujet qui est présenté dans le paragraphe suivant.

3.4. Synthèses combinant plusieurs déconnexions

3.4.1. Synthèse de Higashiyama

En 1994, le groupe de Higashiyama a développé la première voie synthétique vers le motif pyrrolidine 2,5-disubstitué *trans* en combinant les types de déconnexions C α -C α ryl et C α -C β .²⁷

Elle débute par la formation de l'imine **44** résultant de la condensation d'aldéhydes aromatiques avec le (*R*)-Phénylglycinol. Cette imine, en équilibre avec la forme oxazoline **45**, est traitée avec un réactif de Grignard, pour conduire aux acétals de configurations (*R,R*) avec de bons rendements. L'attaque nucléophile hautement diastéréosélective, est expliquée dans le schéma ci-dessous (Schéma 8). La chélation entre la fonction alkoxy et l'azote de l'imine induit un encombrement de la face *Si* par le phényle, le nucléophile approche donc par la face opposée *Re*. Une déprotection de l'acétal **46** est ensuite réalisée dans des conditions acides et aboutit à la formation d'une oxazolidine intermédiaire. Cette dernière subit alors une réaction d'arylation afin de former les pyrrolidines protégées **48** avec des rendements d'environ 80%.

Pour expliquer l'obtention d'un unique isomère, les auteurs mettent en avant la gêne stérique créée par les noyaux aromatiques sur la face *Re* de l'imine issue de l'ouverture de l'oxazoline **47**. Finalement, la réaction de déprotection pour fournir la pyrrolidine souhaitée est réalisée en deux étapes par application de la chimie décrite par Meyers et Burgess.²⁸ L'intermédiaire **48** est d'abord transformé en son dérivé thio-phényle, avant que l'auxiliaire chiral ne soit coupé sous forme de styrène sous conditions radicalaires. Les rendements sur les deux étapes sont bons, avec une moyenne de 78% par étapes successives (Schéma 9).

²⁷ K. Higashiyama, H. Inoue, H. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 50, 1083–1092.

²⁸ A. I. Meyers, L. E. Burgess, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2294–2296.



En 2006, Davis a également synthétisé de manière énantiosélective la (2*R*,5*R*)-diphényl-pyrrolidine, en s'appuyant sur des déconnexions C α -N et C α -C β .²⁹ Ce travail commence par la préparation de la sulfinylimine **52** à partir du dérivé (–)-menthol **51**, commercialement disponible, avec un excellent rendement. Une réaction de Mannich est ensuite réalisée entre le dérivé **52** et l'énolate formé à partir de l'amide de Weinreb **53**, ce qui conduit à la formation du β -amino amide **54** avec une diastéréosélectivité de 85:15. Le produit diastéréopur est obtenu après recristallisation avec un rendement de 65%. L'intermédiaire **54** est ensuite réduit en aldéhyde, pour être transformé en oléfine par réaction de Wittig avec une sélectivité assez faible (66:34 *E/Z*). Le groupe de Davis n'a pas tenté l'optimisation de cette étape et la synthèse se poursuit par l'oxydation de la partie sulfinyle de la molécule **55** en tosylamide avec un rendement de 69%, sans changement de sélectivité. Ces mêmes conditions sont réutilisées afin de mener à la pyrrolidine **57** avec un rendement de 58 % et une

²⁹ F. A. Davis, M. Song, A. Augustine, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2779–2786.

excellente diastéréosélectivité. La stéréochimie de **57** peut être expliquée par l'interaction stérique observée sur l'intermédiaire *syn*-**56** qui conduit à l'autre stéréoisomère.

La synthèse se termine par une réaction de déiodation en présence d'hydruure de tri-butylétain, qui s'effectue de manière quantitative, et une réduction de Birch afin de couper la partie sulfonyle qui permet la formation de la pyrrolidine (*R,R*)-**8** avec un rendement moyen de 47% (Schéma 10).

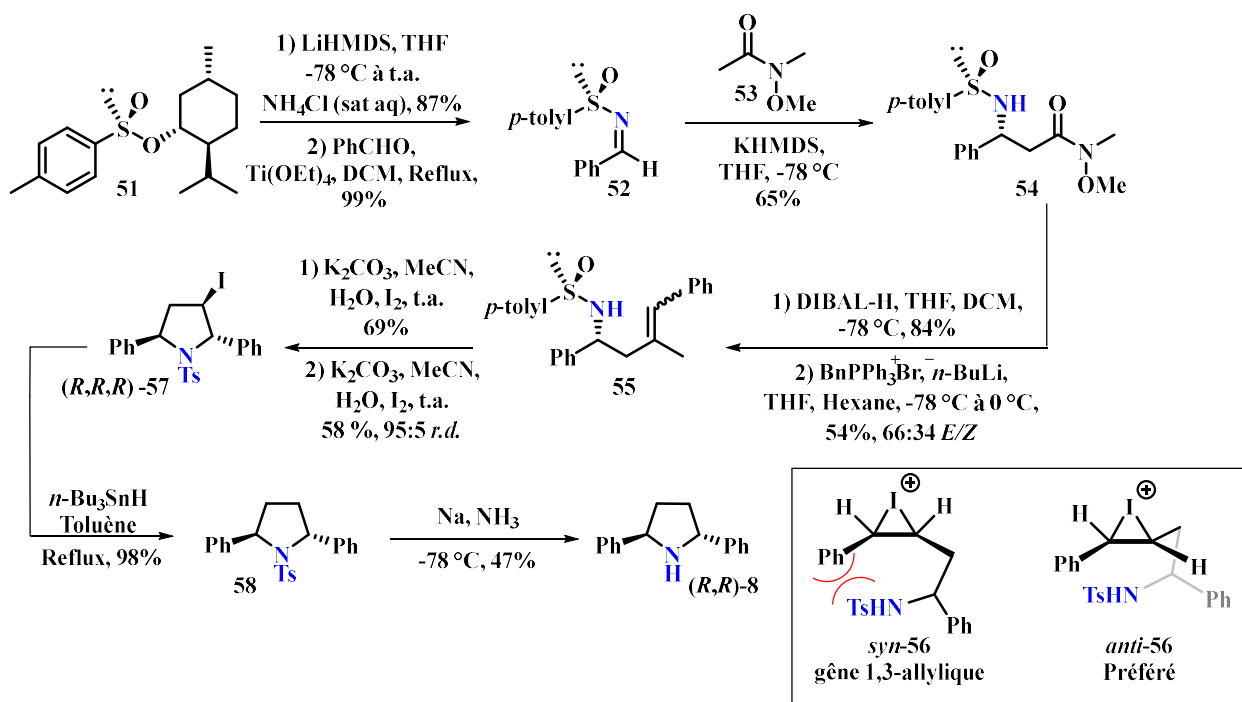


Schéma 10 - Synthèse de Davies.

3.4.3. Synthèse de Pihko

La dernière synthèse, utilisant une approche mixant les déconnexions, a été publiée par Pihko en 2016.⁸ La pyrrolidine *trans*-**63** est synthétisée de manière énantiosélective en 9 étapes. Le premier substituant, en position 2, est installé par une réaction d'addition nucléophile tirant profit du stéréocentre déjà présent sur l'acide pyroglutamique (*S*)-**59**. Le second, en position 5 est quant à lui introduit par une approche C α -C α ryl.

Dans un premier temps l'énantiomère (*S*) de l'acide pyrroglutamique est protégé sur sa partie azote et acide, avec de très bons rendements et sans racémisation. Une réduction du lactame en hémiaminal est réalisée à l'aide du superhydruure, avant la formation de l'éther d'hémiaminal (2*S*)-**61** en milieu acide dans le méthanol. Ce dernier est ensuite arylé via l'iminium correspondant à l'aide d'un cuprate de phényle, afin d'aboutir au composé *trans*-**62** avec un rendement de 70% sur trois étapes. Ce dérivé de proline est ensuite saponifié, couplé avec du 1,2 diaminobenzène et cyclisé dans des conditions acides en benzimidazole.

La synthèse est conclue par une réaction de déprotection du groupement Boc réalisée dans le TFA, pour conduire à la pyrrolidine *trans*-**63** avec un rendement de 64% sur quatre étapes. La méthode est certes longue (9 étapes), mais elle permet l'accès à des pyrrolidines dissymétriques de manière efficace et avec une sélectivité parfaite (Schéma 11).

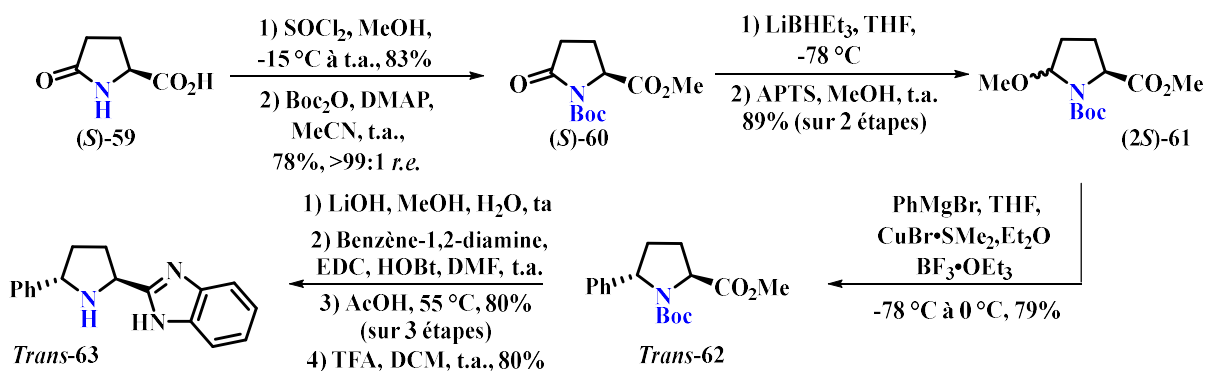


Schéma 11 - Synthèse de Pikho.

3.5. Autres voies de synthèses asymétriques de pyrrolidines

Dans la littérature, il existe également des voies à l'issue desquelles des pyrrolidines autrement substituées sont isolées, telles que des 2,5-diarylpyrrolidines toujours protégées au niveau de l'atome d'azote.

3.5.1. Synthèse de Szymoniak

La synthèse décrite par Szymoniak en 2012 permet d'obtenir la pyrrolidine tosylée **58**.³⁰ Premièrement l'imine énantiopure (*R*)-**64** est préparée à partir du (*R*)-phénylglycinol. L'imine est ensuite allylée avec un bon rendement et une excellente stéréosélectivité, pour conduire à l'amine (*R,R*)-**65**. Dans la publication, les auteurs émettent l'hypothèse d'une chélation entre le zinc, l'azote, et l'oxygène qui porte le groupement PMB, afin d'expliquer la diastéréosélectivité de cette étape. Enfin le produit aminé **65** est transformé en 5 étapes en pyrrolidine tosylée **58**, incluant la réaction d'iodolactonisation décrites par l'équipe de Davis en 2006 (Schéma 12).²⁹

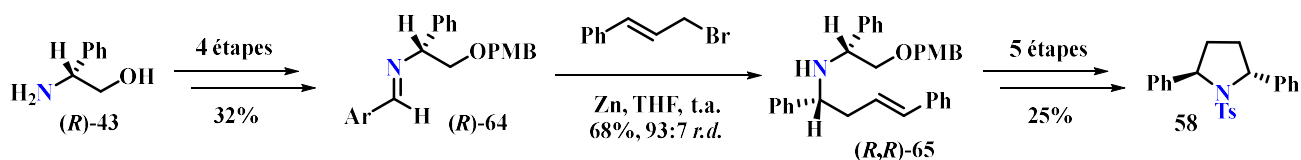


Schéma 12 - Synthèse de Szymoniak.

³⁰ P.-O. Delaye, J.-L. Vasse, J. Szymoniak, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3004–3007.

3.5.2. Synthèse de Wang

Enfin, la dernière synthèse présentée dans cette introduction a été décrite par Wang en 2019.³¹ La stratégie repose sur la préparation de l'amine homallylique chirale **68**, à partir de l'aldimine *rac*-**66** dérivé de la ($\pm$)-leucine. Dans la réaction, le complexe de cuivre permet la formation *in situ* d'un ylure d'azométhine par chélation entre l'azote et le carbonyle de l'ester, qui réagit instantanément avec le complexe π -allyle-Ir pour aboutir à l'intermédiaire **67** avec une sélectivité parfaite. Ce dernier subit un réarrangement d'aza-Cope et deux étapes supplémentaires sont nécessaires pour obtenir la pyrrolidine (*S,S,S*)-**69** sous la forme d'un seul isomère, avec un rendement de 72% sur les 2 étapes (Schéma 13).

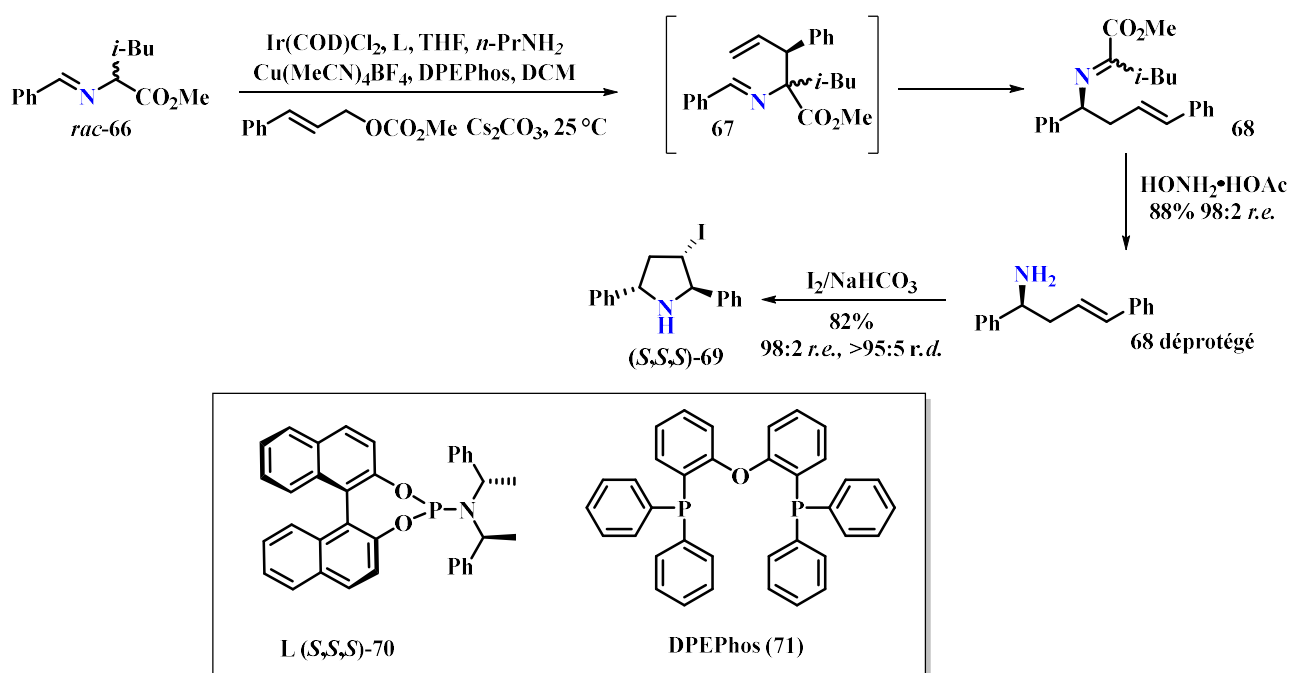


Schéma 13 - Synthèse de Wang.

³¹ L. Wei, Q. Zhu, L. Xiao, H.-Y. Tao, C.-J. Wang, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1594.

4. Présentation du projet de thèse

Les avancées réalisées à ce jour dans le domaine de la fonctionnalisation C–H ont abouti à la découverte de nouvelles méthodes pour l’insertion d’atomes d’azote sur des substrats dénués de fonctions chimiques. Elles offrent la possibilité de concevoir de nouvelles disconnections en rétrosynthèse dans la perspective de préparer des molécules complexes en peu d’étapes et de manière stéréocontrôlée. En particulier, nous verrons dans l’introduction du chapitre III comment les réactions de fonctionnalisation C–H catalytiques intramoléculaires ont permis de développer de nouvelles stratégies d’accès direct à des pyrrolidines substituées en C-2 et C-5, qui se révèlent complémentaires de celles décrites dans cette introduction générale.

Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse s’inscrivent dans ce contexte. Plus précisément, l’objectif a été de démontrer la possibilité de préparer des pyrrolidines directement à partir de substrats non-fonctionnalisés tels que des alcanes. Une telle stratégie permettrait de valoriser ces molécules parmi les plus simples et abondantes de la chimie organique, et pourtant dédiées uniquement à la production d’énergie par leur décomposition thermique en CO₂ et H₂O. Dans ce but, nous avons envisagé un schéma de synthèse impliquant une première étape catalytique d’amination C–H intermoléculaire non dirigée suivie d’une deuxième étape d’amination C–H intramoléculaire. En incluant une dernière étape de déprotection, c’est au final une séquence de 3 étapes qui doit donner accès aux pyrrolidines 2,5-disubstituées, sujet qui va faire l’objet des deux premiers chapitres de ce manuscrit (Figure 10).

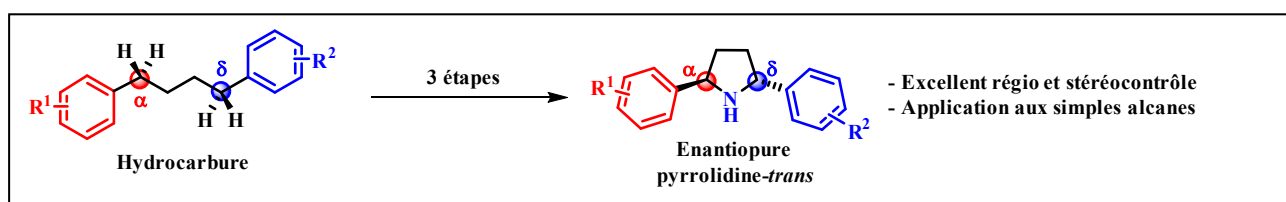


Figure 10 – Synthèse de pyrrolidines énantiopures à partir d’hydrocarbures.

En parallèle, mes travaux de thèse ont été consacrés à la synthèse totale d’une molécule naturelle isolée à l’ICSN par l’équipe du Dr. J. Ouazzani, la Crambescine B281. Avec l’objectif de cibler la synthèse d’analogues, nous avons conçu une stratégie impliquant comme étapes clés deux réactions d’amination par insertion C–H de nitrènes (Figure 11). Ces travaux feront l’objet du dernier chapitre de ce mémoire.

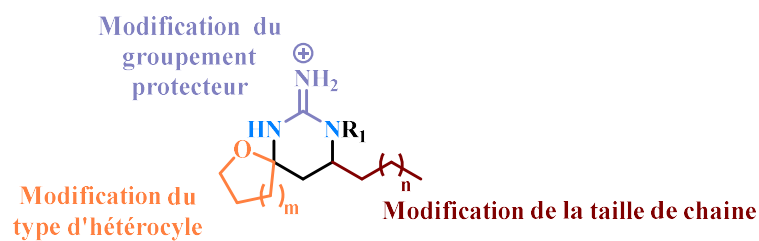
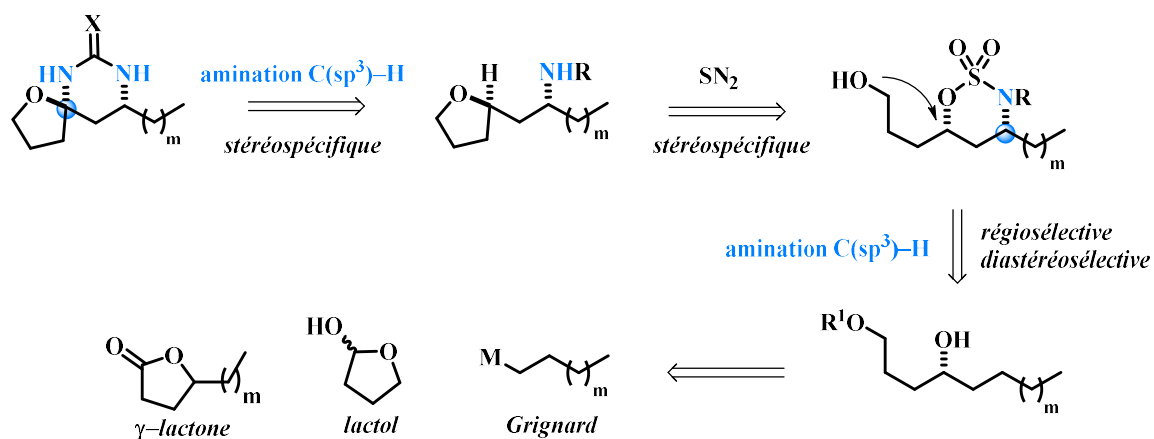


Figure 11 – Rétrosynthèse d'analogues d'une molécule naturelle la crambescine B281.

CHAPITRE 2 - Amination stéréosélective de liaisons C(sp³)–H par transfert de nitrène catalysé au rhodium(II)

1. Introduction et objectifs

La synthèse d'hétérocycles et, en particulier, de pyrrolidines énantiomériquement pures occupe une place importante dans la chimie organique moderne. Ce premier chapitre détaille la stratégie envisagée par le laboratoire dans le but de développer une nouvelle voie d'accès aux motif pyrrolidines 2,5-disubstituées (Figure 12).

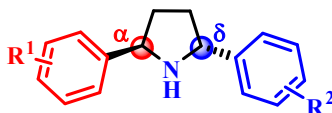


Figure 12 - Structure des pyrrolidines visées.

Dans l'introduction générale de ce mémoire, les différentes synthèses énantiosélectives de cette famille de composés ont été détaillées. Nombre d'entre elles suivent des schémas classiques de synthèse multi étapes reposant sur la transformation de fonctions chimiques. C'est dans ce contexte qu'a été conçue une nouvelle stratégie de synthèse stéréosélective de pyrrolidines 2,5-disubstituées par application de réactions d'amination C(sp³)-H successives, ceci à partir de substrats dénués de tout groupement fonctionnel.

La séquence décrite dans le schéma 13 a donc été imaginée : une première étape d'amination par insertion C(sp³)-H de nitrènes permettrait l'introduction d'un atome d'azote de façon régio et stéréocontrôlée. Puis, le produit aminé résultant subirait une réaction d'amination radicalaire de type Hofmann-Löffler-Freytag pour aboutir au cycle azoté. Ces deux étapes, leur application et leur optimisation vont être décrites dans les deux chapitres qui suivent.

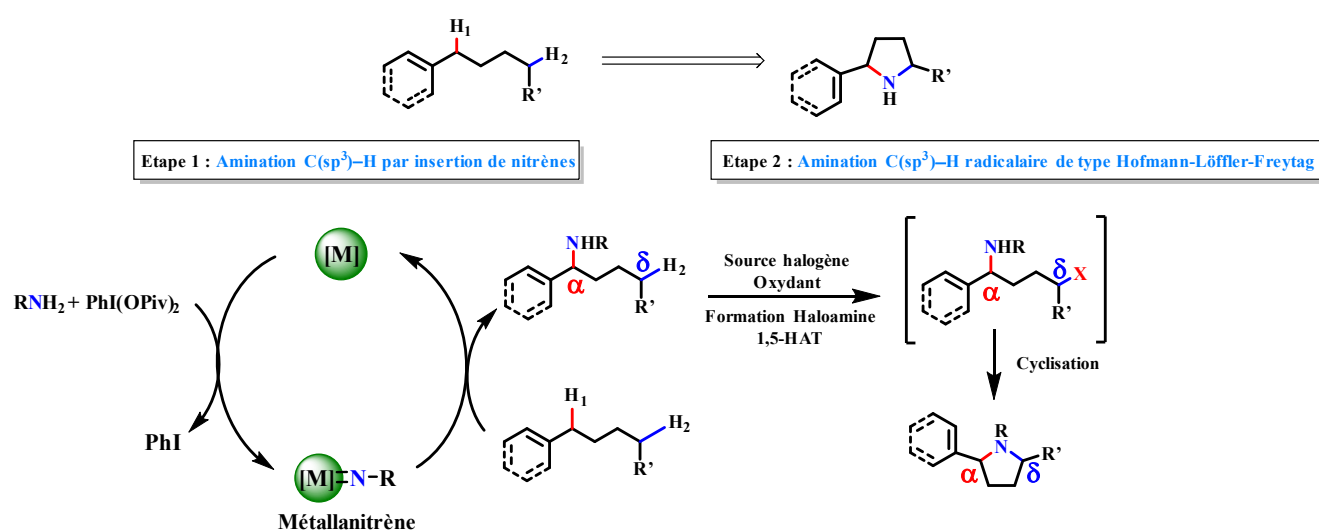


Schéma 13 – Synthèse envisagée.

2. Formation de liaisons C-N par insertion de nitrènes

La fonction amine joue un rôle essentiel dans les sciences du vivant. De ce fait, l'abondance de l'atome d'azote dans les molécules biologiquement actives, a conduit les chimistes à développer de nombreuses méthodes de formation de liaisons C-N, permettant son incorporation efficace au sein de différentes molécules.³²

À titre d'exemple significatif, on peut citer l'amination réductrice de composés carbonylés, la substitution nucléophile ou encore l'alkylation d'imines. Cependant, ces méthodes nécessitent la présence préalable d'un groupement fonctionnel pour la formation de la liaison C-N.

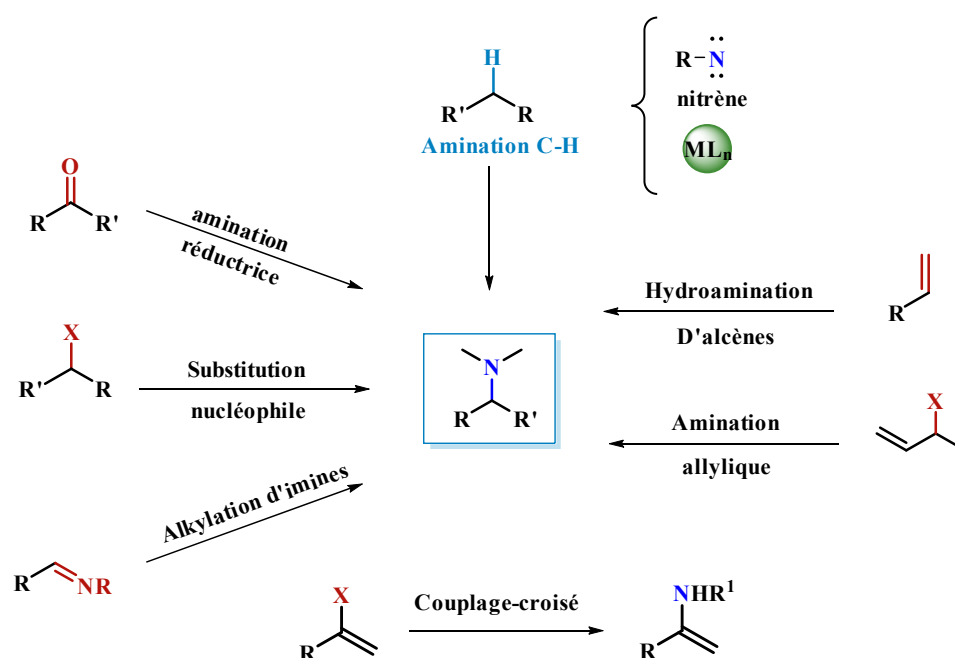


Figure 13 - Méthodes classiques de formation de liaisons C-N.

Plus récemment, avec l'avènement de la catalyse organométallique, de nouvelles méthodes ont vu le jour, telles que l'hydroamination et la diamination d'oléfines,³³ les réactions de couplage de Buchwald-Hartwig³⁴ au palladium et de Chan-Lam-Evans³⁵ au cuivre ou encore l'amination allylique (Figure 13).³⁶ Cependant, toutes reposent encore sur la conversion d'une fonction.

³² (a) A. Ricci, *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*, John Wiley & Sons, **2008**. (b) R. Hili, A. K. Yudin, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 284–287.

³³ (a) T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795–3892. (b) R. M. de Figueiredo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1190–1193.

³⁴ P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564–12649

³⁵ J.-Q. Chen, J.-H. Li, Z.-B. Dong, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3311–3331.

³⁶ R. L. Grange, E. A. Clizbe, P. A. Evans, *Synthesis* **2016**, *48*, 2911–2968

Afin de contourner la présence nécessaire de ces groupements fonctionnels, les réactions de fonctionnalisations C-H catalytiques ont émergé comme la solution pour convertir directement, et de manière hautement sélective, une liaison C-H en liaison C-N. En matière de mécanisme, les réactions d'amination par fonctionnalisation C-H peuvent être classées en deux catégories. Celles-ci dépendent de différents paramètres, tels que la nature de la source d'azote et du type de catalyseur métallique utilisé dans la réaction (Schéma 14).³⁷⁻³⁸

La première classe de réactions dites d'activation C-H qui procèdent dans la sphère interne du métal, implique une première étape de rupture de la liaison C-H qui conduit à la formation d'un composé organométallique. Ce dernier va ensuite réagir avec le réactif azoté pour donner le produit attendu. Il est généralement admis que les positions les plus réactives dans ce type de transformations sont celles qui sont stériquement les plus accessibles.

Dans le cas des réactions d'insertion C-H, la première étape implique le déplacement par le métal de transition d'un groupement hautement nucléofuge, tel qu'une molécule de diazote ou d'iodobenzène. Cette étape clé conduit à la formation d'une espèce hautement réactive appelée métallanitrène, qui peut par la suite s'insérer dans la liaison C-H d'un substrat. L'absence d'interaction directe entre le métal et la liaison C-H conduit à décrire ce mécanisme comme procédant en dehors de la sphère de coordination du métal.

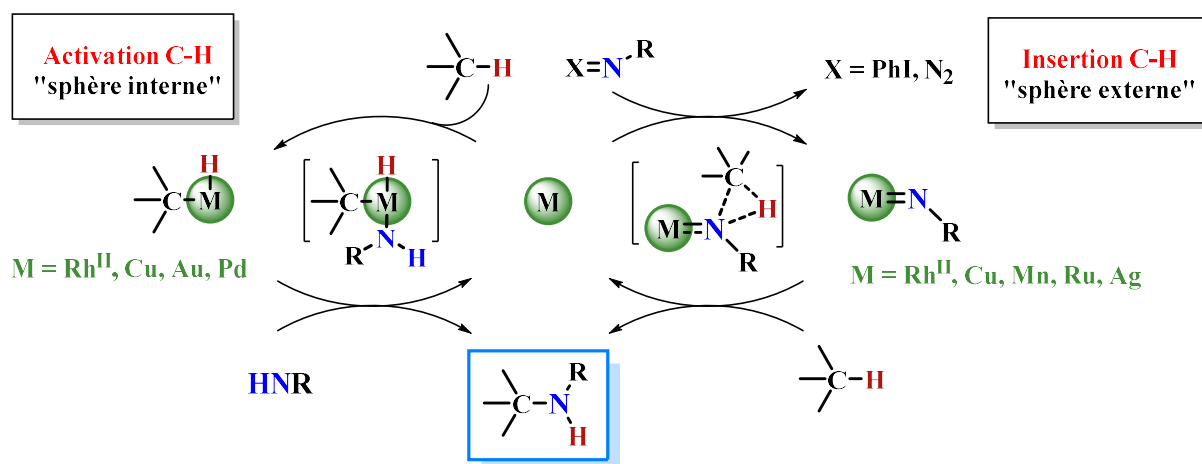


Schéma 14 - Mécanisme d'insertion et d'activation C-H.

³⁷ J. Jiao, K. Murakami, K. Itami, *ACS Catal.* **2016**, 6, 610–633.

³⁸ Y. Park, Y. Kim, S. Chang, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 9247–9301.

3. Généralités sur les nitrènes

Un nitrène est considéré comme l'analogue azoté d'un carbène. Comme ce dernier, il s'agit d'une espèce neutre électrodéficente à laquelle il manque 2 électrons de valence et 2 liaisons. Ce terme a été employé pour la première fois en 1891 par Tiemann lors de l'étude du réarrangement de Lossen (Schéma 15).³⁹

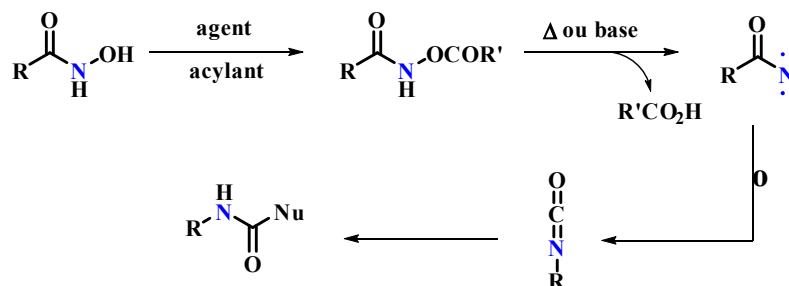


Schéma 15 – Réarrangement de Lossen.

Le déficit en électrons et en liaisons fait des nitrènes des espèces hautement réactives. Ainsi, ils démontrent une grande capacité à s'insérer dans plusieurs types de liaisons telles que les liaisons C=C (aziridination) ou les liaisons C-H (amination).

Le nitrène existe principalement sous deux états : l'état singulet où les deux électrons sont dans la même orbitale et l'état triplet pour lequel les deux électrons avec des spins parallèles sont dans des orbitales différentes (Figure 14).

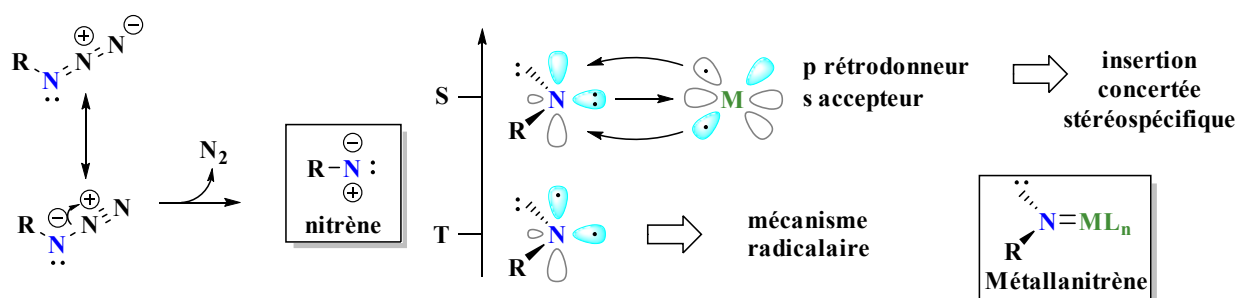


Figure 14 - Structure électronique des nitrènes et des métallanitrènes.

Initialement générés par décomposition thermique ou photochimique, les nitrènes libres montrent d'après la règle de Hund une forte capacité à relaxer vers l'état triplet, plus stable, et à générer ainsi des espèces radicalaires, conduisant souvent à la formation de plusieurs produits. L'utilisation d'un complexe métallique a permis de contrôler la réactivité des nitrènes et d'améliorer la sélectivité des réactions. En effet, un métal possédant un caractère à la fois σ -accepteur et π -rétrodonneur, est

³⁹ M. S. Platz, in *React. Intermed. Chem.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2003**, pp. 501–559.

capable de conduire à un métallanitrène stabilisé dans l'état singulet. C'est en particulier le cas des complexes de rhodium(II), dont l'utilisation favorise des réactions concertées stéréospécifiques d'insertion de nitrènes.

Différents composés azotés ont été décrits comme précurseurs de nitrènes. L'exemple précédent du réarrangement de Lossen montre que des dérivés *N*-oxy sont d'excellentes sources de nitrène qui, dans ce cas, peuvent être générés par α -élimination d'un groupement *N*-acyloxamide dans des conditions basiques. Cette même stratégie de génération de nitrènes a été appliquée plus récemment à partir de composés de type *N*-(sulfonyloxy)-carbamate ou haloamine.

Les nitrènes peuvent aussi être générés par décomposition d'azotures *via* la libération d'une molécule de diazote, un processus optimal en matière d'économie d'atomes. Dans ce contexte, les dioxazolones constituent une autre source de nitrène efficace qui est obtenue par une simple réaction de décarboxylation catalysée par un métal de transition approprié.

Enfin, les iminoiodanes, réactifs de structure générale $\text{PhI}=\text{NR}$, sont parmi les précurseurs de nitrène les plus utilisés. Initialement synthétisés et isolés à partir de sulfonamides, des méthodes de formation *in situ* de ces réactifs ont par la suite été développées par réaction entre une source azotée et un réactif d'iode hypervalent (Figure 15).⁴⁰

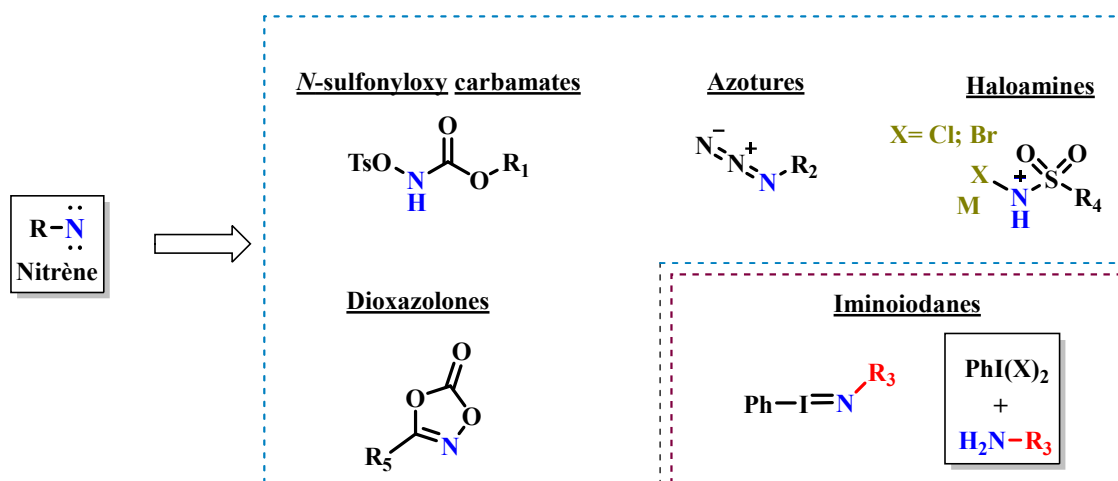


Figure 15 - Précurseurs de nitrènes.

⁴⁰ M. Ju, J. M. Schomaker, *Nat. Rev. Chem.* **2021**, 5, 580–594.

4. État de l'art des réactions de transferts catalytiques de nitrène

Les premières réactions d'amination catalysées par un métal de transition ont été décrites à la fin des années 1960 par trois groupes différents. Kwart, Breslow et Turner ont chacun leur tour mis au point des systèmes de décomposition d'azotures ou d'haloamines en présence de complexes de cuivre et de zinc.⁴¹

Ces travaux pionniers ont ouvert la voie à la découverte de nouveaux précurseurs de nitrènes. Dans ce contexte, les groupes de Yamamoto et Abramovitch ont décrit au mitan des années 1970 la synthèse des iminoiodanes.^{42,43} Analogues azotés de l'iodosylbenzène, ils peuvent être préparés à partir de sulfonamides dans des conditions basiques. En particulier, dans la méthode de référence publiée par Yamamoto,¹¹ les iminoiodanes sont obtenus par réaction d'un sulfonamide avec le réactif de l'iode hypervalent PhI(OAc)₂ en présence de KOH dans le méthanol (Schéma 16).

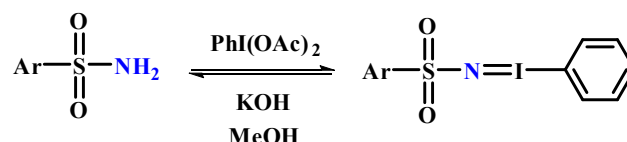


Schéma 16 - Synthèse d'iminoiodanes développée par le groupe de Yamamoto.

L'utilisation des iminoiodanes comme réactifs d'amination a été rapportée pour la première fois par Breslow, dans une étude qui s'est inspirée des travaux antérieurs de Groves sur les réactions d'oxygénation avec une porphyrine de fer.⁴⁴

La combinaison de l'iminoiodane PhI=NTs avec des porphyrines de fer ou de manganèse a permis de réaliser des transferts de nitrène intermoléculaires sur des alcanes tels que le cyclohexane, avec toutefois une efficacité très limitée.⁴⁵ En 1983, une version catalytique intramoléculaire a également été décrite, permettant notamment d'illustrer la meilleure capacité des complexes de dirhodium(II) à catalyser cette réaction sur une position benzylique (Schéma 17).⁴⁶

⁴¹ (a) H. Kwart, A. A. Khan, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951–1953. (b) D. S. Breslow, M. F. Sloan, *Tetrahedron Letters* **1968**, *9*, 5349–5352. (c) D. Carr, T. P. Seden, R. W. Turner, *Tetrahedron Letters* **1969**, *10*, 477–478.

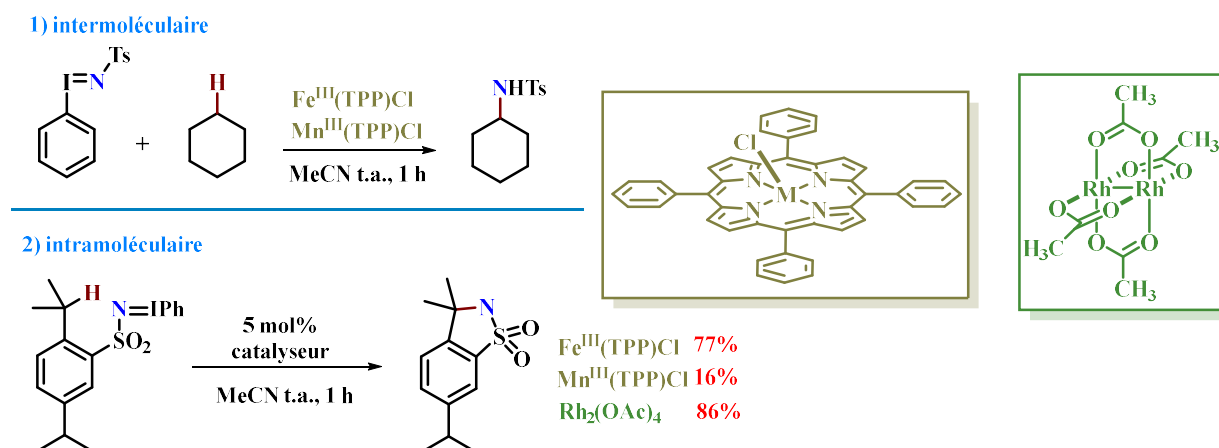
⁴² Y. Yamada, T. Yamamoto, M. Okawara, *Chem. Lett.* **1975**, *4*, 361–362.

⁴³ R. A. Abramovitch, T. D. Bailey, T. Takaya, V. Uma, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 340–345.

⁴⁴ J. T. Groves, T. E. Nemo, R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1032–1033.

⁴⁵ R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1400–1401.

⁴⁶ R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728–6729.

Schéma 17 - Amination C(sp³)-H catalytique à partir d'iminoiodanes.

Dans ce chapitre, l'état de l'art se limitera aux réactions d'amination C(sp³)-H par transferts de nitrènes intermoléculaires à partir d'iminoiodanes. Cette transformation constitue en effet la première étape clé dans notre stratégie de synthèse des pyrrolidines 2,5-disubstituées.

Au début des années 2000, la mise au point de méthodes de génération *in situ* des iminoiodanes a contribué à des avancées majeures dans ce domaine. En effet, au regard de l'instabilité de ces réactifs et, de ce fait, de leur délicate préparation et caractérisation, la mise en œuvre de réactions monotopes à partir de sources azotées différentes et d'un réactif de l'iode hypervalent, a grandement contribué à l'amélioration de l'efficacité des réactions et à l'extension de leur champ d'application.

4.1. Travaux pionniers pour les insertions C(sp³)-H de nitrènes

Les premiers exemples de réactions impliquant la formation *in situ* d'iminoiodanes ont été décrits par Che pour l'amination C-H intermoléculaire catalysée par des porphyrines de ruthénium ou de manganèse (III).⁴⁷ La formation du métallanitrène peut être induite par un iminoiodane préformé PhI=NTs ou généré *in situ* en combinant un oxydant de type PhI(OAc)₂ et un sulfonamide. Le choix judicieux du catalyseur permet de moduler la chimiosélectivité de la réaction, dans le but d'éviter les réactions secondaires d'aziridination sur les substrats porteurs d'une double liaison C=C. Finalement, les conditions ont été appliquées à des liaisons C-H de natures différentes comme l'illustre le schéma ci-dessous (Schéma 18).⁴⁸

⁴⁷ S.-M. Au, J.-S. Huang, W.-Y. Yu, W.-H. Fung, C.-M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9120-9132.

⁴⁸ X.-Q. Yu, J.-S. Huang, X.-G. Zhou, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233-2236.

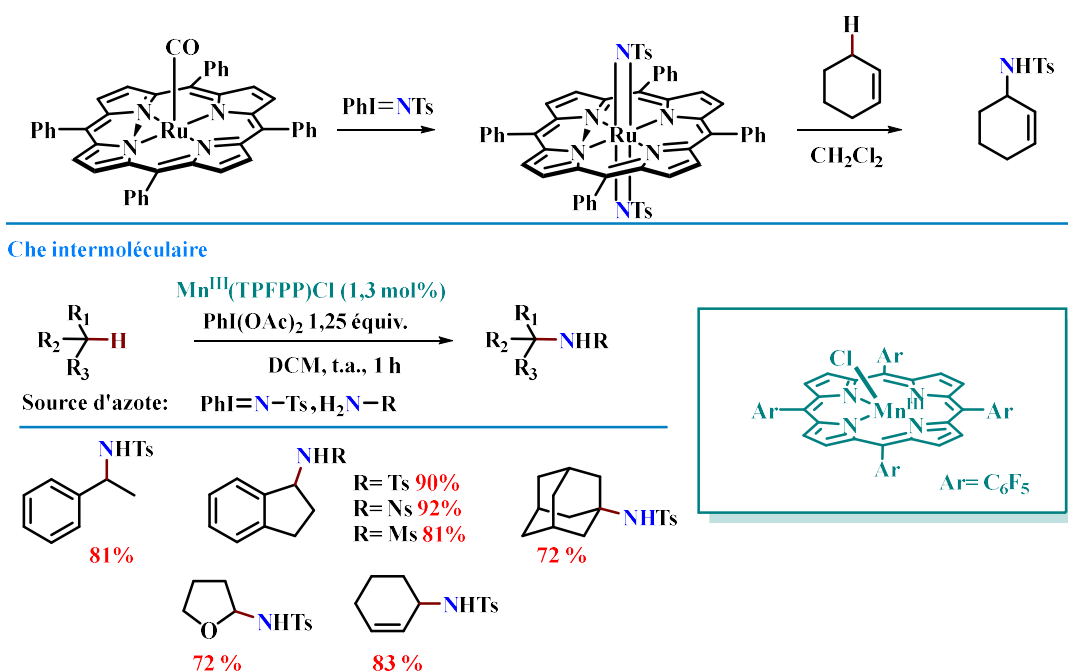
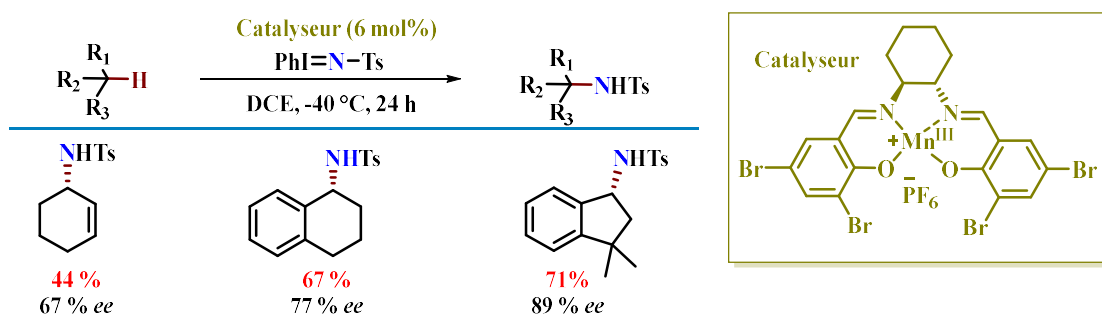


Schéma 18 – Premiers travaux décrits par Che.

Le même groupe a ensuite développé une version énantiosélective de cette méthode, en utilisant une porphyrine chirale pour aboutir à des amines énantioenrichies. Cependant, cette voie ne s'est pas avérée concluante et l'induction asymétrique obtenue reste moyenne.⁴⁹

Inspiré par ces travaux, le groupe de Katsuki a décrit des complexes de Manganèse-salen chiraux pour l'amination intermoléculaire énantiosélective. Des amines allyliques et benzyliques ont été isolées avec de bons rendements et de très bonnes sélectivités (Schéma 19).⁵⁰

Katsuki intermoléculaireSchéma 19 - Amination C(sp³)-H énantiosélective catalysée par des complexes Mn-Salen.

⁴⁹ X.-G. Zhou, X.-Q. Yu, J.-S. Huang, C.-M. Che, *Chem. Commun.* **1999**, 2377–2378.

⁵⁰ Y. Kohmura, T. Katsuki, *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 3339–3342.

Bien que les motifs salen semblent assez modulables et polyvalents pour ce type de réactivité, Betley a montré au cours de ces travaux sur les azotures l'efficacité des complexes à ligands non hémiques.⁵¹ Des équipes comme celles de Che et White vont s'inspirer de ces recherches, pour l'élaboration de nouveaux catalyseurs métalliques.

Che *et al* seront les premiers à décrire un complexe de fer(II) portant un ligand de type « quinquepyridine », qui permet d'accéder au métallanitrène à partir de l'iminoiodane dérivé du nitrobenzènesulfonamide ou nosylamide commercial. Cette méthode leur a permis de fonctionnaliser des positions activées et non activées sur des alcanes utilisés comme réactifs limitants (Schéma 20).⁵²

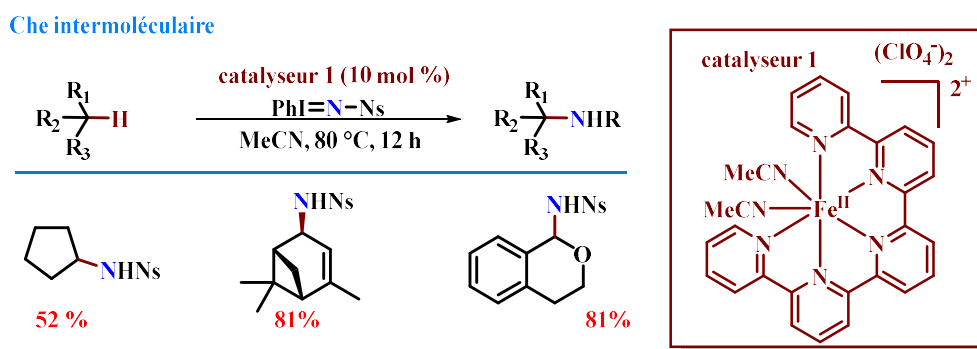


Schéma 20 - Amination C(sp³)-H catalysée par les complexes de Fe(II)-quinquepyridine.

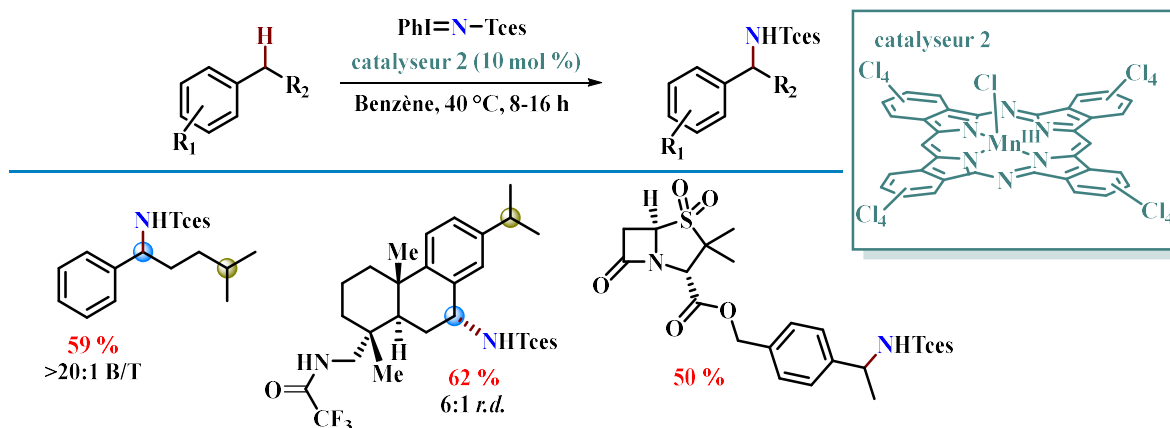
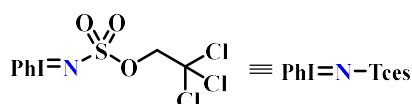
De son côté, le groupe de White a développé un système d'amination intermoléculaire impliquant un complexe de manganèse-phthalocyanine. Un iminoiodane dérivé du trichloroéthoxysulfamate est utilisé en tant que précurseur azoté pour donner des produits d'amination avec de très bons rendements et une complète régiosélectivité. De plus, les conditions assez douces de ce système ont permis des aminations tardives de produits complexes comme l'attestent les exemples dérivés du sulbactame et de la Leelamine (Schéma 21).⁵³

⁵¹ E. R. King, E. T. Hennessy, T. A. Betley, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4917–4923.

⁵² Y. Liu, X. Guan, E. L.-M. Wong, P. Liu, J.-S. Huang, C.-M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7194–7204.

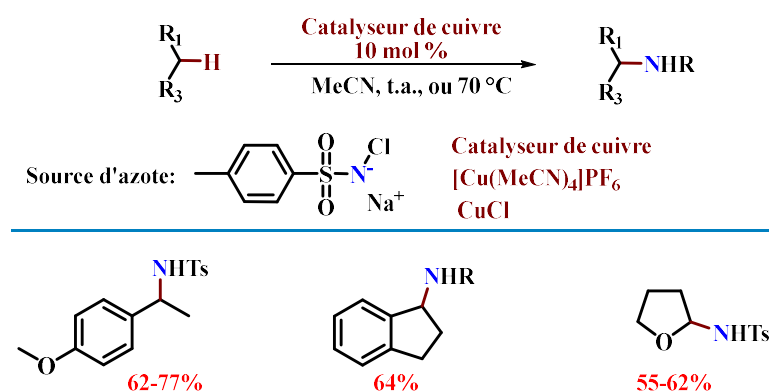
⁵³ J. R. Clark, K. Feng, A. Sookezian, M. C. White, *Nature Chem* **2018**, 10, 583–591.

White intermoléculaire

Schéma 21-Amination C(sp³)–H catalysée par les complexes de Mn-phthalocyanine.4.2. Cuivre, argent et ligands scorpionates pour les insertions C(sp³)–H

Les complexes de cuivre, contrairement au manganèse et au fer, ont tout d'abord été utilisés pour la décomposition d'haloamines ou d'azotures comme sources azotées, afin de synthétiser des produits aminés à partir d'alcanes en large excès. Les bases ainsi posées, d'autres groupes ont développé cette chimie pour la fonctionnalisation des éthers ou des liaisons C(sp³)–H activées (Schéma 22).10-

Amination intermoléculaire au cuivre

Schéma 22 - Amination C(sp³)–H Catalysée par des sels de cuivre.

L'équipe de Pérez est l'une des plus actives dans le domaine des transferts de nitrènes pour les réactions d'amination C–H catalysées par du cuivre. Ce dernier a permis de réelles avancées notamment à travers le développement des complexes de cuivre(I) tris(pyrazolyl) borates (Tp^xCu) ou scorpionates.⁵⁴ Initialement prévus pour des réactions d'aziridination, ils se sont avérés très efficaces

⁵⁴ M. A. Mairena, M. M. Díaz-Requejo, T. R. Belderráin, M. C. Nicasio, S. Trofimenko, P. J. Pérez, *Organometallics* **2004**, 23, 253–256.

en amination intermoléculaire. Lorsqu'il est couplé à un iminoiodane, ce catalyseur singulier permet de fonctionnaliser des alcanes avec de bien meilleurs résultats que ceux décrits initialement par Breslow et Mansuy même si les substrats sont introduits en large excès (Schéma 23).⁵⁵

Pérez intermoléculaire

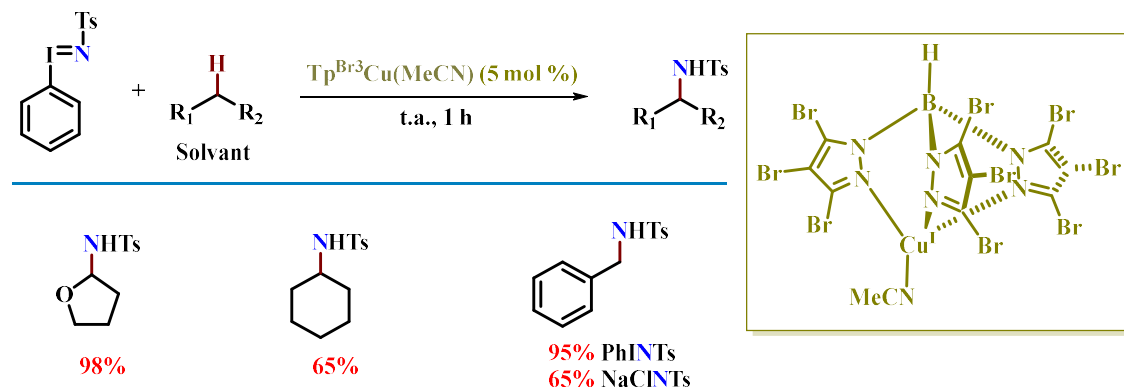


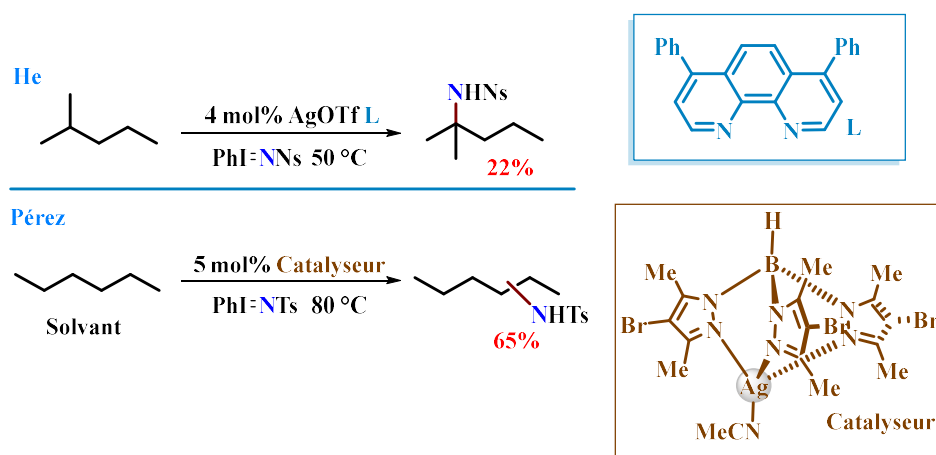
Schéma 23 -Amination C(sp³)-H catalysée par les complexes de cuivre (I) tris(pyrazolyl) borates.

Néanmoins, le système décrit ci-dessus a été appliqué principalement à la fonctionnalisation des alcanes cycliques, et les exemples se font plus rares pour les alcanes linéaires. Une des premières solutions a été décrite par le groupe de He en 2009. La méthode repose sur l'utilisation d'un sel d'argent et un ligand de type phénantroline pour l'amination du 2-méthylpentane avec un rendement moyen de 22%.⁵⁶ Cette limitation a pu être dépassée par l'utilisation de ligands scorpionates par le groupe de Perez. Après un criblage exhaustif de catalyseurs, le complexe [Tp^{*},BrAg]₂ s'est avéré être le plus efficace en matière de réactivité. Cependant, la méthode a toujours des limites comme l'emploi de l'alcane en tant que solvant, et une régiosélectivité qui reste très perfectible. Les produits sont en effet obtenus sous forme de mélange d'amines inséparables avec de bons rendements (Schéma 24).⁵⁷

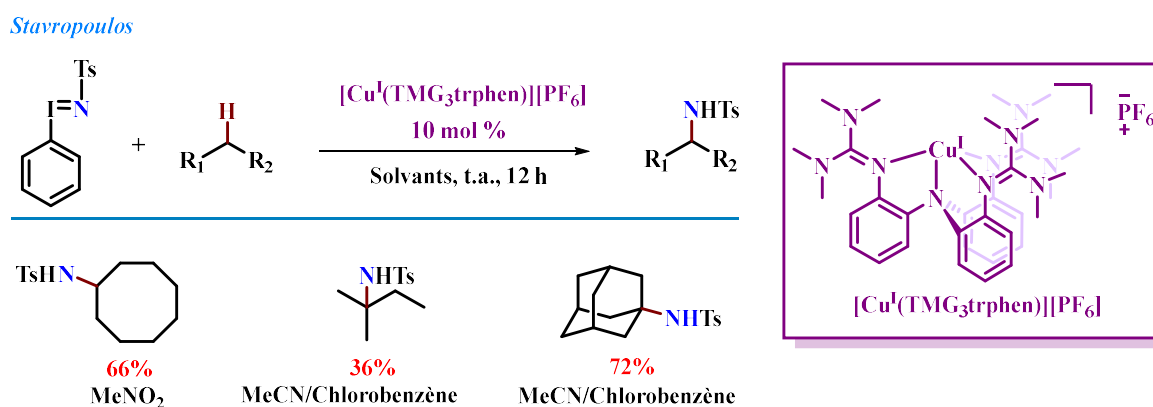
⁵⁵ M. R. Fructos, S. Trofimenko, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11784–11791.

⁵⁶ Z. Li, D. A. Capretto, R. Rahaman, C. He, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5184–5186.

⁵⁷ B. P. Gómez-Emeterio, J. Urbano, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Organometallics* **2008**, 27, 4126–4130.

Schéma 24 - Amination C(sp³)–H décrite par He et Pérez.

Plus récemment, d'autres groupes comme celui de Stavropoulos se sont appuyés sur ces travaux pour améliorer l'efficacité de ce type de réactions. Une nouvelle famille de catalyseurs de symétrie C₃, composés de ligands de type guanidine, s'est avérée être très réactive et facile d'accès. Le champ d'application de cette méthode a été étendu à d'autres alcanes introduits cette fois-ci dans des proportions stœchiométriques, et les amines correspondantes ont été obtenues avec de bons rendements (Schéma 25).⁵⁸

Schéma 25 - Amination C(sp³)–H catalysée par les complexes de cuivre tris[(tétraméthyleguanidino)-phényle]amine.

⁵⁸ V. Bagchi, P. Paraskevopoulou, P. Das, L. Chi, Q. Wang, A. Choudhury, J. S. Mathieson, L. Cronin, D. B. Pardue, T. R. Cundari, G. Mitrikas, Y. Sanakis, P. Stavropoulos, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11362–11381.

4.3. L'avènement du Rhodium pour les réactions d'insertions C(sp³)-H intermoléculaires

Parmi tous les métaux de transition utilisés pour l'insertion C(sp³)-H de nitrènes, les méthodologies développées avec les complexes de dirhodium(II) sont probablement les plus faciles à mettre en œuvre. Les premières études concernant les transferts de nitrène intermoléculaires catalysés au rhodium(II) ont été menées par l'équipe de Müller au milieu des années 1990.⁵⁹ Malgré l'utilisation de 5 à 20 équivalents de substrats, ces travaux se sont avérés fondamentaux pour les développements futurs.

D'une part, ils ont démontré la bonne réactivité des liaisons C-H secondaires benzyliques et allyliques avec ce type de catalyseur métallique. D'autre part, dans le cas du cyclohexène, la catalyse au rhodium s'avère complémentaire de celle au cuivre qui fournit exclusivement l'aziridine (Schéma 26).

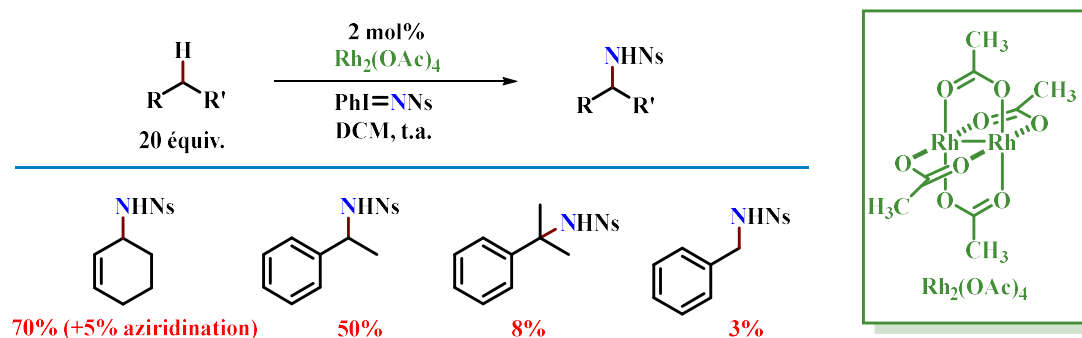
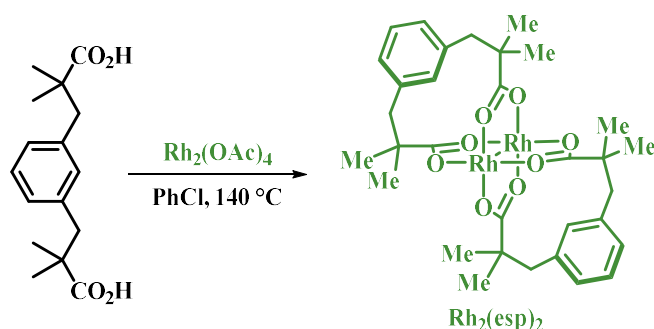


Schéma 26 – Travaux de Müller.

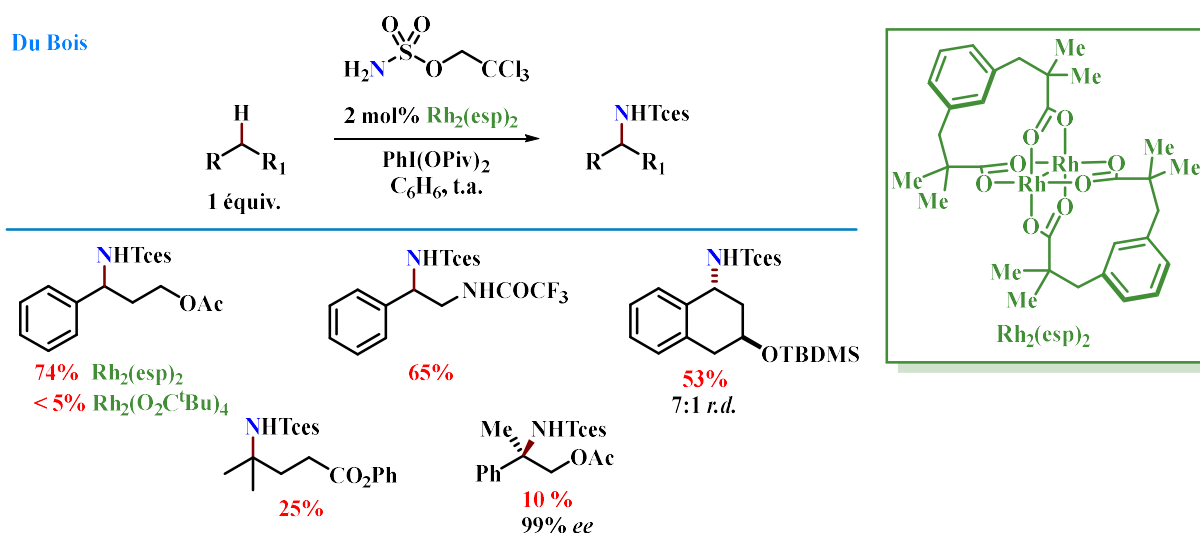
Les travaux ultérieurs de l'équipe de Du Bois ont ensuite permis les avancées les plus importantes avec la découverte de nouveaux systèmes catalytiques pour les réactions d'aminations C-H intramoléculaires et intermoléculaires. Particulièrement, l'efficacité de ces transformations a été grandement améliorée par la conception du catalyseur de dirhodium(II) : le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (Schéma 27).⁶⁰ Ce catalyseur, en comparaison des autres complexes dérivés de simples acides carboxyliques, est bien plus robuste. Le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ est constitué de deux ligands bidentates dérivés de l'acide *m*-benzènedipropionique, ce qui lui confère une plus grande stabilité vis-à-vis des conditions oxydantes et évite notamment les réactions d'échange de ligands avec les acides carboxyliques libérés à partir du réactif de l'iode hypervalent. Son efficacité est illustrée par de nombreux exemples décrits dans la littérature (Schéma 27).

⁵⁹ (a) P. Müller, C. Baud, Y. Jacquier, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1543–1548. (b) I. Nägeli, C. Baud, G. Bernardinelli, Y. Jacquier, M. Moraon, P. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 1087–1105.

⁶⁰ C. G. Espino, P. M. Wehn, J. Chow, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6935–6936.

Schéma 27 – Synthèse du Rh₂(esp)₂.

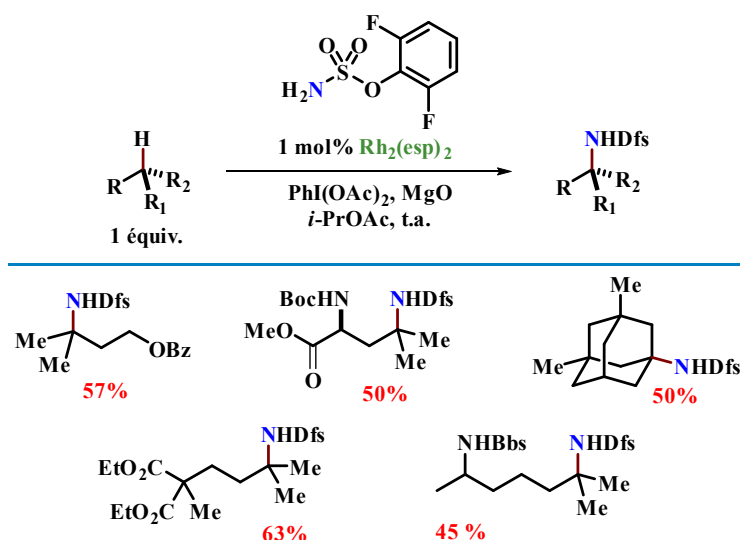
En effet, son utilisation a conduit au développement de réactions d'amination C(sp³)–H intermoléculaires dans des conditions stœchiométriques en substrat. En combinaison avec le trichloroéthylsulfamate (TcesNH₂), l'insertion de nitrène dans des sites benzyliques secondaires, ainsi qu'un exemple de position tertiaire a d'abord été décrite (Schéma 28).⁶¹

Schéma 28 - Amination C(sp³)–H de positions activées décrite par Du Bois.

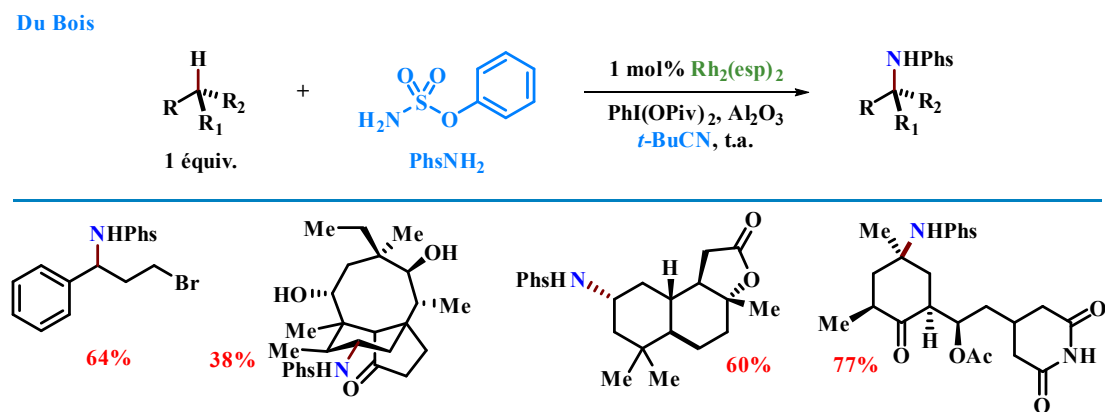
Par la suite, et dans le but de rendre cette réaction encore plus performante et d'étendre son champ d'application, l'équipe de Du Bois a développé un second système avec le 2,6-difluorophénylsulfamate (DfsNH₂) comme précurseur de nitrène, qui a permis la fonctionnalisation efficace de liaisons C–H tertiaires (Schéma 29).⁶²

⁶¹ K. W. Fiori, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 562–568.

⁶² J. L. Roizen, D. N. Zalatan, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11343–11346.

Schéma 29 - Amination C(sp³)-H de positions tertiaires décrite par Du Bois.

Enfin, de nouvelles conditions d'amination C(sp³)-H intermoléculaires basées sur l'utilisation du pivalonitrile comme solvant et du phénylsulfamate comme source azoté ont été mises au point. Ce nouveau système a été appliqué à la fonctionnalisation tardive de produits naturels et de composés biologiquement actifs *via* l'amination de liaisons C(sp³)-H benzyliques, tertiaires et également secondaires (Schéma 30).⁶³

Schéma 30 – Dernières conditions d'amination C(sp³)-H décrite par Du Bois.

5. Amination C(sp³)-H : contrôle de la sélectivité

Les réactions d'amination C(sp³)-H intermoléculaires posent des défis ambitieux à relever pour le chimiste organicien. Il s'agit de mettre au point des réactions susceptibles de discriminer une unique liaison C-H parmi celles nombreuses retrouvées dans toute molécule organique. A cette question de

⁶³ (a) N. D. Chiappini, J. B. C. Mack, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 130, 5050–5053. (b) K. N. Betz, N. D. Chiappini, J. Du Bois, *Org. Lett.* **2020**, 22, 1687–1691.

la régiosélectivité, s'ajoute celle de l'énantiosélectivité, en particulier dans le cas des groupements méthylènes, et de la chimiosélectivité parfaitement illustrée par la compétition amination C-H allylique vs aziridination d'alcène.

Afin de relever tous ces défis, la stratégie basée sur la recherche de nouveaux réactifs et catalyseurs exerçant un contrôle sur la sélectivité apparaît comme idéale. Néanmoins, il n'existe que de rares exemples de réactions contrôlées par le catalyseur et/ou le réactif dans la littérature. La mise au point de méthodes intermoléculaires et stéréosélectives d'amination C(sp³)-H s'est avérée difficile. Une première solution a été apportée par le laboratoire d'accueil à la fin des années 2000. Elle repose sur l'utilisation d'un complexe de dirhodium(II) et d'un précurseur de nitrène, tous deux chiraux. Le sulfonimidamide **72**, analogue azoté de sulfonamide et portant une chiralité centrale (*S*) sur l'atome de soufre, est associé avec le Rh₂(*S*-nta)₄ **73** dérivé de la *N*-(naphtoyl)alanine (Schéma 31).

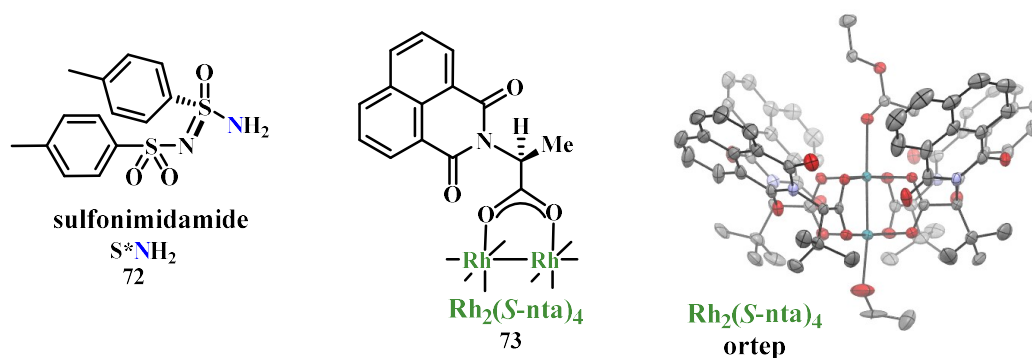
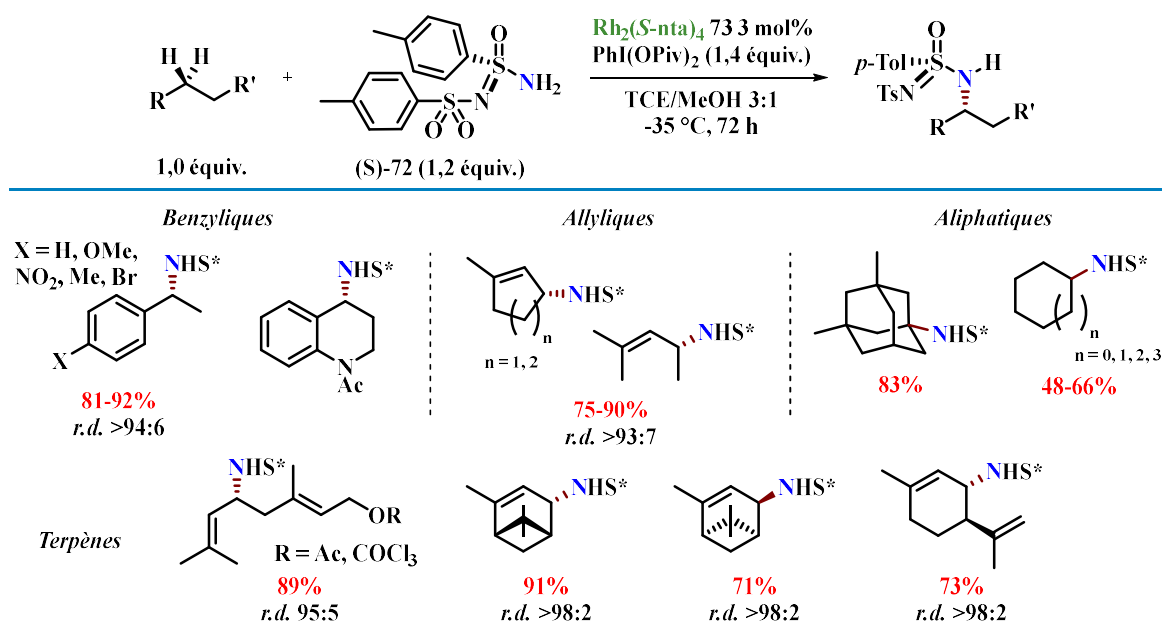


Schéma 31 – Réactifs d'amination C(sp³)-H diastéroselective mise au point par le laboratoire.

Cette paire « match » de réactifs permet l'insertion de nitrène dans des liaisons C(sp³)-H benzyliques, allyliques et tertiaires avec d'excellents rendements, diastéroselectivités et chimiosélectivités.⁶⁴ Le potentiel synthétique de ce système a été démontré par l'amination C(sp³)-H de terpènes avec d'excellents résultats obtenus pour des dérivés de géraniol et de limonène (Schéma 32).⁶⁵

⁶⁴ (a) C. Liang, F. Collet, F. Robert-Peillard, P. Müller, R. H. Dodd, P. Dauban, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343–350.
(b) B. Darses, A. G. Jarvis, A.-K. Mafroud, G. Estenne-Bouhtou, G. Dargazanli, P. Dauban, *Synthesis* **2013**, *45*, 2079–2087.

⁶⁵ C. Lescot, B. Darses, F. Collet, P. Retailleau, P. Dauban, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7232–7240.

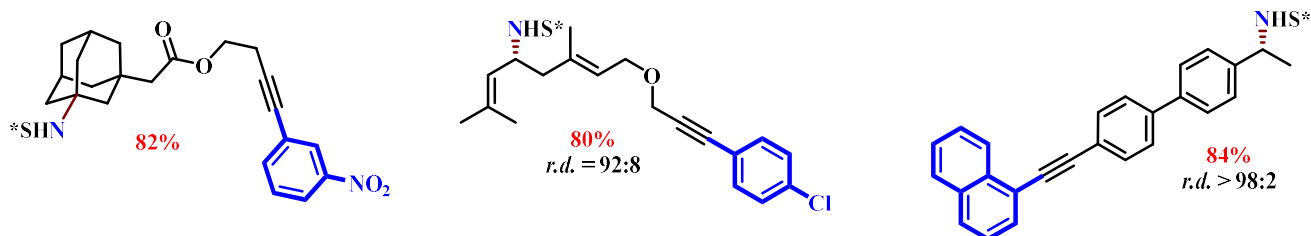
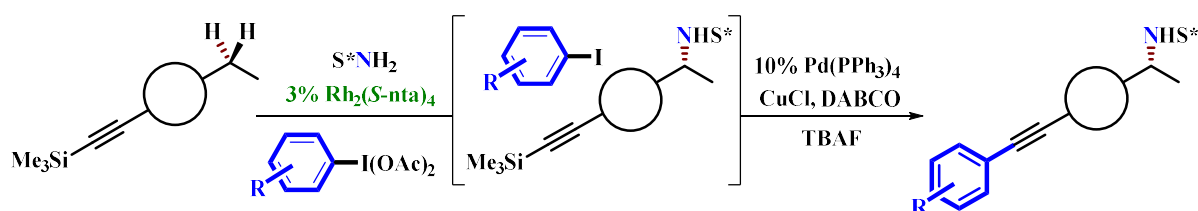
Schéma 32 - Amination C(sp³)-H diastéroselective mise au point par le laboratoire.

L'efficacité de cette réaction a été mise à profit ultérieurement pour proposer des solutions au problème de la génération de quantités stœchiométriques d'iodobenzène à partir du réactif de l'iode hypervalent dans les transferts de nitrène. La première implique la conception d'un tandem de réactions monotopes d'amination C-H et de couplage de Sonogashira. Ces travaux ont permis l'obtention de produits aminés complexes avec de bons rendements et d'excellentes sélectivités (Schéma 33).⁶⁶ Puis un processus inédit d'auto-amination a été conçu en considérant le réactif de l'iode hypervalent à la fois comme le réactif oxydant, le substrat de la réaction d'amination, et l'halogénure aromatique pour les couplages pallado-catalysés.⁶⁷

⁶⁶ J. Buendia, B. Darses, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 5697–5701.

⁶⁷ J. Buendia, G. Grelier, B. Darses, A. G. Jarvis, F. Taran, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 7530–7533.

1) Réaction d'amination/Sonogashira en tandem



2) Réaction d'autoamination/Couplages croisés

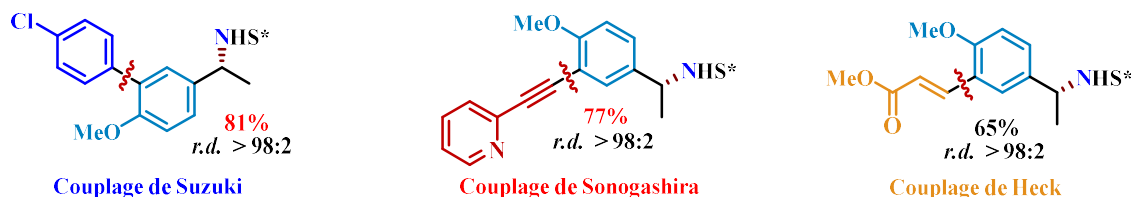
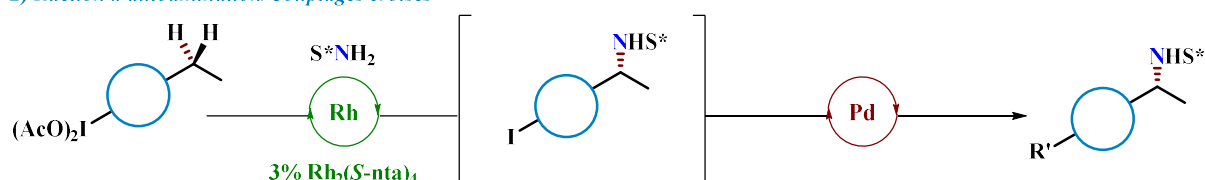


Schéma 33 – Réactions d'amination et couplage pour valoriser le motif ArI issu de l'iode hypervalent.

L'utilisation des sulfonimidamides dans l'amination C-H stéréosélective, bien qu'efficace, pose le problème de l'emploi de l'auxiliaire de chiralité en quantités stœchiométriques. La mise au point de réactions énantiosélectives passe donc par le développement d'un procédé pour lequel le transfert de chiralité est uniquement assuré par le catalyseur. Ainsi, inspirés par les travaux de Müller et d'Hashimoto, Davies a décrit la combinaison du $\text{Rh}_2(\text{S-teptad})_4$, complexe dérivé de l'adamantylglycine protégée par un groupement tétrachlorophthaloyle, avec un sulfonamide de type nosyle comme source azotée. Ce système a permis d'induire des énantiosélectivités allant de 62 à 94% à partir de dérivés d'indane et d'indanone, néanmoins utilisés en excès afin d'obtenir de bonnes conversions (Schéma 34).⁶⁸

⁶⁸ R. P. Reddy, H. M. L. Davies, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5013–5016.

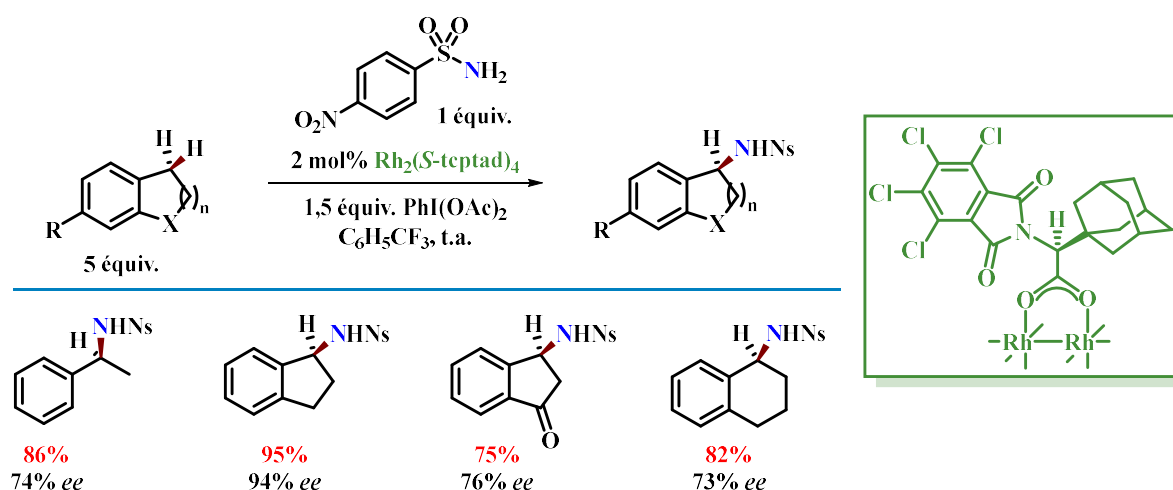


Schéma 34 - Amination C(sp³)-H intermoléculaire énantiosélective catalysée au rhodium(II).

La nature des précurseurs de nitrène et des complexes organométalliques ont une grande influence sur la réactivité et la sélectivité des réactions de transferts de nitrènes. C'est dans ce contexte que le laboratoire s'est intéressé à la recherche de nouvelles conditions afin de résoudre les défis précédemment mentionnés dans le cas des réactions intermoléculaires.

Les travaux de Du Bois ont démontré la plus grande réactivité des sulfamates en tant que précurseurs de nitrènes. Ces derniers présentent également l'avantage d'être facilement accessibles à partir des alcools correspondants. Concernant les catalyseurs, les complexes de dirhodium(II) dérivés d'acides aminés sont de premiers choix en raison de leur synthèse aisée, leur modularité et leur efficacité aussi démontrée dans la chimie des carbènes.⁶⁹

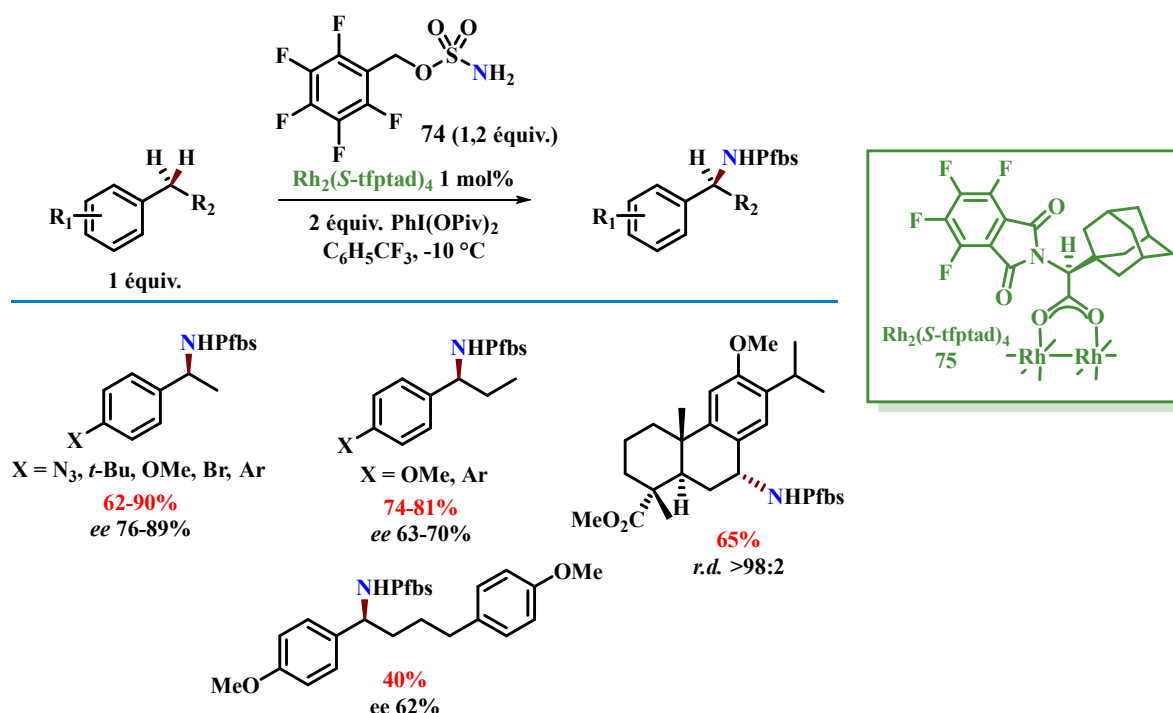
A partir de ces observations, le laboratoire a récemment décrit la combinaison d'une nouvelle paire de réactifs : le pentafluorobenzylsulfamate **74** (Pfb₅NH₂) avec le Rh₂(S-*tfptad*)₄ **75** dérivé de l'adamantylglycine protégée par un groupe tétrafluorophthaloyl, pour la réaction d'amination C(sp³)-H intermoléculaire énantiosélective de positions benzyliques. Elle permet la fonctionnalisation d'une large gamme de substrats utilisés en quantité stœchiométrique avec des rendements pouvant atteindre 99% et des excès énantiomériques allant jusqu'à 89% (Schéma 35).⁷⁰

Cette réaction peut être appliquée à l'échelle de 50 mmols de substrat sans perte d'efficacité et les produits correspondants peuvent être déprotégés dans des conditions douces sans épimérisation.⁷¹

⁶⁹ H. M. L. Davies, K. Liao, *Nat. Rev. Chem.* **2019**, 3, 347–360.

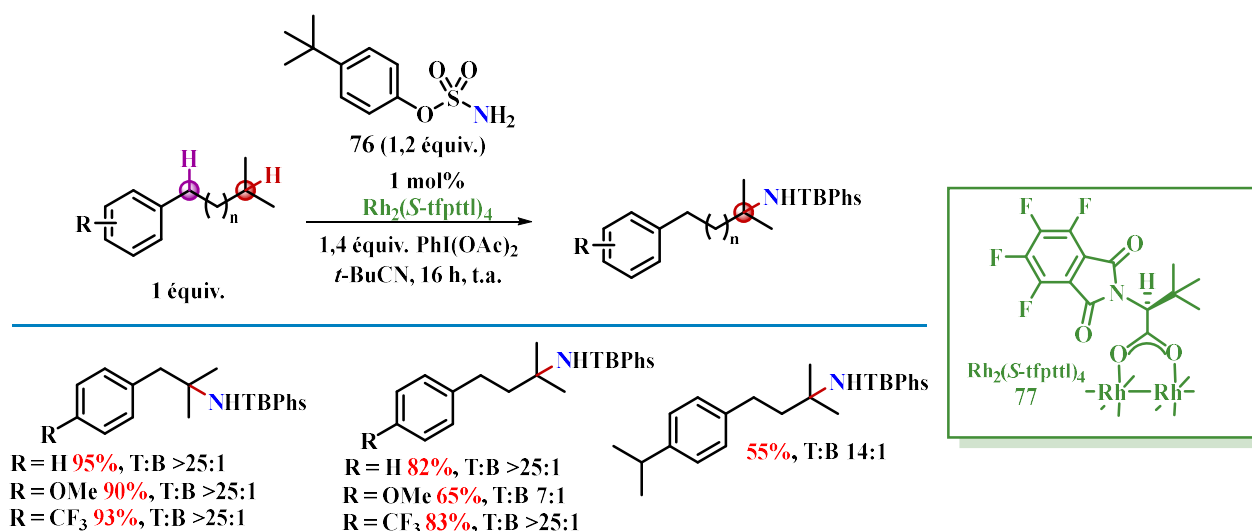
⁷⁰ A. Nasrallah, V. Boquet, A. Hecker, P. Retailleau, B. Darses, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 8192–8196.

⁷¹ A. Nasrallah, Y. Lazib, V. Boquet, B. Darses, P. Dauban, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, 24, 724–728.

Schéma 35 - Amination C(sp³)–H intermoléculaire énantiosélective de positions benzyliques.

Lors de l'application de cette nouvelle paire de réactif/catalyseur à l'aziridination énantiosélective d'alcènes, une observation inédite a abouti à la découverte d'une nouvelle combinaison pour l'amination hautement sélective de positions tertiaires (BDE : 96 kcal/mol) en présence d'une position benzylique activée (BDE : 85 kcal/mol). Les conditions optimales pour l'amination C–H chimiosélective de la position tertiaire impliquent l'emploi du 4-*tert*-butylphénylsulfamate **76** et du complexe $\text{Rh}_2(\text{S-tfpttl})_4$ **77**. Elles ont été appliquées à des dérivés *iso*-butyl- et *iso*-amylbenzène pour conduire aux produits attendus avec de très bons rendements et sélectivités (Schéma 36).⁷²

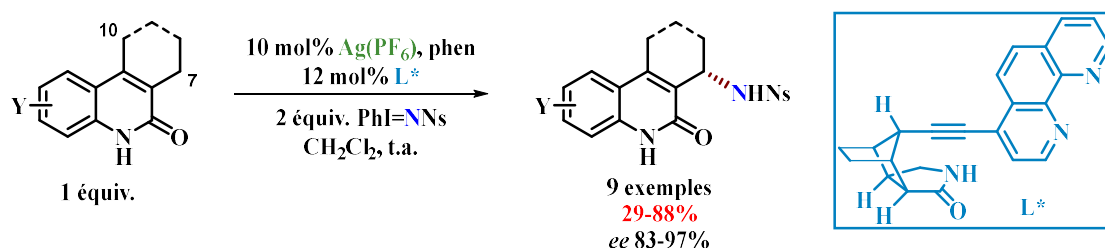
⁷² E. Brunard, V. Boquet, E. Van Elslande, T. Saget, P. Dauban, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 6407–6412.

Schéma 36 - Amination C(sp³)–H intermoléculaire régiosélective de positions tertiaires.

Parallèlement aux travaux récents décrits par le laboratoire, des réactions d'amination C–H énantiosélectives ont été envisagées avec le développement de nouveaux outils en catalyse supramoléculaire.

D'une part, le groupe de Bach a préparé de nouveaux complexes de rhodium(II) supramoléculaires inspirés du complexe $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$. En association avec le TcesNH₂, des réactions d'amination intermoléculaire asymétriques ont été rapportées, toutefois, les premiers résultats obtenus restent modestes et perfectibles.⁷³

De même, l'utilisation de sel d'argent associé à un ligand chiral de type phénantroline possédant une fonction lactame capable d'interagir avec le substrat par liaison hydrogène a été mise au point. Cette approche a permis l'amination C(sp³)–H sélective de dérivés de 2-quinolones en position C⁷ avec des excès énantiomériques supérieurs à 83% (Schéma 37).⁷⁴

Schéma 37 - Amination C(sp³)–H intermoléculaire énantiosélective catalysée De Bach.

D'autre part, le groupe de Phipps a conçu un système élégant dérivé encore une fois du complexe $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, en introduisant un groupement sulfonate sur le ligand capable d'interagir avec un cation

⁷³ T. Höke, E. Herdtweck, T. Bach, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8009.

⁷⁴ R. R. Annapureddy, C. Jandl, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 7374–7378.

6. Travaux préliminaires et optimisation

6.1. Premiers tests pour la réaction d'amination C(sp³)-H intermoléculaire

L'efficacité des réactions d'amination C(sp³)-H intermoléculaire catalysées par des complexes de rhodium(II) et l'expertise du laboratoire dans le domaine nous ont incités à exploiter cette transformation dans la première étape de synthèse de pyrrolidines 2,5 disubstituées (Schéma 39).

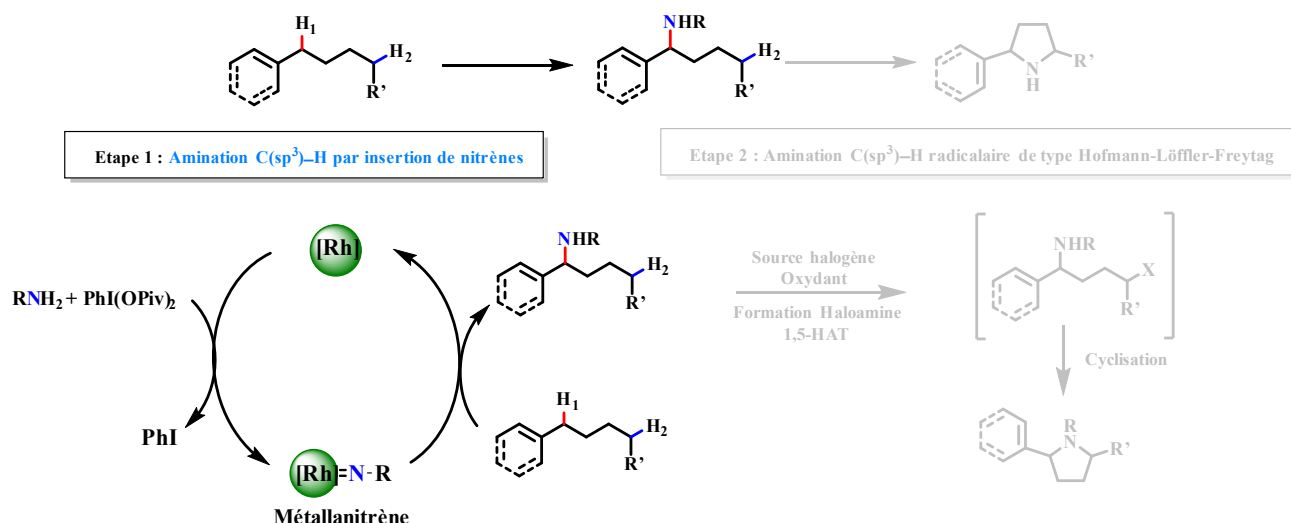
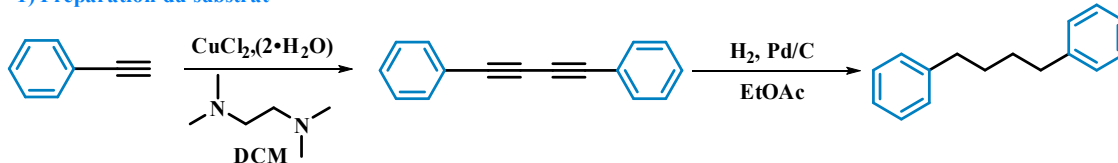


Schéma 39 – Première étape de synthèse impliquant la chimie des nitrènes.

Afin de valider la stratégie proposée, nous avons choisi le 1,4-diphénylbutane comme substrat modèle. Ce composé peut être préparé à l'échelle de plusieurs grammes en deux étapes, à savoir un couplage de Glaser appliqué au phenylacétylène suivie d'une hydrogénation catalytique du diène résultant (Schéma 40).⁷⁶

1) Préparation du substrat



2) Réaction d'amination

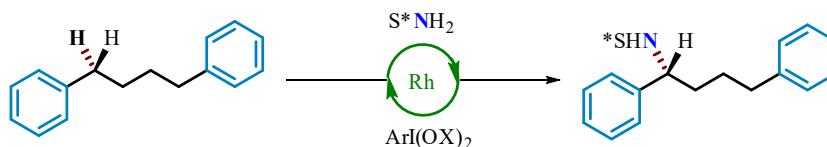


Schéma 40– Substrat modèle et réaction envisagée.

⁷⁶ S. M. Weber, G. Hilt, *Org. Lett.* **2019**, 21, 4106–4110.

Afin d'étudier la réactivité de ce substrat vis-à-vis de la réaction d'amination intermoléculaire, nous avons d'abord appliqué les conditions décrites par Du Bois.⁶²⁻⁶⁴ En présence de TcesNH₂ ou de PhsNH₂ et du Rh₂(esp)₂, le produit aminé correspondant est isolé avec un rendement moyen de 37-38% lorsque le substrat est introduit en conditions stœchiométriques. Néanmoins, un meilleur rendement de 59% est obtenu en présence de 5 équivalents de 1,4-diphénylbutane. Il est important de souligner que ces conditions ne conduisent qu'à des produits racémiques (Schéma 41).

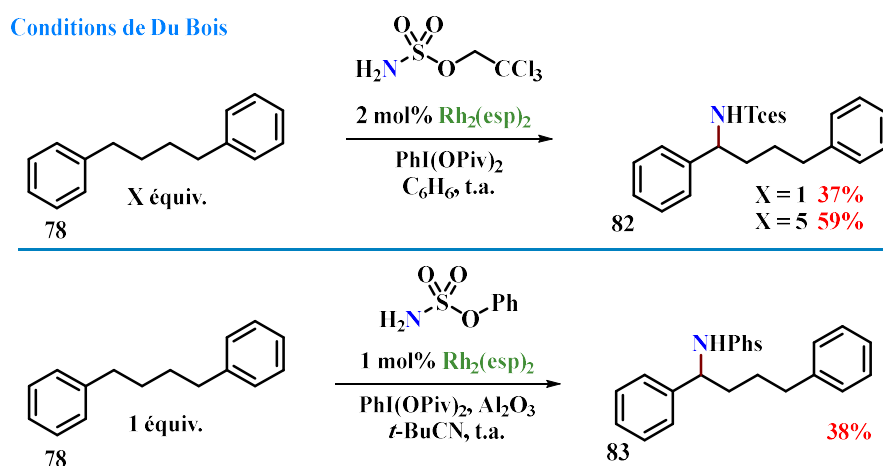


Schéma 41 - Résultats préliminaires obtenus dans les conditions de Du Bois.

Les méthodes développées au laboratoire ont alors été testées.⁷¹ La réaction d'amination énantiosélective en présence du pentafluorobenzylsulfamate (Pfb₅NH₂) et du Rh₂(S-tfptad)₄ appliquée au 1,4-bis(4-méthoxyphényl)butane conduit au produit attendu avec un rendement modeste de 40% et une énantiosélectivité de 62%. Ces résultats s'avèrent d'autant moins satisfaisants que les positions benzyliques sont enrichies par effet mésomère donneur, ce qui théoriquement contribue à une meilleure réactivité dans ces conditions (Schéma 42).

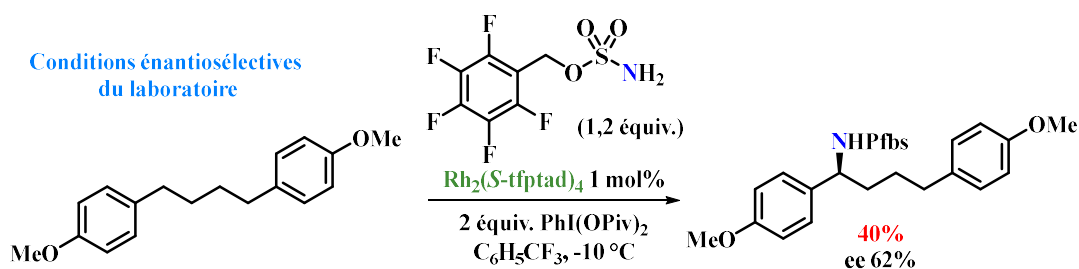


Schéma 42 - Amination C(sp³)-H intermoléculaire et énantiosélective du laboratoire.

Suite à ces résultats, il a été décidé de tester les conditions d'amination C-H stéréosélective impliquant la combinaison d'un sulfonimidamide comme précurseur de nitrène avec le complexe de rhodium Rh₂(S-nta)₄. Sans optimisation préalable, le 1,4-diphénylbutane aminé **84** est isolé avec un rendement

de 52% et une excellente diastéréosélectivité de 24:1. Ces résultats nous ont conduits à choisir ces conditions pour lesquelles un premier travail d'optimisation a été envisagé (Schéma 43).

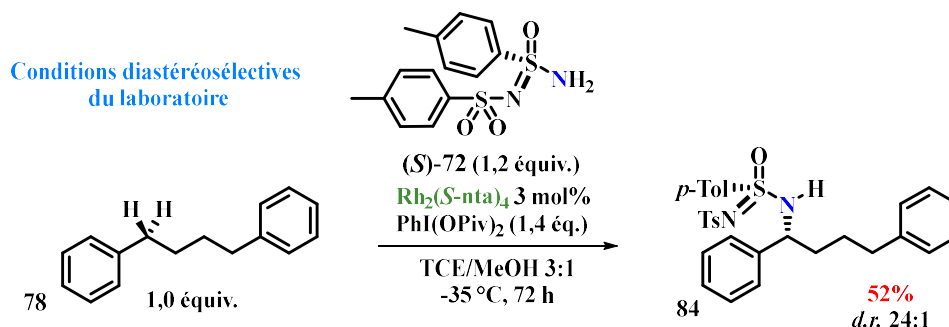


Schéma 43 - Amination C(sp³)-H intermoléculaire et diastéréosélective du laboratoire.

6.2. Préparation des réactifs

6.2.1. Préparation du $\text{Rh}_2(\text{S-nta})_4$ 73

Outre les très bons rendements et sélectivités qu'ils induisent, le sulfonimidamide (*S*)-72 et le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-nta})_4$ 73 présentent aussi l'intérêt de pouvoir être préparés à l'échelle du gramme ou de la dizaine de grammes.

La synthèse du ligand nta est réalisée à partir d'anhydride 1,8- naphthoïque et de L-alanine. La (*S*)-*N*-1,8-Naphthoylalanine ainsi obtenue est alors installée sur le complexe de dirhodium(II) par une simple réaction d'échange de ligand réalisée par chauffage à reflux dans le chlorobenzène du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ commercial. Cette synthèse robuste est applicable à l'échelle du gramme pour donner le complexe $\text{Rh}_2(\text{S-nta})_4$ 73 avec des rendements excellents (Schéma 44).⁶⁰

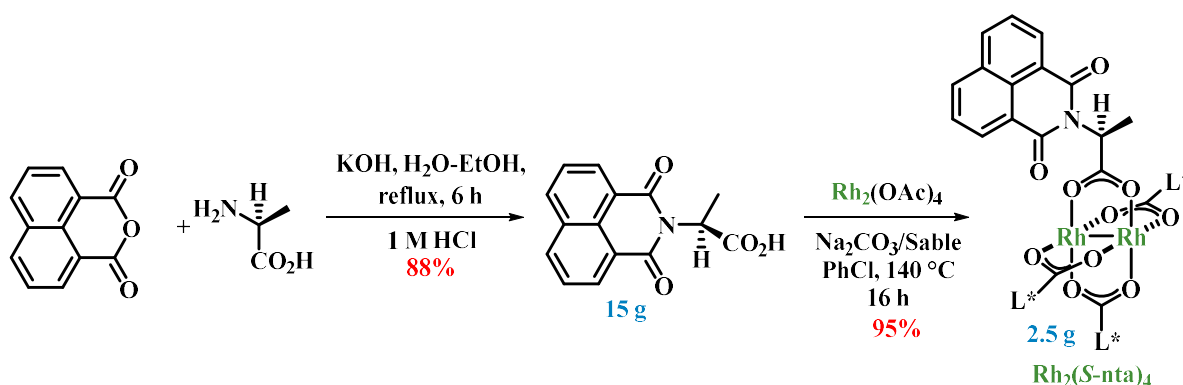


Schéma 44 - Synthèse des complexes $\text{Rh}_2(\text{S-nta})_4$ 73.

Concernant la préparation du sulfonimidamide, elle s'inspire des travaux de Levchenko et d'Onami.⁷⁷ La méthode de synthèse utilisée au laboratoire est résumée dans le schéma ci-dessous. En présence de chlorure de thionyle, le *p*-toluènesulfinate de sodium est transformé en chlorure de *p*-toluènesulfinyle qui, par action de la chloramine-T, donne le chlorure de sulfonimidoyl. La réaction de ce dernier avec la (*R*)- α -méthylbenzylamine conduit à un mélange de diastéréoisomères qui peuvent être séparés par recristallisation. Une fois le dédoublement effectué, la déprotection se fait dans l'acide trifluorométhanesulfonique pur, conduisant au sulfonimidamide énantiomériquement pur. Une dernière recristallisation dans un mélange MeOH-eau donne le sulfonimidamide avec un très bon excès énantiomérique supérieur à 99%, mesuré par HPLC chirale. De manière générale, les sulfonimidamides sont des composés stables à température ambiante à l'échelle de plusieurs années (Schéma 45).

6.2.2. Préparation du sulfonimidamide (S)-72

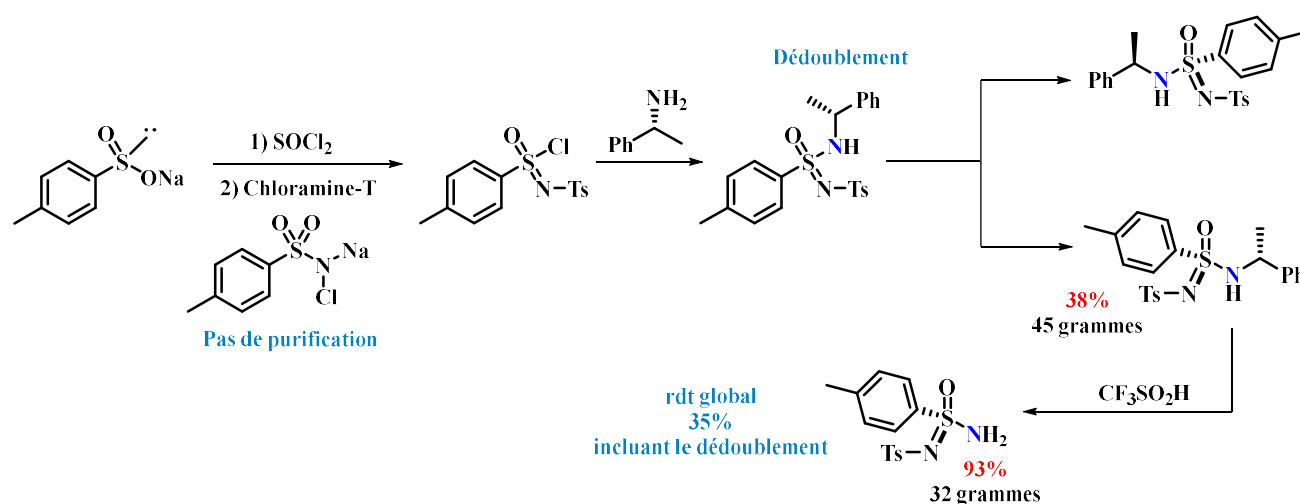


Schéma 45 - Synthèse sulfonimidamide (S)-72.

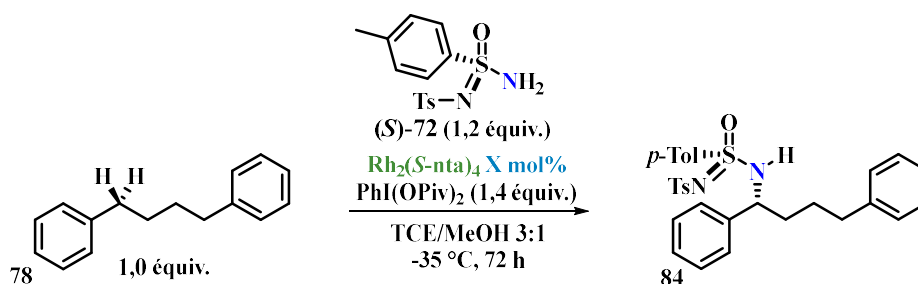
6.3. Criblage des paramètres de la réaction d'amination diastéréosélective

6.3.1. Criblage du taux catalytique

Dans un premier temps, nous avons décidé d'étudier l'influence de la charge catalytique sur le rendement de la réaction. Cependant, aucune amélioration notable de ce dernier n'a été relevée, même

⁷⁷ (a) E. S. Levchenko, N. Y. Derkach and A. V. Kirsanov, *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, 30, 1971-5; (b) E. S. Levchenko, N. Y. Derkach and A. V. Kirsanov, *Zh. Obshch. Khim.* **1961**, 31, 1971-6. (c) S. Tsushima, Y. Yamada, T. Onami, K. Oshima, M. O. Chaney, N. D. Jones, J. K. Swartzendruber, *BCSJ* **1989**, 62, 1167-1178.

en présence de 5 mol% de complexe de rhodium. De manière globale, les résultats obtenus restent quasi identiques à ceux décrits dans les conditions initiales (Tableau 2).

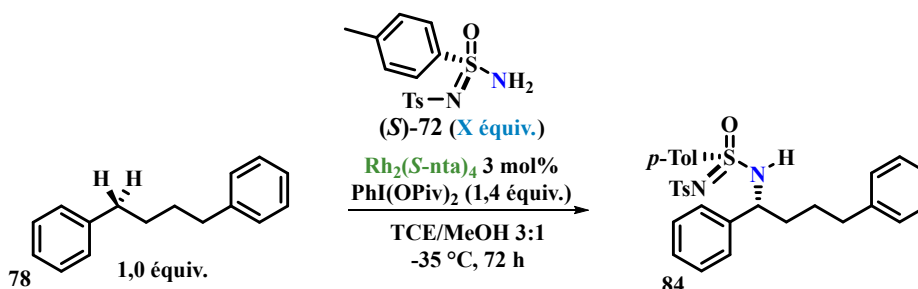


Entrée	Substrat	Sulfonimidamide S* NH_2	$\text{Rh}_2(\text{S-nta})_4$	Rendement[%]	r.d.
1	1,0 équiv.	1,2 équiv.	3 mol%	52	24:1
2	1,0 équiv.	1,2 équiv.	4 mol%	55	24:1
3	1,0 équiv.	1,2 équiv.	5 mol%	55	24:1

Tableau 2 - Optimisation de la quantité de catalyseur.

6.3.2. Criblage de la quantité du sulfonimidamide

Nous avons ensuite criblé le nombre d'équivalents ajoutés pour le précurseur de nitrène. De nouveau, aucun gain conséquent en matière de rendement n'a été observé même lorsque le sulfonimidamide est introduit en large excès par rapport au substrat (Tableau 3).

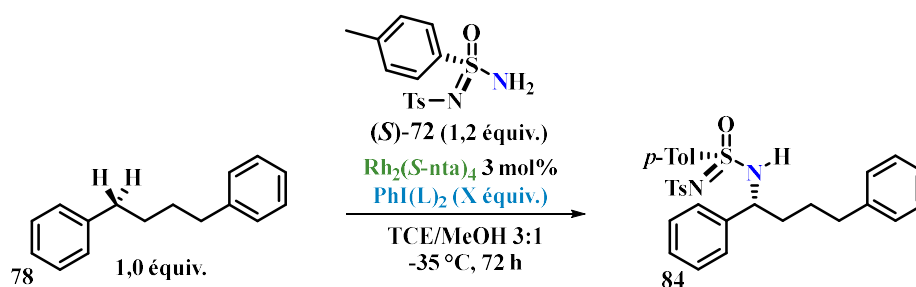


Entrée	Substrat	Sulfonimidamide S* NH_2	$\text{Rh}_2(\text{S-nta})_4$	Rendement[%]	r.d.
1	1,0 équiv.	1,2 équiv.	3 mol%	52	24:1
2	1,0 équiv.	2,0 équiv.	3 mol%	52	24:1
3	1,0 équiv.	3,0 équiv.	3 mol%	57	24:1

Tableau 3 - Optimisation de la quantité de sulfonimidamide.

6.3.3. Criblage des oxydants

Nous avons ensuite évalué l'influence du réactif de l'iode hypervalent et la quantité ajoutée sur le rendement. Nous avons testé des réactifs disponibles tels que le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, le $\text{PhI}(\text{OCO}^t\text{Bu})_2$ ou le $\text{PhI}=\text{O}$. Les résultats sont en adéquation avec ce qui a été décrit auparavant, à savoir que l'utilisation de l'iode hypervalent $\text{PhI}(\text{OCO}^t\text{Bu})_2$, composé plus soluble, conduit à de meilleurs rendements (Tableau 4).



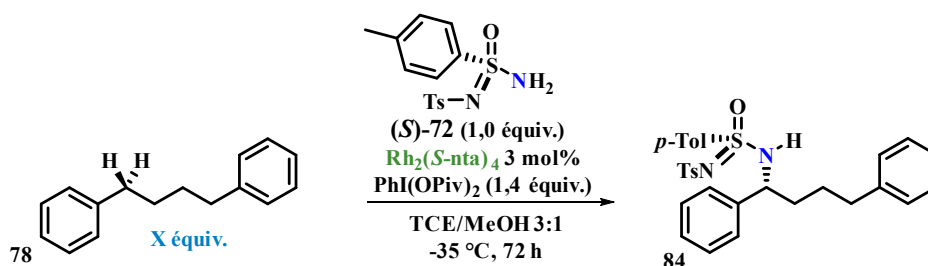
Entrée	PhIL_2	équivalents	Rendement[%]	r.d.
1	$\text{PhI}=\text{O}$	1,4 equiv.	29	24:1
2	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	1,4 equiv.	35	24:1
3	$\text{PhI}(\text{OCO}^t\text{Bu})_2$	1,4 equiv.	52	24:1
4	$\text{PhI}(\text{OCO}^t\text{Bu})_2$	2,0 equiv.	57	24:1

Tableau 4 - Optimisation de l'oxydant.

6.3.4. Criblage de la stœchiométrie en substrat

Les différents exemples de la littérature montrent qu'augmenter le nombre d'équivalents de substrat permet d'améliorer la conversion. C'est en se basant sur cette hypothèse que nous avons décidé de faire varier ce paramètre.

Ainsi, en présence de trois équivalents de 1,4-diphénylbutane, nous avons pu obtenir un rendement amélioré de 65% pour une sélectivité inchangée supérieure à 20:1. Mais de manière encore plus satisfaisante, l'utilisation du substrat en léger excès, c'est-à-dire, 1,1 équivalent, conduit au produit aminé avec un rendement équivalent de 64% et une excellente diastéréosélectivité de 24:1 (Tableau 5). Ces conditions ont été retenues pour l'étude du champ d'application de la réaction.



Entrée	Substrat	Sulfonimidamide S [*] NH ₂	Rh ₂ (S-nta) ₄	Rendement[%]	r.d.
1	1,0 équiv.	1,0 équiv.	3 mol%	52	24:1
2	3,0 équiv.	1,0 équiv.	3 mol%	65	24:1
3	1,1 équiv.	1,0 équiv.	3 mol%	64	24:1

Tableau 5 - Optimisation de la quantité de substrat.

7. Étude du champ d'application

7.1. Synthèse de substrats symétriques

Une fois les conditions optimales déterminées, nous avons décidé d'étudier le champ d'application de notre réaction en commençant par synthétiser des dérivés du 1,4-diphénylbutane symétriques. Comme pour le 1,4-diphénylbutane, la stratégie repose sur un couplage de Glaser catalysé au cuivre, suivi d'une étape d'hydrogénation en présence de palladium sur charbon dans l'acétate d'éthyle. Cette méthode très efficace a conduit aux dérivés désirés avec de très bons rendements comme le décrit le schéma ci-dessous (Schéma 46).

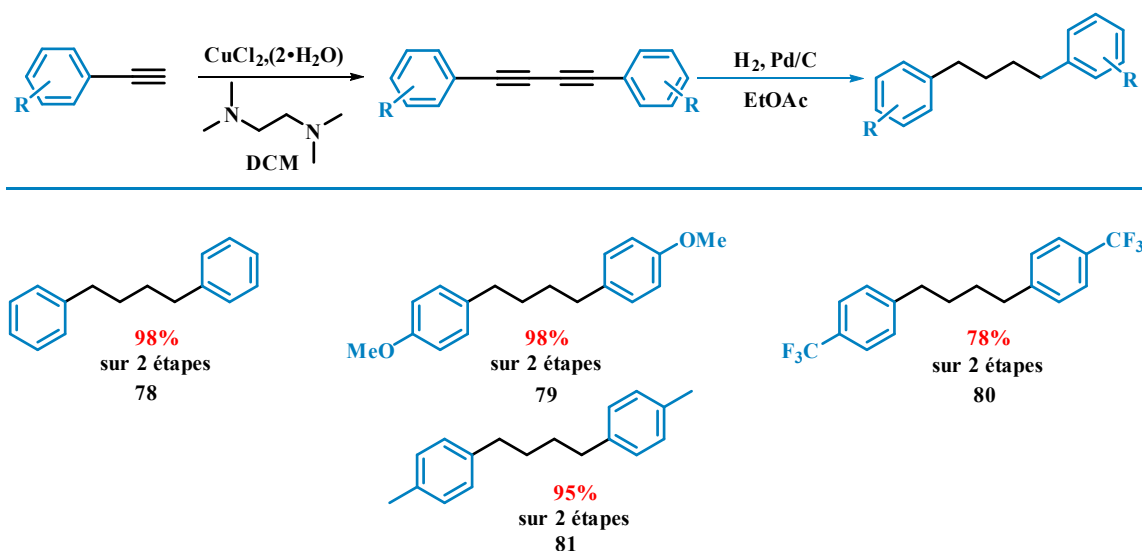


Schéma 46 - Synthèse des dérivés 1,4-diphénylbutane symétriques.

7.2. Amination C(sp³)-H des dérivés de 1,4-diphénylbutane symétriques

Après avoir isolé les substrats, ils ont été engagés dans les conditions d'amination optimisées précédemment. Nous avons pu, de ce fait, apprécier la réactivité de ce type de molécules et les effets électroniques exercés par les substituants placés en position *para* sur les noyaux aromatiques. Comme pressenti, les meilleurs résultats ont été obtenus lorsque les positions benzyliques sont enrichies en électrons. Réciproquement, nous avons noté une baisse de la réactivité en présence de groupements électroattracteurs. Enfin, l'amination du dibenzosubérane commercial nous a permis d'isoler le produit correspondant avec un rendement quantitatif et une sélectivité parfaite (Schéma 47).

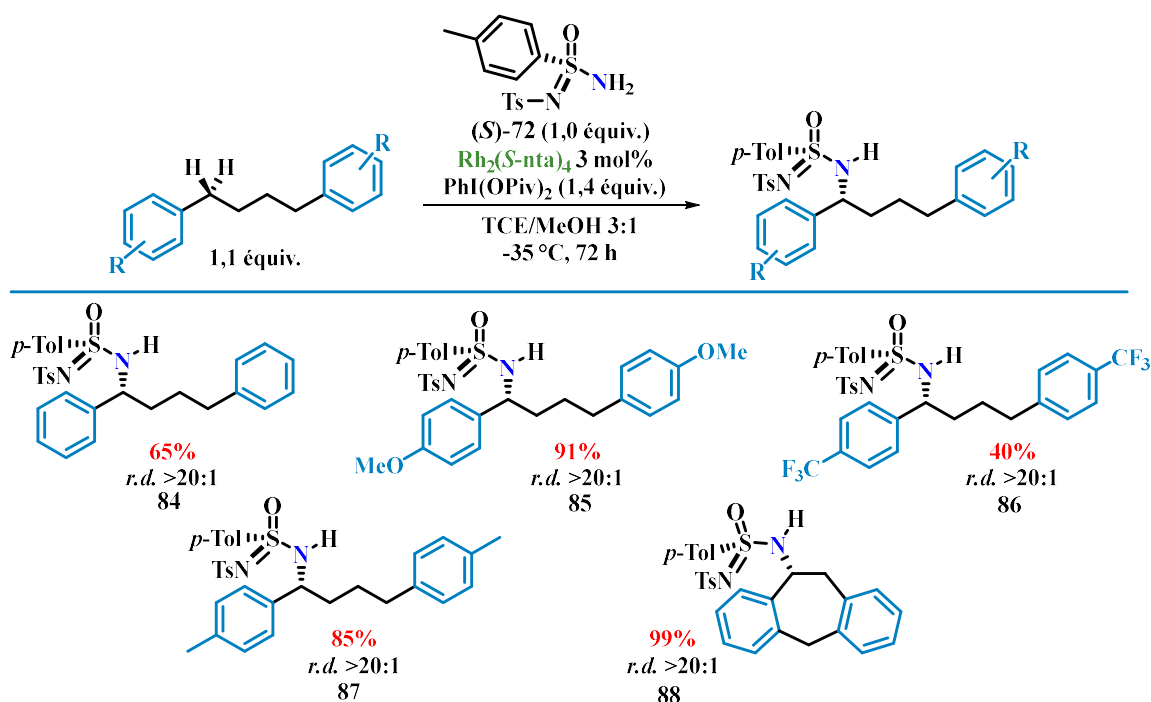


Schéma 47 – Amination C-H des dérivés de 1,4-diphénylbutane symétriques.

7.3. Synthèses des substrats dissymétriques

Nous avons par la suite capitalisé sur ces résultats, pour ajouter un degré de difficulté dans la réaction d'amination C-H, à savoir l'étendre à des substrats pour lesquels se pose la question de la régiosélectivité. Pour ce faire, nous avons ciblé des substrats avec des groupements aromatiques différemment substitués, dans le but de pouvoir discriminer les liaisons C-H benzyliques avec des facteurs d'ordre électronique ou stérique. Nous avons également préparé quelques exemples de substrats de type alkylarènes.

La stratégie retenue pour la synthèse de ces composés implique une réaction de Wittig entre un dérivé du *trans*-cinnamaldehyde, et un sel de phosphonium benzylique. Les diènes résultants, isolés sous la

forme de mélanges d'isomères *Z:E*, sont ensuite hydrogénés afin de mener aux produits désirés avec de bons rendements (Schéma 48).

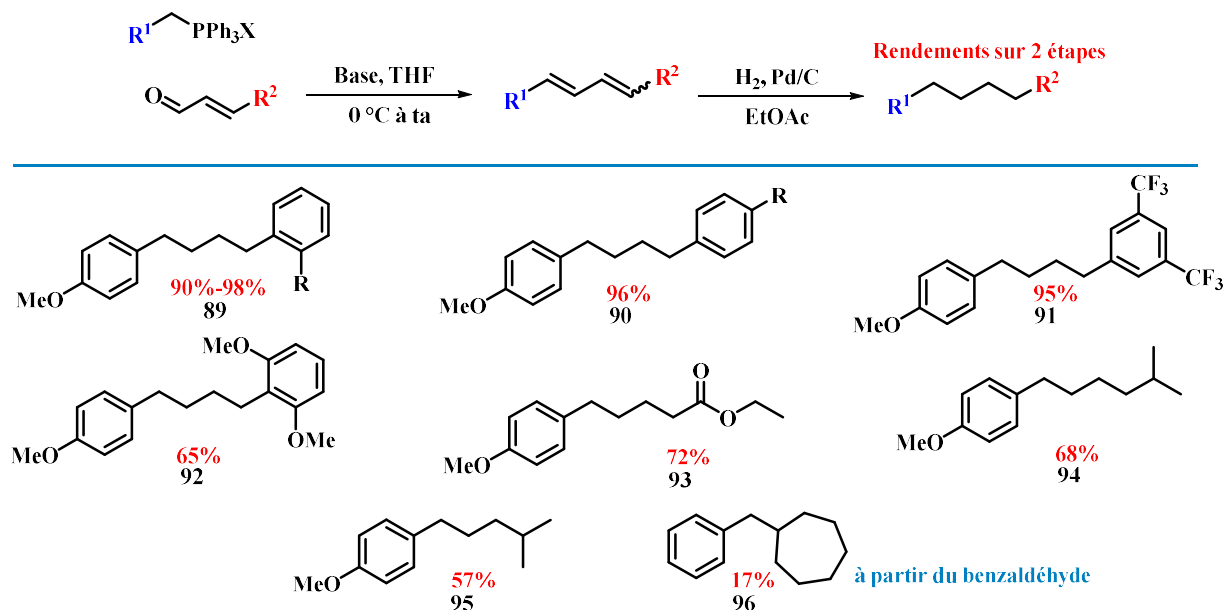


Schéma 48 - Synthèse des dérivés dissymétriques.

Dans le but d'avoir accès à des analogues de la nicotine, un dernier substrat a été préparé selon une séquence présentée dans le schéma ci-dessous qui implique une étape supplémentaire d'oxydation. Le produit issu de la séquence réaction de Wittig-hydrogénation est donc oxydé dans les conditions décrites par Paschal pour aboutir avec un rendement de 64% au dérivé *N*-oxyde (Schéma 49).⁷⁸ Ce composé a été conçu afin d'anticiper les problèmes de réaction rencontrés dans le cas des substrats possédant une fonction basique, connue pour interférer avec l'activité catalytique de complexes métalliques acides au sens de Lewis.

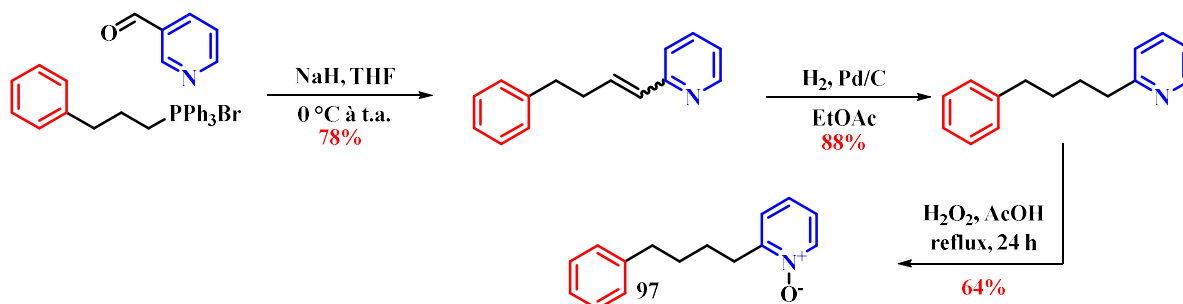


Schéma 49 - Synthèse d'un dérivé de pyridine.

⁷⁸ R. T. Shuman, P. L. Ornstein, J. W. Paschal, P. D. Gesellchen, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 738–741.

7.4. Amination C(sp³)-H des dérivés de 1,4-diphénylbutane dissymétriques

Tous ces dérivés ont ensuite été engagés dans les conditions décrites précédemment et les résultats se sont avérés très satisfaisants. D'une part, les amines sont obtenues avec d'excellents rendements, d'autre part, un contrôle très élevé de la régio- et de la stéréo-sélectivité a pu être observé. Le fait d'avoir discriminé les deux noyaux aromatiques de manière électronique permet de diriger sélectivement l'amination sur les positions les plus riches en électrons. De même, la présence d'un substituant en position *ortho* sur un des deux groupements aromatiques induit une gêne stérique suffisante pour diriger la réaction de fonctionnalisation sélectivement sur l'autre position benzylique (Schéma 50).

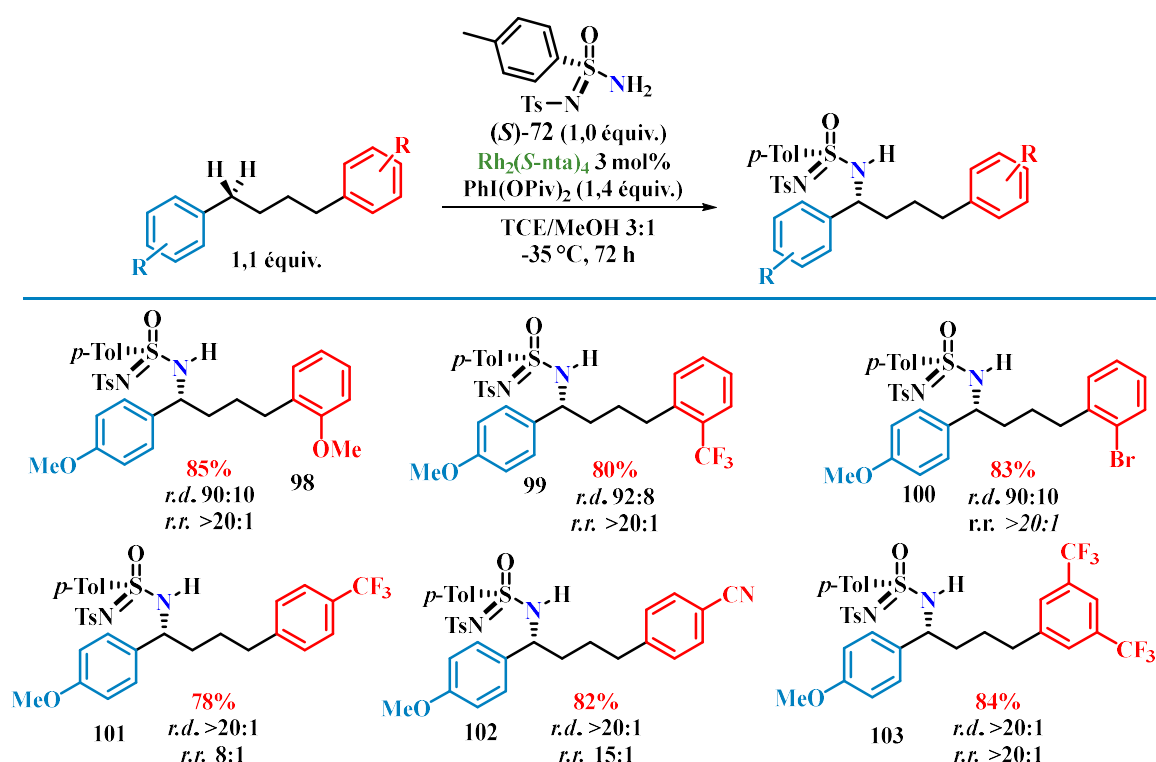


Schéma 50 – Amination C-H des dérivés de 1,4-diphénylbutane dissymétriques.

7.5. Amination C(sp³)-H des alkylarènes

Nous avons ensuite appliqué cette réaction à des alkylarènes possédant des chaînes carbonées de longueurs différentes. Ce type de substrats ne présente aucun biais stéréoélectronique et les produits correspondants ont été isolés avec des rendements et diastéroselectivités comparables aux cas précédents (Schéma 51).

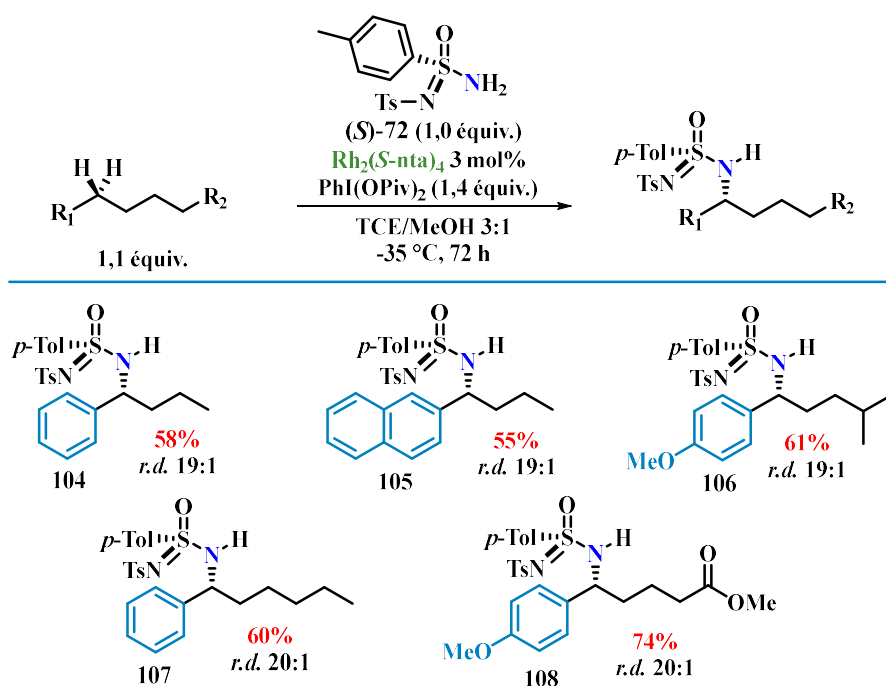


Schéma 51 - Synthèse des dérivés du benzène aminé.

7.6. Amination C(sp³)–H des alcanes

Enfin, l'étude du champ d'application a été complétée avec des alcanes commerciaux. Dans un premier temps, les alcanes cycliques ont été mis en jeu dans cette réaction et les amines correspondantes ont été isolées avec de très bons rendements de 76 et 70 %, respectivement pour le cycloheptane et le cyclooctane. Par ailleurs, un alcane simple, le 2-méthylpentane, a été testé mais le résultat s'est avéré très moyen, le produit correspondant ayant été isolé avec un rendement de 26%. Afin d'améliorer ce résultat, la réaction a été reproduite en présence de 5 équivalents de substrat, ce qui a abouti à un rendement supérieur de 50% (Schéma 52).

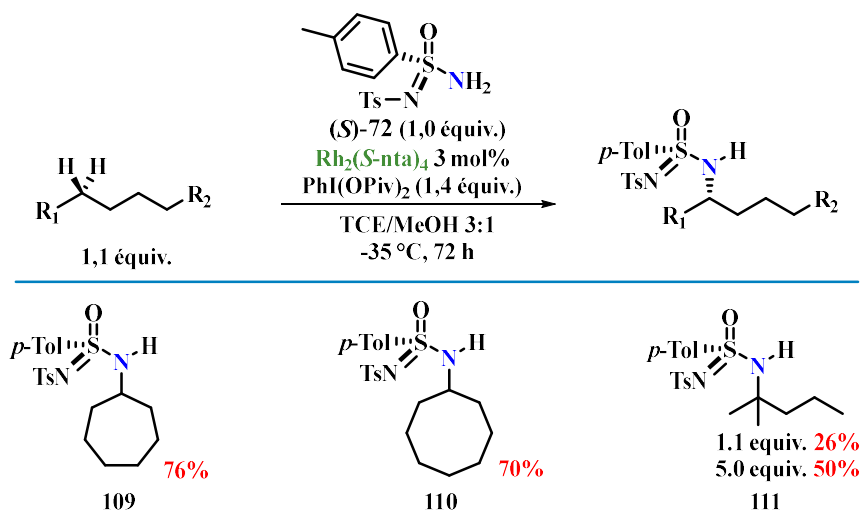


Schéma 52 - Synthèse des dérivés du benzène aminé.

Durant l'étude du champ d'application de cette méthodologie d'amination, certains dérivés du 1,4-diphénylbutane et certains alcanes n'ont pas abouti à des résultats satisfaisants. Par exemple, les dérivés fortement encombrés ou le 2-méthylheptane n'ont pas donné de bonnes conversions même s'ils sont introduits en large excès. De plus, les substrats allyliques se sont révélés être de mauvais candidats pour ce type de méthodologie, l'amine correspondante ayant été isolée avec un rendement moyen de 39% et une sélectivité quasi inexistante (Schéma 53).

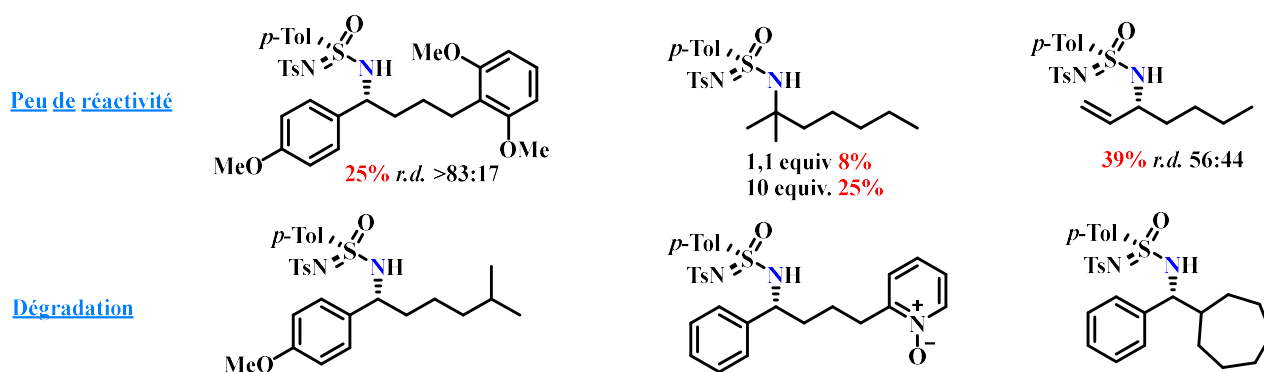


Schéma 53 – Limitations du champ d'application.

8. Conclusion

En conclusion, cette première étape d'amination C(sp³)-H diastéroselective catalysée au rhodium, utilisant un sulfonimidamide comme précurseur de nitrène, nous a permis d'accéder à des composés aminés en position benzylique ou tertiaire. Tout particulièrement, ces produits ont été isolés avec d'excellents rendements et de très bonnes stéréo- et régio-sélectivités.

Ces intermédiaires de synthèse vont par la suite être engagés dans une seconde étape d'amination, de type Hoffman-Löffler-Freytag dans le but de former des pyrrolidines énantiopures, ce qui fait l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE 3 - Amination stéréosélective de liaisons C(sp³)-H par transfert 1,5 d'hydrogène

1. Introduction et objectifs du chapitre

Dans le chapitre précédent, nous avons décrit une réaction d'amination C(sp³)-H intermoléculaire appliquée à divers substrats carbonés. Pour ce faire, deux réactifs chiraux formant une paire "match", un sulfonimidamide et un complexe métallique de dirhodium(II) ont été utilisés.

Cette étape clé nous a permis d'installer une fonction azotée de manière stéréo- et régio-contrôlée. La formation de pyrrolidines énantiopures substituées en position 2 et 5 repose sur cette fonction à partir de laquelle il est prévu de mettre au point un processus cyclisant.

Le chapitre qui suit décrit la transformation envisagée dans cette perspective. Il présente un état de l'art des réactions de fonctionnalisation C-H pour la formation de pyrrolidines. Il s'intéresse particulièrement à la fonctionnalisation par abstraction 1,5 d'atome d'hydrogène de type Hofmann-Löffler-Freytag, et son application à la formation d'hétérocycles azotés (Schéma 54).

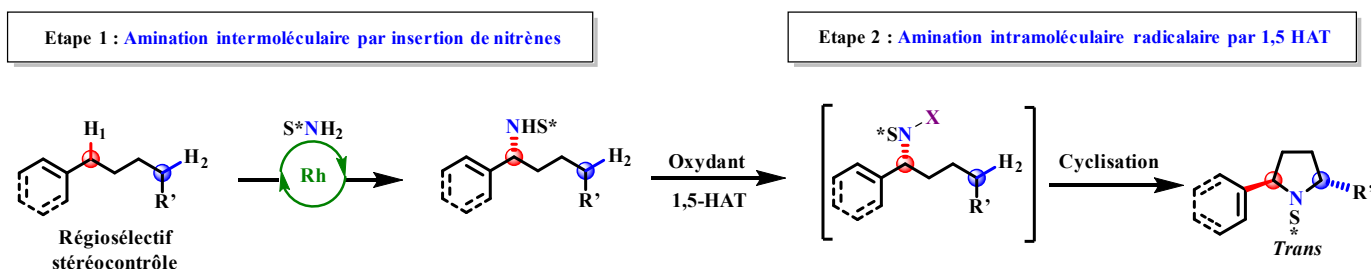


Schéma 54– Synthèse du laboratoire.

2. Synthèse de pyrrolidines par réactions de fonctionnalisation C-H

L'émergence des réactions de fonctionnalisation C-H a conduit à de nouvelles stratégies pour la synthèse de pyrrolidines. Ces réactions offrent en effet l'opportunité de réaliser de nouvelles disconnections rétrosynthétiques pour la conception de séquences réactionnelles plus économes en matière d'étapes.

Le schéma ci-dessous résume les trois grandes stratégies qui ont été mises au point pour la synthèse de pyrrolidines impliquant une étape de fonctionnalisation C-H. Elles reposent sur l'emploi de la catalyse organométallique ou de la chimie radicalaire (Schéma 55).⁷⁹

⁷⁹ (a) J. C. K. Chu, T. Rovis *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 62–101. (b) G. Kumar, S. Pradhan, I. Chatterjee, *Chemistry – An Asian Journal* **2020**, 15, 651–672. (c) L. M. Stateman, K. M. Nakafuku, D. A. Nagib, *Synthesis* **2018**, 50, 1569–1586.

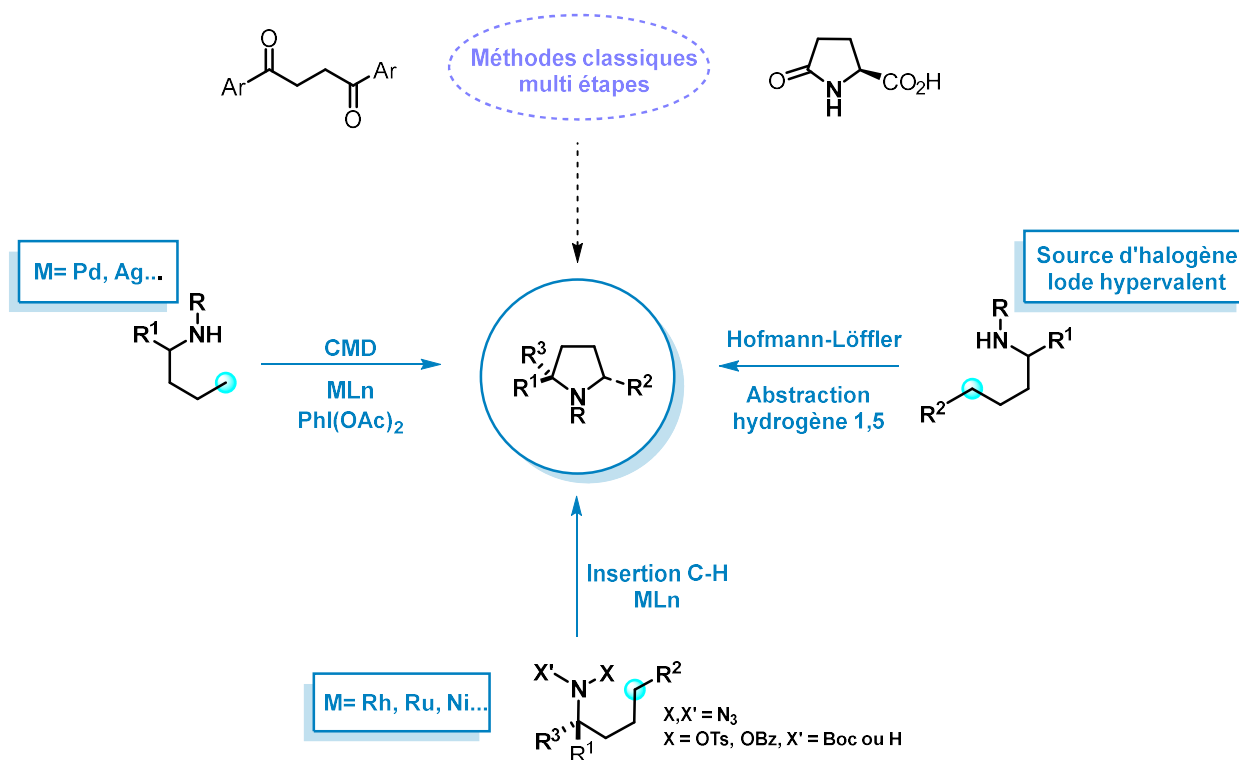


Schéma 55 – Diverses méthodes de synthèses de pyrrolidines.

2.1. Synthèse par déprotonation métallicoconcertée (CMD)

Parmi le grand nombre de réactions d'activation C-H développées au cours de cette dernière décennie, la stratégie reposant sur la coordination d'un métal de transition par un groupement directeur, a reçu une attention considérable de la part des chimistes organiciens. En effet, la présence de multiples liaisons C-H dans une molécule organique rend difficile leur fonctionnalisation sélective. Pour résoudre ce problème, l'installation d'un groupement directeur à une place judicieuse de la molécule pour cibler une liaison C-H particulière a été envisagée.

Les travaux pionniers fondés sur cette méthode pour la formation d'hétérocycles azotés ont été initiés par le groupe de Glorius en 2009 qui décrit la préparation d'indolines par des réactions d'amination palladocatalysées dirigées par un groupement directeur de type acétamide (Schéma 56).⁸⁰

⁸⁰ J. J. Neumann, S. Rakshit, T. Dröge, F. Glorius *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6892–6895.

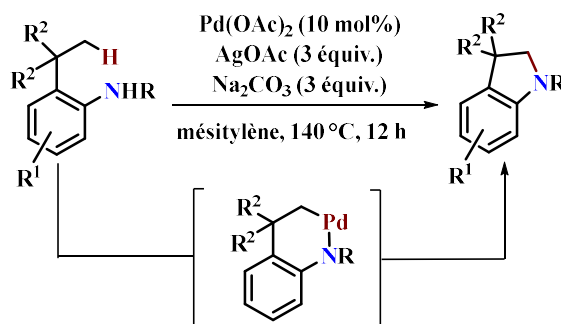


Schéma 56 – Synthèse de Glorius.

Ces résultats vont inspirer de nombreux groupes dans le développement de méthodologies efficaces pour la synthèse d'hétérocycles. Ainsi, en 2012, Chen et Daugulis ont mis au point les premières réactions d'amination de positions primaires par activation C-H dirigée par un groupement picolinamide, pour la formation de pyrrolidines différemment substituées avec de très bons rendements. L'étude du mécanisme de ces transformations ont permis de démontrer notamment le rôle déterminant de l'oxydant pour la formation d'une espèce de palladium(IV) préalablement à l'étape d'élimination réductrice menant au produit final (Schéma 57).⁸¹

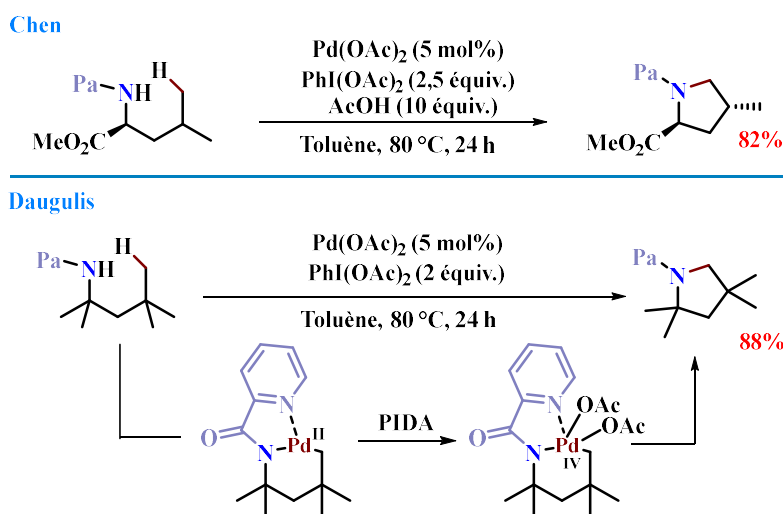


Schéma 57 – Méthodes développées par Daugulis et Chen.

Cette même stratégie a ensuite été reprise pour la synthèse de molécules polycycliques par Wu et son groupe. Cependant, elle mène à des mélanges équimolaires d'azétidine et de pyrrolidine, sans la possibilité de pouvoir séparer les deux produits à la fin de la réaction.⁸²

⁸¹ (a) G. He, Y. Zhao, S. Zhang, C. Lu, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3–6. (b) E. T. Nadres, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7–10.

⁸² J. Zhao, X.-J. Zhao, P. Cao, J.-K. Liu, B. Wu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4880–4883.

Plus récemment, l'équipe de Shi a décrit le même type de réactions en présence d'acétate d'argent à partir de triflamides comme substrats. Ces derniers sont faciles d'accès et leur cyclisation a permis l'obtention d'hétérocycles azotés avec des rendements corrects. De plus, contrairement aux autres méthodes, celle-ci se différencie par la fonctionnalisation favorisée de liaisons C-H primaires. Ce protocole a pu être appliqué à la synthèse d'un dérivé de la codonopsinine, un produit naturel qui présente une activité antibiotique (Schéma 58).⁸³

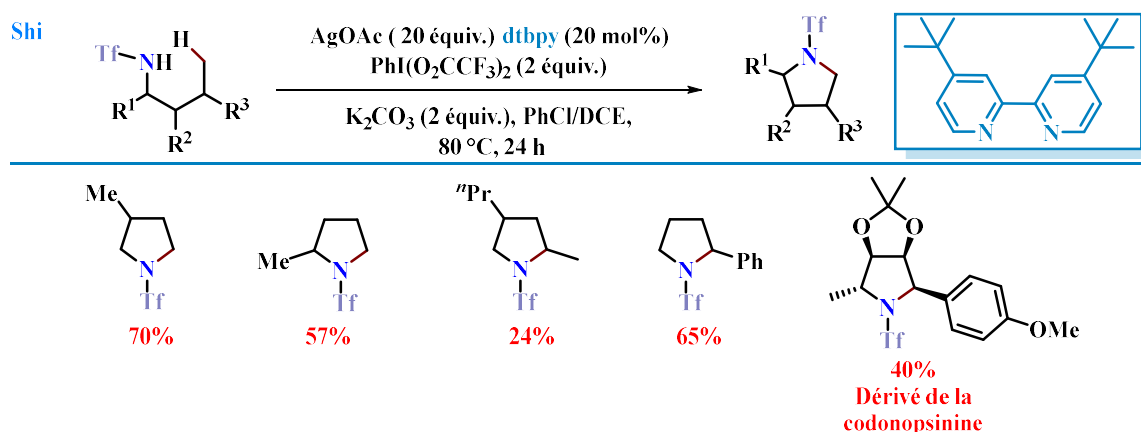


Schéma 58 – Méthode de Shi.

2.2. Synthèse par insertion de nitrènes

Une seconde stratégie de synthèse pour la synthèse de pyrrolidines repose sur l'insertion de nitrènes dans des liaisons C-H à partir de substrats préoxydés de type azoture ou hydroxylamine (Schéma 59).

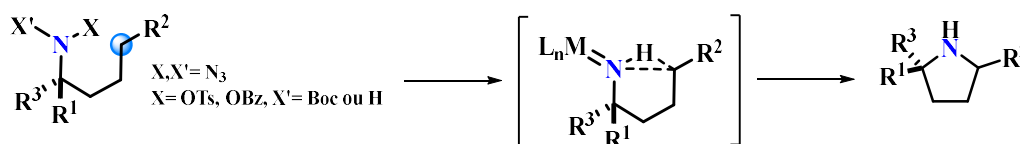


Schéma 59 – Insertion d'un nitrène dans une liaison C-H.

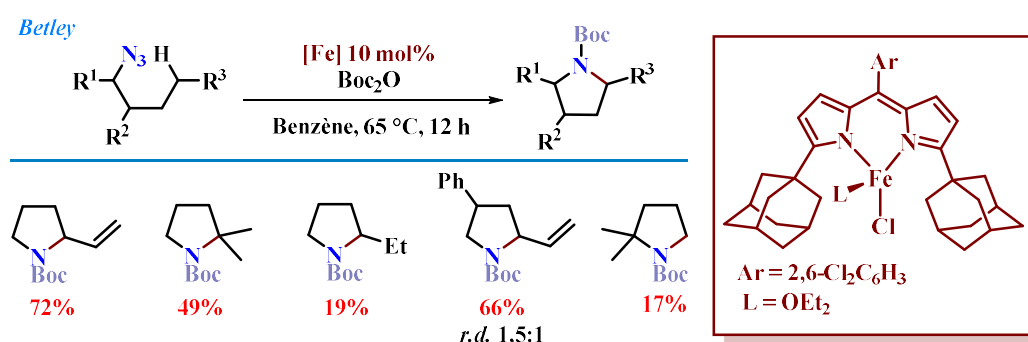
2.2.1. À partir des azotures

Historiquement, les azotures sont les premiers réactifs à avoir été utilisés pour la génération de nitrènes. Étonnamment, ils n'ont été exploités que très récemment dans le contexte de l'amination C-H catalysée par des métaux de transition.⁸⁴

⁸³ M. Yang, B. Su, Y. Wang, K. Chen, X. Jiang, Y.-F. Zhang, X.-S. Zhang, G. Chen, Y. Cheng, Z. Cao, Q.-Y. Guo, L. Wang, Z.-J. Shi, *Nat. Commun.* **2014**, 5, 4707.

⁸⁴ (a) G. Smolinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2489–2493. (b) W. Lwowski, G. T. Tissue, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4022–4023. (c) B. J. Stokes, H. Dong, B. E. Leslie, A. L. Pumphrey, T. G. Driver, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7500–7501.

Théodore Betley fut le premier à décrire une réaction d'amination C-H intramoléculaire à partir d'azotures d'alkyle pour la synthèse de pyrrolidines catalysée par un complexe de fer(II). Dans le but d'avoir une réaction efficace, il s'est avéré nécessaire de rajouter un groupement protecteur dont le rôle est de diminuer la nucléophilie de l'hétérocycle formé et ainsi éviter sa coordination au centre métallique à même d'inhiber la catalyse. Les groupements de type alkoxy-carbonyles, et notamment le groupement Boc, se sont révélés donner les meilleurs résultats. Cette nouvelle méthodologie permet de faire réagir l'azoture avec tous types de liaison C-H y compris les positions primaires non activées. La présence du groupement *gem*-diméthyle facilite cette cyclisation *via* un effet Thorpe-Ingold (Schéma 60).⁸⁵



Quelques années plus tard, ce même groupe a décrit une version diastéréosélective pour la synthèse de motifs 2,5-disubstitués. Des études DFT ont été effectuées dans le but de déterminer les éléments structuraux du catalyseur essentiels pour le contrôle de la sélectivité. Cette stratégie s'est avérée payante et l'utilisation de ligands de type phénol associés à du fer(II) a conduit à l'obtention des motifs souhaités avec une sélectivité parfaite (Schéma 61).⁸⁶

⁸⁵ E. T. Hennessy, T. A. Betley, *Science* **2013**, 340, 591–595.

⁸⁶ D. A. Iovan, M. J. T. Wilding, Y. Baek, E. T. Hennessy, T. A. Betley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 15599–15602.

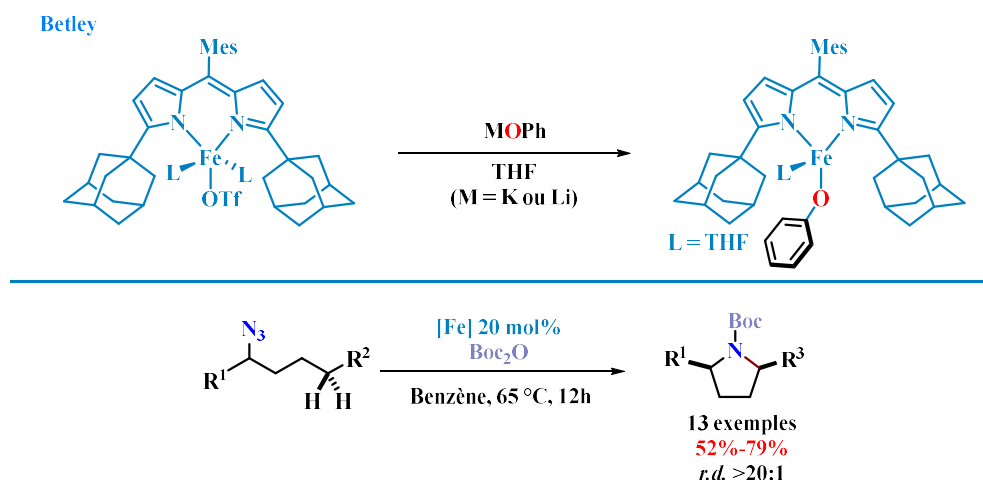


Schéma 61 – Synthèse et application de nouveaux catalyseur par Betley.

En 2017, le groupe de De Bruin s'est inspiré de ces travaux pour élaborer des catalyseurs plus robustes et efficaces. Pour ce faire, l'équipe a conçu des ligands de type pyridine-aminophénol qui sont synthétisés en deux étapes, à partir de la 2-cyanopyridine avec de bons rendements (Schéma 62).⁸⁷

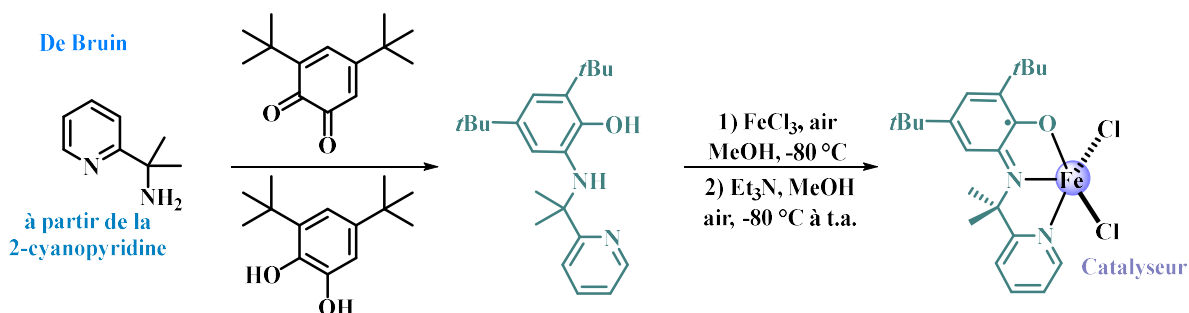


Schéma 62 – Synthèse du catalyseur de De Bruin.

Ces derniers, une fois couplés à un atome de fer, s'avèrent être très efficaces pour effectuer des réactions avec de faibles charges catalytiques. Leur utilisation a permis la synthèse de diverses pyrrolidines avec de très bons rendements.

Néanmoins, cette méthode présente certaines limitations. D'une part, un mélange de pyrrolidine et de pipéridine a été obtenu dans le cas du 1-azido-heptène. D'autre part, une réaction secondaire de réduction de l'azoture en amine se produit durant la catalyse, se traduisant par une baisse de la conversion en produit désiré (Schéma 63).⁸⁸

⁸⁷ D. L. J. Broere, B. de Bruin, J. N. H. Reek, M. Lutz, S. Dechert, J. I. van der Vlugt, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11574–11577.

⁸⁸ B. Bagh, D. L. J. Broere, V. Sinha, P. F. Kuijpers, N. P. van Leest, B. de Bruin, S. Demeshko, M. A. Siegler, J. I. van der Vlugt, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5117–5124.

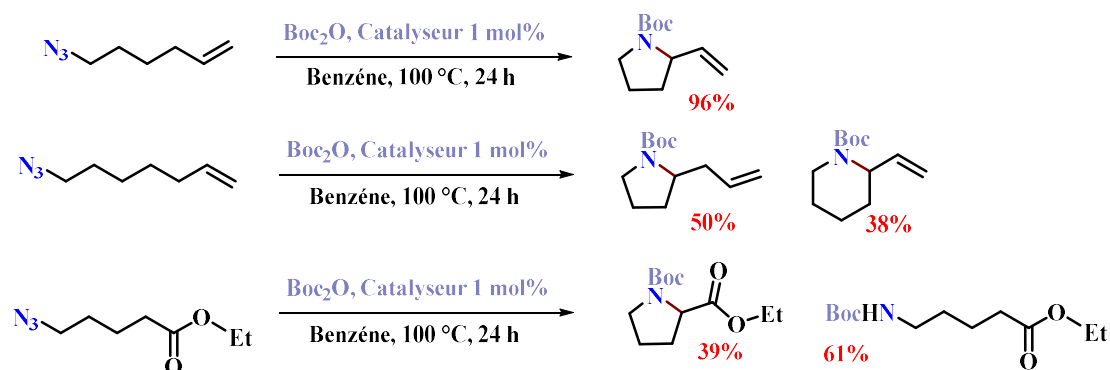


Schéma 63 – Méthode de De Bruin.

D'autres complexes de fer basés sur la chimie des porphyrines ont été développés pour la conversion d'azotures en pyrrolidines. Ainsi en 2018, Che et son équipe ont décrit l'utilisation combinée d'une porphyrine et de carbènes *N*-hétérocycliques comme ligands du fer pour la décomposition d'azotures. Ce système catalytique a été appliqué à la synthèse de motifs importants comme le tropane ou de produits naturels comme la nornicotine et un dérivé de la leelamine, tous obtenus avec des bons rendements en peu d'étapes (Schéma 64).⁸⁹

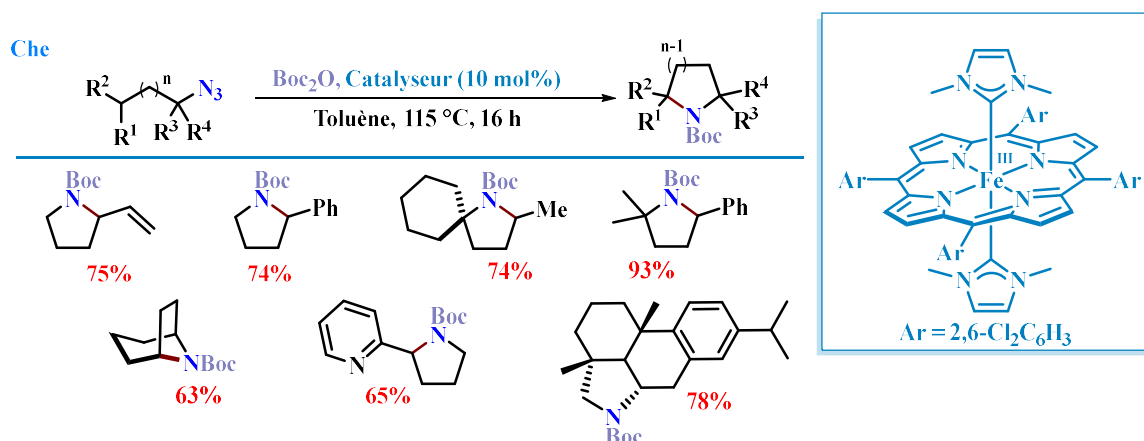


Schéma 64 – Amination intramoléculaire développée par Che.

Plus récemment, Che *et al* ont décrit un catalyseur de seconde génération, employé avec une charge catalytique plus faible. Le précédent, bien que très réactif, ne permettait qu'un contrôle moyen de la sélectivité. Ce nouveau complexe permet donc une nette amélioration à ce niveau, comme l'atteste l'exemple sélectionné ci-dessous où le 1-azido-5-méthylhexane mène exclusivement au produit de type pipéridine (Schéma 65).⁹⁰

⁸⁹ K.-P. Shing, Y. Liu, B. Cao, X.-Y. Chang, T. You, C.-M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 11947–11951.

⁹⁰ Y.-D. Du, Z.-J. Xu, C.-Y. Zhou, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2019**, 21, 895–899.

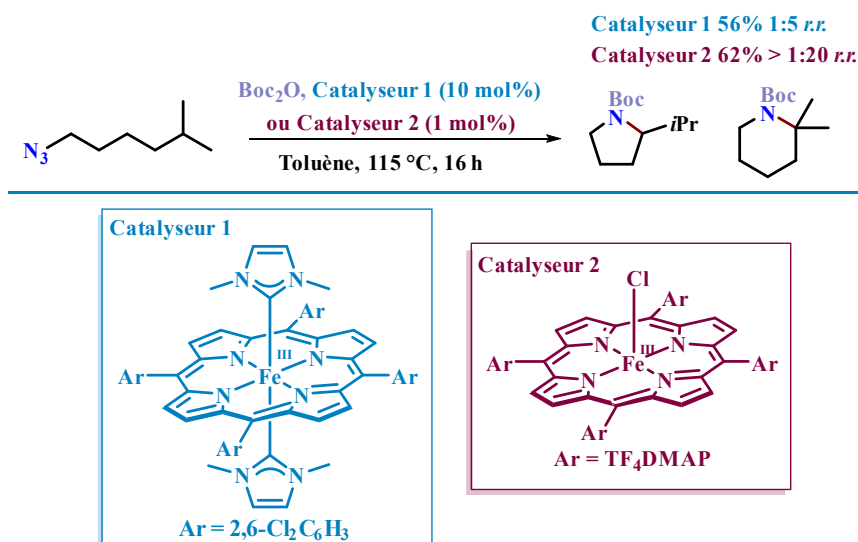


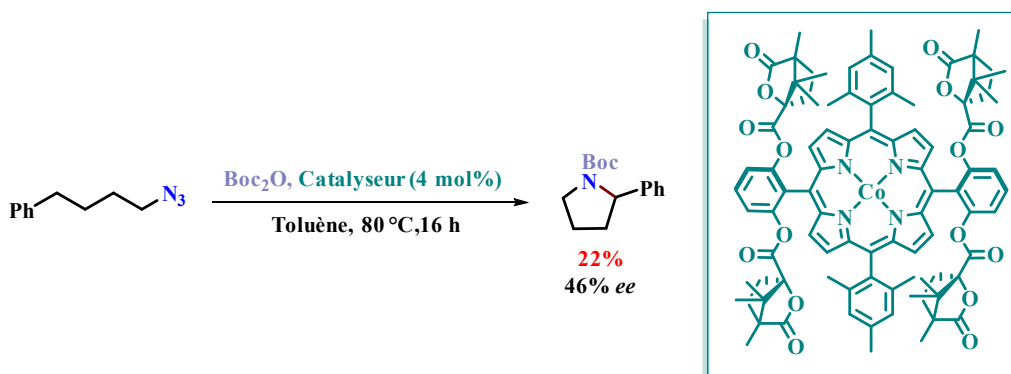
Schéma 65 – Catalyseurs synthétisés par Che.

3. Méthodes de fonctionnalisation C-H énantiosélectives pour la formation de pyrrolidines

3.1. À partir des azotures

Les méthodes discutées précédemment, bien que très efficaces, ne permettent pas l'obtention de pyrrolidines énantipures. Néanmoins, il existe dans la littérature de rares exemples d'amination C-H intramoléculaire énantiosélective à partir d'azotures qui repose sur l'utilisation de la catalyse organométallique asymétrique.

Les premiers résultats ont été publiés par le groupe de De Bruin. L'utilisation d'une porphyrine de cobalt chirale permet la construction d'amines cycliques substituées en position 2 avec des résultats toutefois moyens puisque les excès énantiomériques n'excèdent pas 46% (Schéma 66).⁹¹



⁹¹ P. F. Kuijpers, M. J. Tiekink, W. B. Breukelaar, D. L. J. Broere, N. P. van Leest, J. I. van der Vlugt, J. N. H. Reek, B. de Bruin, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 7945–7952.

Schéma 66 – Synthèse énantiosélective développée par de De Bruin.

Plus récemment, le groupe de Meggers a décrit des conditions d'amination C(sp³)-H intramoléculaire énantiosélective en présence d'un système catalytique combinant un complexe de ruthénium chiral et une phosphine. Utilisé avec une charge catalytique de 1 mol%, il permet de convertir azotures en pyrrolidines avec de bons rendement et d'excellents excès énantiomériques (Schéma 67).⁹²

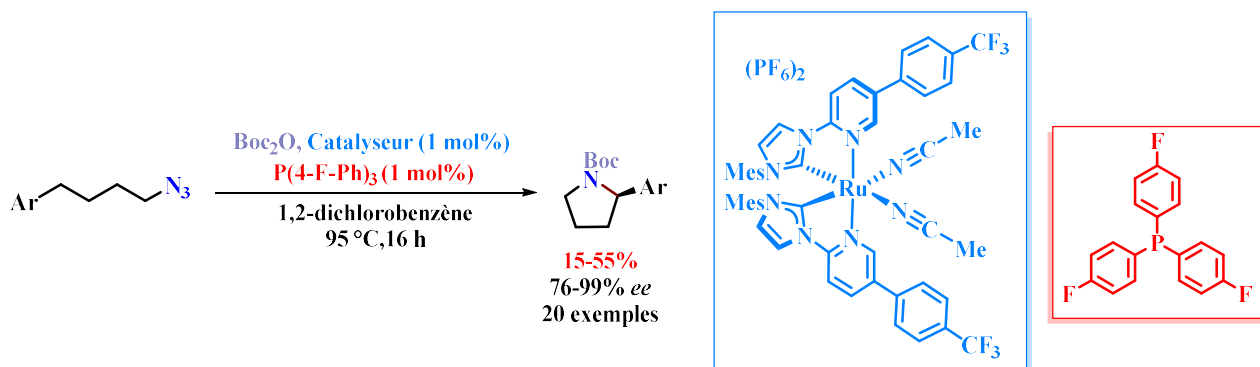


Schéma 67 – Synthèse énantiosélective de Meggers.

Enfin, le groupe de Betley a mis au point une méthodologie utilisant un complexe de nickel chiral. Dans ce cas, l'amination C-H permet de convertir, dans des conditions thermiques avec une faible charge catalytique, des azotures en pyrrolidines avec de bons rendements et des sélectivités modérées (jusqu'à 73 % ee). Cette méthode est substrat dépendante, dans le sens où une substitution 3,5-dialkyle maximise l'induction asymétrique comme le montre le schéma ci-dessous (Schéma 68).⁹³

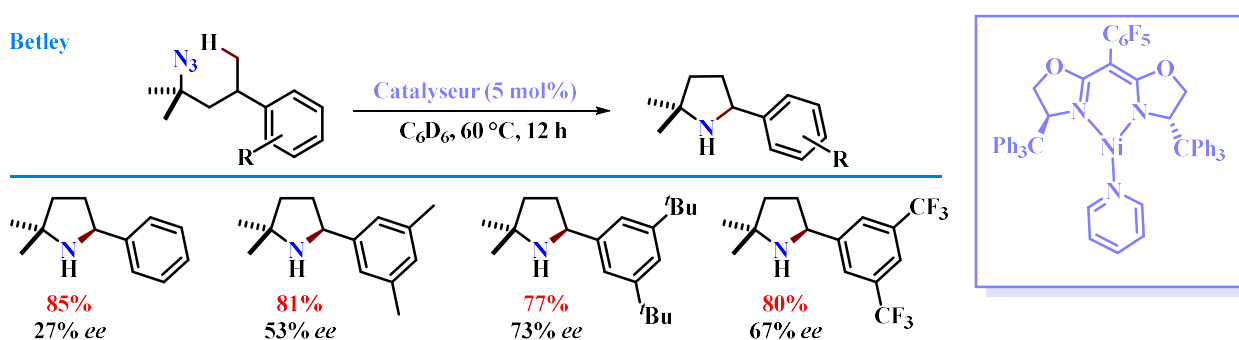


Schéma 68 – Synthèse énantiosélective de Betley.

3.2. À partir des N-oxycarbamates

Bien que les azotures offrent une réactivité intéressante, d'autres substrats oxydés ont été utilisés dans le but d'aboutir à des pyrrolidines.

⁹² J. Qin, Z. Zhou, T. Cui, M. Hemming, E. Meggers, *Chem. Sci.* **2019**, 10, 3202–3207.

⁹³ Y. Dong, C. J. Lund, G. J. Porter, R. M. Clarke, S.-L. Zheng, T. R. Cundari, T. A. Betley, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 817–829.

Falck a démontré l'utilité synthétique des *N*-tosyloxycarbamates en décrivant en 2017 un système catalytique impliquant des complexes de rhodium. Les substrats sont préparés par réaction de Mitsunobu à partir d'alcools aliphatiques racémiques ou énantiopurs. Les produits de cyclisation ont été isolés avec de bons rendements et de très bonnes sélectivités. Une des caractéristiques principales de cette réaction est de pouvoir contrôler la diastéréosélectivité par une simple modulation du catalyseur métallique et des solvants. En effet, à partir d'un substrat chiral, les complexes de rhodium associés à des ligands volumineux dérivé de la *tert*-leucine vont donner préférentiellement l'isomère *cis*, contrairement aux ligands de type acétate qui permettent l'obtention de l'isomère *trans* (Schéma 69).⁹⁴

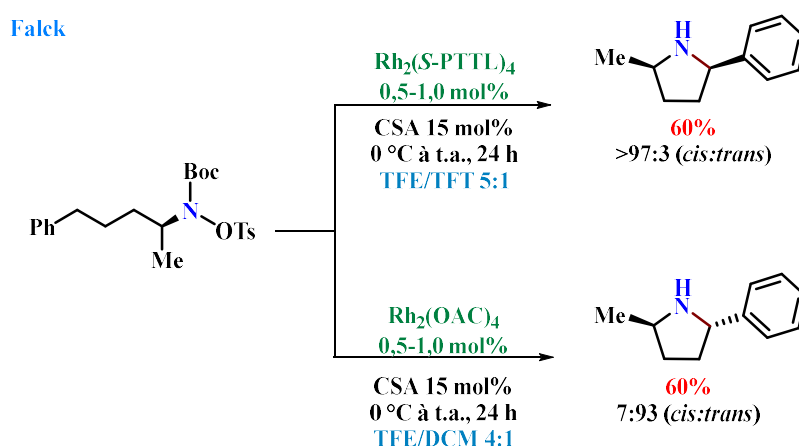


Schéma 69 – Application des *N*-tosyloxycarbamates par Falck.

Enfin, l'équipe Shibasaki et Noda a publié l'utilisation de *O*-benzoylhydroxylamines comme précurseurs de nitrènes. Des amines primaires commercialement disponibles sont transformées en pyrrolidines par catalyse organométallique après une étape d'oxydation par le peroxyde de benzoyle. Cette réaction est très efficace et cette chimie est complémentaire de celle décrite par Falck en matière de préparation des substrats (Schéma 70).⁹⁵

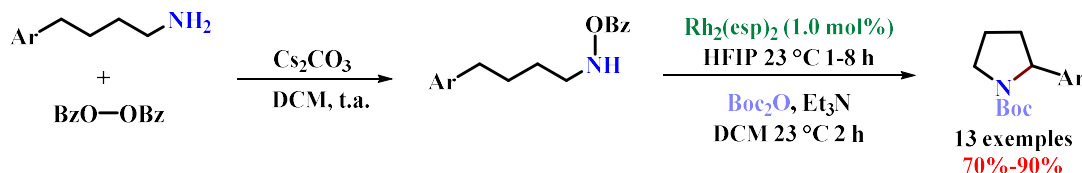


Schéma 70 – Application des *O*-benzoylhydroxylamines par Shibasaki et Noda.

⁹⁴ S. Munnuri, A. M. Adebesein, M. P. Paudyal, M. Yousufuddin, A. Dalipe, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18288–18294.

⁹⁵ H. Noda, Y. Asada, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8769–8773.

4. Radical amidyle et amination C(sp³)-H dirigée par transfert 1,5 HAT

4.1. Réactions photochimiques

Une dernière méthode d'amination C(sp³)-H intramoléculaire repose sur la génération de radicaux centrés sur l'azote qui peuvent ensuite réagir selon un transfert d'atome hydrogène-1,n (1,n-HAT).

Dans la littérature, la voie la plus commune pour générer ce type d'espèces est l'utilisation de la photochimie.⁹⁶ Très à la mode, cette stratégie demande toutefois l'utilisation de substrats préfonctionnalisés de type hydroxylamine.⁹⁷

En effet, la liaison N-O a une énergie de dissociation moins importante qu'une liaison N-H (50 kcal/mol vs 80 kcal/mol). Cette propriété a notamment été utilisée par les groupes de Nevado et de Leonori. Ces derniers, ont implémenté des groupements aromatiques appauvris en électrons (électrophores) sur l'hydroxylamine pour faciliter la réaction de réduction par un photocatalyseur.⁹⁸ Le radical ainsi formé peut ensuite être engagé dans diverses réactions dont les transferts intramoléculaires d'hydrogène (Schéma 71).

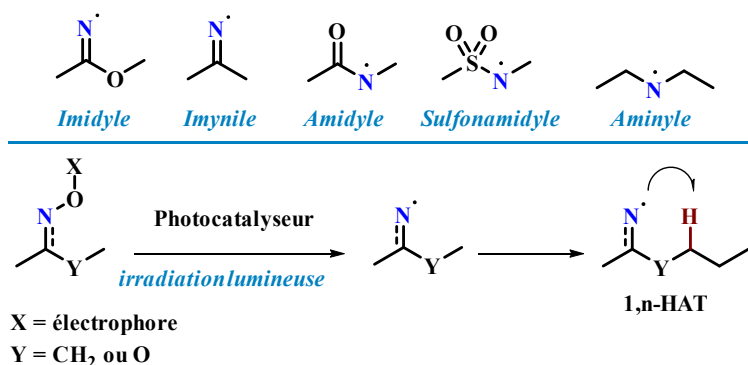


Schéma 71 – Radical azoté et réactivité 1,n-HAT.

4.2. La réaction Hoffmann-Löffler-Freytag

Utiliser une amine libre comme précurseur de radical centré sur l'azote, peut s'avérer parfois être une stratégie plus judicieuse. Une des méthodes les plus connues est le clivage homolytique d'une liaison azote-halogène après conversion de l'amine en haloamine.

⁹⁶ M. D. Kärkäs, *ACS Catal.* **2017**, 7, 4999–5022.

⁹⁷ (a) J. Davies, S. P. Morcillo, J. J. Douglas, D. Leonori, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 12154–12163. K. M. Nakafuku, S. C. Fosu, D. A. Nagib, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 11202–11205. (b) K. M. Nakafuku, Z. Zhang, E. A. Wappes, L. M. Stateman, A. D. Chen, D. A. Nagib, *Nat. Chem.* **2020**, 12, 697–704

⁹⁸ (a) J. Davies, T. D. Svejstrup, D. Fernandez Reina, N. S. Sheikh, D. Leonori, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 8092–8095. (b) W. Shu, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 1881–1884.

Cette réactivité a été découverte en premier par August Wilhelm von Hofmann en 1885. Le chauffage à 140 °C de la *N*-bromoconiine dans des conditions fortement acides induit la formation d'un radical aminyle qui subit un transfert 1,5 d'hydrogène. Un traitement final avec une base permet alors d'isoler la δ -conéceine après cyclisation (Schéma 72).⁹⁹

Découverte d'Hofmann

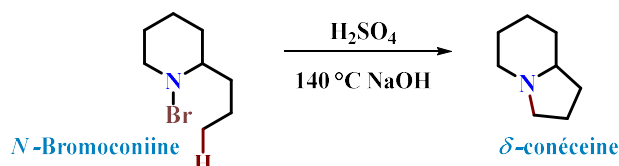


Schéma 72 – Synthèse de la δ -conéceine par Hofmann.

Par la suite, le mécanisme a été étudié par Wawzonek et Corey qui ont suggéré une chaîne d'étapes radicalaires. Tout d'abord, la protonation de l'atome d'azote fragilise la liaison N-X qui va subir une rupture homolytique. Le radical aminyle ainsi formé subit le transfert d'hydrogène sélectivement en 1,5 pour générer un radical centré sur le carbone. Ce dernier réagit avec une source d'halogène dans le milieu réactionnel pour former l'halogénure d'alkyle correspondant et libérer de nouveau un radical aminyle. Pour finir, un traitement basique permet l'obtention du produit cyclisé.

En général, les réactions de type Hofmann-Löffler-Freytag mènent à des produits cycliques à 5 chaînons, tandis que la formation des cycles à 6 chaînons n'est que rarement observée. Cela est dû à un état de transition chaise, largement favorisé dans le premier cas (Schéma 73).¹⁰⁰

Mécanisme par Wawzonek et Corey

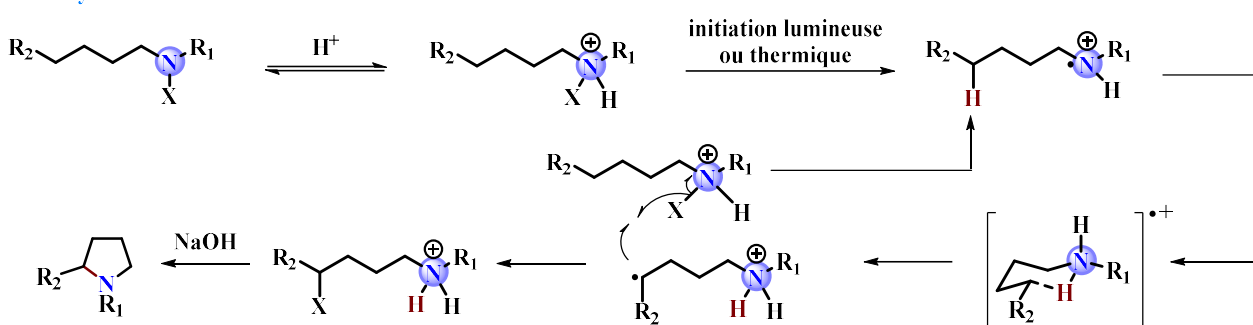


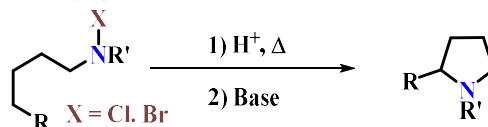
Schéma 73 – Mécanisme décrit par Wawzonek et Corey.

⁹⁹ A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 109–131.

¹⁰⁰ (a) S. Wawzonek, P. J. Thelen, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2118–2120. (b) S. Wawzonek, M. F. Nelson, P. J. Thelen, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2806–2808. (c) E. J. Corey, W. R. Hertler, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1657–1668.

Après la découverte d'Hofmann, cette stratégie a été reprise par Karl Löffler et Curt Freytag qui vont démontrer son utilité et étendre son champ d'application à des amines secondaires et primaires. Ils l'appliqueront notamment à la synthèse de la nicotine en 1910 (Schéma 74).¹⁰¹

Travaux de Löffler et Freytag



Synthèse de la nicotine par Löffler

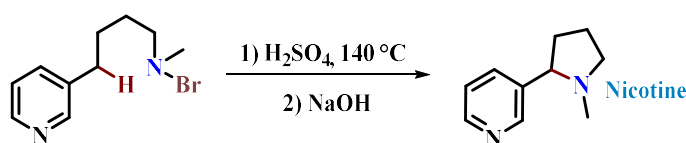


Schéma 74 – Synthèse de la nicotine par Löffler.

4.3. La modification de Suarez

La réaction de Hofmann-Löffler-Freytag implique toutefois des conditions réactionnelles dures, ce qui restreint son champ d'application à des substrats dénués de fonctions chimiques sensibles. La recherche de conditions plus douces pour la formation et le clivage des liaisons N-X a abouti à l'utilisation d'iode moléculaire combiné à un oxydant afin de générer des espèces hypoiodites très réactives dans des conditions thermiques ou photochimiques (Schéma 75).¹⁰²

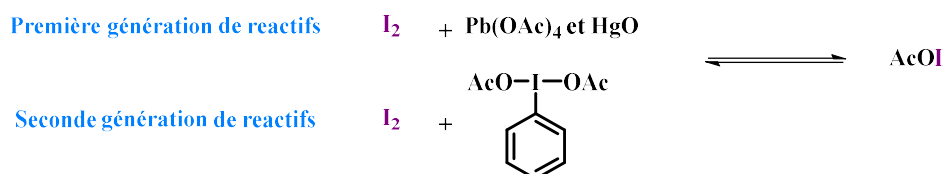


Schéma 75 – Formation des espèces hypoiodites.

Un siècle après les travaux pionniers d'Hofmann, Suarez a ainsi décrit le premier système qui permet de former une liaison N-X *in situ* en ayant recourt aux réactifs de type hypoiodite. Un mélange stœchiométrique d'iode moléculaire, de Pb(OAc)₄ et d'oxyde de mercure est utilisé pour former une iodoamine à partir de fonctions azotées protégées par des groupements nitro ou phosphoramidites.

¹⁰¹ (a) K. Löffler, C. Freytag, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42, 3427–3431. (b) K. Löffler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 2035–2048.

¹⁰² R. Giri, J.-Q. Yu, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, American Cancer Society, **2008**.

Après une activation lumineuse et thermique, les produits de cyclisation sont isolés dans le cas de dérivés stéroïdes avec des rendements entre 63 et 100% (Schéma 76).¹⁰³

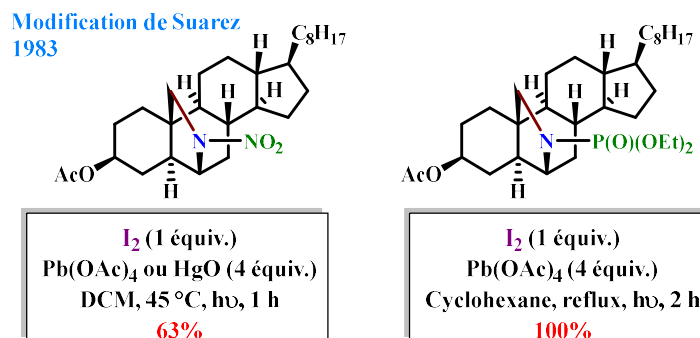


Schéma 76 – Première méthode mise au point par Suarez.

Néanmoins, l'utilisation de réactifs comme le plomb ou le mercure ont conduit l'équipe de Suarez à trouver des conditions alternatives moins toxiques. En 1985, la découverte que les réactifs de l'iode hypervalent constituent des oxydants adaptés à ce type de réactions va aboutir à des contributions majeures dans ce domaine. Une première illustration a été apportée par l'amination intramoléculaire réalisée avec de très bons rendements pour aboutir à des molécules fonctionnelles complexes (Schéma 77).¹⁰⁴

Modification de Suarez
1985-2003

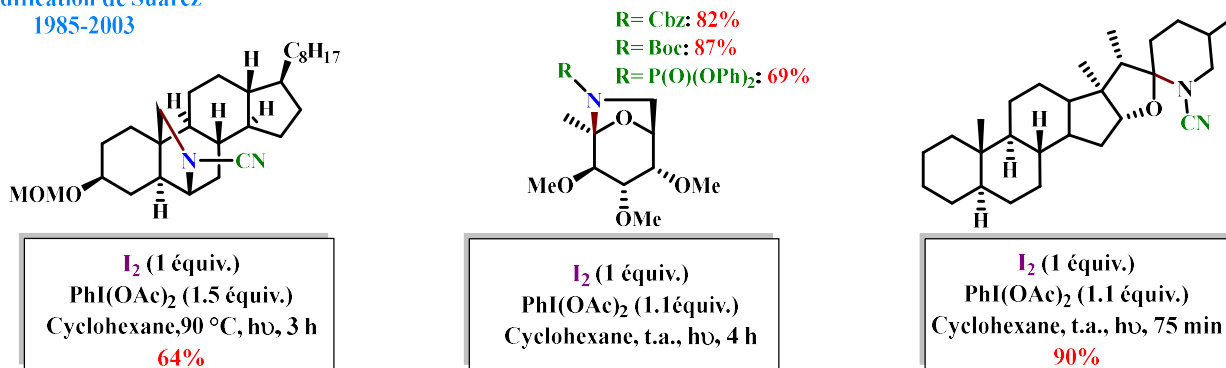


Schéma 77 – Modification de Suarez.

¹⁰³ (a) R. Hernández, A. Rivera, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 958–959. (b) C. Betancor, J. I. Concepción, R. Hernández, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4430–4432

¹⁰⁴ (a) P. de Armas, R. Carrau, J. I. Concepción, C. G. Francisco, R. Hernández, E. Suárez, *Tetrahedron Letters* **1985**, 26, 2493–2496. (b) P. de Armas, C. G. Francisco, R. Hernández, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 3255–3265. (c) R. L. Dorta, C. G. Francisco, E. Suárez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1168–1169. (d) A. Boto, D. Hernández, R. Hernández, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5310–5319.

Dans les années 2000, Fan a repris les conditions décrites par Suarez pour les appliquer à des sulfonamides aliphatiques. Les produits cyclisés sont obtenus avec de bons rendements alors que les carbamates correspondants n'ont montré aucune réactivité (Schéma 78).¹⁰⁵

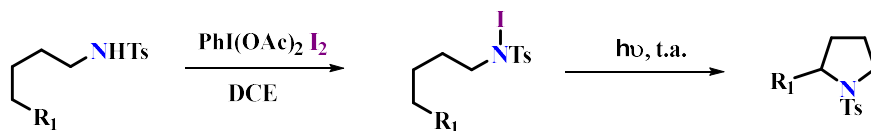


Schéma 78 – Application de Fan.

4.4. Mécanisme induit par les espèces hypoiodites

D'un point de vue mécanistique, une analogie peut être faite avec celui décrit par Wawzonek et Corey. Générée après réaction entre I₂ et PhIX₂, l'espèce hypoiodite **I(X)** permet de générer à partir du sulfonamide l'iodamine **A** *in situ*, laquelle subit une rupture homolytique pour conduire au *N*-radical **B**. Après le transfert 1,5 d'hydrogène, le radical carboné **C** réagit avec une source d'halogénure dans le milieu pour former l'iododoalcane **D**. Ce dernier peut finalement cycliser directement ou être oxydé en intermédiaire **E** avant de mener au produit cyclique (Schéma 79).

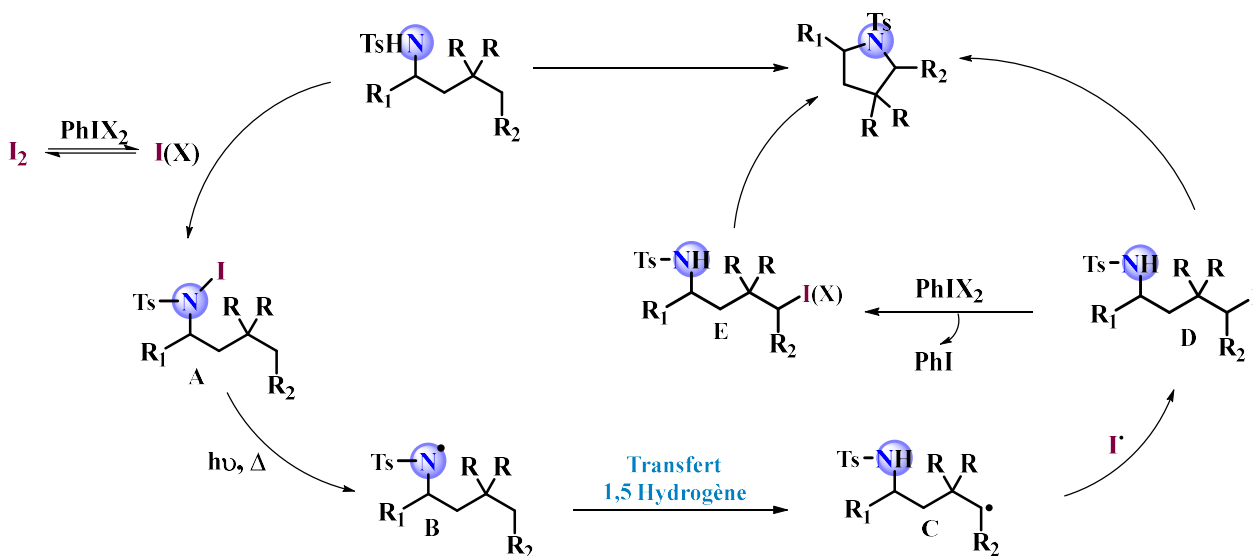


Schéma 79 – Mécanisme avec les réactifs de type hypoiodite.

¹⁰⁵ R. Fan, D. Pu, F. Wen, J. Wu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8994–8997.

4.5. Premiers systèmes catalytiques

Une des limitations de cette chimie est qu'elle implique la combinaison de quantités stœchiométriques d'iode moléculaire et un large excès d'oxydant. Ces deux paramètres sont à l'origine de la formation de sous-produits de suroxydation identifiés par le groupe de Herrera en 2015.¹⁰⁶ D'autres groupes de recherche ont donc proposé des systèmes ingénieux et plus performants pour contourner ces problèmes (Schéma 80).

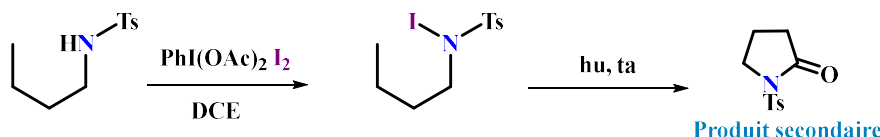


Schéma 80 – Produit secondaire formé lors de la réaction de cyclisation.

Une première solution élégante a été apportée en 2015 par l'équipe de Kilian Muñiz, qui a conçu un protocole impliquant une quantité catalytique d'iode moléculaire et un léger excès d'un réactif de l'iode hypervalent mis au point pour ce type de réaction, le PhI(*m*CBA)₂. Des amines primaires ont ainsi été converties en pyrrolidines avec d'excellents rendements. Ces derniers sont améliorés par la présence d'une *gem*-disubstitution en position bêta de l'azote à l'origine d'un effet Thorpe-Ingold bénéfique (Schéma 81).¹⁰⁷

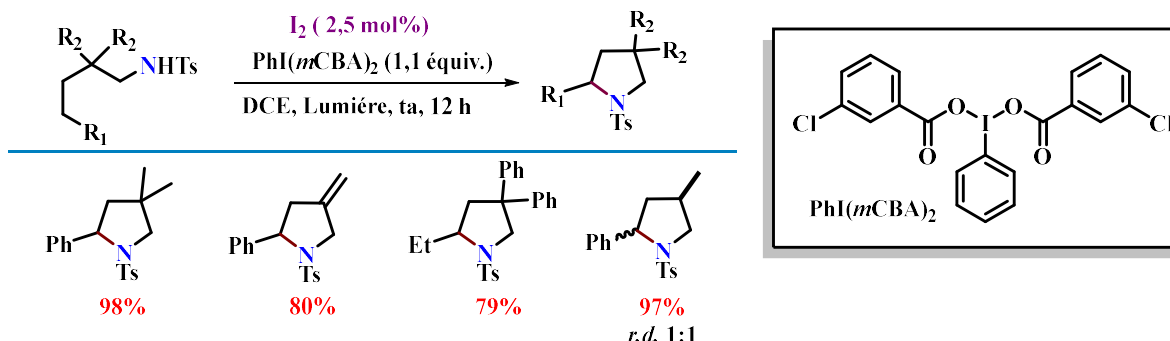


Schéma 81 – Système catalytique décrit par Muñiz.

¹⁰⁶ N. R. Paz, D. Rodríguez-Sosa, H. Valdés, R. Marticorena, D. Melián, M. B. Copano, C. C. González, A. J. Herrera, *Org. Lett.* **2015**, 17, 2370–2373.

¹⁰⁷ C. Martínez, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 8287–8291.

Plus tard, le même groupe décrira deux autres systèmes réactionnels, basés sur l'emploi de *N*-iodosuccinimide ou de bromure de tétrabutylamonium. Il convient toutefois de mentionner que dans ces cas, l'amination fonctionne certes avec de très bons rendements, mais uniquement sur des positions benzyliques activées (Schéma 82).¹⁰⁸

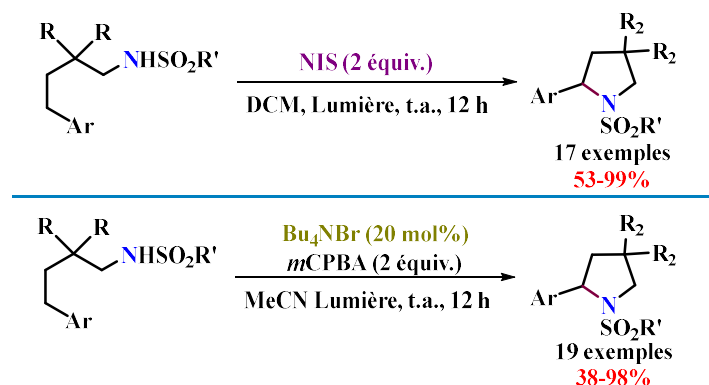


Schéma 82 – Voies alternatives élaborées par Muñiz.

4.6. Autre système catalytique basé sur l'emploi d'iodure

Parallèlement à ces travaux, le groupe de Nagib a développé un autre système catalytique pour contrôler la quantité d'iode moléculaire présent dans le milieu, souvent à l'origine de la formation de sous-produits non désirés. Ainsi, en combinant un iodure avec un oxydant, il est possible de générer l'iode qui est séquestré sous sa forme triiodure. Dans ces conditions, divers hétérocycles issus de l'amination sur des positions activées ou désactivées ont pu être obtenus avec de très bons rendements mais des diastéréosélectivités limitées (Schéma 83).

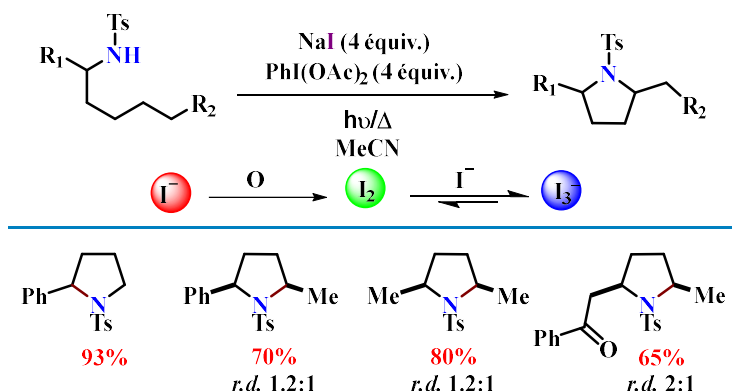


Schéma 83 – Système décrit par Nagib.

¹⁰⁸ (a) C. Q. O'Broin, P. Fernández, C. Martínez, K. Muñiz, *Org. Lett.* **2016**, 18, 436–439. (b) P. Becker, T. Duhamel, C. Martínez, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 5166–5170.

Cette méthode permet d'utiliser les amines secondaires comme nucléophiles et les pyrrolidines correspondantes ont pu être isolées avec de bons rendements (Schéma 84).¹⁰⁹

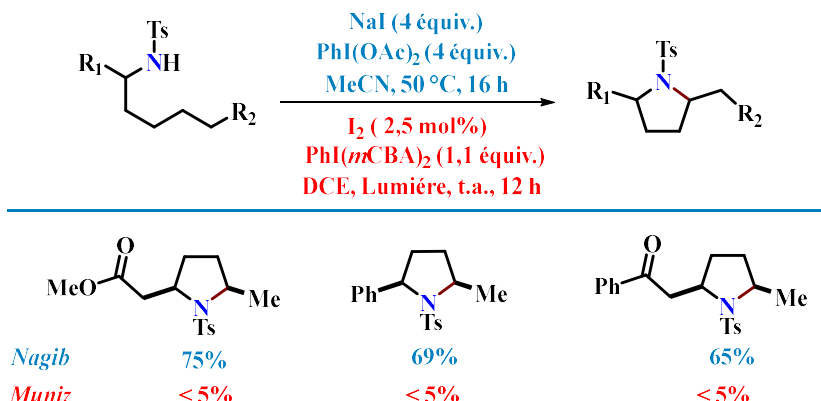


Schéma 84 – Comparaison des systèmes décrit par Nagib et Muñiz sur des amines secondaires.

Plus récemment, l'équipe de Sarpong a utilisé la *N,N*-diiodohydantoïne pour la formation de bicycles azotés pontés. Plusieurs exemples ont été décrits, et cette méthodologie a pu être appliquée à l'échelle du gramme. Néanmoins, sur plus grosse échelle, une légère perte de rendement est observée, un résultat expliqué par le large excès de réactif utilisé (Schéma 85).¹¹⁰

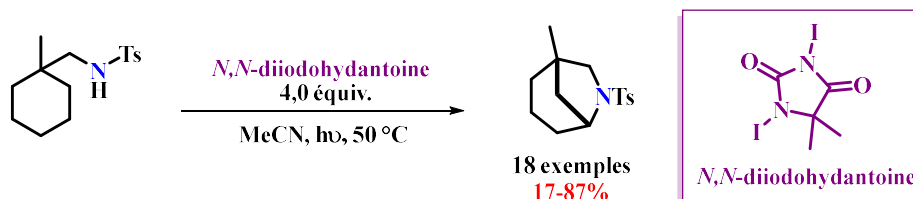


Schéma 85 – Système décrit par Sarpong.

Finalement, lors de cette thèse, des stratégies de synthèse de pyrrolidines 2,5-disubstituées similaires à celles envisagées par le laboratoire d'accueil ont été publiées par les groupes de Muñiz et Li. Elles reposent sur un tandem de réactions d'amination appliqué à des dérivés de 1,4-diphénylbutane en présence d'iode hypervalent ou de NIS en large excès. Les produits de cyclisations correspondants ont pu être isolés avec de bons rendements, mais avec de faibles diastéréosélectivités et de manière racémique (Schéma 86).¹¹¹

¹⁰⁹ E. A. Wappes, S. C. Fosu, T. C. Chopko, D. A. Nagib, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 9974–9978.

¹¹⁰ M. C. Lux, J. Jurczyk, Y. Lam, Z. J. Song, C. Ma, J. B. Roque, J. S. Ham, N. Sciammetta, D. Adpressa, R. Sarpong, C. S. Yeung, *Org. Lett.* **2020**, 22, 6578–6583.

¹¹¹ (a) A. E. Bosnidou, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 7485–7489. (b) F. Wu, J. P. Ariyaratna, N. Kaur, N.-E. Alom, M. L. Kennell, O. H. Bassiouni, W. Li, *Org. Lett.* **2020**, 22, 2135–2140.

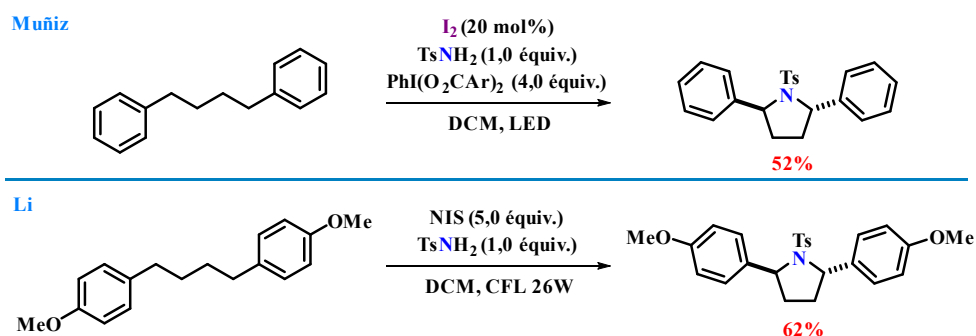


Schéma 86 – Double amination pour l'obtention de pyrrolidines par Li et Muñiz.

5. Travaux préliminaires au laboratoire

Ce bref état de l'art montre que les réactions de fonctionnalisation C-H peuvent être appliquées à la synthèse d'hétérocycles azotés. Néanmoins, les stratégies décrites jusqu'à présent présentent certaines limitations :

- Les excès énantiomériques des hétérocycles obtenus sont perfectibles.
- L'utilisation de complexes métalliques difficiles d'accès.
- La plupart des méthodes produisent des pyrrolidines monosubstituées.

Dans le chapitre précédent, nous avons décrit une première étape d'amination diastéréosélective qui nous a permis d'obtenir des amines protégées optiquement pures. La suite du projet de thèse a ciblé la mise au point de conditions de chimie radicalaire de type Hofmann-Löffler-Freytag, à partir de ces produits pour la formation de pyrrolidines avec de bons rendements et la plus haute diastéréosélectivité possible (Schéma 87).

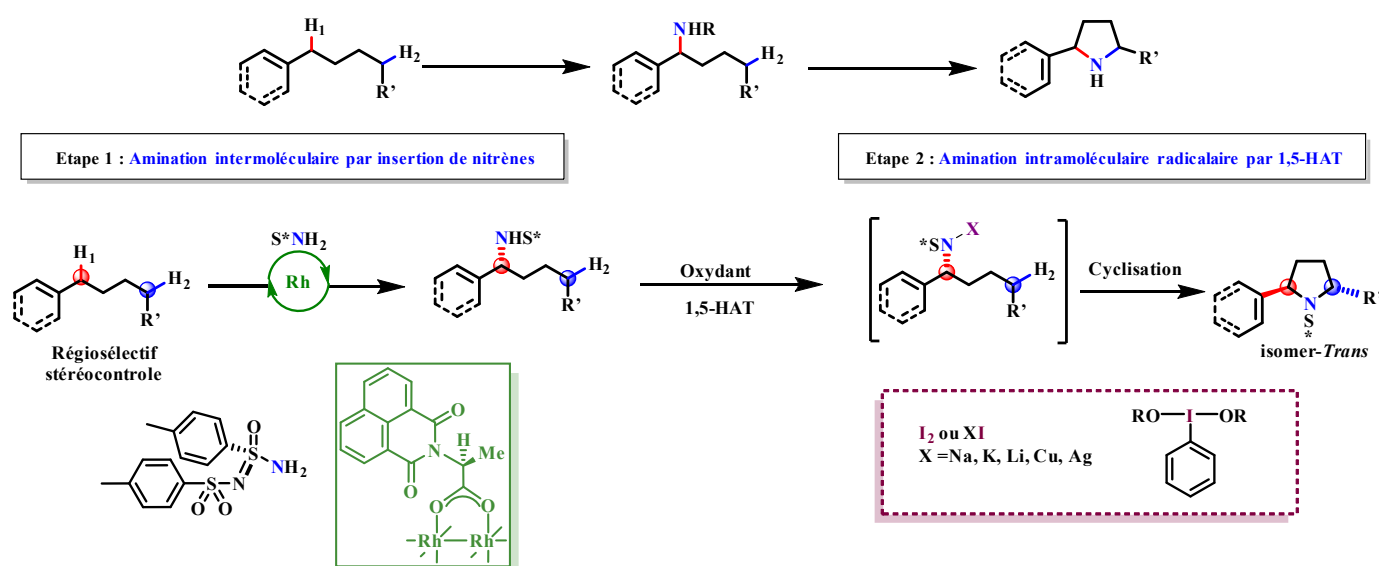


Schéma 87 – Stratégie du laboratoire.

Ne connaissant pas la réactivité des sulfonimidamides vis-à-vis des réactions de type Hofmann-Löffler-Freytag, le travail préliminaire a consisté à tester leur comportement dans les différentes conditions décrites dans la littérature. La voie de synthèse la plus élégante de notre point de vue était d'associer deux étapes catalytiques pour l'obtention des hétérocycles souhaités. Les conditions décrites par Muñiz, très intéressantes en matière d'économie d'atomes et de réactivité, ont donc d'abord retenu notre attention. Le composé de référence dérivé du 1,4-diphénylbutane **84** a été placé sous irradiation lumineuse dans les conditions décrites dans les schémas 81 (I₂ et PhI(*m*CBA)₂) et 82 (*n*Bu₄NBr et *m*CPBA). Cependant, après analyse des bruts de réaction par RMN ¹H, aucune conversion n'a été observée. Le même constat a été fait pour des essais réalisés à 50 °C, ce qui nous a poussés à changer de stratégie (Schéma 88).

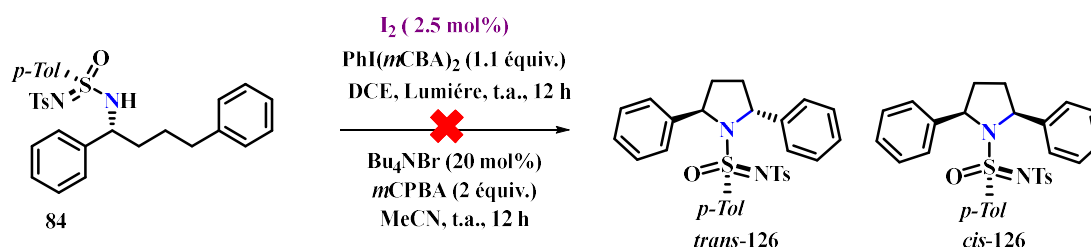


Schéma 88 – Premiers tests de cyclisation du Sulfonimidamide.

Nous avons alors décidé d'évaluer les autres systèmes décrits dans la littérature. Les conditions stœchiométriques élaborées par Nagib, Suarez et Muñiz ont permis d'isoler les deux diastéréoisomères *cis* et *trans* avec un ratio de 1:1, et avec de meilleurs rendements dans le cas d'une activation thermique. Toutefois, l'utilisation d'iode moléculaire ou de NIS comme réactif oxydant offre peu de marge de manœuvre pour optimiser les paramètres de la réaction. Nous avons donc décidé de nous tourner vers la méthode décrite par l'équipe de Nagib, qui combine NaI et PhI(OAc)₂, et de l'adapter au sulfonimidamide (Schéma 89).

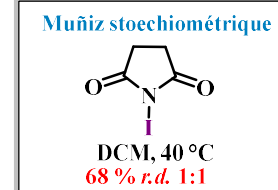
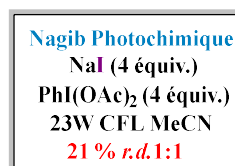
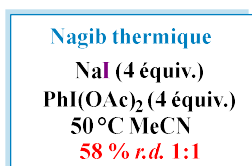
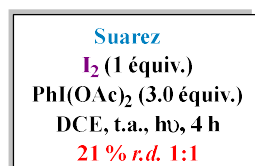
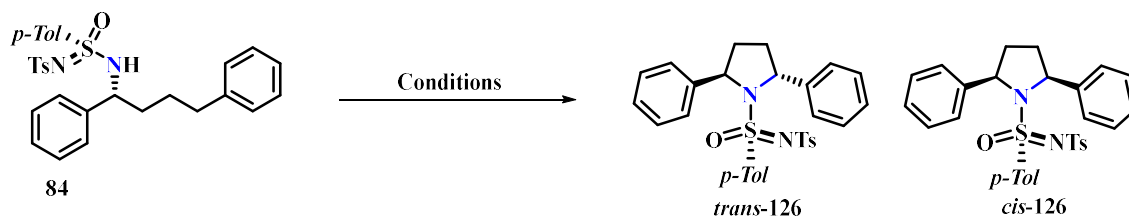
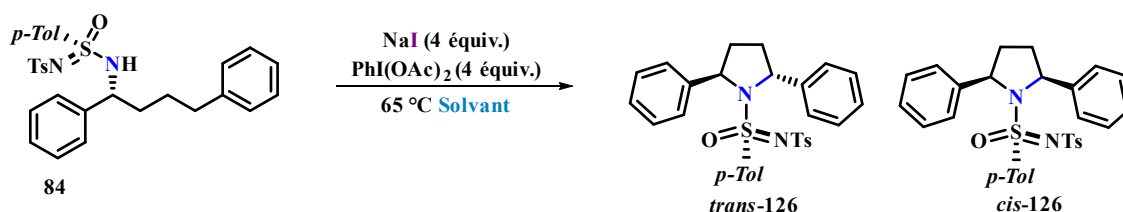


Schéma 89 – Criblage des conditions décrites dans la littérature.

6. Optimisation de la réaction de cyclisation

6.1. Criblage du solvant de la réaction

Le début de l'optimisation a consisté à cribler des solvants de nature différente. Les solvants les moins efficaces sont les solvants polaires protiques qui inhibent toute réaction (entrées 5 et 6, Tableau 6), certainement en raison de leur réaction avec les espèces radicalaires formées. D'autre part, l'utilisation de nitriles autres que l'acétonitrile conduit à une baisse d'efficacité (entrée 2, Tableau 6). A contrario, les solvants apolaires aprotiques se sont avérés être les meilleurs candidats. Les deux isomères de cyclisation de l'amine **84** ont été isolés avec un rendement de 76% dans le cas du toluène et du chlorobenzène (entrées 3 et 4, Tableau 6). Les deux pyrrolidines ont été facilement séparées sur colonne de gel de silice, permettant de confirmer le ratio diastéréoisomérique de 2:1 en faveur du composé *trans*.



Entrée	Solvant	Rendement isolé	r.d.
1	MeCN	58%	1:1
2	^t BuCN	10%	1:1
3	PhCl	76%	2:1
4	PhMe	76%	2:1
5	MeOH	Pas de réaction	Pas de réaction
6	HFIP	< 10%	1:1
7	DCE	52%	1:1
8	TCE	56%	1:1

Tableau 6 – Optimisation du solvant pour la réaction de cyclisation.

6.2. Criblage de l'oxydant de la réaction

Dans ses travaux, Kilian Muñiz a démontré que la structure des réactifs de l'iode hypervalent ont une influence significative sur le rendement de la réaction de cyclisation de type Hofmann-Löffler-Freytag. Nous avons donc commencé à tester les réactifs commercialement disponibles.

Ces oxydants ont permis de mettre en évidence leur effet sur la conversion. Le mélange d'isomères a été obtenu avec un moins bon rendement dans le cas de l'utilisation du $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$, tandis qu'aucune réaction n'a été observée lorsque l'amine **84** a été mise en présence de $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ ou d'iodosylbenzène (Schéma 90).

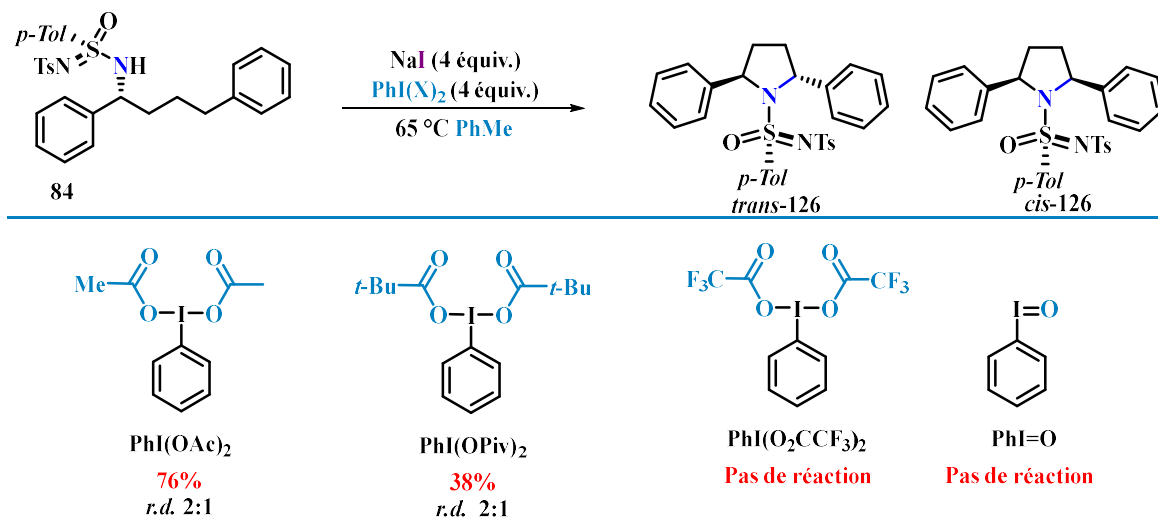


Schéma 90 – Criblage des iodes hypervalents commerciaux.

Ces résultats nous ont amenés à tester d'autres réactifs de l'iode hypervalent synthétiques possédant des ligands benzoates ou un motif iodoarène substitué. Ces oxydants sont préparés en une étape à partir du $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ par une réaction d'échange de ligands dans le chlorobenzène pour l'introduction des ligands carboxylates, ou par oxydation d'iodoarènes dans l'acide acétique à reflux pour la synthèse des dérivés substitués sur la partie aromatique (Schéma 91).

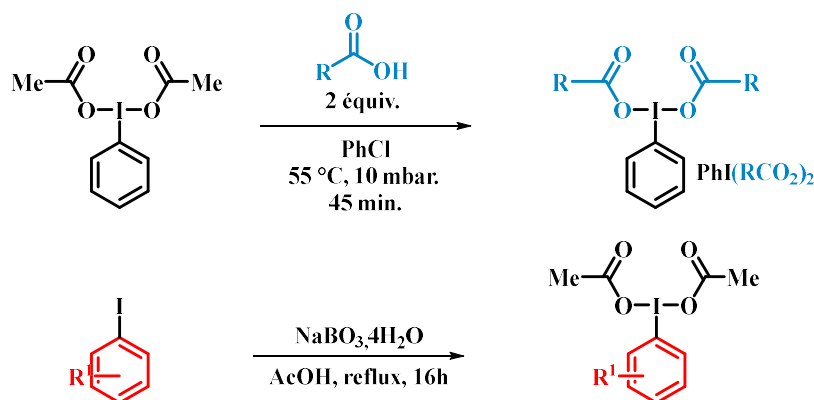


Schéma 91 – Voie de synthèse mise au point pour obtenir des nouveaux réactifs de l'iode hypervalent.

Une librairie d'oxydants a pu être constituée avec de très bons rendements après recristallisation dans un mélange équimolaire de chloroforme/cyclohexane. Celle-ci a été testée sur la réaction de cyclisation

et a permis d'isoler les pyrrolidines avec des résultats très intéressants, confirmant l'influence des réactifs de l'iode hypervalent sur la réaction (Schéma 92).

La substitution de la position 3 de la partie iodoarène par un groupement électroattracteur (**113**) ou un chlore (**115**) a permis d'isoler les produits cyclisés avec un rendement supérieur à 70% et une diastéréosélectivité de 3:1 en faveur du composé *trans*.

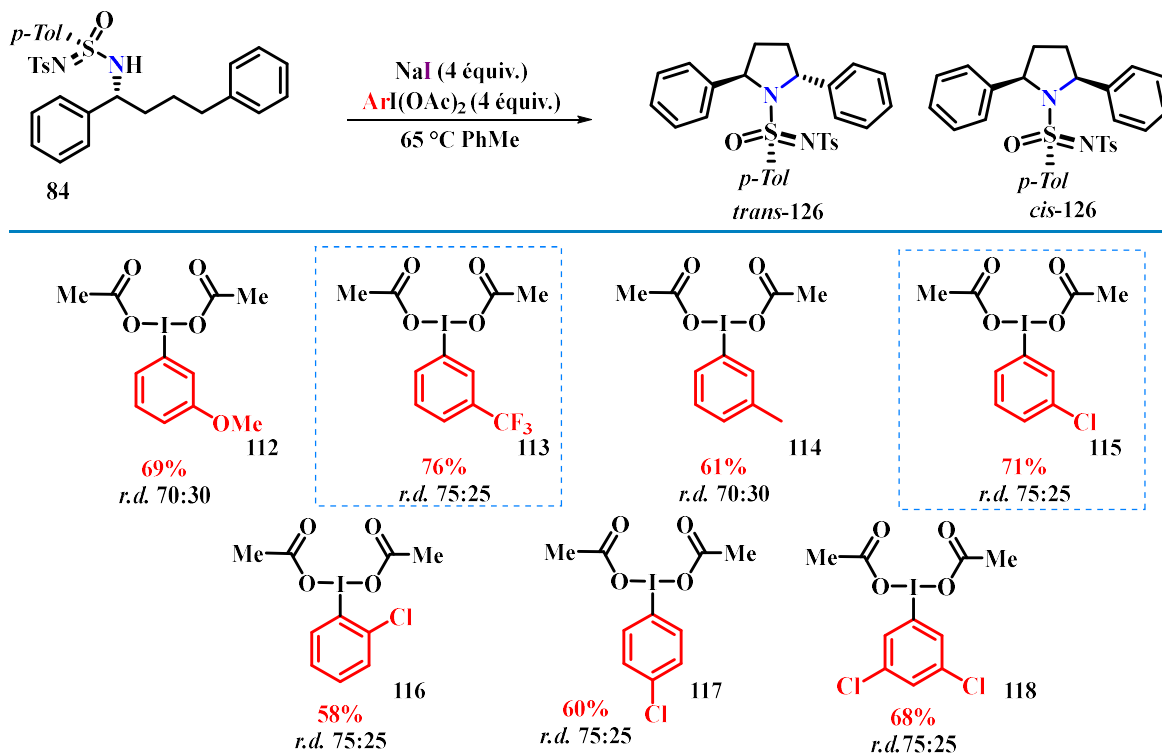


Schéma 92 – Influence de la substitution du noyau aromatique sur la réaction de cyclisation.

Néanmoins, la préparation du composé **113** étant moins efficace que celle du composé **115**, ce dernier a été choisi pour la suite de l'optimisation (Schéma 93).

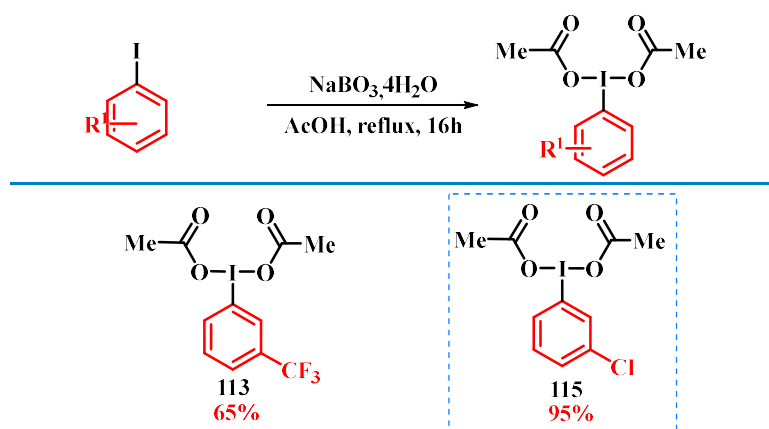


Schéma 93 – Influence de la substitution du noyau aromatique sur la réaction de cyclisation.

La partie carboxylate de l'oxydant a ensuite été modifiée pour apprécier son impact en matière de réactivité et de sélectivité. Nous avons pu remarquer que ces ligands avaient une grande influence sur la réaction. En effet, une meilleure diastéréosélectivité est observée avec la majorité des réactifs substitués par des ligands différents des acétates.

Parmi les réactifs évalués, le $\text{PhI}(\text{mCBA})_2$ décrit par l'équipe de Muñiz s'est révélé donner les meilleurs résultats, la pyrrolidine **126** étant isolée avec un rendement global de 72% et une diastéréosélectivité améliorée de 4:1 en faveur du composé *trans* (Schéma 94).

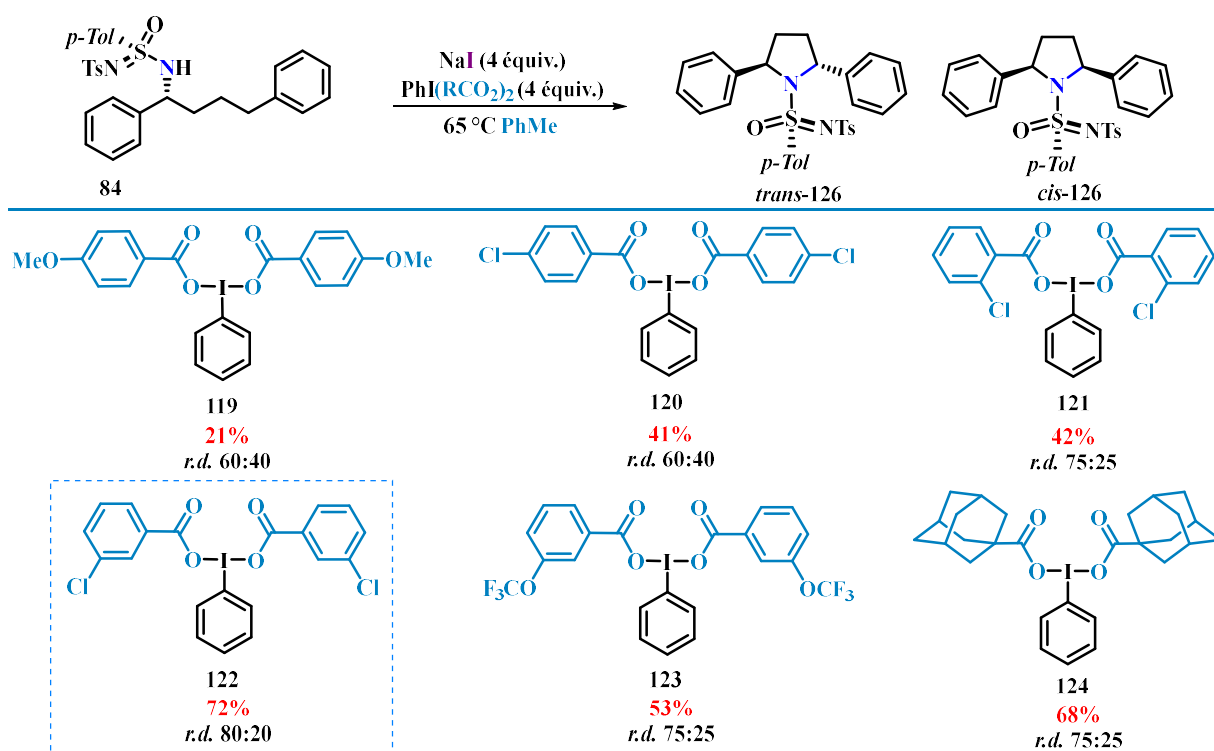


Schéma 94 – Influence des ligands des oxydants synthétiques sur la réaction de cyclisation.

Les résultats obtenus lors des criblages des ligands carboxylates et du motif iodoarène nous ont convaincus de préparer le dérivé 3-Cl- $\text{PhI}(\text{mCBA})_2$ pour combiner les effets positifs induits par chaque substitution. Ce réactif a été préparé en deux étapes d'oxydation puis d'échange de ligands avec un rendement global de 91 % après recristallisation (Schéma 95).

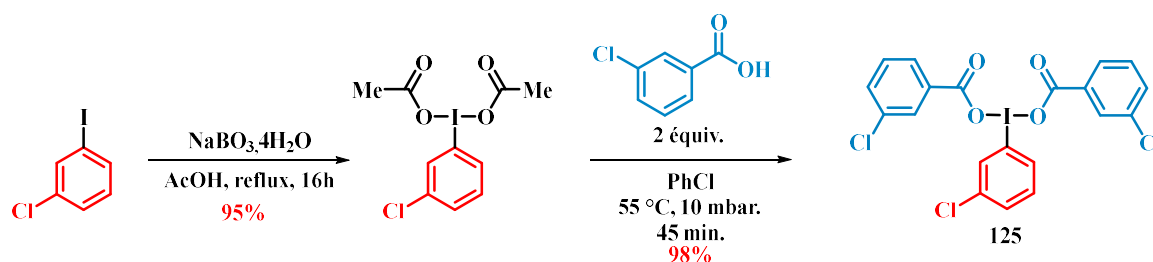
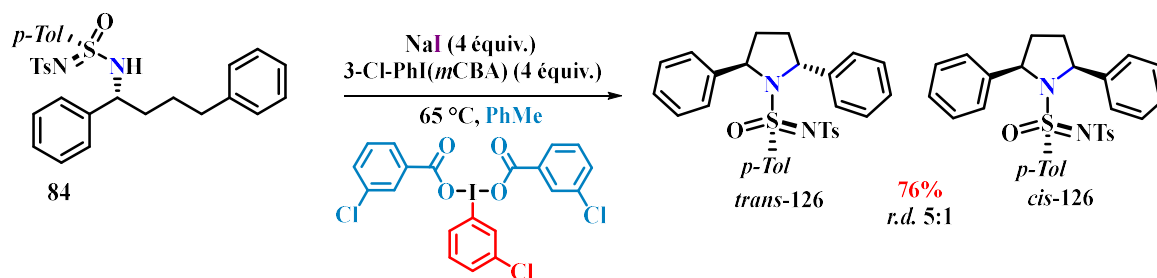


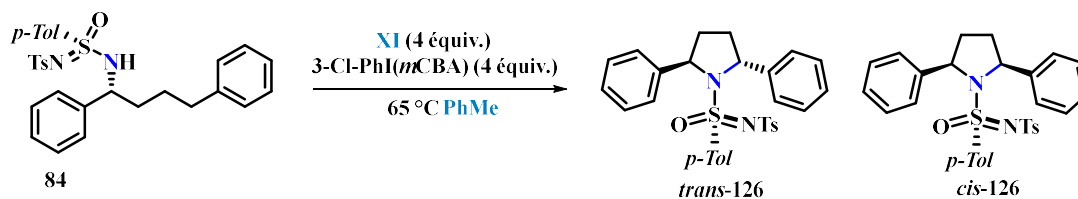
Schéma 95 – Synthèse du réactif 3-Cl- $\text{PhI}(\text{mCBA})_2$ **125**.

Le test de cet oxydant a alors permis d'isoler la pyrrolidine **126** avec un rendement de 76% et une diastéréosélectivité de 5:1 (Schéma 96).



6.3. Criblage des sels d'iodure

La dernière étape de cette optimisation a consisté à cribler différents iodures métalliques commercialement disponibles. Les résultats consignés dans le tableau 7 indiquent que la nature du cation a un effet significatif sur la diastéréosélectivité de la réaction de cyclisation. En effet, la substitution de NaI par CuI ou AgI permet d'obtenir la pyrrolidine **126** avec des ratios respectifs de 6:1 et 8:1 (entrées 5 et 6).



Entrée	iodure	Rendement isolé	r.d.
1	NaI	76%	5:1
2	KI	70%	4:1
3	LiI	50%	4,5:1
4	CsI	75%	4,4:1
5	CuI	65%	6:1
6	AgI	30%	8:1

Tableau 7 – Criblage d'iodures métalliques pour la réaction de cyclisation.

Afin d'améliorer le faible rendement de 30% obtenu avec AgI, nous avons décidé de travailler à plus haute température (90 °C) ce qui nous a permis d'isoler le produit **126** avec un rendement de 61%. Puis pour limiter les produits de dégradation observés à cette température, la concentration du milieu réactionnel a été modifiée. En passant d'une concentration de 0,1 M à 0,05 M, la pyrrolidine a été isolée avec un rendement global de 71% et un *r.d.* de 8:1. Après séparation sur colonne de gel de silice, l'isomère d'intérêt *trans* est obtenu de manière énantiopure. (Schéma 97).

Conditions optimisées

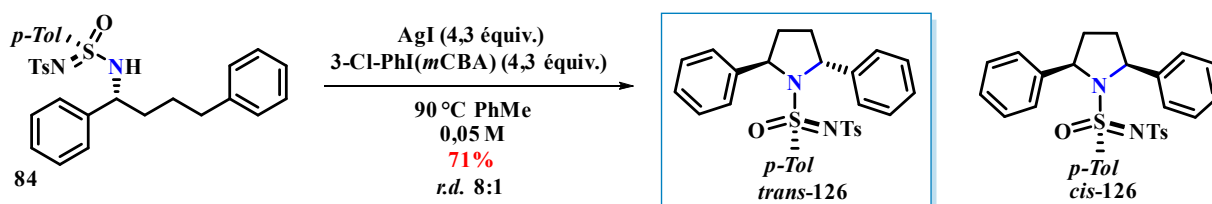


Schéma 97 – Conditions optimisées pour la réaction de cyclisation.

7. Étude du champ d'application

7.1. Accès aux pyrrolidines symétriques

Nous avons débuté l'étude du champ d'application de la réaction de cyclisation par les dérivés aminés possédant des groupements aromatiques identiques. Les pyrrolidines correspondantes ont été isolées avec de bons rendements entre 51 et 63%, et chaque diastéréoisomère a pu être obtenu de manière énantiopure après séparation sur colonne de gel de silice. La réactivité sur ce type de substrats est assez homogène et la présence de groupements électroattracteurs ou électrodonneurs n'influence que légèrement les résultats (Schéma 98).

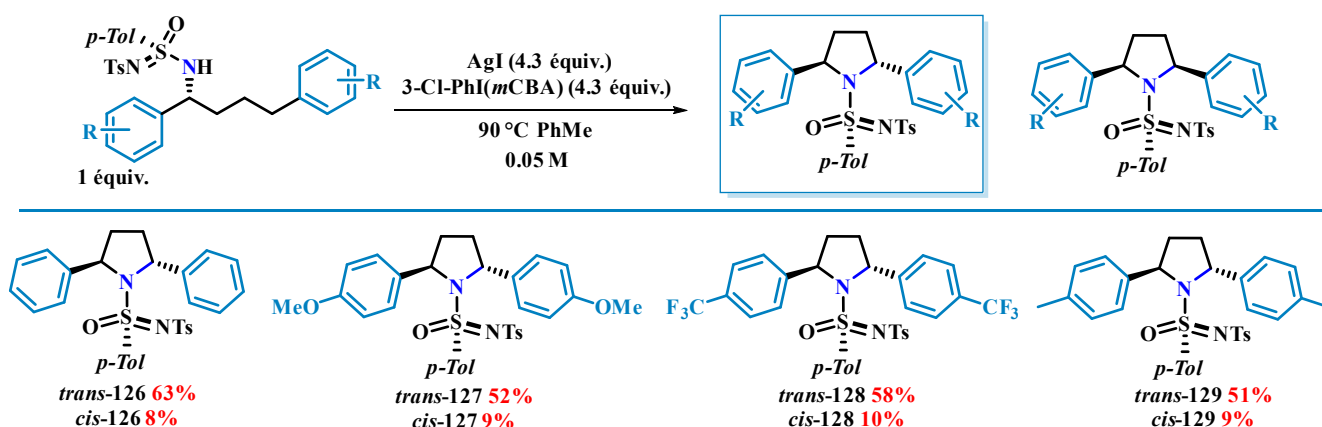
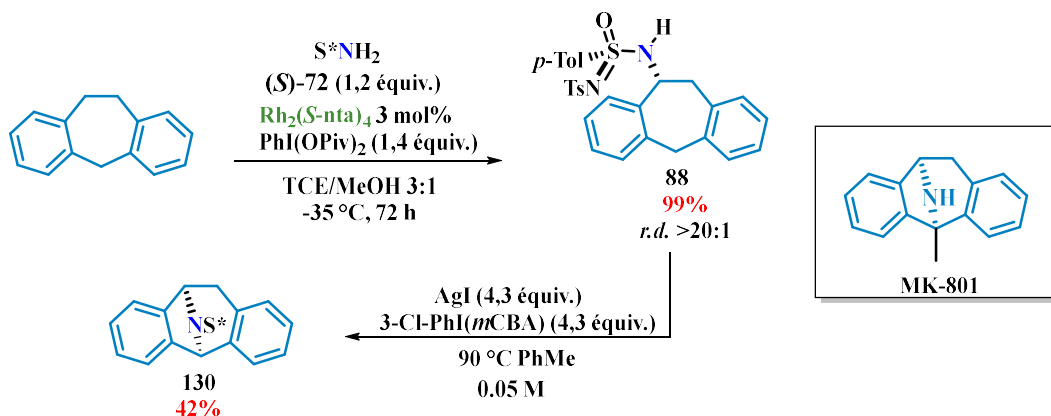


Schéma 98 – Pyrrolidines symétriques.

Les conditions ont ensuite été appliquées à l'obtention du produit cyclisé **130**, dont la structure est proche du MK-801, un antagoniste non compétitif du récepteur du N-méthyl-D-aspartate, un récepteur du glutamate. Pour ce faire, le dibenzosubérane a été engagé dans la séquence réactionnelle pour donner le bicyclic ponté isolé avec un rendement global de 42% sur 2 étapes (Schéma 99).



7.2. Accès aux pyrrolidines dissymétriques

Par la suite, nous avons étudié les dérivés dissymétriques afin d'obtenir des pyrrolidines avec des noyaux aromatiques différents. Ces motifs sont particulièrement difficiles à synthétiser par les méthodes de la littérature qui ont été présentées en introduction. Notre stratégie offre l'avantage de donner accès à ces produits en 2 étapes.

Nous avons constaté que la cyclisation s'opère avec une bonne sélectivité en présence de substituants en *ortho* sur l'un des groupements aromatiques. En revanche, le dérivé *meta*-disubstitué **134** est isolé avec un ratio diastéréoisomérique de 1:1.

Par ailleurs, la présence de substituant électroattracteurs en *para* ne semble pas être délétère pour la réaction d'amination intramoléculaire. Les composés **135** et **136** ont été isolés avec de bons rendements et de bonnes sélectivités (Schéma 100).

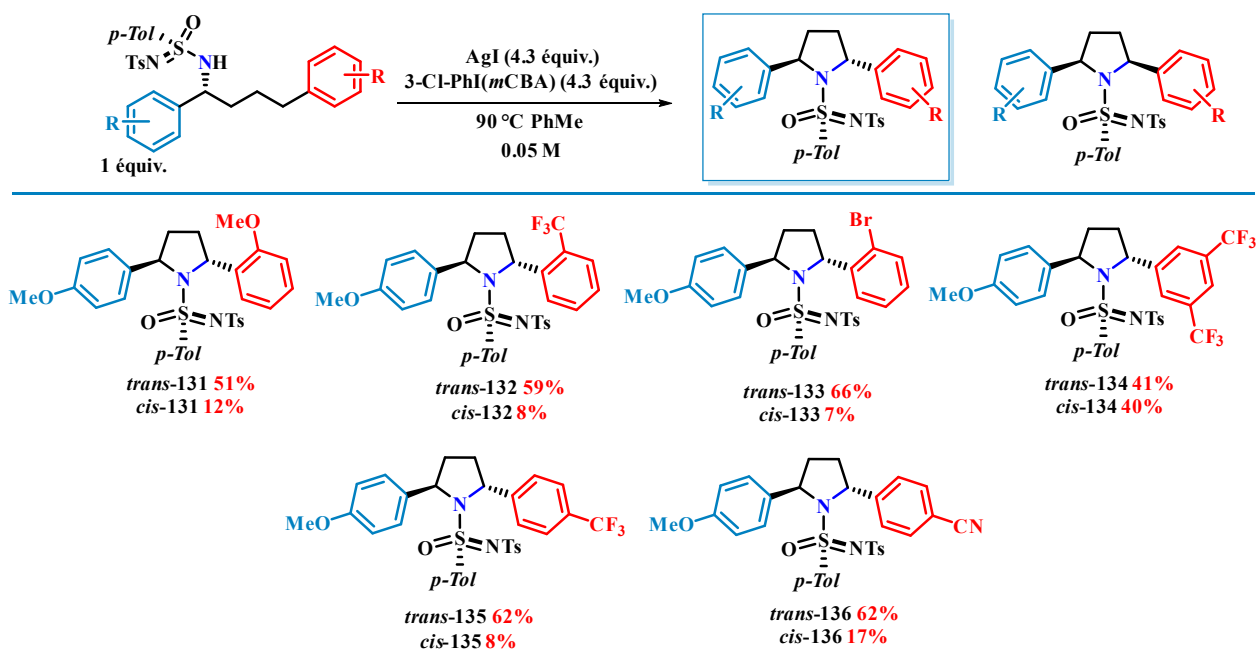
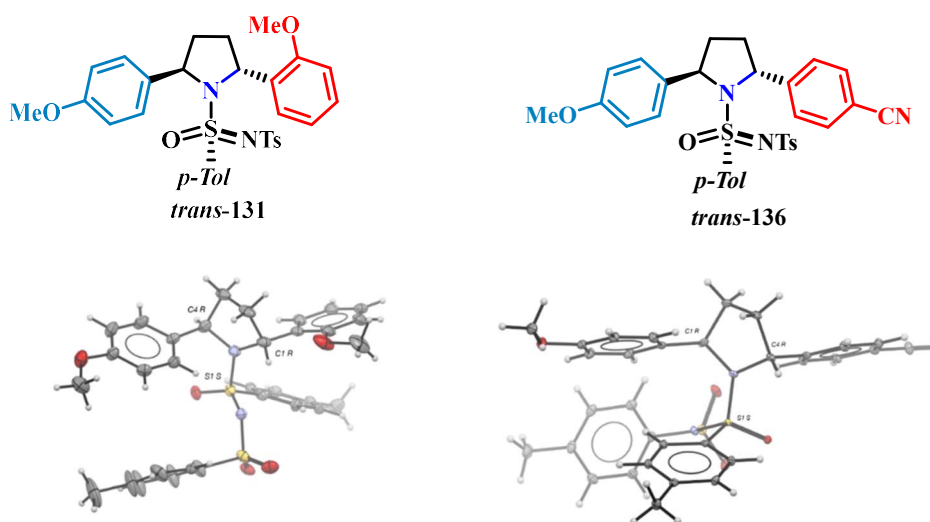


Schéma 100 – Motifs pyrrolidiniques dissymétriques.

Après avoir séparé les deux diastéréoisomères sur colonne de gel de silice, des expériences RMN 2D de type *NOESY* nous ont permis confirmer que l'isomère *trans* est bien majoritaire. En effet, des taches de corrélation des protons en α de l'azote sont observés sur le spectre du composé *cis* et pas du tout dans le cas du composé *trans* (cf. partie expérimentale).

D'autre part, des études de cristallographie par diffraction de rayons X ont pu être réalisées pour les molécules cristallines *trans-131* et *trans-136*. Les vues ortep ci-dessous confirment bien la stéréochimie *trans* des pyrrolidines (Figure 16).

Figure 16 – Clichés RX des composé *trans-131* et *trans-136*.

Nous avons ensuite testé les conditions sur les dérivés alkylarènes pour lesquels la cyclisation doit s'opérer sur une position non benzylique, et donc non activée. Les pyrrolidines **137**, **138** et **139** montrent que les liaisons C-H primaires et secondaires sont aussi réactives, néanmoins, les molécules ont été isolées avec des rendements plus modestes. Par ailleurs, dans le cas du composé **139**, la séparation sur colonne de gel de silice s'est avérée plus compliquée (Schéma 101).

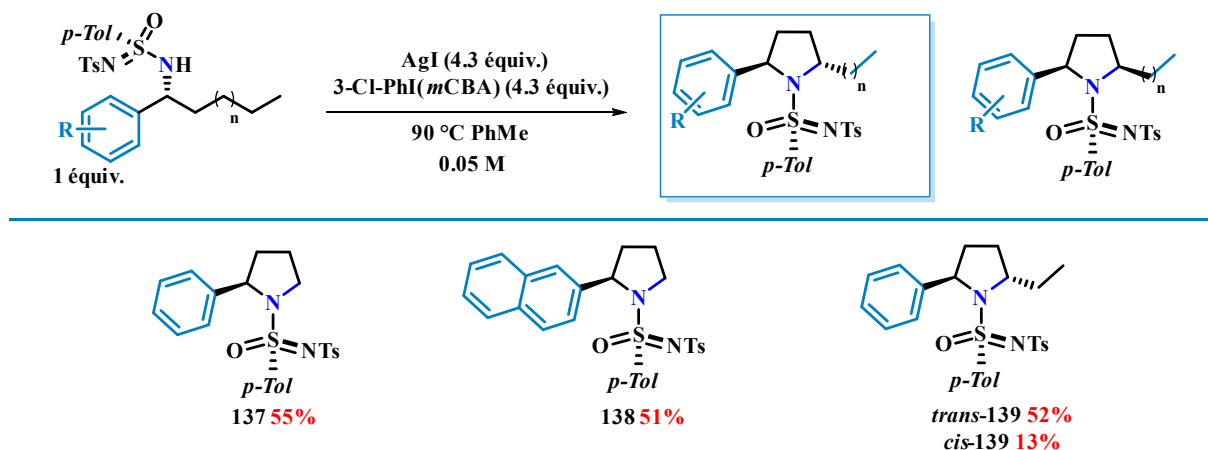


Schéma 101 – Pyrrolidines obtenues par cyclisation des chaînes alkyles.

Enfin, cette méthode a été appliquée à de simples alcanes dans le but de valoriser ces molécules totalement dénuées de fonctions chimiques, principalement utilisées en tant que solvant de réaction. Cette séquence en 2 étapes a permis d'isoler le bicyclic de type tropane **140** avec un rendement de 52% ou encore la 2,2-diméthylpyrrolidine **141** qui est synthétisée à partir du 2-méthylpentane (Schéma 102).

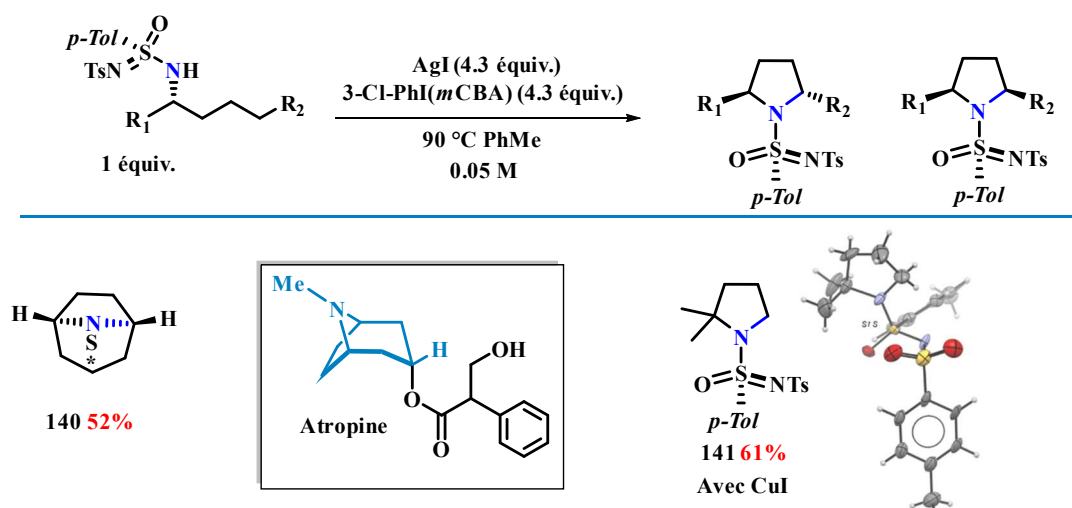
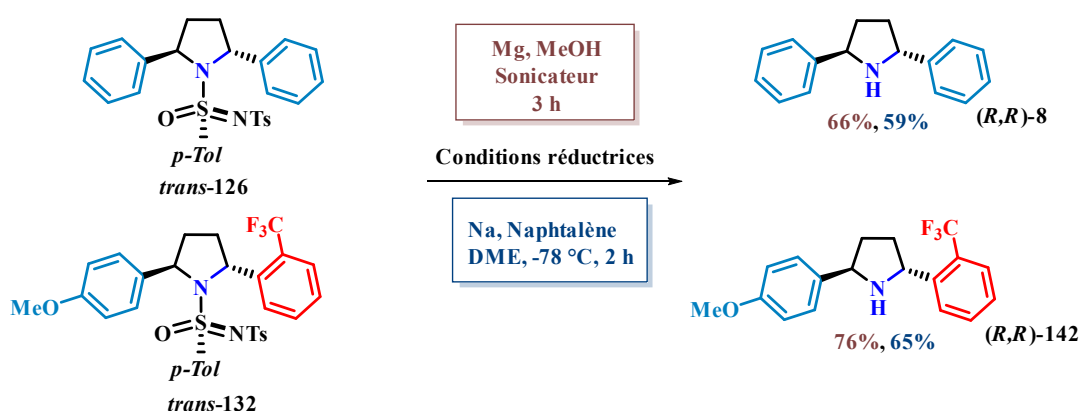


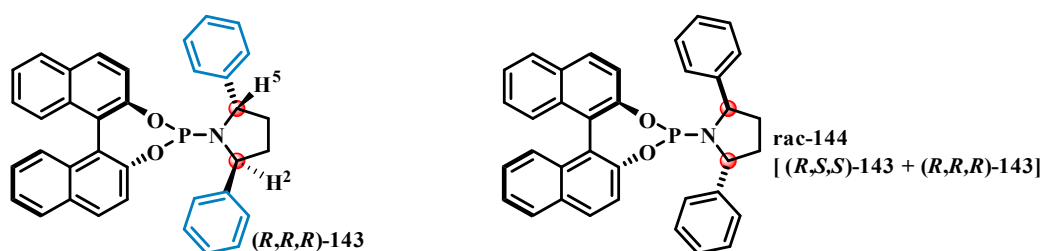
Schéma 102 – Pyrrolidines dérivées d'alcanes.

8. Déprotection du groupement sulfonimidoyl et contrôle de la pureté énantiomérique

Dans le but de pouvoir utiliser les pyrrolidines synthétisées, il était nécessaire de pouvoir couper la copule chirale portée par l'azote. Nous avons donc appliqué différentes conditions réductrices aux *N*-(sulfonimidoyl-pyrrolidines. La déprotection s'est avérée possible en présence de copeaux de magnésium dans le méthanol et sous sonication pendant 3h. Alternativement, la déprotection peut être réalisée à -78°C par traitement avec un mélange sodium/naphtalène préalablement préparé dans le diméthoxyéthane. Les composés (*R,R*)-**8** et (*R,R*)-**142** ont pu être isolés avec de bons rendements et de manière optiquement pure (Schéma 103).

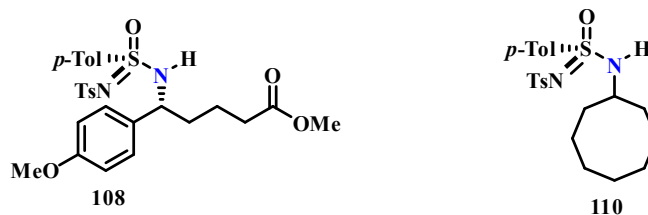


L'absence de racémisation a pu être vérifiée après dérivation du composé (*R,R*)-**8** selon la méthode reposant sur la préparation des phosphoramidites de Binol décrite par Pikho.^{8b} Après avoir préparé le composé *Rac*-**8** par la méthode de Seidel,²⁶ ce dernier et le composé énantio pur ont été mis en réaction avec le dérivé *R*-binol phosphoramidite. Comme les H² et H⁵ des diarylpyrrolidines apparaissent sous la forme d'un multiplet unique avec des déplacements chimiques différents pour chaque diastéréoisomère, leur *r.d.*, qui correspond à l'*e.r.* de la pyrrolidine déprotégée parente, peut être facilement déterminé par RMN ¹H (Figure 18).



Pour finir, il est important de souligner que certaines amines synthétisées par la première étape de notre séquence n'ont pas pu être transformées en pyrrolidines. C'est le cas de l'intermédiaire **108**, qui lorsqu'il est engagé dans les conditions de cyclisation n'est jamais converti en produit désiré. Ce même constat a été fait avec le cyclooctane aminé **110**. Enfin, nous avons constaté que cette méthode n'est pas compatible avec des liaisons C-H tertiaires. En effet, après réaction l'amine **106** a été dégradée ou a abouti à des produits non attendus (Schéma 104).

Peu de réactivité



Dégradation

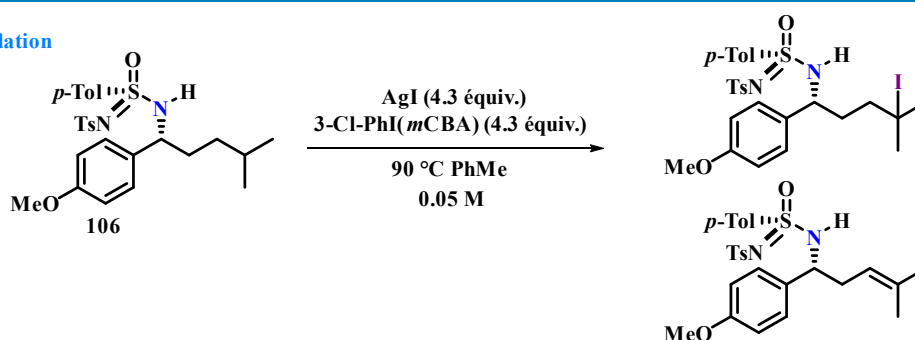


Schéma 104 – Limitations du champ d'application.

9. Étude du mécanisme et expériences contrôle

Dans la dernière partie de ce projet, nous avons initié l'étude du mécanisme de la réaction de cyclisation. La première expérience réalisée en présence d'un inhibiteur de radicaux nous a permis de vérifier l'implication d'un mécanisme de type radicalaire. L'ajout d'un équivalent de BHT a complètement inhibé la réaction de cyclisation et le substrat a pu être récupéré (Schéma 102).

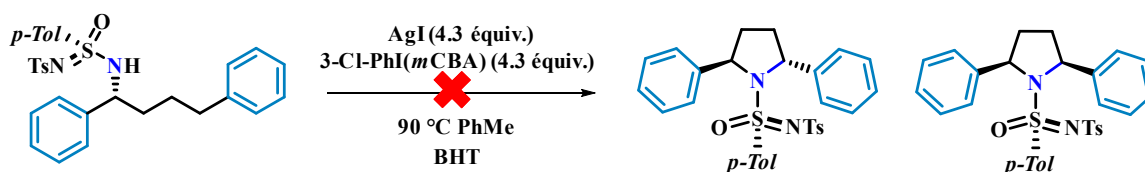


Schéma 104 – Contrôle de la formation de radicaux pendant la réaction.

Nous avons ensuite voulu confirmer la formation d'une haloamine dans la première étape de la réaction. Pour ce faire, nous avons préparé la chloramine dérivée du produit **84**. En effet, il est connu que ces composés peuvent être isolés contrairement à leurs analogues *N*-iodo, qui sont totalement instables.

Afin de synthétiser la molécule **145**, le 1,4-diphénylbutane aminé **84** a été traité par l'acide trichloroisocyanurique dans le DCM, et l'analogue halogéné a pu être isolé avec un rendement de 60% (Schéma 105).

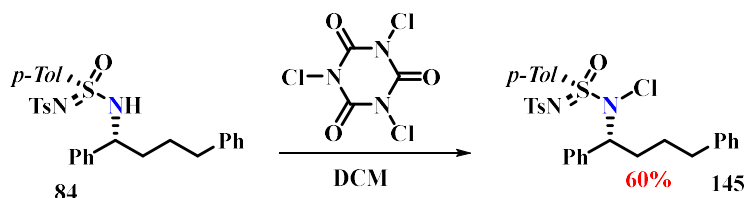


Schéma 105 – Synthèse de la chloramine 126.

Ce composé a été engagé dans diverses expériences pour essayer de comprendre le mécanisme de la réaction. Dans les conditions de la réaction de cyclisation, la chloramine **145** a conduit aux pyrrolidines *cis* et *trans* avec un rendement de 60% et une sélectivité de 5:1. Mais des résultats très différents ont été obtenus en présence de chacun des réactifs séparés.

Ainsi, en présence uniquement d'AgI, les deux pyrrolidines ont été isolées avec un moins bon rendement de 28% et une sélectivité de 3:1. En revanche, lorsque la réaction est effectuée avec le seul réactif de l'iode hypervalent, bien que la conversion soit semblable, la sélectivité est excellente puisque seule la pyrrolidine *trans* est formée.

Une dernière expérience a été effectuée en présence d'AgCl en remplacement d'AgI. Dans ce cas nous avons isolé le seul isomère *trans*-**126** avec un rendement de 45% (Schéma 106).

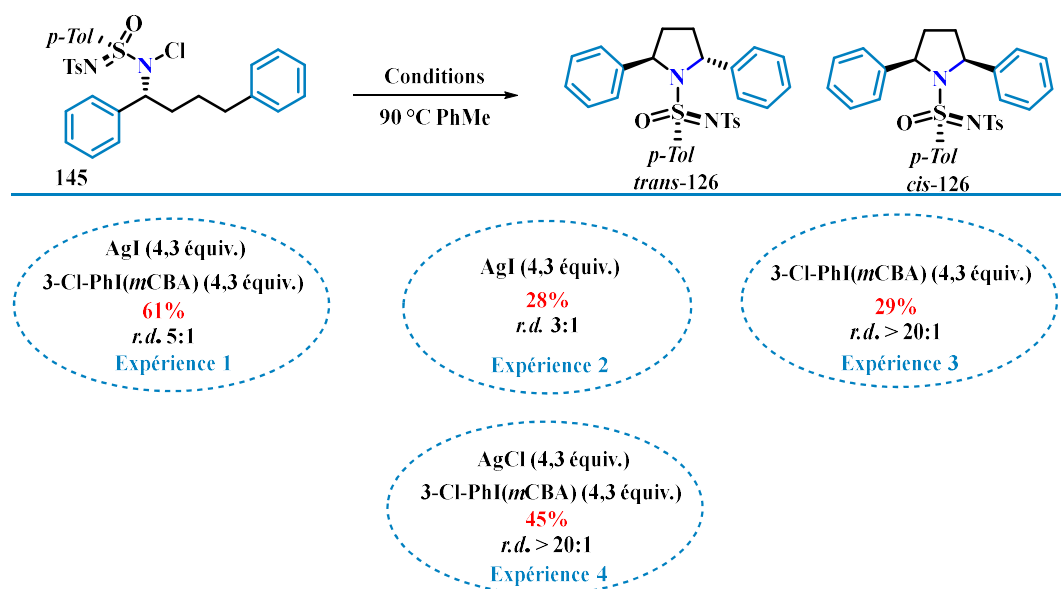


Schéma 106 – Expériences contrôle sur la chloramine 126.

Toutes ces constatations nous ont permis de confirmer la formation de l'intermédiaire haloamine qui subit une rupture homolytique pour générer un radical amydile. Ce dernier induit un transfert 1,5 d'hydrogène. Le radical carboné formé pourrait alors ensuite réagir selon deux voies :

- soit il serait piégé par l'iode présent dans le milieu réactionnel pour conduire à un iodure d'alkyle. Un mécanisme de type S_N2 conduirait à la formation de la pyrrolidine.
- soit il serait oxydé en carbocation par l'iode hypervalent et la cyclisation procéderait par un mécanisme de type S_N1.

Au vu de tous ces résultats, nous avons conclu à une concomitance de ces deux mécanismes pendant la réaction ce qui explique en partie la sélectivité observée entre 3:1 et 20:1 (Schéma 107).

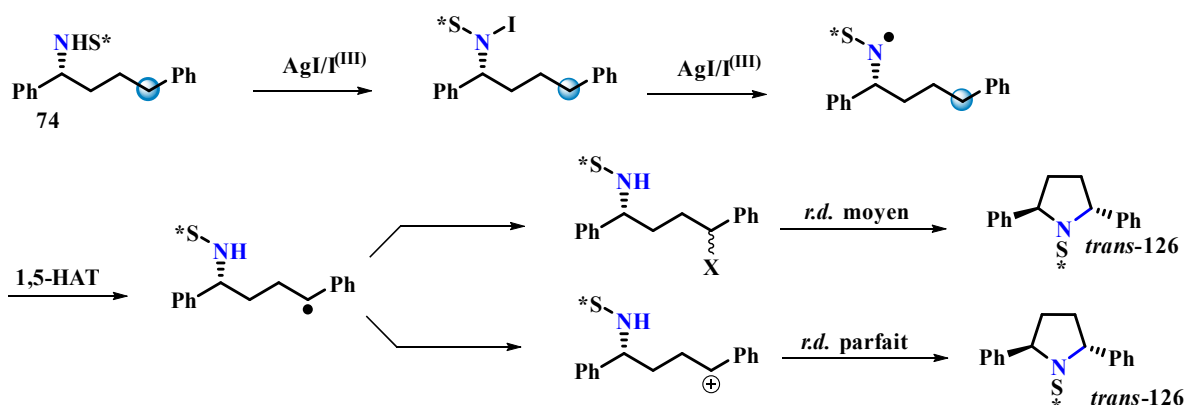


Schéma 107 – Mécanisme hypothétique.

10. Conclusion

Ce chapitre a décrit le développement d'une réaction de cyclisation reposant sur un processus radicalaire. Elle combine l'emploi d'iodure d'argent et d'un nouveau réactif de l'iode hypervalent pour générer des espèces hypoiodite initiant une réaction de type Hofmann-Löffler-Freytag. Ce système a été optimisé et appliqué à l'ensemble des amines synthétisées et présentées au chapitre II de ce manuscrit. Les pyrrolidines ont été obtenues avec de bons rendements et de manière énantio pure après séparation sur colonne de gel de silice des deux diastéréoisomères formés. Cette réaction de cyclisation a permis de synthétiser des hétérocycles symétriques ou dissymétriques en 2 étapes et a été appliquée à de simples alcanes.

Enfin, l'emploi de conditions réductrices a conduit à l'obtention de pyrrolidines déprotégées sans épimérisation. Des expériences contrôles ont permis de proposer un mécanisme de réaction pour rationaliser le contrôle total de la sélectivité lors de l'étape de cyclisation.

CHAPITRE 4 - Amination catalytique de liaison C(sp³)–H : application à la synthèse totale de la Crambescin B 281

1. Introduction et objectifs

La recherche de réactions de fonctionnalisation C-H efficaces et sélectives a récemment abouti à la découverte de nombreuses stratégies.¹¹² Comme nous l'avons démontré précédemment, avec la mise au point d'une voie de synthèse aboutissant à des pyrrolidines à partir de simples alcanes, l'amination directe de liaisons C-H par insertion de nitrènes métallocatalysée est un outil puissant pour la synthèse de composés azotés.¹¹³

Au début de ce manuscrit, la solution utilisée pour répondre à notre première problématique était l'utilisation de réactions intermoléculaires d'insertion de nitrènes générés à partir d'iminoiodanes. Ce chapitre, fera intervenir des réactions intramoléculaires pour la synthèse d'une molécule naturelle la Crambescin B281 (Schéma 108).

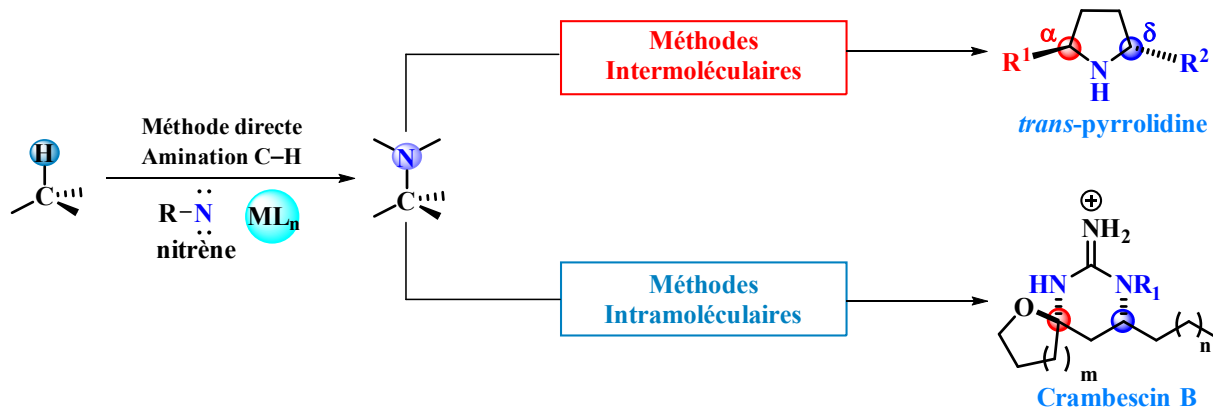


Schéma 108 – Application des méthodes d'amination C(sp³)-H pour la synthèse hétérocycles azotés.

2. Généralités sur les aminations intramoléculaires de liaisons C(sp³)-H

L'équipe de Justin Du Bois a démontré que l'utilisation d'iminoiodanes générés *in situ* en présence d'un réactif de l'iode(III), permet de réaliser des réactions d'amination C(sp³)-H intramoléculaires. Ces réactions d'insertions catalysées par des complexes de rhodium(II), favorisant la formation d'un métallanitrene singulet réagissant de manière stéréospécifique, donnent accès à différents hétérocycles selon le précurseur de nitrene utilisé et ont été largement appliquées en synthèse totale (Schéma 109).¹¹⁴

¹¹² (a) C-H Activation, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 292, 1-384. (b) Selective Functionalization of C-H Bonds, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 575-1211. (c) C-H Functionalization in Organic Synthesis, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1845-2040. (d) C-H Functionalization, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, 45, 777-958.

¹¹³ Y. Lazib, P. Retailleau, T. Saget, B. Darses, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 21708-21712.

¹¹⁴ (a) C. G. Espino, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 598-600. (b) C. G. Espino, P. M. Wehn, J. Chow, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6935-6936. (c) M. Kim, J. V. Mulcahy, C. G. Espino, J. Du Bois, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1073-1076. (d) T. Kurokawa, M. Kim, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2777-2779. (e) D. E. Olson, D. A. Roberts, J. Du Bois, *Org. Lett.* **2012**, 14, 6174-6177.

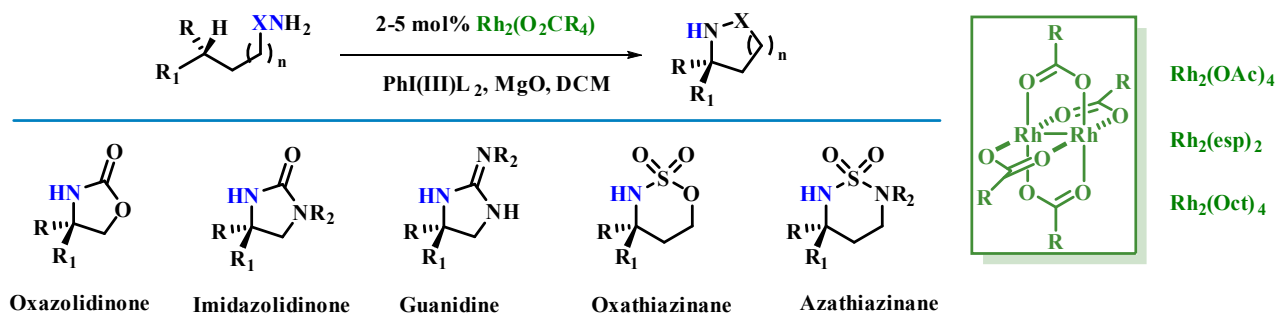


Schéma 109 – Amination C(sp³)-H intramoléculaire par insertion de nitrènes catalysée au rhodium(II).

Il convient de mentionner que d'autres catalyseurs organométalliques à base de manganèse, fer, ou argent, ont été développés pour les réactions d'amination C-H intramoléculaires. Ils constituent des outils complémentaires aux complexes de rhodium permettant d'étendre le champ d'application de cette transformation (Schéma 110).¹¹⁵

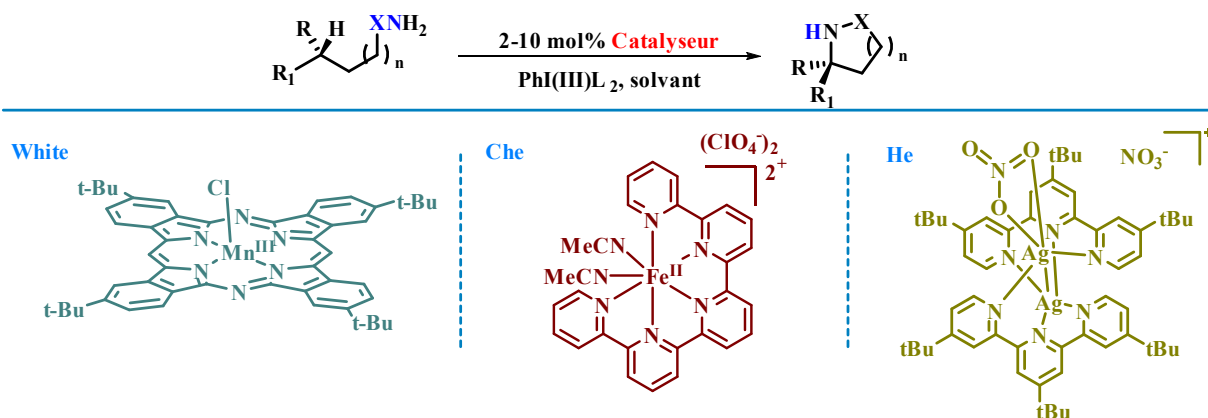


Schéma 110 – Aminations intramoléculaires par insertion de nitrènes catalysées par d'autres métaux de transitions.

3. Contrôle de la sélectivité de l'amination C(sp³)-H intramoléculaire

Le contrôle de la sélectivité dans les réactions d'insertion de nitrènes intramoléculaires peut être réalisé à travers le choix judicieux des catalyseurs métalliques et des sources azotées utilisées.

¹¹⁵ (a) S. M. Paradine, J. R. Griffin, J. Zhao, A. L. Petronico, S. M. Miller, M. C. White, *Nat. Chem.* **2015**, 7, 987–994. (b) Y. Cui, C. He, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4210–4212.

3.1. Contrôle de la régiosélectivité

Plusieurs stratégies ont été explorées afin de contrôler la régiosélectivité des réactions d'amination intramoléculaires. Une première approche consiste à contrôler cette sélectivité en exploitant les propriétés du substrat. Les travaux de Du Bois ont démontré que l'utilisation d'un précurseur de type carbamate conduit préférentiellement à la formation d'oxazolidinones résultant de l'insertion du nitrène en -β, alors que les sulfamates permettent la formation de cycles à 6 chaînons *via* une insertion en -γ (Schéma 111).³

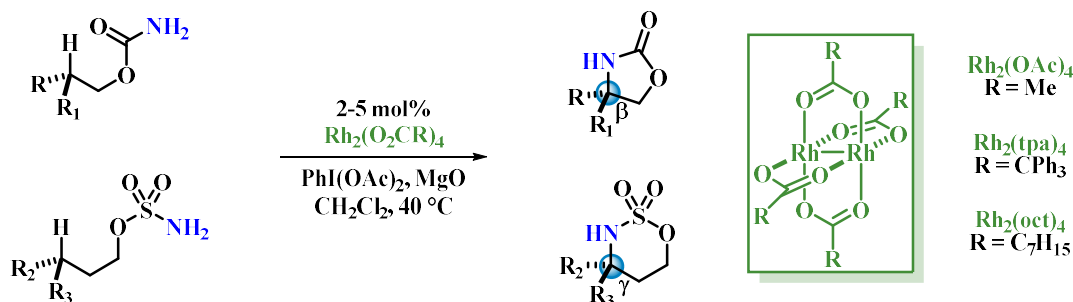


Schéma 111 – Amination intramoléculaire régiosélective contrôlée par le substrat.

La seconde stratégie se base sur un contrôle par le système catalytique utilisé. L'équipe de Schomaker a développé cette approche en décrivant récemment un système basé sur l'utilisation de sels d'argent. La réaction d'amination C(sp³)-H intramoléculaire de dérivés carbamates est dirigée en -β ou -γ par la nature du ligand. Le complexe formé avec le ligand de type bis(oxazoline) favorise la formation du cycle à 6 chaînons alors que le ligand de type 2,6-bis[1,1-bis(2-pyridyl)éthyl]-pyridine (Py₅Me₂), imposant une contrainte stérique importante, conduit aux oxazolidinones (Schéma 112).¹¹⁶

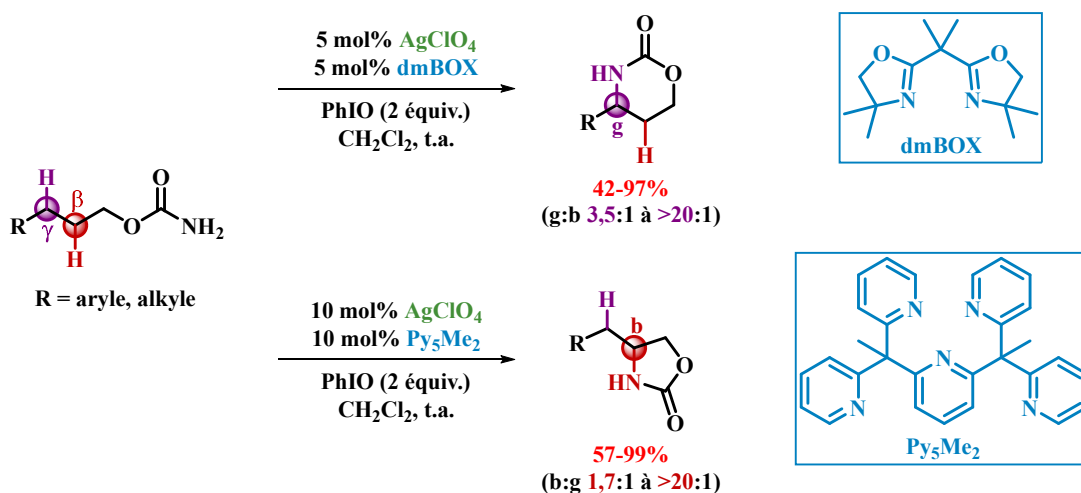


Schéma 112 – Amination intramoléculaire régiosélective contrôlée par le catalyseur.

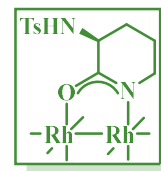
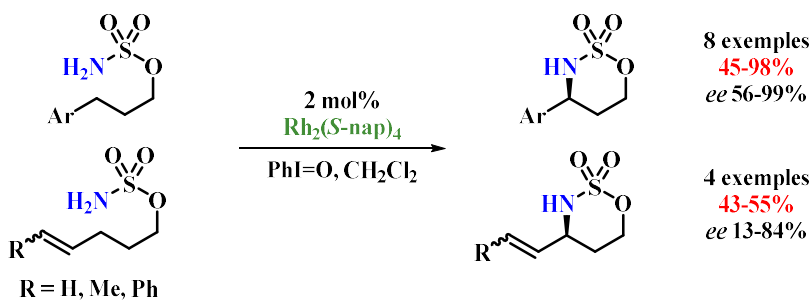
¹¹⁶ M. Ju, M. Huang, L. E. Vine, M. Dehghany, J. M. Roberts, J. M. Schomaker, *Nat. Catal.* **2019**, 2, 899–908.

3.2. Contrôle de l'énantiosélectivité et de la chimiosélectivité

Des premières versions énantiosélectives de l'amination C(sp³)-H intramoléculaire de sulfamates ont été développées à l'aide de porphyrines chirales de ruthénium(II)¹¹⁷ et de complexes chiraux de dirhodium(II) tétracarboxylates.¹¹⁸ Néanmoins, de meilleures sélectivités ont été obtenues avec un complexe bimétallique de rhodium tétracarboxamide, le Rh₂(*S*-nap)₄. Ce dernier, a permis l'amination de liaisons benzyliques secondaires et de composés hétérocycliques avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 99%. De plus, ce catalyseur permet la fonctionnalisation chimiosélective de sites allyliques avec de bonnes énantiosélectivités dans le cas d'alcènes (*Z*).¹¹⁹

Parallèlement aux recherches de Du Bois, le groupe de Blakey a développé des conditions, reposant sur l'utilisation d'un complexe de ruthénium(II) en présence de sels d'argent, pour l'amination intramoléculaire de positions benzyliques et allyliques avec d'excellents rendements et de très bonnes énantiosélectivités. Cette méthode est rapidement devenue complémentaire de celle décrite par Du Bois dans le cas des aminations de positions allyliques. En effet, c'est l'alcène de conformation (*E*) qui réagit le mieux dans ces conditions.¹²⁰

Du Bois



Blakey

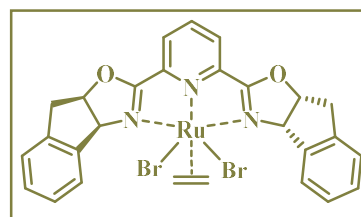
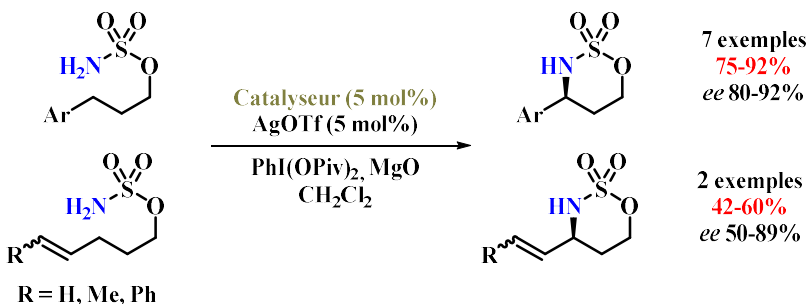


Schéma 113 – Aminations intramoléculaires énantiosélectives.

¹¹⁷ J.-L. Liang, S.-X. Yuan, J.-S. Huang, W.-Y. Yu, C.-M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3465–3468.

¹¹⁸ M. Yamawaki, S. Kitagaki, M. Anada, S. Hashimoto, *Heterocycles* **2006**, 69, 527–537.

¹¹⁹ D. N. Zalatan, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9220–9221.

¹²⁰ E. Milczek, N. Boudet, S. Blakey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6825–6828.

4. Aminations intramoléculaires de liaisons C(sp³)-H et applications en synthèse totale

L'application en synthèse totale des réactions d'amination intramoléculaire de liaisons C(sp³)-H illustre parfaitement leur efficacité. La première et probablement la meilleure des démonstrations a été apportée par Du Bois lors de la synthèse totale de la (-)-tétrodotoxine. La préparation du précurseur hautement fonctionnalisé **146** est un point clé de cette séquence. Elle est réalisée de telle sorte qu'une seule liaison C-H tertiaire soit adéquatement disposée. La réaction d'amination à partir du carbamate est effectuée en présence de Rh₂(NHCOCF₃)₄, certes avec une charge catalytique élevée (10 mol%), et un réactif de l'iode hypervalent pour fournir l'oxazolidinone **147** avec un rendement de 77% (Schéma 114).¹²¹

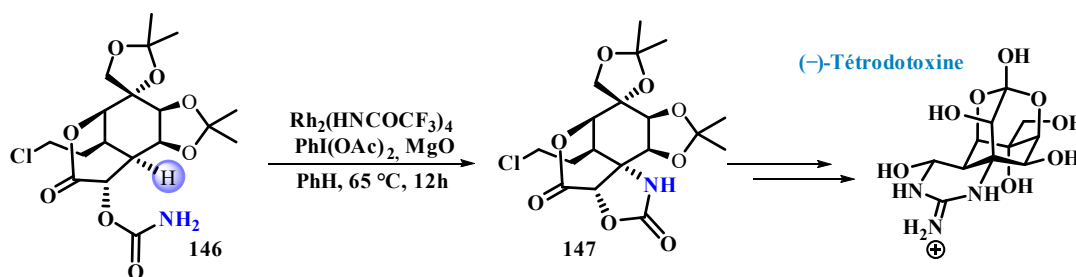


Schéma 114 – Synthèse de la (-)-tétrodotoxine.

Ce même groupe a décrit la synthèse de la manzacidine A, pour laquelle l'étape clé est une amination C-H intramoléculaire stéréospécifique réalisée à partir du sulfamate **149**. Ce dernier est généré à partir de l'alcool **148**, puis mis en réaction en présence de Rh₂(OAc)₄, PhI(OAc)₂ et de MgO pour donner l'oxathiazinane **150** avec un très bon rendement de 85%. La manzacidine A est finalement obtenue en 10 étapes avec un rendement global de 28% (Schéma 115).¹²²

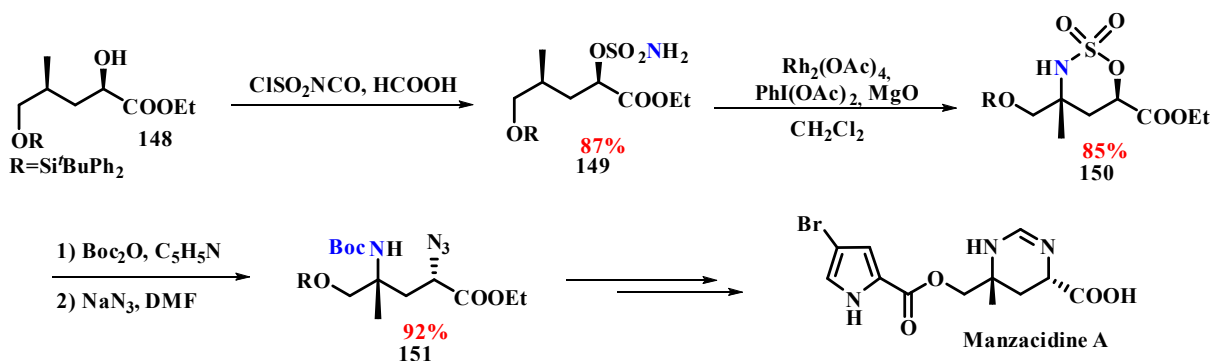


Schéma 115– Synthèse de la Manzacidine A.

¹²¹ A. Hinman, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11510–11511.

¹²² P. M. Wehn, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12950–12951

L'application des réactions d'amination C-H intramoléculaire ont par ailleurs permis à Trost de synthétiser en peu d'étapes la partie sucre du Callipeltoside A, un composé marin isolé en 1996 de l'éponge *callipelta sp* (Figure 19).¹²³

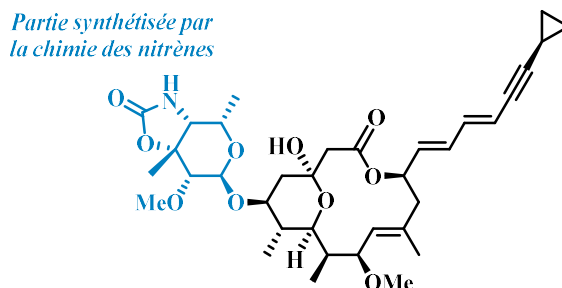


Figure 19 – Callipeltoside A.

Le composé **152** est obtenu en 4 étapes à partir du diène de Danishefsky avec un rendement global de 30%. Le carbamate **153** est ensuite formé efficacement avant d'être transformé en oxazolidinone **154** par emploi du Rh₂(OAc)₄ et du PhI(OAc)₂ dans le DCM à reflux avec un rendement de 63%. Le callipetoside de méthyle est finalement obtenu après 6 étapes de synthèse et un rendement global de 17% (Schéma 116).¹²⁴

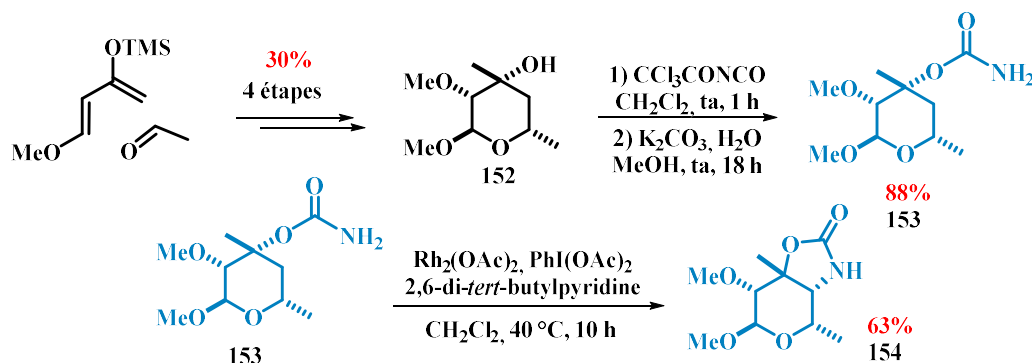


Schéma 116 – Synthèse du Callipeltoside de Méthyle.

En 2010, Ichikawa *et al* ont décrit la première synthèse totale de la (-)-muraymycine D2. La rétrosynthèse envisagée inclut la synthèse d'un motif L-épi-capréomycidine par application d'une réaction d'amination C-H. Cet acide aminé, analogue cyclique d'une arginine, possède en effet un motif 1,3-diamino accessible par une réaction d'amination au départ d'un sulfamate (Figure 20).

¹²³ A. Zampella, M. V. D'Auria, L. Minale, C. Debitus, C. Roussakis, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11085–11088.

¹²⁴ B. M. Trost, J. L. Gunzner, O. Dirat, Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396–10415.

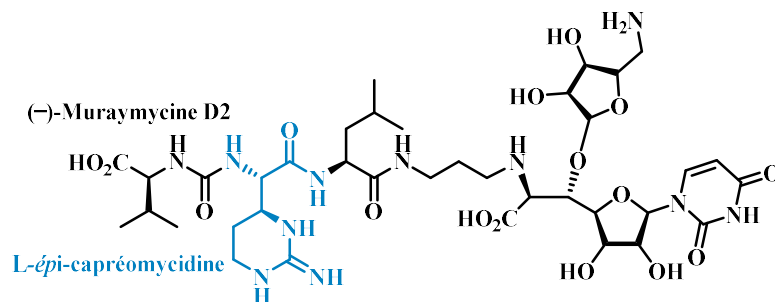


Figure 20 – Muraymycine D2.

Un premier sulfamate **155a** a donc été traité par un système combinant du Rh₂(esp)₂, du PhI(OAc)₂ et du MgO dans le dichlorométhane à reflux. Cependant, le produit attendu est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères avec un rendement modeste de 47%. Deux produits secondaires, identifiés comme résultant d'une insertion C-H en 1,5- et 1,8- du nitrène, sont aussi isolés (Schéma 117).¹²⁵

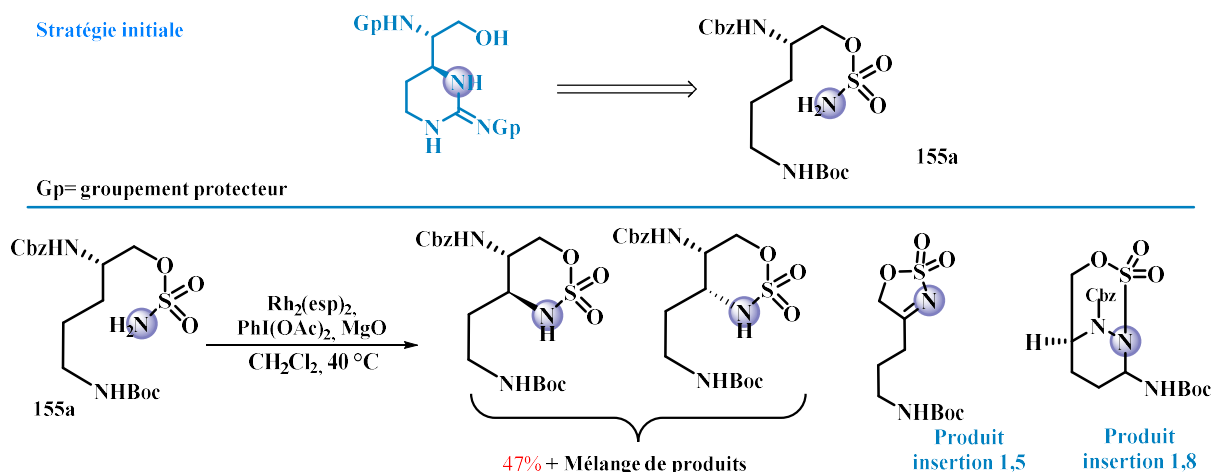


Schéma 117 – Synthèse de la Muraymycine D2.

Après une longue optimisation des conditions de réaction sans résultats probants, cette stratégie a été abandonnée, et un nouveau sulfamate plus réactif **155b** a été utilisé. Ce dernier, mis dans les conditions de réaction décrites par Du Bois, permet d'aboutir à l'oxathiazinane **156** avec un rendement de 92% et sous la forme d'un seul diastéréoisomère.

Cette stéréosélectivité parfaite est expliquée par les effets stériques au niveau des états de transition ci-dessous, ET2 étant favorisé par rapport à ET1 (Schéma 118).¹²⁶

¹²⁵ T. Tanino, S. Ichikawa, M. Shiro, A. Matsuda, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1366–1377.

¹²⁶ T. Tanino, S. Ichikawa, A. Matsuda, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4028–4031.

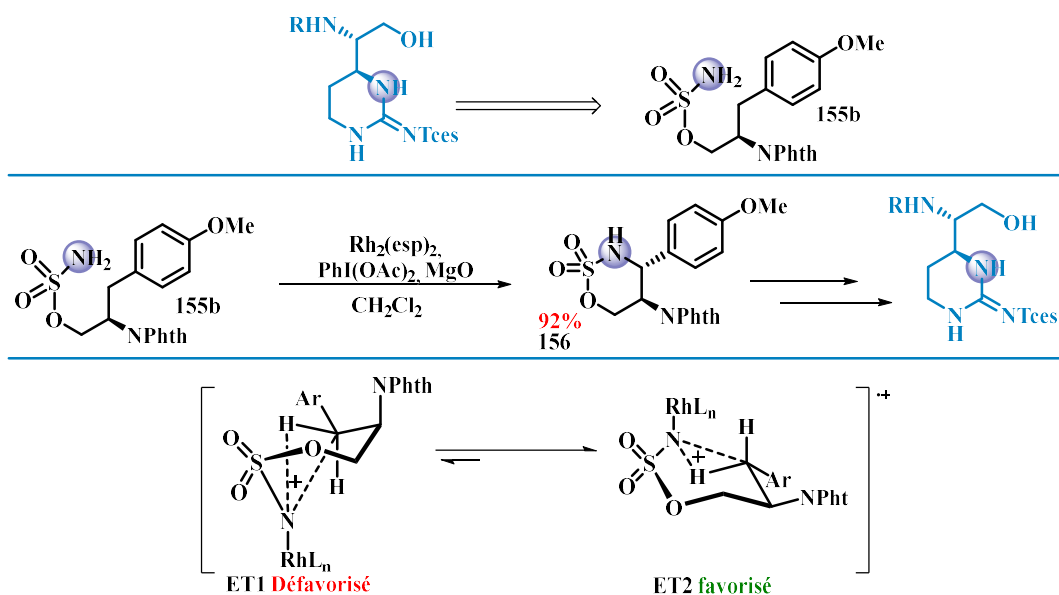
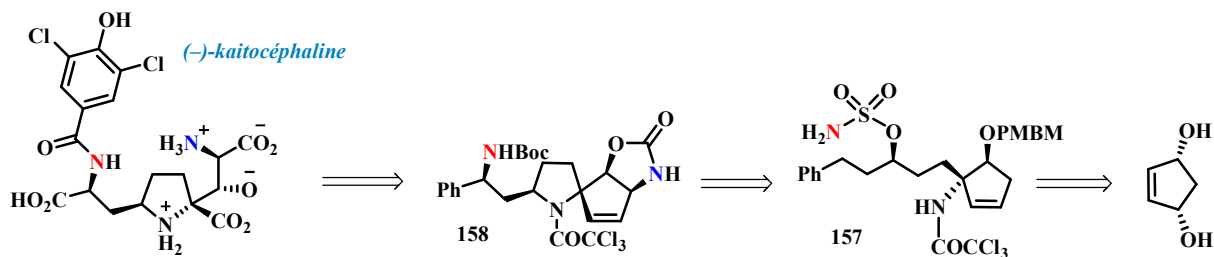


Schéma 118 – Synthèse optimisée de la Muraymycine D2.

Enfin, récemment, Hatakeyama a décrit une synthèse très élégante combinant deux réactions d'amination C–H catalysées au rhodium(II) à partir d'un sulfamate puis d'un carbamate pour l'obtention de la (–)-kaitocéphaline. Après formation du sulfamate **157**, celui-ci est mis en réaction dans les conditions de Du Bois pour donner l'oxathiazinane correspondante de manière totalement régio- et stéréosélective avec un rendement de 74%. Ce produit est protégé par un groupement Boc avant de réagir en milieu basique pour donner une pyrrolidine avec un excellent rendement de 97%. Enfin, le carbamate est formé avant d'être engagé dans une deuxième réaction d'amination C–H, cette fois en position allylique, pour donner l'intermédiaire clé **158** de manière efficace (Schéma 119).¹²⁷

¹²⁷ K. Takahashi, D. Yamaguchi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1644–1647.



Voie de synthèse de l'intermédiaire 158

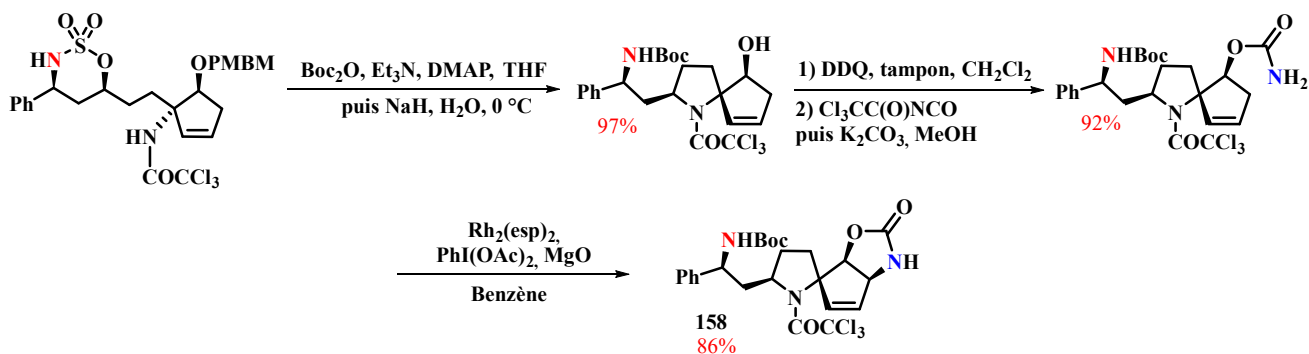


Schéma 119 – Synthèse de la (-)-kaitocéphaline.

En conclusion, ce survol non exhaustif des travaux consacrés à l'application de l'amination C-H intramoléculaire nous a permis de mettre en valeur son efficacité pour la préparation de molécules complexes. La méthode phare est sans conteste celle développée par Du Bois, en version intramoléculaire à partir de sulfamates. C'est dans ce contexte que le dernier objectif de ma thèse a ciblé le développement d'une synthèse de la Crambescin B281.

5. Crambescin B281

Les crambescins sont des molécules naturelles issues de l'éponge méditerranéenne *Crambe crambe* et présentent des structures azotées polycycliques. Leurs activités biologiques ont été peu détaillées. Les plus importantes concernent l'inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants impliqués dans plusieurs pathologies comme l'épilepsie, les douleurs chroniques, et l'arythmie cardiaque. Des activités antifongiques ou cytotoxiques ont été aussi rapportées pour certains analogues des crambescins (Figure 21).

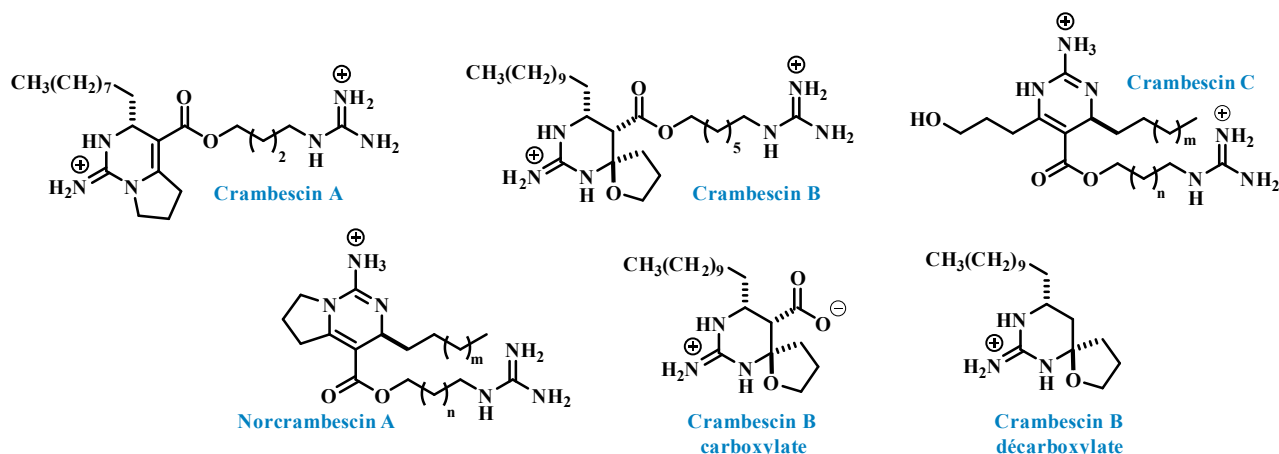


Figure 21 – Exemple de crambescins.

Plusieurs stratégies de synthèse ont été proposées, incluant le passage par un intermédiaire guanidino-aziridine, avec un nombre d'étapes considérable et un rendement global modeste (Schéma 121).¹²⁸

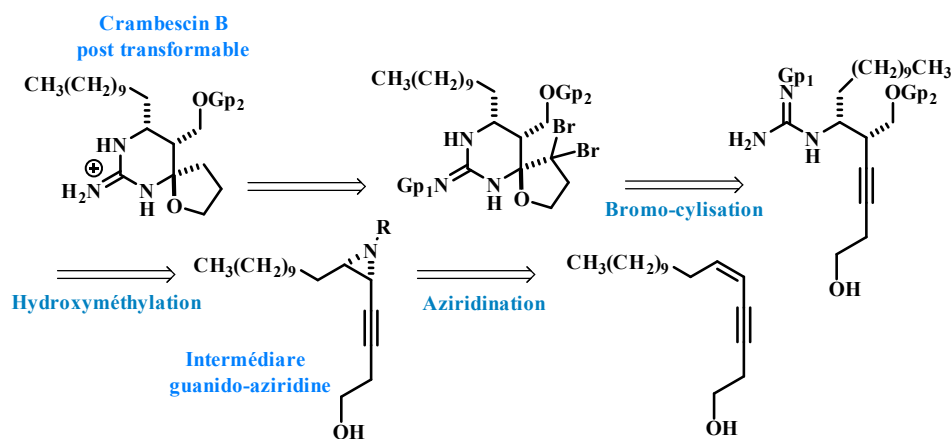


Schéma 121 – Rétrosynthèse des crambescins par Nishikawa.

¹²⁸ R. G. S. Berlinck, S. Romminger, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, 33, 456–490. (a) A. Nakazaki, Y. Ishikawa, Y. Sawayama, M. Yotsu-Yamashita, T. Nishikawa, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 53–56. (b) A. Nakazaki, Y. Nakane, Y. Ishikawa, M. Yotsu-Yamashita, T. Nishikawa, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 5304–5309.

En particulier, les crambescins B281 et B253 ont récemment été isolés à l'ICSN. Ces molécules seraient responsables *in vivo* de la toxicité envers d'autres organismes marins telles que les anémones, une hypothèse issue de l'observation de leur comportement dans le milieu naturel et reproduit en aquarium. De plus, la crambescin B281 présente une activité antibiotique significative sur des bactéries à Gram⁺ et Gram⁻ (Figure 22).¹²⁹

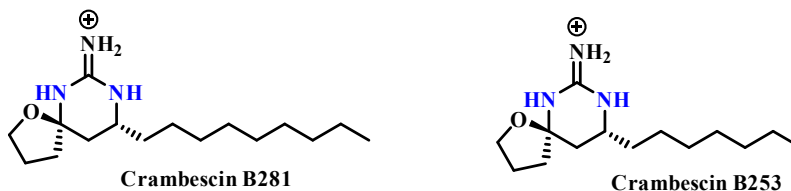


Figure 22 – Crambescines B281 et B253 isolées à l'ICSN.

Afin d'approfondir les résultats biologiques, la synthèse de ces composés naturels a été envisagée. L'objectif de ce chapitre de thèse a donc été de développer une voie de synthèse vers la Crambescin B 281 reposant sur les réactions d'amination C-H intramoléculaires, et d'utiliser cette stratégie pour produire des analogues.

6. Analyse rétrosynthétique

En se reposant sur le savoir-faire du laboratoire dans le domaine des réactions d'amination C(sp³)-H, nous avons proposé deux analyses rétrosynthétiques pour la synthèse d'analogues de la crambescin B281.

La stratégie initiale envisagée devait permettre d'accéder au produit naturel en très peu d'étapes à partir du THF, substrat disponible en grande quantité et peu onéreux. Ainsi, une première réaction de fonctionnalisation C-H permettrait l'introduction de la chaîne alkyle linéaire pour aboutir à l'intermédiaire **159**. Le centre tertiaire ainsi créé serait approprié pour ensuite mettre en œuvre l'insertion sélective d'un atome d'azote par réaction d'amination C(sp³)-H intermoléculaire. Une séquence de déprotection-sulfamoylation conduirait au sulfamide **161**, précurseur de nitrène adéquat pour appliquer une deuxième réaction d'amination C(sp³)-H, cette fois de manière intramoléculaire. Enfin, une étape de déprotection suivie de la formation de la guanidine devrait donner accès à la Crambescin B (Schéma 122).

¹²⁹ P. Vlachou, G. Le Goff, C. Alonso, P. A. Álvarez, J.-F. Gallard, N. Fokialakis, J. Ouazzani, *Marine Drugs* **2018**, *16*, 152

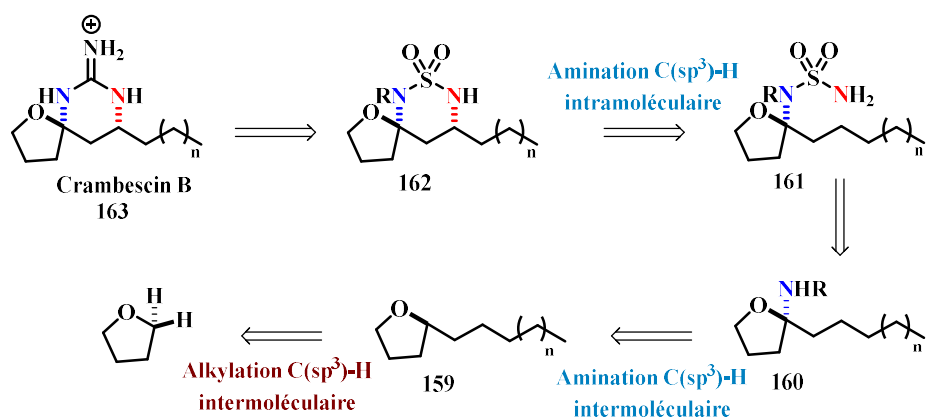


Schéma 122 – Première synthèse envisagée.

Néanmoins, des travaux préliminaires réalisés à partir du méthyle-THF, analogue simplifié de l'intermédiaire **159**, ont remis en cause le contrôle de la régiosélectivité pour la réaction d'amination intermoléculaire. En effet, l'application des conditions sélectives des positions tertiaires décrites par le laboratoire conduit à un mélange de produits polyaminés inséparables (Schéma 123).¹³⁰

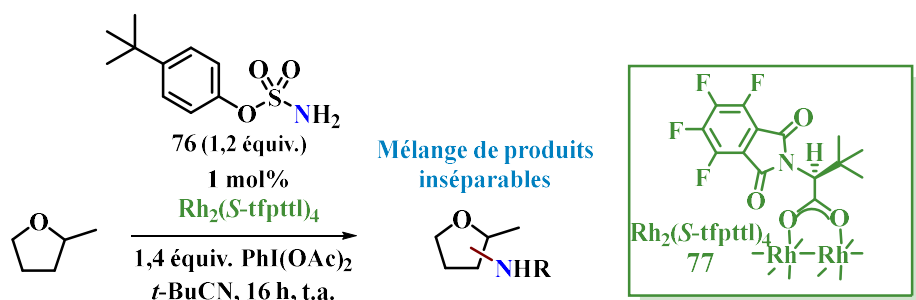


Schéma 123 – Amination du méthyle-THF.

Dans le but d'améliorer ce résultat, nous avons choisi de tester l'acide tétrahydrofurane-2-carboxylique comme substrat car la présence d'une fonction acide appauvrit en électrons les liaisons C-H environnantes. Cependant, lorsqu'il a été mis en réaction dans les conditions décrites précédemment, un mélange d'amines non séparables a également été obtenu (Schéma 124).

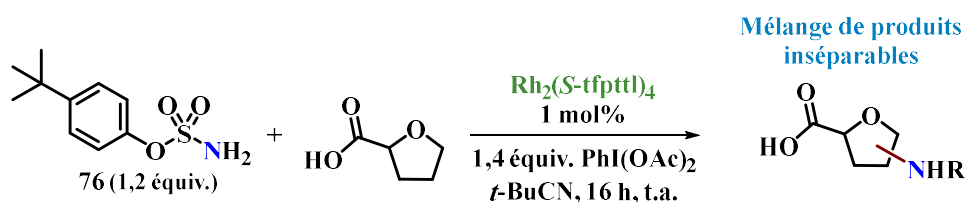


Schéma 124 – Amination de l'acide tétrahydrofurane-2-carboxylique.

¹³⁰ E. Brunard, V. Boquet, E. Van Elslande, T. Saget, P. Dauban, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6407–6412.

Une dernière tentative d'amination C-H intermoléculaire à partir de la lactone **164** a été réalisée dans les mêmes conditions. A l'issue de ce dernier essai, nous n'avons pas pu former le produit désiré. La présence d'un composé majoritaire correspondant au produit d'ouverture suroxydé a pu être observé par expérience RMN ¹H (Schéma 125).

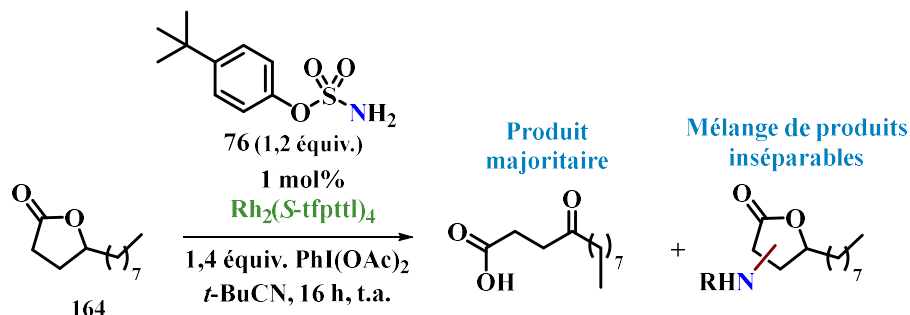


Schéma 125 – Amination de la lactone **164**.

Au regard de ces résultats, une seconde stratégie a été envisagée pour pallier aux difficultés rencontrées lors de la séquence décrite précédemment. Celle-ci repose sur une succession de réactions intramoléculaires d'amination C(sp³)-H, pour introduire les 2 groupements azotés et synthétiser des analogues de la Crambescin B 281.

Cette synthèse utilisera comme substrat la lactone **164** dont la réduction devrait permettre de former le diol **165**. Une étape de protection sélective de l'alcool primaire dans des conditions cinétiques suivie d'une réaction de sulfamoylation de l'alcool secondaire donnerait accès au premier intermédiaire clé **167**. Une première réaction d'amination C(sp³)-H intramoléculaire pourrait être réalisée pour donner l'oxathiazinane **168** après protection. Cependant, un potentiel problème de régiosélectivité pour cette réaction intramoléculaire nécessitera de cribler différents groupements protecteurs R¹ afin de défavoriser l'amination la position en β de OR¹. Après déprotection de l'alcool primaire, une réaction stéréospécifique de type S_N2 intramoléculaire permettrait de former le composé **170** qui subirait une réaction de sulfamoylation. L'intermédiaire **171** devrait réagir par amination C(sp³)-H intramoléculaire pour donner l'azathiazinane **172**. Finalement, une étape de déprotection suivie de l'insertion du motif guanidine, donnerait l'analogue désiré **173**. Les paragraphes suivants vont décrire l'avancée de nos travaux de synthèse vers la molécule ciblée (Schéma 126).

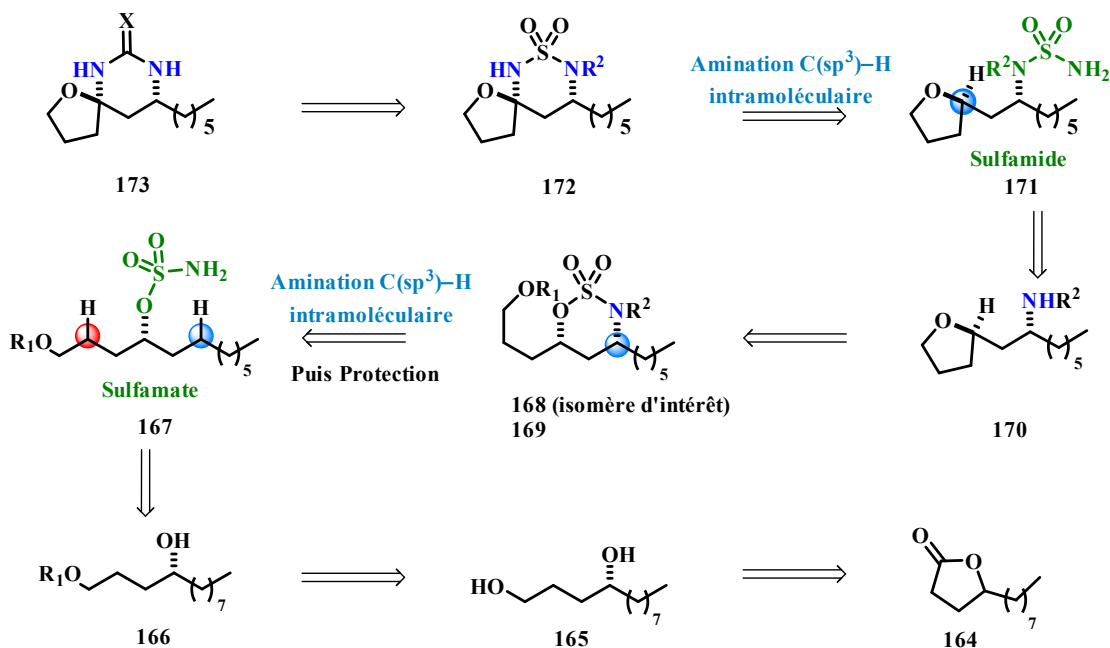


Schéma 126 – Seconde synthèse envisagée.

7. Travaux de synthèse

La première étape de notre stratégie de synthèse est la réduction de la γ -dodécalactone **164** en présence de LiAlH₄ en suspension dans le THF à 0 °C. Après 18 h de réaction, le diol **165** est obtenu avec un rendement de 90% (Schéma 127).

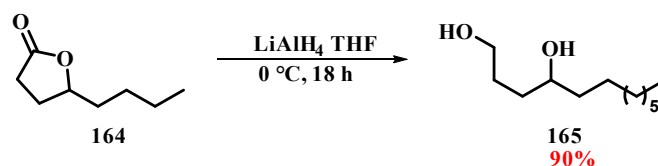


Schéma 127 – Formation du diol par réduction de la γ -dodécalactone.

L'alcool primaire **165** a ensuite été protégé en présence du chlorure d'acétyle et de collidine dans le DCM. La réaction a été effectuée à basse température (-78 °C) afin de contrôler au mieux la sélectivité, permettant d'isoler **166a** avec un rendement de 85% (Schéma 128).

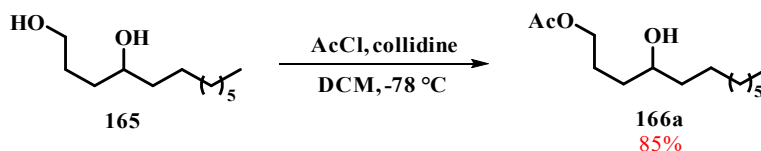


Schéma 128 – Protection sélective de l'alcool primaire de **165**.

Afin d'effectuer la première réaction d'amination intramoléculaire, un groupement azoté, précurseur de nitrène, a dû être installé au niveau de la fonction hydroxyle libre. Le sulfamate **167a** a donc été préparé dans le DMA, en combinant l'isocyanate de chlorosulfonyle et l'acide formique pour générer *in situ* le chlorure de sulfamoylé. Dans ces conditions, le produit sulfamoylé

attendu a été isolé avec un rendement de 80% (Schéma 129).

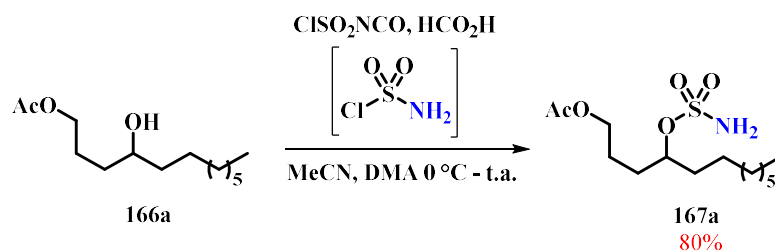


Schéma 129 - Formation du composé sulfamoylé 167a.

7.1. Réaction d'amination C(sp³)-H intramoléculaire

Les conditions d'amination C(sp³)-H intramoléculaire appliquées au composé **167a** (2 équivalents de PhI(OPiv)₂, 2 équivalents de MgO et de 3 mol% de Rh₂(OAc)₄ dans le DCM) ont conduit à un mélange de régioisomères avec un rapport de 3,2:1 en faveur du régioisomère **168a** et une diastéréosélectivité de 10:1, déterminées par RMN ¹H. Les deux régioisomères ont pu être séparés par chromatographie sur colonne de silice et le composé **168a** a été isolé avec un rendement de 49%. Grâce à une expérience RMN *NOESY* et en comparaison avec les travaux de Du Bois,¹³¹ nous avons pu déterminer que les produits cycliques **168** et **169** sont obtenus majoritairement avec des configurations relatives *cis* (Schéma 130).

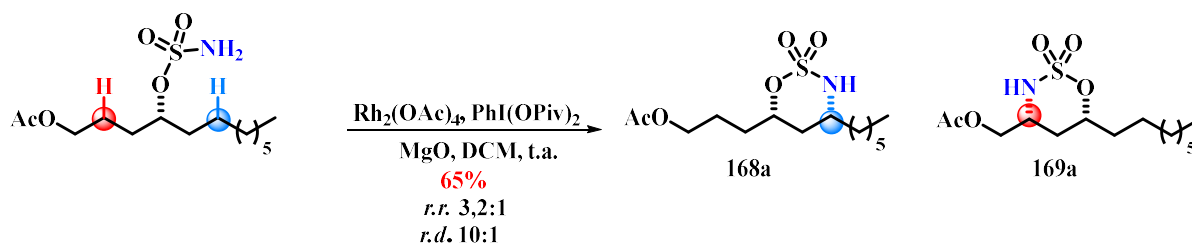
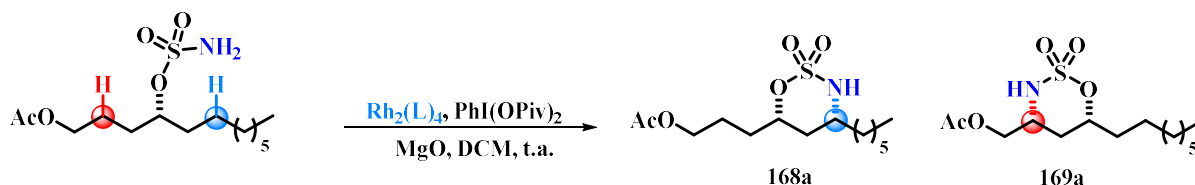


Schéma 130 – Premier test de la réaction d'amination C-H intramoléculaire.

7.1.1. Criblage des conditions : complexes de rhodium

Par la suite, afin d'optimiser le rendement et la sélectivité en faveur du régioisomère visé, différents paramètres réactionnels ont été criblés. Dans un premier temps, plusieurs complexes de Rh(II) ont été testés en présence de PhI(OPiv)₂, de MgO et de DCM (Tableau 8).

¹³¹ P .M. Wehn, J. Lee, J. Du Bois, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4823-4826.



Conversion RMN déterminée avec le triméthoxybenzène comme étalon interne

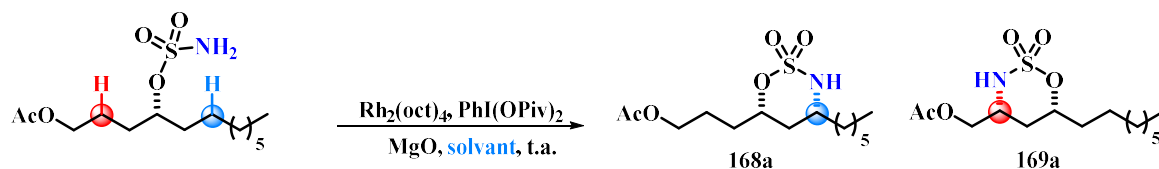
Rh₂(X)₄	Conversion RMN	r.r.	Rendement isolé 168a	r.d.
Rh ₂ (OAc) ₄	100	3,2:1	49	>10:1
Rh ₂ (esp) ₂	100	3,0:1	60	>10:1
Rh ₂ (tpa) ₄	96	1 :1,6	X	>10:1
Rh ₂ (oct) ₄	100	4,3:1	73	>10:1
Rh ₂ (tfa) ₄	12	X	X	>10:1
Rh ₂ (hfbu) ₄	28	X	X	>10:1
Rh ₂ (tfacam) ₄	100	1:1	34	>10 :1

Tableau 8 : Criblage des complexes de rhodium (II) pour la réaction d'amination C-H.

L'emploi de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$ ou $\text{Rh}_2(\text{tfacam})_4$ conduit à une conversion totale (Tableau 8). Parmi ces quatre complexes, seuls les complexes $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ et $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$ permettent d'obtenir le composé **168a** avec une bonne sélectivité, le meilleur résultat étant obtenu avec le $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$. C'est donc ce complexe qui a été retenu pour la suite de l'optimisation. Par ailleurs, il est intéressant de noter l'inversion de sélectivité observée avec le $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$, complexe connu pour être plus sensibles aux effets stériques.

7.1.2. Criblage des conditions : solvant de la réaction

Ensuite, divers solvants ont été testés en présence de $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$, $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ et de MgO (Tableau 9). Ce tableau démontre que la réaction peut être réalisée dans des solvants halogénés (TCE, DCE, DCM), aromatiques (benzène, trifluorotoluène, chlorobenzène), et polaires (MeCN , $t\text{BuCN}$, TFE, $i\text{PrOAc}$). Le solvant permettant d’obtenir une conversion totale et la plus haute sélectivité est le DCM. Ce dernier a donc été utilisé comme solvant de réaction pour le test du dernier paramètre, l’iode hypervalent.



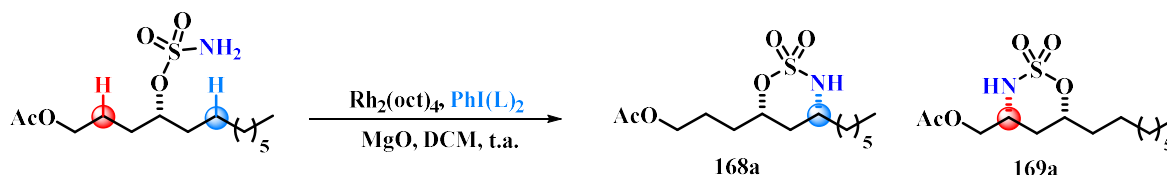
Conversion RMN déterminée avec le triméthoxybenzène comme étalon interne

Solvants	Conversion RMN	r.r.	Rendement isolé 168aa	r.d.
TCE	72	3,0:1	X	>10:1
DCE	80	3,5:1	53	>10:1
MeCN	82	3,0:1	X	>10:1
<i>t</i> -BuCN	93	3,0:1	42	>10:1
TFE	40	X	X	>10:1
DCM	100	4,3:1	73	>10:1
Benzène	80	3,6:1	41	>10:1
Trifluorotoluène	96	3,6:1	50	>10:1
<i>i</i> -PrOAc	100	3,0:1	X	>10:1
PhCl	80	3,6:1	X	>10:1

Tableau 9 : Criblage des solvants pour la réaction d'amination C-H.

7.1.3. Criblage des conditions : réactif de l'iode hypervalent

Finalement, trois réactifs d'iode hypervalent ont été testés en présence de Rh₂(oct)₄, et de MgO dans le DCM (Tableau 10). On constate que le PhI(OPiv)₂ et le PhI(adamantylCO₂)₂ conduisent à une conversion totale. En ce qui concerne la sélectivité, l'emploi de PhI(OPiv)₂ ou de PhI(OAc)₂ donnent le même résultat. La combinaison de ces résultats nous a amenés à choisir le PhI(OPiv)₂ comme réactif oxydant de la réaction.



Conversion RMN déterminée avec le triméthoxybenzène comme étalon interne.

PhI(L) ₂	Conversion RMN	r.r.	Rendement isolé 168aa	d.r.
PhI(OPiv) ₂	100	4,3:1	73	>10:1
PhI(OAc) ₂	90	4,3:1	60	>10:1
PhI(adamantylCO ₂) ₂	100	3,6:1	X	>10:1

Tableau 10 : Criblage des iodes hypervalents pour la réaction d'amination C-H.

En conclusion, ce travail de criblage nous a permis de définir les conditions optimales pour la réaction d'amination C(sp³)-H intramoléculaire, à savoir l'emploi de Rh₂(Oct)₄, PhI(OPiv)₂ et MgO dans le DCM à température ambiante. Dans ces conditions, le composé **168a** est isolé avec un rendement de 70% (Schéma 131).

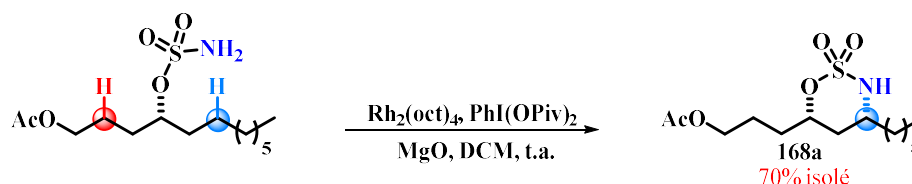


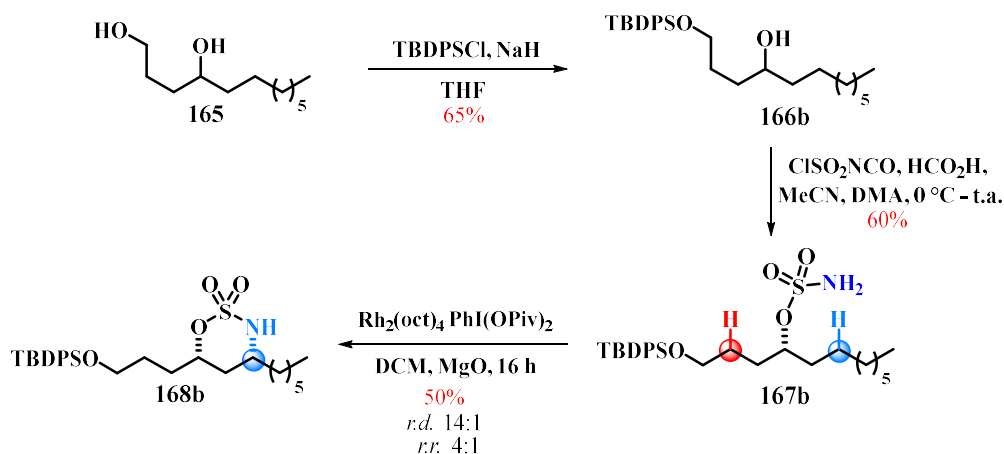
Schéma 131 : Conditions optimisées pour la synthèse de 168a.

7.2. Réaction d'amination C(sp³)-H intramoléculaire : influence du groupement protecteur de l'alcool primaire.

Afin d'améliorer la régiosélectivité de la réaction d'amination C-H intramoléculaire, nous avons étudié l'influence éventuelle du groupement protecteur de l'alcool primaire du sulfamate **167**, notamment l'effet stérique et électronique. Cependant, parce que l'emploi d'un groupement Boc sur le sulfamate était envisagé dans la suite de la synthèse, nous nous sommes focalisés sur des groupements protecteurs orthogonaux à ce dernier.

Tout d'abord, nous avons testé l'effet stérique en introduisant un groupement encombrant susceptible de défavoriser l'approche du métallanitrene. Nous avons choisi le groupement protecteur silylé TBDPS, et le produit protégé **166b** a été obtenu avec un rendement de 65% par réaction du diol **165** avec TBDPSCl en présence de NaH et dans le THF. Le produit **166b** a ensuite été sulfamoylé dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment pour donner le sulfamate **167b** avec un rendement

de 60%. Enfin, l'application des conditions optimales pour l'amination C(sp³)–H intramoléculaire a conduit au produit aminé **168b** avec un rendement de 50%, une régiosélectivité de 4:1 et une diastéréosélectivité de 14:1. Ce résultat, moins satisfaisant que le précédent, nous a conduit à ne pas retenir ce groupement protecteur pour la suite de la synthèse (Schéma 132).



Nous avons alors décidé d'étudier l'influence éventuelle d'effets électroniques. En effet, le caractère électrophile du métallanitrène conduit à la fonctionnalisation préférentielle des liaisons C(sp³)–H riches en électrons. Un groupement protecteur électroattracteur permettrait donc de défavoriser la réaction au niveau de la liaison C(sp³)–H proximale. Nous avons donc opté pour le groupement *p*-nitrobenzoyle, qui possède un noyau aromatique électro-déficient. Le produit protégé **166c** a été obtenu avec un rendement de 77% par réaction du diol **165** avec 4-NO₂C₆H₄COCl en présence de collidine et de DCM à -78 °C. L'alcool a ensuite été sulfamoylé dans les mêmes conditions que celles décrites dans le Schéma 128 pour donner le sulfamate **167c** avec un rendement de 79%. En revanche, contrairement au groupement silylé, ce groupement électroattracteur a eu un effet bénéfique sur la réaction d'amination C(sp³)–H. Celle-ci conduit en effet au produit aminé **168c** avec un rendement de 80%, une diastéréosélectivité totale (>20:1) en faveur de l'isomère *cis* et une régiosélectivité de 6:1. La suite de la synthèse a donc été envisagée à partir de **168c** (Schéma 133).

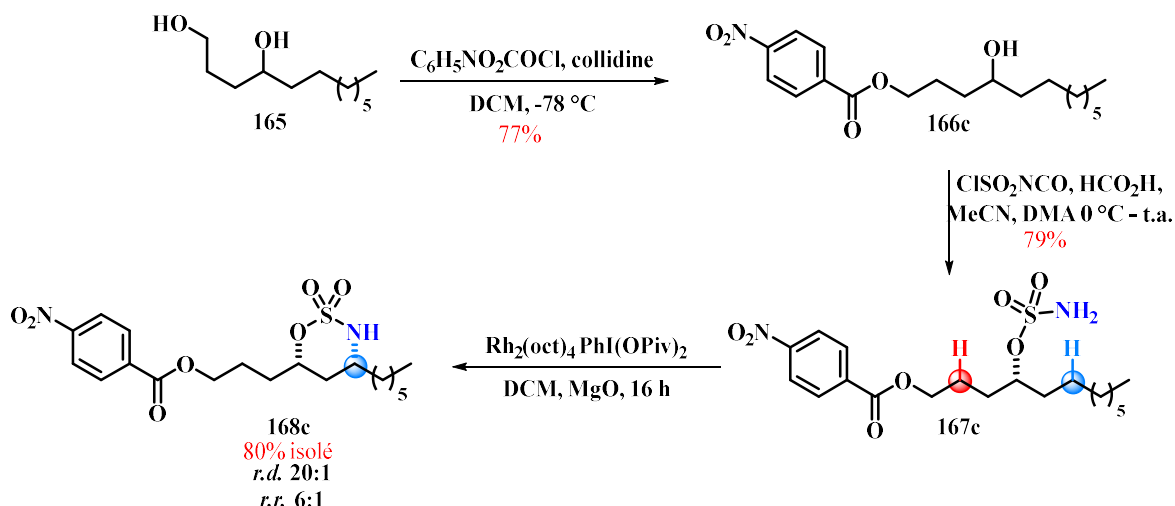


Schéma 133 : Synthèse du produit 168.

7.3. Synthèse du produit cyclisé 169

Les deux étapes suivantes permettent de former le produit cyclisé **170**. Tout d'abord, une protection du produit **168c** permet d'activer le sulfamate vis-à-vis de la réaction de substitution nucléophile intramoléculaire. Ensuite, la déprotection de l'alcool primaire par une solution de NaOH 2 M dans le THF permet de générer l'alcoolate correspondant. Ce dernier réagit *in situ* en position δ pour former le produit cyclisé **170**, isolé avec un rendement global de 75% (Schéma 134).

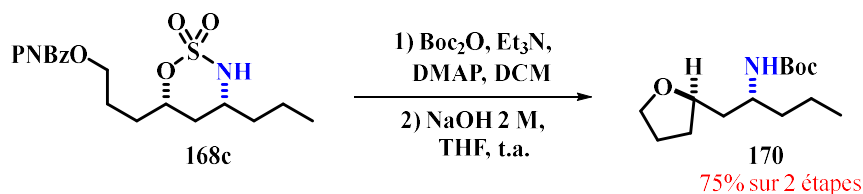


Schéma 134 : Synthèse du produit 169.

7.4. Synthèse du sulfamide 171

Le sulfamide **171** a été obtenu en 2 étapes à partir du composé **170** en appliquant les conditions décrites par Du Bois. Tout d'abord, une réaction de sulfamoylation, effectuée en présence du réactif ClSO₂NHCBz, a permis d'obtenir un intermédiaire de synthèse non isolé. Le réactif ClSO₂NHCBz est préparé à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyl et d'alcool benzylique. La fonction amine terminale du sulfamide étant protégée par un groupement Cbz, une déprotection par hydrogénation catalysée au Pd/C a été effectuée pour conduire au composé **171**, isolé avec un rendement global de 80% (Schéma 135).

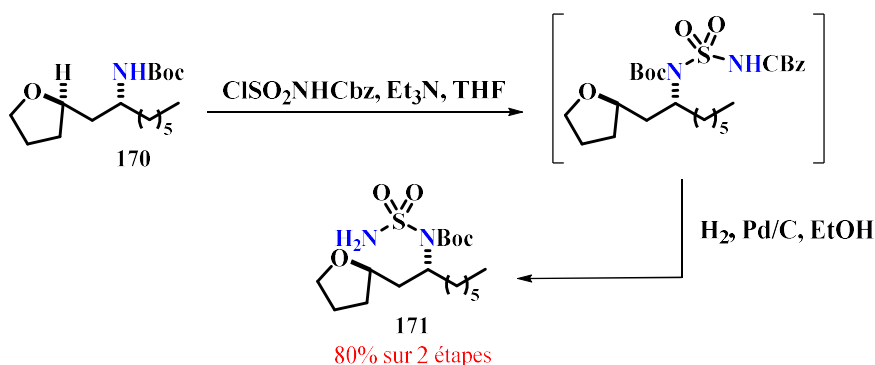


Schéma 135 : Synthèse du produit 170.

7.5. Synthèse du sulfamide cyclique 172

Des premiers tests d'amination de l'intermédiaire **171** ont ensuite été réalisés au laboratoire. En présence de Rh₂(esp)₂ et de PhI(OPiv)₂ dans l'acétate d'isopropyle à température ambiante, le sulfamide **171** est totalement converti en produits d'amination avec un rapport régioisomérique de 1:1 d'après l'analyse des bruts de réaction par RMN ¹H (Schéma 136).

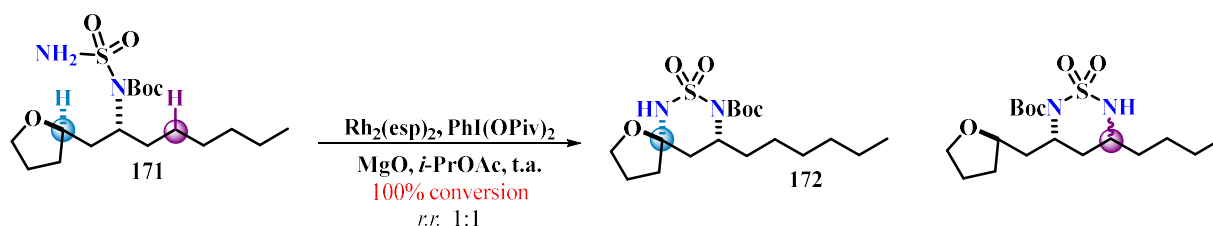


Schéma 136 : Synthèse du produit 172.

Néanmoins, des problèmes de purifications de cette molécule ont été rencontrés. Le passage de cette dernière, sur une colonne de gel de silice ou d'alumine conduit systématiquement à sa dégradation. Des tentatives de purification par recristallisation ont aussi été tentées mais sans parvenir à isoler le produit souhaité.

En conséquence de ces résultats, nous avons émis l'hypothèse que le régioisomère **172** était activé par la présence du groupement Boc, ce qui induit son ouverture au moment de la purification. Nous avons donc repensé la séquence, en incluant cette fois-ci une étape de déprotection du Boc avant de réaliser la réaction d'amination intramoléculaire. Un traitement de l'intermédiaire **171** par du TFA dans le dichlorométhane à reflux nous a permis d'isoler le produit déprotégé avec un rendement de 50%. Cependant, la réaction d'amination ne fonctionne pas à partir de ce substrat (Schéma 137).

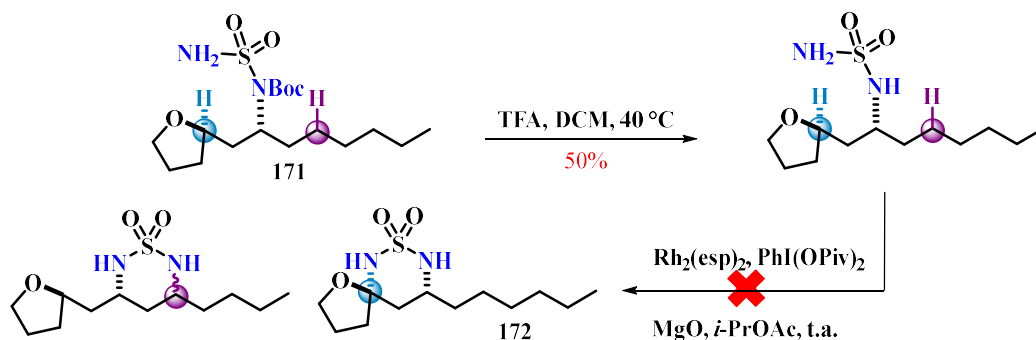


Schéma 137 : Synthèse du produit 172.

Ces résultats, nous ont contraints à revoir les dernières étapes de la voie de synthèse. Deux stratégies sont actuellement à l'étude au laboratoire : la première est de protéger l'intermédiaire N-H libre avec des groupements protecteurs différents pour déterminer l'influence de ces derniers sur la réaction et les produits de cyclisation. La seconde serait d'installer directement le groupement guanidine à la place du sulfamide. Cependant, ce type de groupement protecteur de l'azote mène préférentiellement à des hétérocycles à 5 chaînons. Pour pallier à ce problème, l'utilisation des systèmes décrit par Shomaker et son groupe pour exercer un contrôle de la régiosélectivité par le biais des réactifs semble intéressante. De plus, cette voie permettrait d'aboutir au produit ciblé en un minimum d'étapes (Schéma 138).

Stratégies du laboratoire

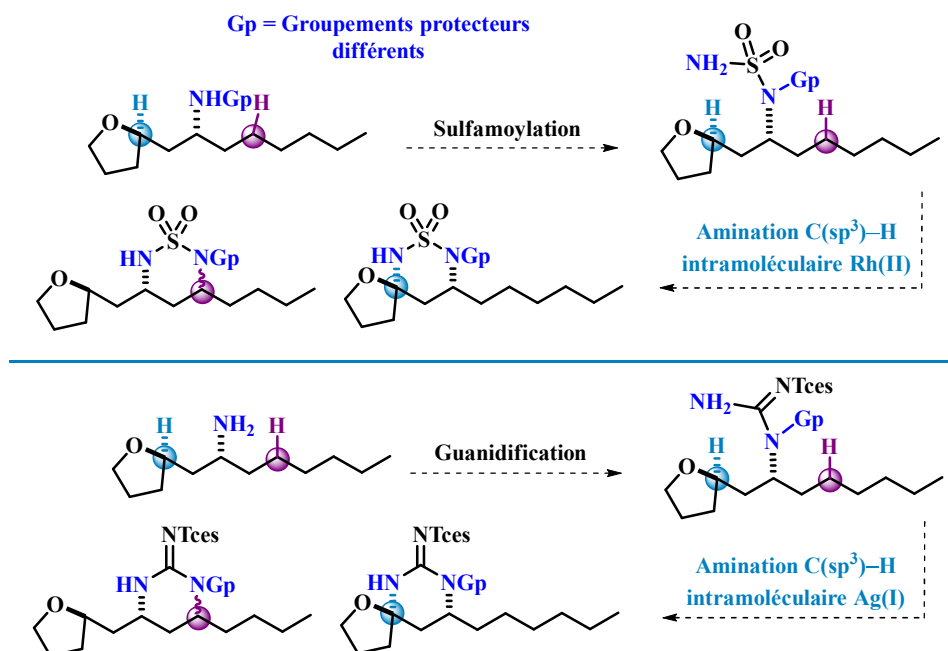


Schéma 138 : Stratégie envisagée pour la fin de la synthèse.

8. Conclusion et perspectives

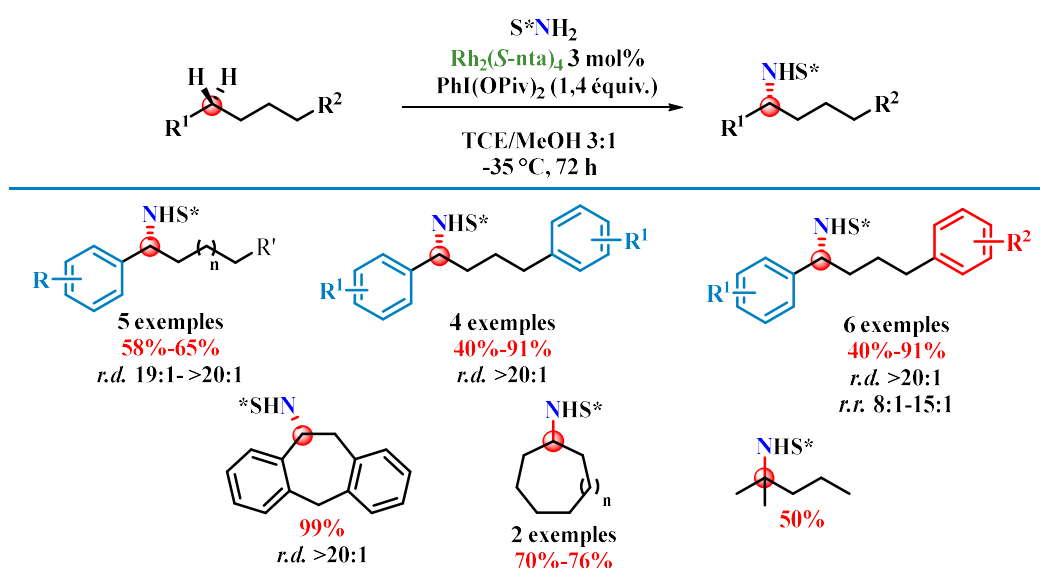
L'objectif de ce chapitre était de réaliser la synthèse d'un analogue d'une molécule naturelle bioactive, la Crambescin B 281, selon une stratégie impliquant deux étapes clés d'amination C(sp³)-H. La première réaction d'amination à partir d'un sulfamate a été optimisée dans le but d'améliorer la régiosélectivité et la stéréosélectivité. Les conditions optimales définies impliquent l'emploi de Rh₂(oct)₄, de MgO et PhI(OAc)₂, dans le DCM. Elles permettent ainsi d'obtenir une régiosélectivité de 4:1 et une diastéréosélectivité de 10:1. L'influence du groupement protecteur R¹ de l'alcool primaire a également été étudiée. Afin de favoriser la formation du produit aminé désiré, les propriétés stériques et électroniques de ce groupement ont été modulées, mais seuls les effets électroniques nous ont permis d'améliorer de manière significative la diastéréosélectivité (20:1) et la régiosélectivité (6:1) en faveur du régioisomère désiré.

Finalement, les travaux ont abouti à la synthèse de l'intermédiaire clé **171** obtenu avec un rendement global de 15% en 6 étapes. Ce dernier fera l'objet de différentes modifications afin de mettre en œuvre la deuxième réaction d'amination C(sp³)-H intramoléculaire avec les meilleures réactivité et sélectivité possibles. Les dernières étapes de la synthèse consisteront à intégrer le motif guanidine pour isoler le composé **173** afin d'en évaluer l'activité biologique.

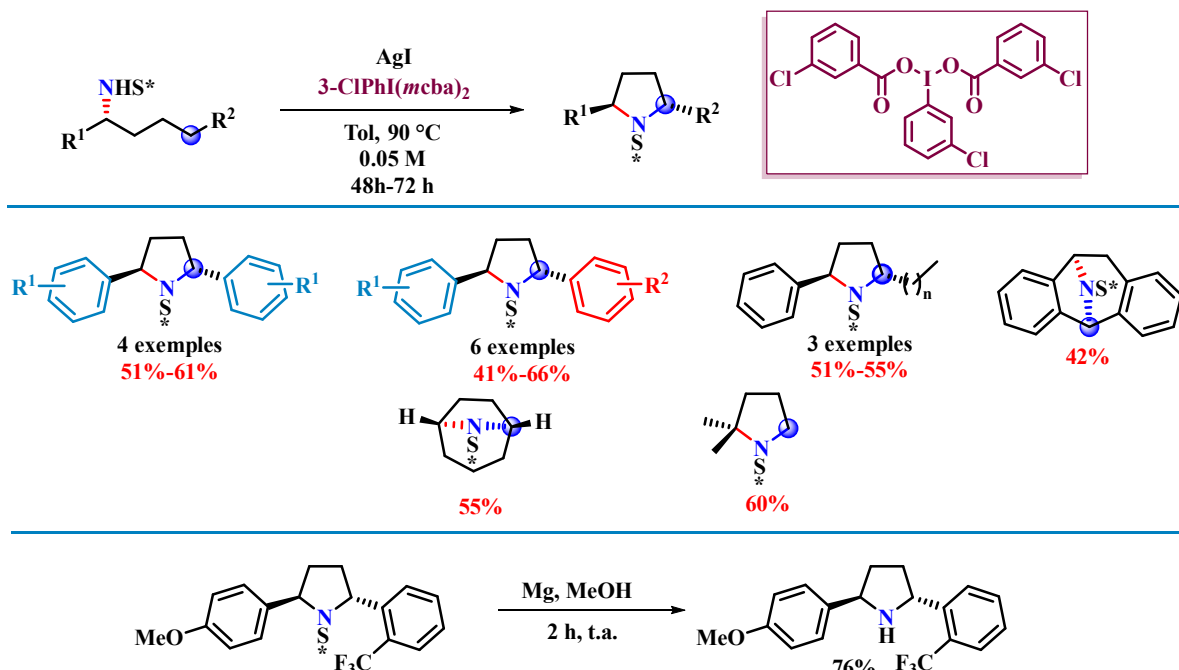
CONCLUSION GÉNÉRALE

Amination C(sp³)–H intermoléculaire application à la synthèse de pyrrolidines

En conclusion, cette thèse a été consacrée au développement de nouvelles réactions d'amination C–H sélectives afin d'accéder de manière efficace à des hétérocycles azotés à haute valeur ajoutée. Pour ce faire, nous nous sommes intéressés à des séquences réactionnelles combinant la chimie des nitrènes avec des réactions radicalaires de type Hofmann-Löffler-Freytag. Dans ce contexte, une réaction intermoléculaire d'amination C–H asymétrique nous a permis dans un premier temps d'installer une fonction azotée de manière régio- et stéréosélective au sein d'hydrocarbures. Cette réaction est catalysée par des complexes chiraux de rhodium(II) en présence d'un nitrène dérivé du *N*-(*p*-toluènesulfonyl)-*p*-toluènesulfonimidamide.



La fonction azotée introduite grâce aux transferts de nitrènes catalytiques a permis ensuite de diriger une seconde réaction d'amination C–H *via* un transfert d'atome d'hydrogène intramoléculaire [1,5]. Cette étape requiert la formation d'un radical amidyle capable d'arracher un atome d'hydrogène avec une régiosélectivité totale et conduit à des motifs pyrrolidines après cyclisation. Une simple étape de déprotection donne ensuite accès aux pyrrolidines énantio-pures correspondantes.



En perspective de ces travaux, il serait intéressant de développer une méthode d'amination C–H catalytique énantiosélective permettant de s'affranchir de l'utilisation d'une copule chirale pour la réaction d'amination C–H intermoléculaire. De récents travaux du laboratoire portant sur l'utilisation de nitrènes dérivés de sulfamates fonctionnant en synergie avec des complexes de rhodium(II) chiraux laissent envisager de nombreuses pistes à explorer.

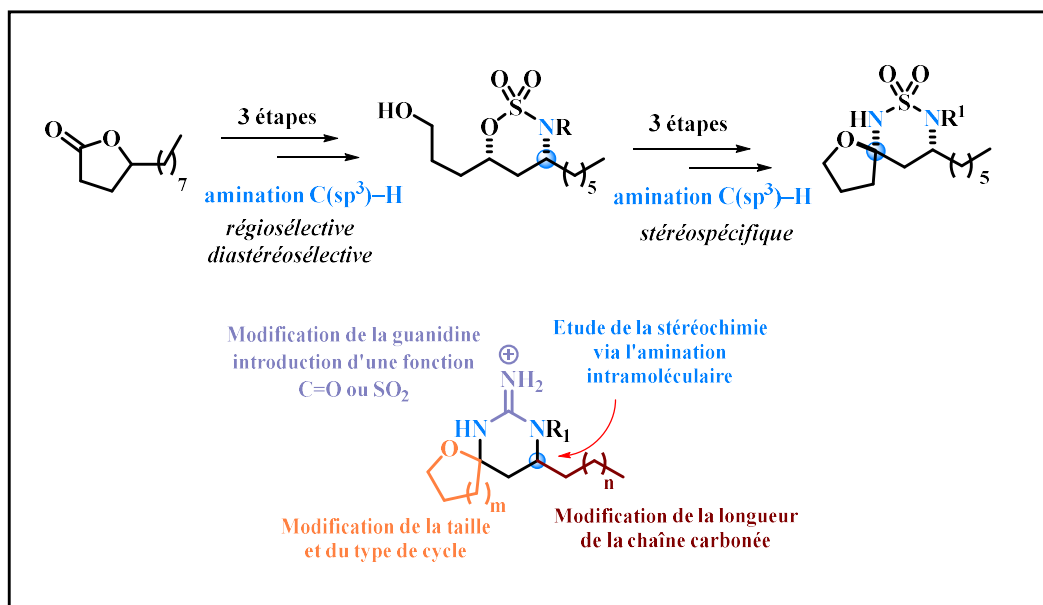
Par ailleurs, le développement d'un protocole plus doux et plus économe pour la formation du radical amidyle serait grandement appréciable. En ce sens, le développement d'un processus (photo)catalytique à partir de substrats préoxydés de type chloramines est actuellement étudié au laboratoire.

De manière ultime, un protocole idéal pour la réaction de cyclisation impliquerait la mise en œuvre de conditions conduisant à la génération *in situ* d'une chloramine puis du radical amidyle.

Parallèlement à ces développements méthodologiques vers une chimie plus éco-compatible, les nouvelles pyrrolidines obtenues par le tandem de réactions d'amination C–H peuvent être exploitées en tant que nouveaux organocatalyseurs ou intégrées dans des ligands de la famille des phosphoramidites. La possibilité de pouvoir différencier les deux groupements aromatiques en C-2 et en C-5 peut notamment procurer de nouvelles opportunités en catalyse asymétrique.

Amination $C(sp^3)\text{--}H$ par transfert de nitrènes : application à la synthèse de la crambescine B281

Dans la dernière partie du manuscrit, nous avons exploré une voie de synthèse pour l'obtention la crambescine B281 à partir de la γ -dodécalactone. Ces travaux reposent sur l'utilisation de deux réactions d'amination $C\text{--}H$ intramoléculaires catalysées par des complexes de rhodium(II). Chaque étape d'amination permet d'introduire un atome d'azote au sein du squelette aliphatique avec une grande régiosélectivité. Cette stratégie de synthèse devrait ainsi nous permettre d'accéder à des membres de la famille des crambescines ainsi qu'à de nombreux analogues synthétiques de manière efficace et modulaire. Le remplacement de la fonction guanidine par une fonction $C=O$ ou SO_2 est envisagée ainsi que la modification de la chaîne alkyle, de l'hétéroatome du cycle spiro ou encore sa taille.



PARTIE EXPÉRIMENTALE

Partie expérimentale chapitre 2

General remarks

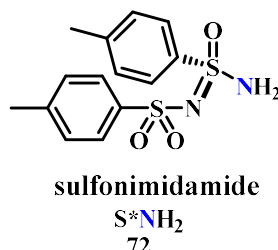
Melting points were measured in capillary tubes on a Büchi B-540 apparatus and are uncorrected. Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR spectrometer. Proton (^1H) and carbon (^{13}C) NMR spectra were recorded on Bruker spectrometers: Avance 300 MHz (QNP - C13, P31, F19 - probe or Dual C13 probe) and Avance 500 MHz (BB0 - ATM probe or BBI - ATM probe). Fluorine (^{19}F) NMR were recorded in the Bruker Avance II spectrometer. Carbon NMR (^{13}C) spectra were recorded at 125 or 75 MHz, using a broadband decoupled mode with the multiplicities obtained using a JMOD or DEPT sequence. NMR experiments were carried out in deuterated chloroform (CDCl_3), $\text{MeOH-}d_4$, or $\text{DMSO-}d_6$. Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm). The following abbreviations are used for the proton spectra multiplicities: s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet, quint: quintuplet, sept: septet, appt: apparent, m: multiplet, br: broad. Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). Mass spectra were obtained either with a LCT (Micromass) instrument using electrospray ionization (ES), or from a Time of Flight analyzer (ESI-MS) for the high resolution mass spectra (HRMS). Thin-layer chromatography was performed on silica gel 60 F254 on aluminium plates (Merck) and visualized under a UVP Mineralight UVLS-28 lamp (254 nm) and by staining with solutions of either ninhydrin, basic KMnO_4 , phosphomolybdic acid, or acidic *p*-anisaldehyde in ethanol. Flash column chromatography was conducted on Merck silica gel 60 (40-63 μm) at medium pressure (300 mbar) or on puriFlash Spott II (Interchim). All reagents were obtained from commercial suppliers unless otherwise stated. The rhodium catalyst **73** was prepared from rhodium(II) acetate which was purchased from Alfa Aesar, following the procedure described by our group.¹³² The sulfonimidamide **72** was also prepared following the same procedure.¹³²

¹³² B. Darses, A. G. Jarvis, A.-K. Mafroud, G. Estenne-Bouhtou, G. Dargazanli, P. Dauban, *Synthesis* **2013**, 45, 2079.

Preparation of substrates.

Synthesis of 72

Prepared following the procedure described by our group.¹³² The expected product was obtained as a off white solid (32 g, 93%).



mp 159–160 °C

$[\alpha]_D^{20} = -106$ ($c = 0.19$, acetone).

IR (neat): $\nu = 3270, 3182, 3071, 1597, 1560, 1495, 1451, 1405, 1384, 1303, 1288, 1265, 1138, 1098, 1059, 1018, 937, 811, 739, 670, 658 \text{ cm}^{-1}$.

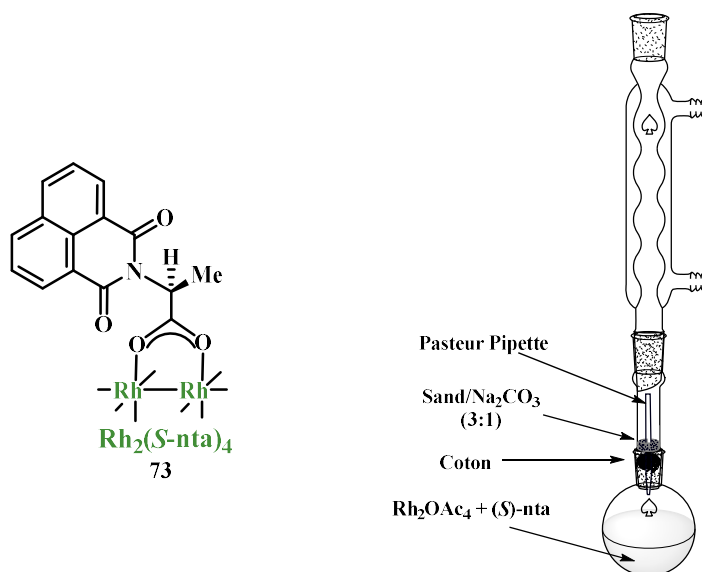
¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆): δ 2.37 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 7.10 (br s, 2 H), 7.20–7.29 (m, 2 H), 7.30–7.37 (m, 2 H), 7.61–7.71 (m, 2 H), 7.73–7.83 (m, 2 H).

¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆): δ 21.4, 21.5, 127.3, 127.8, 129.8, 130.3, 140.2, 142.5, 143.0, 144.8.

HRMS [ESI(+)]: m/z $[M + H]^+$ calculated for $[C_{14}H_{17}N_2O_3S_2]^+$: 325.0675, found : 325.0691.

Synthesis of 73

Prepared following the procedure described by our group.¹³² The expected product was obtained as a green solid (2.5 g, 95%).



mp 330–331 °C

$[\alpha]_D^{20} = -106$ ($c = 0.19$, acetone).

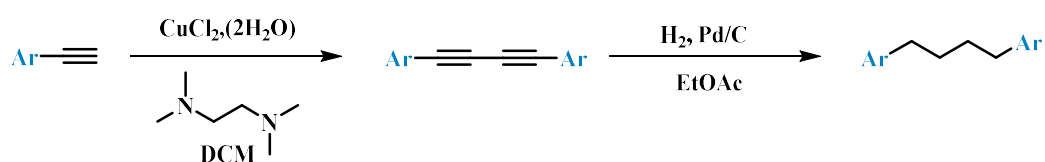
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 + 1 drop CD_3OD) $\delta = 1.71$ (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 12 H), 5.89 (q, $J = 6.9\text{ Hz}$, 4 H), 7.73 (dd, $J = 8.2, 7.3\text{ Hz}$, 8 H), 8.12 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 8 H), 8.60 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 8 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 + 1 drop CD_3OD) $\delta = 15.2, 50.7, 122.6, 127.0, 128.1, 131.48, 131.53, 133.9, 163.5, 188.5$.

IR (neat): $\nu = 937, 1702, 1660, 1587, 1411, 1377, 1339, 1295, 1239, 1193, 1097, 1034, 969, 889, 845, 777, 683\text{ cm}^{-1}$.

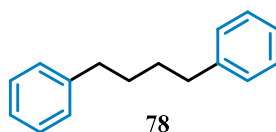
HRMS [ESI(–)]: m/z $[\text{M} + \text{HCO}_2]^-$ calculated for $[\text{C}_{61}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_{18}\text{Rh}_2]^-$: 1323.0531, found: 1323.0549.

General Procedure A for the Synthesis of Symmetrically Substituted 1,4-diphenylbutane.



Under an oxygen atmosphere, copper(II) chloride dihydrate (0.10 equiv.) and N,N,N',N' -tetramethylethylenediamine (0.30 equiv.) were dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (1 mmol/ml). The alkyne (1.00 equiv.) was added and the mixture was stirred at room temperature until complete conversion was observed by TLC. H_2O was added and the organic phase was collected. The aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic phases were dried over MgSO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel; eluent: Ethyl acetate/ Petrol ether) affording the diyne product.

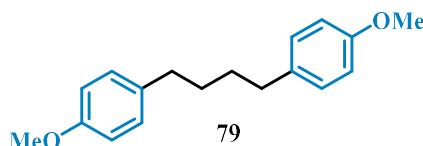
In a dried round bottom flask with a magnetic stirring bar was added diphenylbuta-1,3-diyne (950 mg, 4.61 mmol, 1.00 equiv.) and Pd/C (491 mg, 0.461 mmol, 0.100 equiv.). EtOAc (25 mL) was added and the resulting mixture were degassed 5 times (vacuum/ H_2) before being left stirring vigorously under an H_2 atmosphere. After 18 h, the solid was removed by filtration through celite® and washed with AcOEt . The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography.

Synthesis of 78

Prepared according to the general procedure **A** from phenyl acetylene (8.09 g, 40.0 mmol, 1.00 equiv.). After flash column chromatography (PE/AcOEt 99:1), the expected product was obtained as a white solid (8.3 g, 98%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 -7.29 (m, 6H), 7.22-7.20 (m, 4H), 2.75-2.58 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 4H).

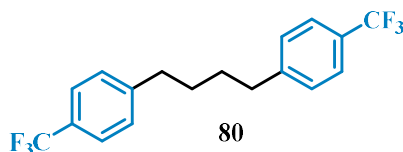
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.6 (C_{Ar,quat}), 128.4 (C_{Ar-H}), 128.3, (C_{Ar-H}) 125.6 (C_{Ar-H}), 35.8 (CH₂), 31.1 (CH₂).

Synthesis of 79

Prepared according to the general procedure **A** from 1-ethynyl-4-methoxybenzene (1.21 g, 4.61 mmol, 1.00 equiv.). After flash column chromatography (PE/AcOEt 95:5), the expected product was obtained as a white, sticky solid (7.90 g, 98%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 3.78 (s, 6H, OMe), 2.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.63-1.61 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.7 (C_{Ar,quat}), 134.7 (C_{Ar,quat}), 129.2 (C_{Ar-H}), 113.7 (C_{Ar-H}), 55.2 (2 X CO-CH₃), 34.9 (CH₂), 31.3 (CH₂).

Synthesis of 80

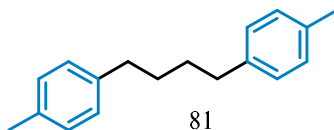
Prepared according to the general procedure **A** from 1-ethynyl-4-(trifluoromethyl)benzene (6.81 g, 40.0 mmol, 1.00 equiv.). After flash column chromatography (PE/AcOEt 95:5), the expected product was obtained as a white sticky solid (13.6 g, 98%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.64-2.59 (m, 4H), 1.62-1.57 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 146.5 (C_{Ar,quat}), 128.8 (C_{Ar-H}), 128.1 (C_{Ar,quat}), 125.4 (C_{Ar-H}), 122.7 (q, *J* = 271.8 Hz, 2C), 35.7 (CH₂), 30.7 (CH₂).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -62.3 (s, 6F)

Synthesis of 81



Prepared according to the general procedure **A** from 1-ethynyl-4-methylbenzene (4.10 g, 35.0 mmol, 1.00 equiv.). After flash column chromatography (PE/AcOEt 95:5), the expected product was obtained as a white, sticky solid (7.90 g, 95%).

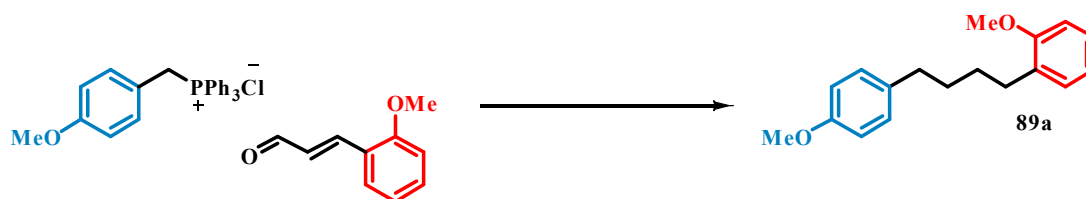
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.09-7.06 (m, 8H), 2.60 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 2.31 (s, 6H, Me), 1.65-1.63 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 139.6 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 135.0 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 35.4 (CH_2), 31.3 (CH_2), 21.0 (CH_3).

General Procedure B for the Synthesis of unsymmetrically Substituted 1,4-diphenylbutane.

To an ice-cooled stirred suspension of benzyl triphenylphosphonium bromide/chloride (1.00 equiv., 5.00 mmol) was added NaH (60% wt in oil, 2.00 equiv., 240 mg, 10.0 mmol) portionwise. The mixture was stirred for 1 hour and then placed at rt for 1 hour. The mixture was cooled again to 0 °C and a solution of the corresponding aldehyde (1.00 equiv., 5.00 mmol) in anhydrous THF was added. The mixture was allowed to warm up to room temperature and was stirred for 16 hours. After completion of the reaction, ethyl acetate was added and the mixture was poured onto ice-water before being extracted with AcOEt. The organic layers were combined, dried over MgSO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, heptane/AcOEt), affording the corresponding Wittig product. In a dried round bottom flask with a magnetic stirring bar was added the isomeric mixture of butadiene derivative (5.00 mmol, 1.00 eq) and Pd/C (10 % wt) or PtO_2 (0.50 mmol, 0.10 equiv., for **89c**). EtOAc (25 mL) was added and the resulting mixture was degassed 5 times (vacuum/ H_2) before being left stirring vigorously under an H_2 atmosphere. After 18 h the solid was removed by filtration over celite[®] and washed with AcOEt. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, PE/DCM).

Synthesis of 1-methoxy-2-(4-(4-methoxyphenyl)butyl)benzene 89a



Prepared according to the general procedure **B**. After flash column chromatography (PE/DCM 90:10), the expected product was obtained as a colorless oil (1.29 g, 95%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.13 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 3H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.65-1.58 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.7 (C_{Ar,quat}), 157.5 (C_{Ar,quat}), 135.0 (C_{Ar,quat}), 131.1 (C_{Ar,quat}), 129.8 (C_{Ar-H}), 129.3 (C_{Ar-H}), 126.9 (C_{Ar-H}), 120.4 (C_{Ar-H}), 113.7 (C_{Ar-H}), 110.3 (C_{Ar-H}), 55.3 (2 x C_{O-CH₃}), 34.9 (CH₂), 31.6 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.5 (CH₂).

Synthesis of 1-(4-(4-methoxyphenyl)butyl)-2-(trifluoromethyl)benzene 89b



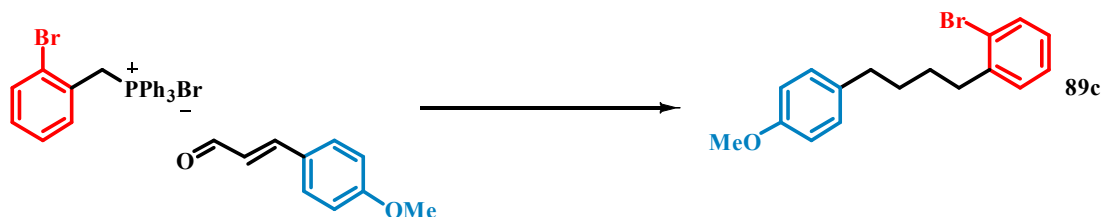
Prepared according to the general procedure **B**. After flash column chromatography (PE/DCM 90:10), the expected product was obtained as a colorless oil (1.50 g, 97%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.72-1.62 (m, 4H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.9 (C_{Ar,quat}), 141.6 (C_{Ar,quat}), 134.6 (C_{Ar,quat}), 131.7 (C_{Ar-H}), 131.0 (C_{Ar-H}), 129.4 (C_{Ar-H}), 126.0 (C_{Ar-H}), 125.9 (C_{Ar-H}), 113.9 (C_{Ar-H}), 55.4 (C_{O-CH₃}), 34.9 (CH₂), 32.6 (CH₂), 31.7 (CH₂), 31.3 (CH₂). (The signals of the trifluoromethyl and ipso C_{Ar,quat} are not listed).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -59.6 (s, 3F).

Synthesis of 1-bromo-2-(4-(4-methoxyphenyl)butyl)benzene 89c



Prepared according to the general procedure **B**. After flash column chromatography (PE/DCM 95:5), the expected product was obtained as a colorless oil (1.54 g, 96%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.76 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.68-1.64 (m, 4H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.8 (C_{Ar.quat}), 142.0 (C_{Ar.quat}), 134.7 (C_{Ar.quat}), 132.9 (C_{Ar-H}), 130.4 (C_{Ar-H}), 129.4 (C_{Ar-H}), 127.5 (C_{Ar-H}), 127.4 (C_{Ar-H}), 124.6 (C_{Ar.quat}), 113.9 (C_{Ar-H}), 55.4 (C_{O-CH₃}), 36.2 (CH₂), 35.0 (CH₂), 31.5 (CH₂), 29.6 (CH₂).

Synthesis of 1-methoxy-4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)butyl)benzene **90a**



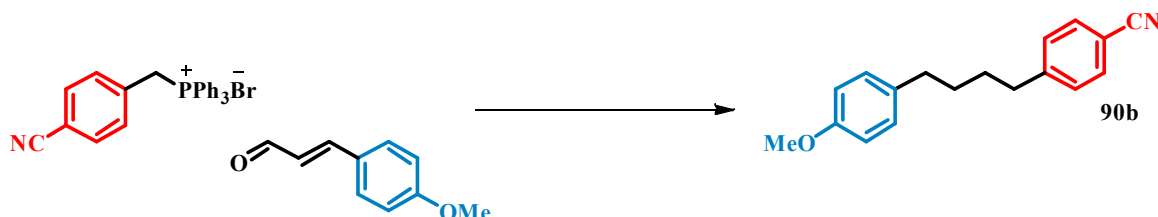
Prepared according to the general procedure **B**. After flash column chromatography (PE/DCM 95:5), the expected product was obtained as a white solid (1.51 g, 98%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.67 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.67-1.65 (m, 4H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.9 (C_{Ar.quat}), 146.8 (C_{Ar.quat}), 134.5 (C_{Ar.quat}), 129.4 (C_{Ar-H}), 128.8 (C_{Ar-H}), 125.3 (C_{Ar-H}), 113.9 (C_{Ar-H}), 55.4 (OCH₃), 35.8 (CH₂), 34.9 (CH₂), 31.3 (CH₂), 30.8 (CH₂). (The signals of the trifluoromethyl and ipso C_{Ar.quat} are not listed).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.3 (s, 3F).

Synthesis of 4-(4-(4-methoxyphenyl)butyl)benzonitrile **90b**



Prepared according to the general procedure **B**. After flash column chromatography (PE/DCM 95:5), the expected product was obtained as a white solid (1.29 g, 97%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.66-1.58 (m, 4H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.9 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 148.4 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 134.3 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 132.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.34 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.31 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 119.3 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 113.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 109.7 (C_{CN}), 55.4 ($\text{C}_{\text{O-CH}_3}$), 36.1 (CH_2), 34.9 (CH_2), 31.2 (CH_2), 30.5 (CH_2).

Synthesis of 1-(4-(4-methoxyphenyl)butyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene 91



Prepared according to the general procedure **B**. After flash column chromatography (PE/DCM 95:5), the expected product was obtained as a colorless oil (1.79 g, 95%).

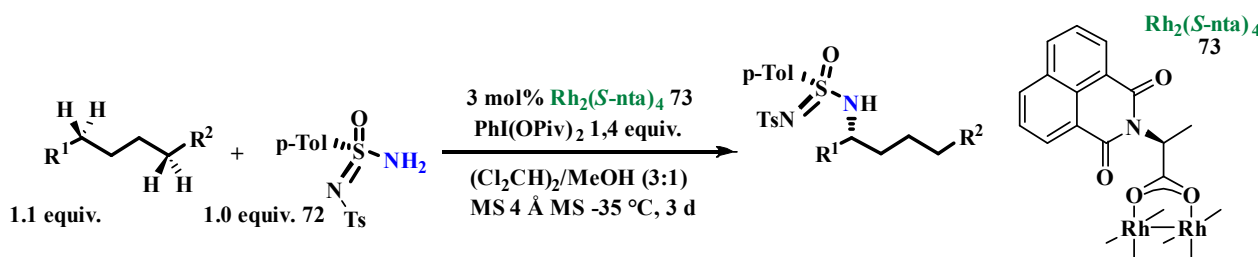
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.67 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.67-1.65 (m, 4H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 145.0 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 134.2 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 131.6 (q, J = 33.1 Hz, $\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 123.6 (q, J = 273 Hz, C_{CF_3}), 120.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 114.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 55.4 ($\text{C}_{\text{O-CH}_3}$), 35.6 (CH_2), 34.8 (CH_2), 31.20 (CH_2), 30.6 (CH_2).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -62.8 (s, 6F).

Intermolecular $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ amination reaction

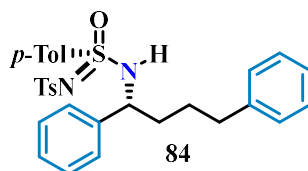
General procedure C



In an oven-dried sealable tube equipped with a stirring bar were introduced the substrate (0.550 mmol, 1.10 equiv.), $\text{Rh}_2[(S)\text{-nta}]_4$ (19 mg, 15 μmol , 3.0 mol%), (–)-*N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidamide (–)-(**S**)-**6** (0.500 mmol, 1.00 equiv.) and 250 mg of 4 Å molecular sieves. The tube was covered with a rubber septum and flushed with argon (vacuum/argon x3). Anhydrous and degassed tetrachloroethane (1.5 mL) and methanol (0.50 mL) were added and the mixture was stirred for 5 minutes until the solids get dissolved. The tube was then cooled to -78°C , and (dipivaloyloxy)iodobenzene (284 mg, 0.700 mmol, 1.40 equiv.) was added in one portion. The septum was quickly replaced by a teflon-coated screwcap and the mixture was stirred at -35°C for 72 hours.

The tube was then allowed to warm up to room temperature, the molecular sieves were filtered off and washed with CH_2Cl_2 (5 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (DCM/AcOEt or PE/AcOEt) affording the expected product of the amination reaction. The d.r. and the r.r. were estimated by ^1H NMR analysis of the crude product.

Synthesis of 84



Synthesized following the general procedure **C** using 1,4-diphenylbutane as substrate (116 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 20:80 Ethyl acetate/ Petrol ether) afforded the product as a yellow oil (173 mg, 65%, d.r. >20:1).

$[\alpha]_D^{20} = +64.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

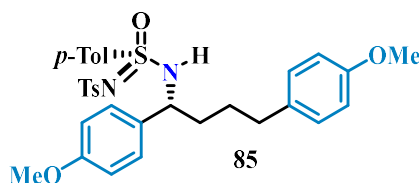
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30-7.14 (m, 12H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, N-H), 4.27 (app q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.47-2.30 (m, 8H), 1.82-1.60 (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 1H), 1.33-1.18 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 144.7 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 142.9 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 141.5 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 140.7 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 140.4 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 136.1 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 129.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.35 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.32 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.84 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.80 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 125.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 58.6 ($\text{C}_{\text{N-H}}$), 36.6 (CH_2), 35.2 (CH_2), 27.3 (CH_2), 21.64 (CH_3), 21.61 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3143, 1597, 1495, 1453, 1286, 1246, 1154, 1107, 1054, 1017, 907, 810, 751, 696 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 533.1928, found: 533.1909

Synthesis of 85



Synthesized following the general procedure **C** using 1,4-bis(4-methoxyphenyl)butane as substrate (149 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 5/95 Ethyl acetate/DCM) afforded the amination product as a yellow oil (270 mg, 91%, d.r. >20:1).

$[\alpha]_D^{20} = +111$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

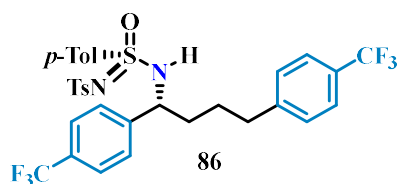
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 8.9$ Hz, 4H), 7.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.80-6.73 (m, 4H), 6.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, N-H), 4.22 (appt q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, OMe), 3.77 (s, OMe), 2.38-2.30 (m, 8H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, 1H), 1.27-1.16 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 157.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 144.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 140.4 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 136.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 133.7 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 132.7 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 114.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 113.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 58.2 ($\text{C}_{\text{N-H}}$), 55.4 (2 x $\text{C}_{\text{O-CH}_3}$), 36.4 (CH_2), 34.3 (CH_2), 27.6 (CH_2), 21.7 (2 x CH_3).

IR (neat): $\nu = 3228, 1612, 1512, 1455, 1301, 1286, 1246, 1150, 1105, 1090, 1032, 1017, 910, 811, 730, 657 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2]^+$: 593.2139, found: 593.2119

Synthesis of 86



Synthesized following the general procedure **C** using using 4-bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)butane as substrate (190 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 5/95 Ethyl acetate/DCM) afforded the amination product as a yellow oil (131 mg, 40%, d.r. >20:1).

$[\alpha]_D^{20} = +57.6$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

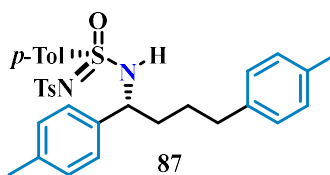
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.46 (appt d, $J = 7.1$ Hz, 4H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.42 (appt t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.39-1.32 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 145.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 144.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 144.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 143.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 140.4 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 135.8 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 125.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 125.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 58.4 ($\text{C}_{\text{N-H}}$), 36.5 (CH_2), 35.0 (CH_2), 27.1 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3). (The signals of the trifluoromethyl and ipso $\text{C}_{\text{Ar.quat}}$ are not listed).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -62.3 (s, 3F), -62.6 (s, 3F).

IR (neat): $\nu = 3228, 1618, 1597, 1495, 1449, 1424, 1324, 1296, 1263, 1151, 1118, 1090, 1056, 1015, 858, 812, 763, 672 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 669.1675, found: 669.1636

Synthesis of 87

Synthesized following the general procedure **C** using 1,4-di-*p*-tolylbutane as substrate (131 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 15:85 Ethyl acetate/ Petrol ether) afforded the amination product as a colorless oil (250 mg, 85 %, d.r. >20/1). Purification by flash column chromatography (silica gel, 15:85 Ethyl acetate/Petrol ether).

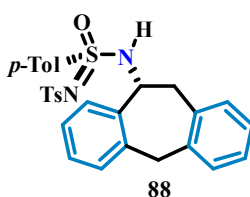
$[\alpha]_D^{20} = +66.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.09 (s, 4H), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, N-H), 4.25 (apptq, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.43-2.32 (m, 14H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.45-1.37 (m, 1H), 1.29-1.20 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 144.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.8 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 140.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 138.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 137.7 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 137.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 136.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 135.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.84 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.83 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 58.4 ($\text{C}_{\text{N-H}}$), 36.5 (CH_2), 34.7 (CH_2), 27.5 (CH_2), 21.62 (CH_3), 21.61 (CH_3), 21.2 (CH_3), 21.1 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 2920, 1596, 1516, 1438, 1309, 1303, 1261, 1147, 1102, 1068, 1034, 947, 929, 909, 868, 852, 808, 761, 722, 704, 680, 658 \text{ cm}^{-1}$

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 561.2241, found: 561.2222

Synthesis of 88

Synthesized following the general procedure **C** using dibenzosuberane as substrate (107 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 30:70 Ethyl acetate/Petrol ether) afforded the amination product as an off-white foamy solid (257 mg, 99 %, d.r. >20/1). The minor diastereoisomer could not be detected by ^1H NMR analysis.

mp: 71-73 °C

$[\alpha]_D^{20} = +37.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.23-7.13 (m, 8H), 6.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.68 (br s, 1H, N-H), 5.02

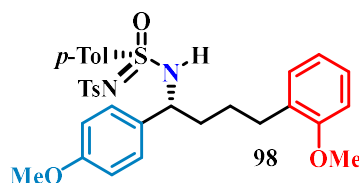
(br d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 3.3, 14.5$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 7.5, 14.4$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 145.0 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 140.5 (2 x $\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 137.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 137.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 136.4 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 134.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 132.2 (2 x $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 130.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 54.3 ($\text{C}_{\text{N-H}}$), 41.1 (CH_2), 37.6 (CH_2), 21.7 (CH_3), 21.6 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3227, 3024, 2925, 1596, 1493, 1446, 1302, 1259, 1151, 1107, 1089, 1026, 814, 752$ cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 517.1614, found: 517.1632

Synthesis of 98



Synthesized following the general procedure **C** using **89a** as substrate (149 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 35:65 Ethyl acetate/Petrol ether) afforded the amination product as a sticky solid (252 mg, 85 %, d.r. 90/10, r.r. > 20/1).

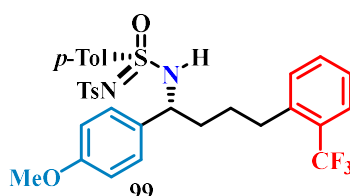
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.67 (m, 4H), 7.19-7.13 (m, 5H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 6.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, *N-H*), 4.23 (appt q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.43-2.33 (m, 8H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, 1H), 1.24-1.14 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 157.4 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 144.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 140.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 136.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 132.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 130.0 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.75 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.69 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 120.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 114.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 110.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 58.1 ($\text{C}_{\text{N-H}}$), 55.4 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 36.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 25.8 (CH_2), 21.7 (2 x CH_3).

IR (neat): $\nu = 3231, 1598, 1513, 1493, 1456, 1287, 1241, 1150, 1107, 1056, 1027, 811, 752, 656$ cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2]^+$: 593.2138, found: 593.2112

Synthesis of 99



Synthesized following the general procedure **C** using **89b** as substrate as substrate (169 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 30:70 Ethyl acetate/Petrol ether) afforded the amination product as a brown oil (252 mg, 80 %, d.r. 92/8, r.r. > 20/1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09-7.06 (m, 4H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, N-H), 4.17 (appt q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.34-1.24 (m, 1H), 1.19-1.12 (m, 1H).

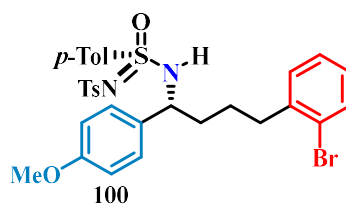
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.3 (C_{Ar.quat}), 144.6 (C_{Ar.quat}), 142.7 (C_{Ar.quat}), 140.49 (C_{Ar.quat}), 140.46 (C_{Ar.quat}), 136.4 (C_{Ar.quat}), 132.5 (C_{Ar.quat}), 131.8 (C_{Ar-H}), 130.8 (C_{Ar-H}), 129.7 (C_{Ar-H}), 129.3 (C_{Ar-H}), 128.2 (C_{Ar-H}), 127.8 (C_{Ar-H}), 126.8 (C_{Ar-H}), 126.0 (C_{Ar-H}), 125.9 (C_{Ar-H}), 114.1 (C_{Ar-H}), 58.1 (C_{N-H}), 55.4 (OCH₃), 36.6 (CH₂), 31.8 (CH₂), 27.6 (CH₂), 21.6 (2 x CH₃). (The signals of the trifluoromethyl and ipso C_{Ar.quat} are not listed).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -59.7 (s, 3F).

IR (neat): ν = 3229, 1610, 1513, 1494, 1454, 1312, 1286, 1248, 1150, 1108, 1091, 1059, 1033, 1018, 910, 812, 768, 732, 655 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M+H]⁺ calculated for [C₃₂H₃₄F₃N₂O₄S₂]⁺: 631.1907, found: 631.1896

Synthesis of 100



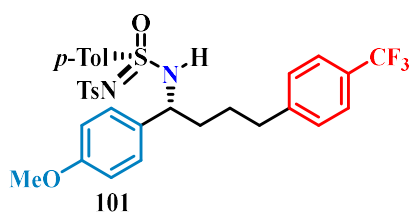
Synthesized following the general procedure C using **89c** as substrate (175 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 30:70 Ethyl acetate/Petrol ether) afforded the amination product as a brown oil (266 mg, 83 %, d.r. 90/10, r.r. > 20/1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 7H), 7.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, N-H), 4.25 (appt q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.57-2.49 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.26-1.17 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.3 (C_{Ar.quat}), 144.6 (C_{Ar.quat}), 142.9 (C_{Ar.quat}), 140.9 (C_{Ar.quat}), 140.5 (C_{Ar.quat}), 136.3 (C_{Ar.quat}), 132.8 (C_{Ar-H}), 132.6 (C_{Ar.quat}), 130.2 (C_{Ar-H}), 129.7 (C_{Ar-H}), 129.3 (C_{Ar-H}), 128.2 (C_{Ar-H}), 127.9 (C_{Ar-H}), 127.7 (C_{Ar-H}), 127.6 (C_{Ar-H}), 126.8 (C_{Ar-H}), 124.5 (C_{Ar.quat}), 114.1 (C_{Ar-H}), 58.1 (C_{N-H}), 55.4 (OCH₃), 36.4 (CH₂), 35.4 (CH₂), 26.0 (CH₂), 21.7 (CH₃), 21.6 (CH₃).

IR (neat): ν = 2958, 2934, 1597, 1494, 1455, 1426, 1310, 1302, 1285, 1239, 1153, 1105, 1089, 1049, 1033, 1015, 941, 808, 750, 698, 679, 658 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M+H]⁺ calculated for [C₃₁H₃₄BrN₂O₄S₂]⁺: 641.1138, found: 641.1158

Synthesis of 101

Synthesized following the general procedure **C** using **90a** as substrate (175 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 30:70 Ethyl acetate/ Petrol ether) afforded the amination product as a brown oil (266 mg, 83 %, d.r. >20/1, r.r. > 8/1).

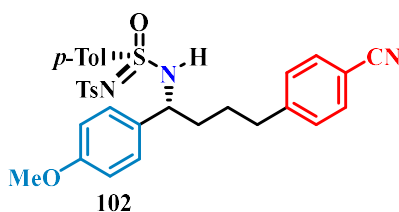
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.72 (m, 4H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 7.11 (t, *J* = 8.6 Hz, 4H), 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, N-H), 4.30 (appt q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.34-1.25 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.3 (C_{Ar.quat}), 145.8 (C_{Ar.quat}), 144.6 (C_{Ar.quat}), 143.0 (C_{Ar.quat}), 140.5 (C_{Ar.quat}), 136.4 (C_{Ar.quat}), 132.5 (C_{Ar.quat}), 129.7 (C_{Ar-H}), 129.3 (C_{Ar-H}), 128.7 (C_{Ar-H}), 128.2 (C_{Ar-H}), 127.8 (C_{Ar-H}), 126.9 (C_{Ar-H}), 125.3 (C_{Ar-H}), 114.1 (C_{Ar-H}), 58.2 (C_{N-H}), 55.4 (OCH₃), 36.4 (CH₂), 35.0 (CH₂), 27.2 (CH₂), 21.62 (CH₃), 21.57 (CH₃). (The signals of the trifluoromethyl and ipso C_{Ar.quat} are not listed).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.2 (s, 3F).

IR (neat) ν = 2931, 1618, 1593, 1496, 1449, 1424, 1324, 1296, 1264, 1151, 1119, 1056, 1015, 859, 813, 763, 704, 672 cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M+H]⁺ calculated for [C₃₂H₃₃F₃N₂O₄S₂]⁺: 631.1907, found: 631.1888

Synthesis of 102

Synthesized following the general procedure **C** using **90b** as substrate (175 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 30:70 Ethyl acetate/Petrol ether) afforded the amination product as a colorless oil (266 mg, 83 %, > d.r. 20/1, r.r. > 15/1). The minor regioisomer was removed after column chromatography.

[α]_D²⁰ = +67.6 (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 6.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.28 (d, *J* = 7.1 Hz,

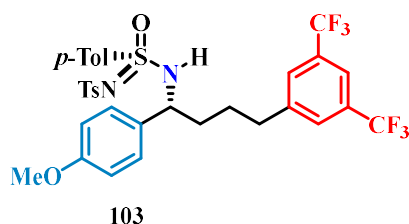
¹H, N-H), 4.28 (appt q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 1H), 1.32-1.23 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.3 (C_{Ar.quat}), 147.4 (C_{Ar.quat}), 144.6 (C_{Ar.quat}), 143.0 (C_{Ar.quat}), 140.4 (C_{Ar.quat}), 136.2 (C_{Ar.quat}), 132.3 (C_{Ar.quat}), 132.2 (C_{Ar-H}), 129.6 (C_{Ar-H}), 129.3 (C_{Ar-H}), 129.2 (C_{Ar-H}), 128.1 (C_{Ar-H}), 127.8 (C_{Ar-H}), 126.8 (C_{Ar-H}), 119.1 (C_{Ar.quat}), 114.1 (C_{Ar-H}), 109.8 (CN), 58.2 (C_{N-H}), 55.4 (OCH₃), 36.3 (CH₂), 35.3 (CH₂), 27.0 (CH₂), 21.7 (2 x CH₃).

IR (neat) 2924, 2861, 1597, 1495, 1454, 1403, 1312, 1301, 1287, 1259, 1150, 1090, 1016, 909, 812, 730, 699, 671, 657 cm⁻¹

HRMS [ESI(+)] : m/z [M+H]⁺ calculated for [C₃₂H₃₄N₃O₄S₂]⁺: 588.1986, found: 588.1983

Synthesis of 103



Synthesized following the general procedure C using **91** as substrate (287 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 30:70 Ethyl acetate/Petrol ether) afforded the amination product as a brown oil (266 mg, 82 %, d.r. >20/1, r.r >20/1).

$[\alpha]_D^{20} = +71.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.62 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, N-H), 4.22 (appt q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.52-2.41 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.44-1.35 (m, 1H), 1.27-1.18 (m, 1H).

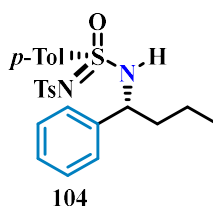
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.4 (C_{Ar.quat}), 144.7 (C_{Ar.quat}), 144.2 (C_{Ar.quat}), 143.0 (C_{Ar.quat}), 140.5 (C_{Ar.quat}), 136.3 (C_{Ar.quat}), 132.3 (C_{Ar.quat}), 131.64 (q, $J = 33.0$ Hz, C_{Ar.quat}), 129.6 (C_{Ar-H}), 129.3 (C_{Ar-H}), 128.5 (C_{Ar-H}), 128.1 (C_{Ar-H}), 127.8 (C_{Ar-H}), 126.8 (C_{Ar-H}), 120.1 (C_{Ar-H}), 114.2 (C_{Ar-H}), 58.2 (C_{N-H}), 55.4 (OCH₃), 36.4 (CH₂), 35.0 (CH₂), 27.1 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.5 (CH₃).

(The signals of the trifluoromethyl is not listed).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.78 (s, 6F).

IR (neat): $\nu = 2981, 1615, 1515, 1381, 1265, 1133, 953, 814, 707, 683, 649, 632, 623, 610$ cm⁻¹.

HRMS [ESI(+)] : m/z [M+H]⁺ calculated for [C₃₃H₃₃F₆N₂O₄S₂]⁺: 699.1781, found: 699.1757

Synthesis of 104

Synthesized following the general procedure **C** using butylbenzene as substrate (74.0 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 1/20 Ethyl acetate/DCM) afforded the amination product as a yellow oil (133 mg, 58%, d.r. 95:5).

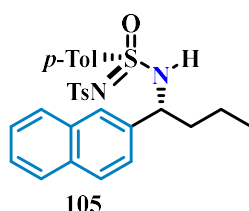
$[\alpha]_D^{20} = +188.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28-7.14 (m, 9H), 6.30 (d, $J = 7.3$, 1H, N-H), 4.22 (appt q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.74-1.53 (m, 2H), 1.19-1.10 (m, 1H), 1.04-0.93 (m, 1H), 0.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 144.7 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 142.9 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 140.9 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 140.4 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 136.0 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 129.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.90 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.86 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 58.5 ($\text{C}_{\text{N-H}}$), 39.4 (CH_2), 21.7 (CH_3), 21.6 (CH_3), 19.0 (CH_2), 13.6 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 2934, 1597, 1493, 1455, 1426, 1302, 1239, 1153, 1105, 1089, 1049, 1034, 1015, 941, 808, 750, 698, 659 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 457.1615, found: 457.1611

Synthesis of 105

Synthesized following the general procedure **C** using 2-butyl-naphthalene as substrate (101 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 1/20 Ethyl acetate/DCM) afforded the amination product as a colorless oil (139.0 mg, 55%, d.r. 95:5). The minor diastereoisomer was removed after column chromatography.

$[\alpha]_D^{20} = +135.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

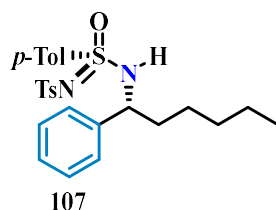
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83-7.80 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 6H), 7.59 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.34 (appt d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.33 (br s, 1H, N-H), 4.46 (appt t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 1H), 0.77 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 144.7 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 140.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 138.0 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 136.0 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 133.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 133.0 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.80 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 58.9 ($\text{C}_{\text{N-H}}$), 39.2 (CH_2), 27.2 (CH_3), 21.59 (CH_3), 21.56 (CH_3), 13.6 (CH_3).

IR (neat) ν = 2960, 1598, 1450, 1302, 1189, 1109, 1091, 913, 814, 748, 678, 654 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 507.1771, found: 507.1750

Synthesis of 107



Synthesized following the general procedure **C** using hexylbenzene as substrate (89.0 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 20:80 Ethyl acetate/Petrol ether) afforded the amination product as a brown oil (146 mg, 60%, d.r. >20:1).

$[\alpha]_D^{20} = +31.3$ $c = 1.00$, CHCl_3).

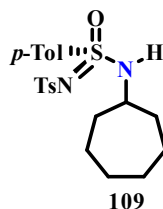
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.17-7.11 (m, 7H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, N-H), 4.12 (appt q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.64-1.54 (m, 2H), 0.98-0.79 (m, 6H), 0.64 (t, $J = 7.0$, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 144.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.7 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 141.1 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 140.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 136.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.84 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.80 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 58.6 ($\text{C}_{\text{N-H}}$), 37.1 (CH_2), 31.2 (CH_2), 25.4 (CH_2), 22.4 (CH_2), 21.6 (2 x CH_3), 13.9 (CH_3).

IR (neat): ν = 3094, 1593, 1529, 1450, 1362, 1344, 1327, 1272, 907, 808, 727 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 485.1928, found: 485.1931

Synthesis of 109



Synthesized following the general procedure **C** using cycloheptane as substrate (54.0 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 20:80 Ethyl acetate/Petrol ether) afforded the amination product as a sticky solid (160 mg, 76%).

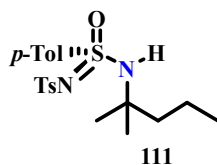
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H, N-H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 3H), 1.53-1.35 (m, 8H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 144.7 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 140.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 136.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 55.0 ($\text{C}_{\text{N-H}}$), 36.2 (CH_2), 35.2 (CH_2), 28.0 (CH_2), 27.9 (CH_2), 23.5 (2 x CH_2), 21.7 (CH_3), 21.6 (CH_3).

IR (neat): ν = 3239, 2922, 1316, 1153, 1102, 1081, 1033, 1014, 809, 680, 655 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 421,1615 found: 421,1

Synthesis of 111



Synthesized following the general procedure **C** 2-methylpentane as substrate (216 mg, 5 equiv.). Purification by flash column chromatography (silica gel, 15/85 Ethyl acetate/Petrol ether) afforded the amination product as a yellow oil (102 mg, 50%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20-7.17 (m, 4H), 6.11 (s, 1H, N-H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.32-1.28 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.78 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

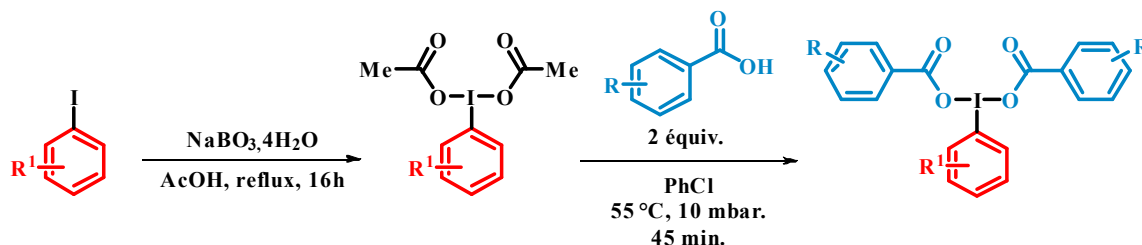
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 144.4 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 140.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 138.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 59.6 ($\text{C}_{\text{N-H}}$), 45.9 (CH_2), 28.1 (CH_3), 26.9 (CH_3), 21.7 (2 x CH_3), 17.2 (CH_2), 14.3 (CH_3).

IR (neat): ν = 2981, 1728, 1463, 1381, 1279, 1251, 1180, 1091, 953, 815, 748, 673, 663 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 409,1615 found: 409,162

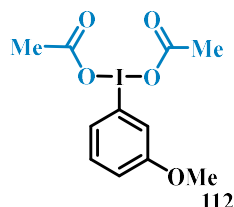
Partie expérimentale du chapitre 3

Preparation of the hypervalent iodine reagent



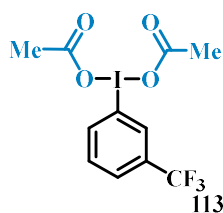
In an argon-flushed 100 mL one-necked flask equipped with a stirring bar and a reflux condenser were introduced the iodoarene (0.050 mol, 1.00 equiv.) and glacial acetic acid (50 mL). The solution was heated to 50 °C and sodium perborate tetrahydrate (57.6 g, 0.375 mol, 7.50 equiv.) was added portionwise over a 30 minutes period. The reaction mixture was stirred at 50 °C until completion of the reaction checked by TLC (generally between 5 and 12 hours), then the acetic acid was removed under reduced pressure. Water (10 mL) was added to the heterogeneous residue and the aqueous phase was extracted very quickly with CHCl_3 (2x15 mL). The combined organic layers were filtered over celite, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude solid was purified by recrystallization using the following procedure: The solid was dissolved in a minimum volume **V** of hot AcOH, then precipitated adding the same volume **V** of hexane, and cooling the flask with an ice-bath.

A solution of diacetoxyiodobenzene (3,60 g, 10.0 mmol) in chlorobenzene 15.0 mL) was treated with 3 benzoic acid (20.0 mmol), heated at 50 °C, stirred for 30 min and concentrated (3 times). The solid was dissolved in DCM, hexane was added and a precipitate appeared. The precipitate was filtered and washed with hexane to afford the hypervalent iodine reagent as a white solid in 58%-91% yields.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.66 – 7.61 (m, 2H, Ar), 7.39 (virt t, J = 8.1 Hz, 1H, Ar), 7.08 (ddd, J = 8.4, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H, OMe), 2.00 (s, 6H, OAc).

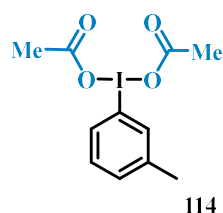
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 176.5, 160.6, 131.6, 127.2, 121.6, 120.6, 118.1, 55.8, 20.5.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H, Ar), 8.28 (d, 1H, $J=8.2$ Hz, Ar), 7.85 (d, 1H, $J=7.8$ Hz, Ar), 7.65 (t, 1H, $J=8.0$ Hz, Ar), 2.03 (s, 6H, OAc).

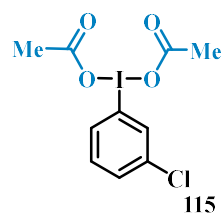
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 176.7, 138.2, 133.1 (q, $J=33.6$ Hz), 131.8 (q, $J=3.9$ Hz), 131.3, 128.5 (q, $J=3.5$ Hz), 122.8 (q, $J=273.1$ Hz), 20.3 ppm.

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -62.74 ppm



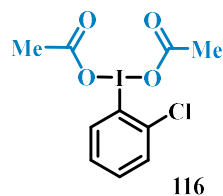
^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.10 (s, 1H, Ar), 8.03 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, Ar), 7.50–7.43 (m, 2H, Ar), 2.37 (s, 3H, OAc), 1.91 (s, 3H, OAc).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 175.8, 141.5, 135.9, 133.1, 132.8, 131.2, 122.3, 21.2, 20.7.



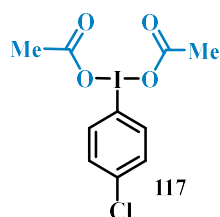
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (virt t, $J=1.8$ Hz, 1H, Ar), 8.01 (ddd, $J=8.1, 1.8, 0.9$ Hz, 1H, Ar), 7.68 (ddd, $J=8.1, 1.8, 0.9$ Hz, 1H, Ar), 7.36 (virt t, $J=8.1$ Hz, 1H, Ar), 1.99 (s, 6H, OAc).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 176.7, 137.4, 135.1, 133.5, 132.2, 124.0, 121.5, 20.5.



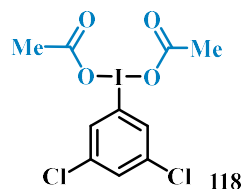
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (virt dt, $J=7.9, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.88 (virt dt, $J=7.9, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.48 (virt tt, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.39 (virt tt, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 2.00 (s, 6H, OAc).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 176.9, 138.8, 133.8, 133.3, 129.5, 128.2, 127.5, 20.4.



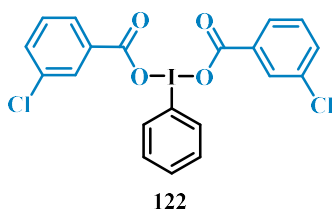
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05 – 7.93 (m, 2H, Ar), 7.48 – 7.43 (m, 2H, Ar), 2.01 (s, 6H, OAc).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 176.6, 138.6, 136.5, 131.4, 119.0, 20.5.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (virt d, J = 1.8 Hz, 2H, Ar), 7.56 (virt t, J = 1.8 Hz, 1H, Ar), 2.05 (s, 6H, OAc).

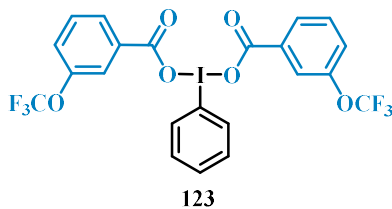
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176.9, 136.8, 133.0, 132.3, 120.7, 20.4.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.88(t, J = 1.9 Hz, 2H), 7.81 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.66 (td, J = 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49–7.43 (m, 2H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 134.8, 134.1, 132.4, 131.9, 131.6, 131.1, 130.0, 129.4, 128.1, 122.1.

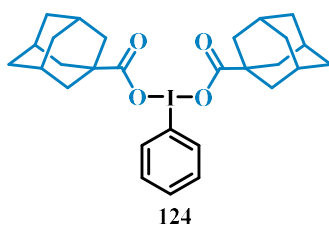
IR (neat): ν = 3086, 3059, 1655, 1631, 1572, 1476, 1424, 1282, 1263, 1127, 1073, 993, 906, 876, 741, 677, 659, 557, 494, 461, 437 cm^{-1} .



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (virt t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17-8.13 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.77 (brs, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 149.2, 134.8, 133.1, 132.6, 132.1, 132.0, 129.9, 128.6, 125.3, 122.7, 122.2, 121.8.

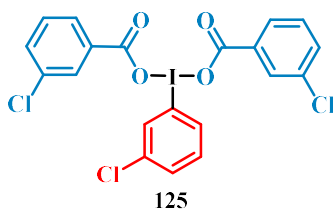
IR (neat): ν = 3090, 3085, 1654, 1629, 1562, 1486, 1414, 1262, 1253, 1117, 1093, 983, 916, 886, 758, 665, 646, 575, 474, 450, 430 cm^{-1} .



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.98-8.00 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.45–7.48 (m, 2H), 1.91-1.94 (m, 6H), 1.79-1.80(m, 11H), 1.62-1.74 (m, 13H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 182.9, 134.3, 131.2, 130.7, 122.0, 41.2, 39.5, 36.6, 28.

IR (neat): ν = 2893, 2849, 1637, 1443, 1323, 1270, 1244, 1179, 1077, 993, 796, 763, 732, 678, 537, 480 cm^{-1} .



mp: 155-158 $^{\circ}\text{C}$

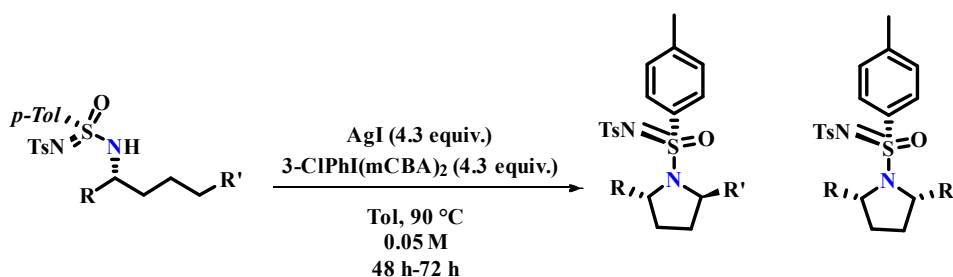
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 136.5, 134.8, 134.5, 133.1, 132.9, 132.6, 132.1, 131.7, 130.3, 129.7, 128.4, 121.8.

IR (neat): ν = 1626, 1569, 1456, 1426, 1301, 1264, 1132, 1073, 899, 877, 859, 779, 766, 667, 658 cm^{-1} .

Intramolecular C(sp³)-H amination reaction

General Procedure D



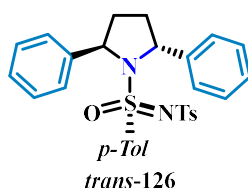
Note: silver iodide and the hypervalent iodine reagent must be sufficiently dry to ensure optimum yields. Typically, the material was left under high vacuum ($< 10^{-2}$ mbar) for at least 24 hours before use.

In an oven-dried sealable tube equipped with a stirring bar were added the substrate (0.20 mmol, 1.00 equiv.), anhydrous silver iodide (0.860 mmol, 203 mg, 4.3 equiv.) and (3-chlorophenyl-iodanediyl bis(3-chlorobenzoate) (0.860 mmol, 473 mg, 4.30 equiv.). The tube was covered with a rubber septum and flushed with argon (vacuum/argon x3). Anhydrous toluene (4 mL) was added and the tube was heated at 90 °C. The reaction was monitored by TLC and upon completion. The mixture was diluted with AcOEt, filtered through a pad of celite, washed with aqueous sodium thiosulfate (15% w/w), a solution of NaOH 0.1 M, and water. The aqueous layer was then extracted with AcOEt, then the combined organic fractions were dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Petroleum Ether/toluene/MTBE or AcOEt) affording the expected cyclization product.

Synthesis of 126

Synthesized following the general procedure **D** using **84** as substrate (107 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 10/90 to 20/80 Ethyl acetate/Petroleum Ether) afforded minor diastereoisomer (8.0 mg, 8%) and the major diastereoisomer (66.0 mg, 62%) as yellow oils.

Characterization of major diastereoisomer



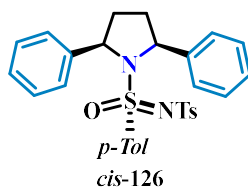
$[\alpha]_D^{20} = +91.2$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32-7.31 (m, 4H), 7.25-7.23 (m, 6H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.46 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.80-2.71 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.90-1.83 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 143.3 (C_{Ar,quat}), 142.4 (2 x C_{Ar,quat}), 141.2 (C_{Ar,quat}), 137.5 (C_{Ar,quat}), 129.1 (C_{Ar-H}), 129.0 (C_{Ar-H}), 128.4 (C_{Ar-H}), 127.3 (C_{Ar-H}), 127.0 (C_{Ar-H}), 126.9 (C_{Ar-H}), 126.8 (C_{Ar-H}), 66.3 (C _{α -N}), 33.7 (CH₂), 21.54 (CH₃), 21.48 (CH₃).

IR (neat) $\nu = 3289, 2926, 2853, 1707, 1587, 1567, 1449, 1420, 1353, 1170, 1080, 1018, 974, 933, 878, 803, 753, 713, 695$ cm⁻¹

HRMS [ESI(+)]: m/z [M+H]⁺ calculated for [C₃₀H₃₁N₂O₃S₂]⁺: 531.1771, found: 531.1754

Characterization of minor diastereoisomer

$[\alpha]_D^{20} = +51.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.65 (dd, $J = 3.5, 8.7$ Hz, 1H), 5.22 (app t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H).

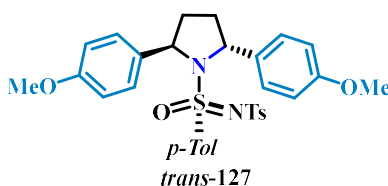
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 143.8 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 143.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 141.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 139.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 136.1 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 67.4 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 65.6 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 36.0 (CH_2), 33.5 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3).

IR (neat) $\nu = 3289, 2926, 2853, 1707, 1587, 1567, 1449, 1420, 1353, 1170, 1080, 1018, 974, 933, 878, 803, 753, 713, 695 \text{ cm}^{-1}$

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 531.1771, found: 531.1756

Synthesis of 127

Synthesized following the general procedure **D** using **85** as substrate (119 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 10/90 to 20/80 Ethyl acetate/Petroleum Ether) afforded minor diastereoisomer (10.0 mg, 9%) and the major diastereoisomer (62.0 mg, 52%) as yellow oils.

Characterization of major diastereoisomer

$[\alpha]_D^{20} = +140$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

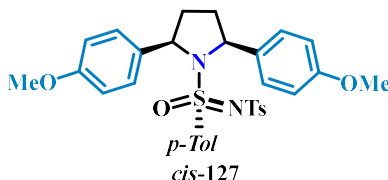
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 5.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.85-1.79 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 143.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.4 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 141.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 137.7 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 134.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 113.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 65.7 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 55.4 ($\text{C}_{\text{O-CH}_3}$), 33.9 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3).

IR (neat) ν = 2954, 1611, 1513, 1462, 1449, 1314, 1303, 1280, 1178, 1154, 1105, 1089, 1072, 1033, 1017, 912, 828, 813, 756, 733, 703, 677, 657 cm^{-1}

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2]^+$: 591.1981, found: 591.1951

Characterization of minor diastereoisomer



$[\alpha]_D^{20} = +53.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.55 (dd, $J = 3.2, 8.7$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 7.0, 8.6$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.1 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 158.9 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 143.5 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 142.6 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 141.2 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 136.5 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 135.8 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 131.3 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 113.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 113.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 66.9 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 64.8 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 55.45 (CO-CH_3), 55.40 (CO-CH_3), 35.9 (CH_2), 33.4 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3).

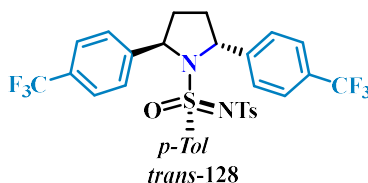
IR (neat) ν = 2955, 1611, 1513, 1462, 1443, 1314, 1302, 1280, 1178, 1152, 1102, 1090, 1068, 1034, 1016, 912, 829, 813, 757, 731, 701, 677, 658 cm^{-1}

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2]^+$: 591.1982, found: 591.1961

Synthesis of 128

Synthesized following the general procedure **D** using **86** as substrate (134 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 10/90 to 25/75 MTBE/Petroleum Ether) afforded minor diastereoisomer (13.0 mg, 10%) and the major diastereoisomer (78.0 mg, 58%) as yellow oils.

Characterization of major diastereoisomer



$[\alpha]_D^{20} = +178$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.84-1.77 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 146.0 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 144.2 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 143.0 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 140.8 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 137.4 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 129.8 (q, $J = 32.6$, C-CF_3), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.7

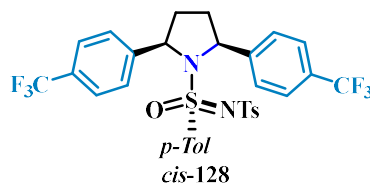
(C_{Ar-H}), 125.4 (C_{Ar-H}), 65.8 (C_{α-N}), 33.3 (CH₂), 21.5 (CH₃), 21.4 (CH₃). (The signals of the trifluoromethyl and ipso C_{Ar,quat} are not listed).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.5 (s, 6F).

IR (neat) ν = 2980, 2228, 1610, 1598, 1513, 1461, 1445, 1313, 1303, 1245, 1176, 1152, 1102, 1089, 1035, 1015, 985, 910, 878, 868, 829, 812, 754, 728, 703, 657 cm⁻¹

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M+H]⁺ calculated for [C₃₂H₂₉F₆N₂O₃S₂]⁺: 667.1519 found: 667.1514

Characterization of minor diastereoisomer



[α]_D²⁰ = +56.5 (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (appd, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.68-5.65 (m, 1H), 5.18-5.15 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1 H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.14-2.06 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1 H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 147.6 (C_{Ar,quat}), 144.7 (C_{Ar,quat}), 143.3 (C_{Ar,quat}), 143.1 (C_{Ar,quat}), 140.8 (C_{Ar,quat}), 135.5 (C_{Ar,quat}), 129.4 (C_{Ar-H}), 129.2 (C_{Ar-H}), 128.2 (C_{Ar-H}), 127.7 (C_{Ar-H}), 127.3 (C_{Ar-H}), 126.7 (C_{Ar-H}), 125.8 (C_{Ar-H}), 125.3 (C_{Ar-H}), 67.0 (C_{α-N}), 65.0 (C_{α-N}), 35.9 (CH₂), 33.3 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.3 (CH₃). (The signals of the trifluoromethyl and ipso C_{Ar,quat} are not listed).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.4 (s, 3F), -62.7 (s, 3F).

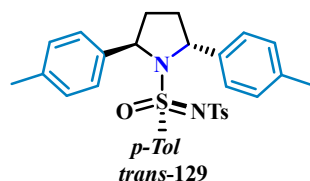
IR (neat) ν = 2980, 2228, 1610, 1598, 1513, 1461, 1445, 1313, 1303, 1245, 1176, 1152, 1102, 1089, 1035, 1015, 985, 910, 878, 868, 829, 812, 754, 728, 703, 657 cm⁻¹

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M+H]⁺ calculated for [C₃₂H₂₉F₆N₂O₃S₂]⁺: 667.1519 found: 667.1520

Synthesis of 129

Synthesized following the general procedure **D** using **87** as substrate (112 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 10/90 to 25/75 Ethyl acetate/Petroleum Ether) afforded the minor diastereoisomer (10 mg, 9%) and the major diastereoisomer (57.0 mg, 51%) as yellow oils.

Characterization of major diastereoisomer



$[\alpha]_D^{20} = +124$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

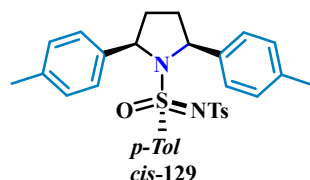
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 6H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 143.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 141.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 139.5 (2 x $\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 137.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 136.9 (2 x $\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.0 (2 x $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.9 (2 x $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 66.0 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 33.8 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3), 21.2 (CH_3).

IR (neat) $\nu = 2981, 1598, 1514, 1447, 1381, 1316, 1260, 1184, 1106, 1089, 1016, 1007, 813, 756, 703, 676, 657 \text{ cm}^{-1}$

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 559.2084, found: 559.2086

Characterization of minor diastereoisomer



$[\alpha]_D^{20} = +28.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H), 5.61-5.58 (m, 1H), 5.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H).

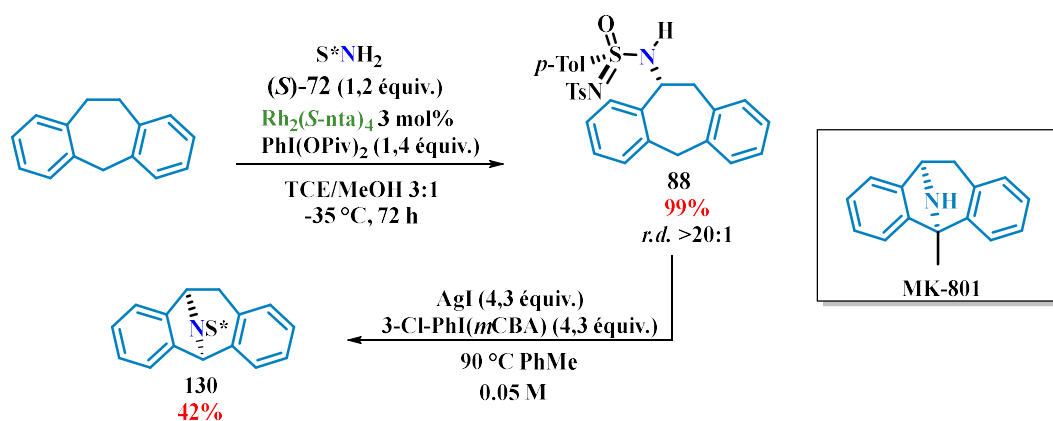
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 143.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 141.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 140.7 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 137.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 137.0 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 136.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 136.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.26 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.24 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.86 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.83 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 67.1 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 65.3 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 35.8 (CH_2), 33.6 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3), 21.3 (CH_3), 21.1 (CH_3).

IR (neat) $\nu = 2978, 1598, 1514, 1447, 1381, 1315, 1249, 1184, 1152, 1106, 1090, 1017, 1007, 812, 755, 689, 658 \text{ cm}^{-1}$

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 559.2084, found: 559.2089

Synthesis of 130

Synthesized following the general procedure **D** using **88** as substrate (103 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 20/80 Ethyl acetate/Petroleum Ether) afforded the amination product (43.0 mg, 42 %) as a yellow oil.



$[\alpha]_D^{20} = +30.1$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.13-7.07 (m, 5H), 6.97-6.81 (m, 7H), 5.55 (s, 1H), 5.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 5.6, 16.7$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 145.5 ($C_{Ar.quat}$), 144.3 ($C_{Ar.quat}$), 142.8 ($C_{Ar.quat}$), 140.7 ($C_{Ar.quat}$), 139.5 ($C_{Ar.quat}$), 138.0 ($C_{Ar.quat}$), 132.9 ($C_{Ar.quat}$), 131.8 ($C_{Ar.quat}$), 130.3 (C_{Ar-H}), 129.24 (C_{Ar-H}), 129.2 (C_{Ar-H}), 128.3 (C_{Ar-H}), 127.8 (C_{Ar-H}), 127.4 (C_{Ar-H}), 127.3 (C_{Ar-H}), 127.2 (C_{Ar-H}), 126.2 (C_{Ar-H}), 124.0 (C_{Ar-H}), 121.9 (C_{Ar-H}), 119.9 (C_{Ar-H}), 65.2 ($C_{\alpha-N}$), 63.1 ($C_{\alpha-N}$), 33.6 (CH_2), 21.7 (CH_3), 21.5 (CH_3).

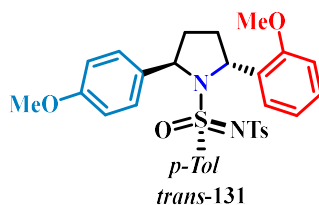
IR (neat) $\nu = 2961, 1722, 1597, 1456, 1314, 1288, 1251, 1152, 1105, 1083, 1016, 812, 749, 699, 657$ cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)] m/z $[M + Na]^+$ calculated for $[C_{29}H_{26}N_2O_3NaS_2]^+$: 537.1283 found: 537.1265

Synthesis of 131

Synthesized following the general procedure D using 98 as substrate (119 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 10/45/45 to 20/40/40 Ethyl acetate/Petroleum Ether/Tol) afforded minor diastereoisomer (15 mg, 12%) and the major diastereoisomer (58.0 mg, 51%) as yellow oils.

Characterization (major diastereoisomer)



$[\alpha]_D^{20} = +127$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

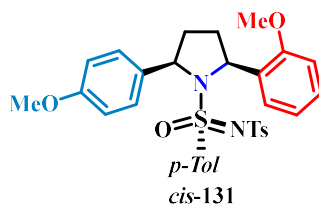
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.96 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.0 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 155.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 143.1 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 141.4 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 137.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 133.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 131.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.9 (2 x $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.1 (2 x $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 120.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 113.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 110.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 66.4 ($\text{C}_{\alpha-\text{N}}$), 60.3 ($\text{C}_{\alpha-\text{N}}$), 55.41 ($\text{C}_{\text{O-CH}_3}$), 55.40 ($\text{C}_{\text{O-CH}_3}$), 33.2 (CH_2), 33.1 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3).

IR (neat) ν = 2956, 1599, 1513, 1491, 1463, 1440, 1313, 1302, 1290, 1244, 1179, 1153, 1105, 1070, 1030, 1016, 1003, 908, 865, 828, 811, 754, 714, 676, 655 cm^{-1}

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2]^+$: 591.1982, found: 591.1987

Characterization of minor diastereoisomer



$[\alpha]_D^{20} = +23.6$ ($c = 0.500$, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 5H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.91-5.89 (m, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.25-2.22 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 156.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 143.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 141.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 136.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 132.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 131.4 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 120.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 113.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 110.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 67.0 ($\text{C}_{\alpha-\text{N}}$), 60.8 ($\text{C}_{\alpha-\text{N}}$), 55.5 (2 x $\text{C}_{\text{O-CH}_3}$), 34.9 (CH_2), 32.6 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3).

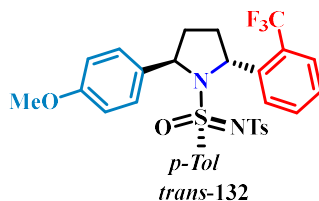
IR (neat) ν = 2936, 1599, 1513, 1488, 1463, 1439, 1302, 1290, 1241, 1180, 1150, 1100, 1090, 1042, 1016, 987, 909, 869, 829, 811, 756, 728, 690, 657 cm^{-1}

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2]^+$: 591.1982, found: 591.1975

Synthesis of 132

Synthesized following the general procedure **D** using **99** as substrate (126 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 20/80 to 30/70 Ethyl acetate Petroleum Ether) afforded major diastereoisomer (74.0 mg, 59%) and the minor diastereoisomer (10.0, 8 %) as yellow oils.

Characterization of major diastereoisomer



$[\alpha]_D^{20} = +171$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.2$ Hz, 4H), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.85–2.68 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.89 (dd, $J = 6.7, 12.3$ Hz, 1H), 1.81 (dd, $J = 6.7, 12.3$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 143.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 143.4 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 141.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 136.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 132.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 132.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 125.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 113.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 67.5 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 60.6 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 55.5 (CO-CH_3), 34.9 (CH_2), 31.8 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3).

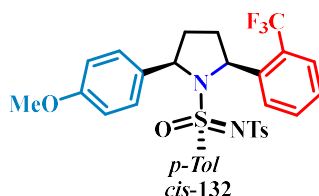
(The signals of the trifluoromethyl and ipso $\text{C}_{\text{Ar.quat}}$ are not listed).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -58.2 (s, 3F).

IR (neat) $\nu = 2952, 1610, 1599, 1514, 1456, 1439, 1312, 1248, 1108, 1090, 1071, 1035, 1017, 989, 911, 813, 770, 738, 702, 690, 658 \text{ cm}^{-1}$

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2]^+$: 629.1751, found: 629.1731

Characterization of minor diastereoisomer



$[\alpha]_D^{20} = +26.2$ ($c = 0.500$, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23–7.18 (m, 6H), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.99 (dd, $J = 3.4, 9.3$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 6.3, 9.2$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.73–2.65 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.32–2.24 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.22–2.215 (m, 1H), 1.87–1.83 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 143.8 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 143.7 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.7 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 141.0 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 135.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 131.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 130.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.24 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.19 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.46 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 113.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 66.9 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 61.6 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 55.4 (CO-CH_3), 34.3 (CH_2), 34.0 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3).

(The signals of the trifluoromethyl and ipso $\text{C}_{\text{Ar.quat}}$ are not listed)

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -58.2 (s, 3F).

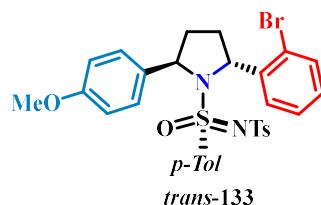
IR (neat) $\nu = 2952, 1610, 1599, 1514, 1456, 1439, 1312, 1248, 1108, 1090, 1071, 1035, 1017, 989, 911, 813, 770, 738, 702, 690, 658 \text{ cm}^{-1}$

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2]^+$: 629.1751, found: 629.1730

Synthesis of 133

Synthesized following the general procedure **D** using **100** as substrate (128 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 20/80 to 30/70 Ethyl acetate/Petroleum Ether) afforded major diastereoisomer (84.0 mg, 66%) and the minor diastereoisomer (9.0 mg, 7 %) as yellow oils.

Characterization of major diastereoisomer



$[\alpha]_D^{20} = +139$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

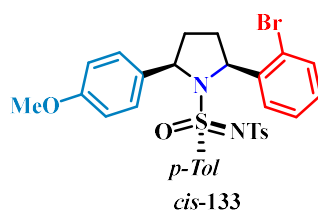
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.91 (dd, $J = 6.9$, 12.9 Hz, 1H), 1.81 (dd, $J = 6.7$, 12.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 143.4 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.55 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.51 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 141.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 137.1 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 132.60 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 132.57 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.1 (3 x $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 121.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 113.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 67.1 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 64.4 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 55.4 ($\text{C}_{\text{O-CH}_3}$), 33.6 (CH_2), 32.1 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3).

IR (neat) $\nu = 2981, 1619, 1598, 1422, 1260, 1156, 1121, 1106, 1091, 1068, 1016, 1007, 837, 814, 761, 704, 675, 658 \text{ cm}^{-1}$

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}_2]^+$: 639.0982, found: 639.0959

Characterization of minor diastereoisomer



$[\alpha]_D^{20} = +41.9$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.94 (dd, $J = 3.4, 9.1$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 6.2, 9.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.76-2.70 (m, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.4 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 143.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 143.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.7 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 141.1 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 135.8 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 133.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 130.8 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.32 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.27 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 122.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 113.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 67.2 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 65.0 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 55.4 ($\text{C}_{\text{O-CH}_3}$), 34.4 (CH_2), 32.7 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3).

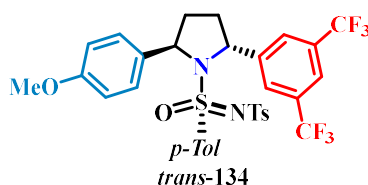
IR (neat) ν = 2981, 1611, 1598, 1514, 1466, 1442, 1316, 1304, 1290, 1249, 1180, 1106, 1089, 1073, 1035, 1017, 1004, 912, 813, 756, 734, 703, 677, 658 cm^{-1}

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}_2]^+$: 639.0982, found: 639.0951

Synthesis of 134

Synthesized following the general procedure **D** using **103** as substrate (140 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 20/80 to 30/70 Ethyl acetate/Petroleum Ether) afforded the minor diastereoisomer (56.0 mg, 40%) and the major diastereoisomer (57.0 mg, 41 %) as yellow oils.

Characterization of major diastereoisomer



$[\alpha]_D^{20} = +187$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.83-1.77 (m, 2H).

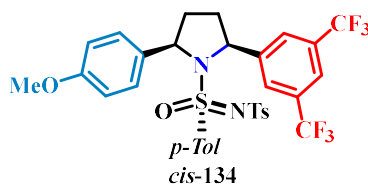
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 146.1 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 144.0 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.8 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 141.0 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 137.0 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 132.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 131.8 (q, $J = 33.3$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 123.4 (q, $J = 272.8$ Hz, C_{CF_3}), 121.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 113.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 66.6 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 64.5 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 55.4 ($\text{C}_{\text{O-CH}_3}$), 34.3 (CH_2), 32.8 (CH_2), 21.54 (CH_3), 21.47 (CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -62.6 (s, 6F).

IR (neat) ν = 2981, 2889, 1612, 1514, 1463, 1381, 1251, 1177, 1156, 1133, 1111, 1088, 1018, 955, 899, 815, 751, 704, 681, 658 cm^{-1}

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2]^+$: 697.1624 found: 697.1632.

Characterization of minor diastereoisomer



$[\alpha]_D^{20} = +61.3$ ($c = 2.00$, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 2H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.67 (dd, $J = 2.7, 8.5$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 6.9, 8.2$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 147.0 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 144.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 143.0 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 140.8 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 135.7 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 131.9 (q, $J = 33.3$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 130.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 123.5 (q, $J = 272.7$ Hz, C_{CF_3}), 121.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 114.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 67.2 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 64.4 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 55.4 ($\text{C}_{\text{O-CH}_3}$), 34.9 (CH_2), 33.7 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -62.8 (s, 6F).

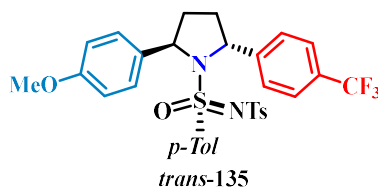
IR (neat) $\nu = 2981, 1613, 1598, 1515, 1463, 1382, 1319, 1305, 1248, 1153, 1133, 1105, 1090, 1071, 1040, 1016, 992, 957, 897, 814, 753, 731, 703, 692, 682, 658 \text{ cm}^{-1}$

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2]^+$: 697.1624 found: 697.1646.

Synthesis of 135

Synthesized following the general procedure **D** using **101** as substrate (126 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 20/80 to 30/70 Ethyl acetate/Petroleum Ether) afforded the minor diastereoisomer (10.0 mg, 8 %) and the major diastereoisomer (78.0 mg, 62 %) as yellow oils.

Characterization of major diastereoisomer



$[\alpha]_D^{20} = +166$ ($c = 2.00$, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.41 (s, 4H), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.1 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 146.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 143.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.7 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 141.0 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 137.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 133.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.12 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.08 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 125.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 113.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 66.1 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 65.3 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 55.4 ($\text{C}_{\text{O-CH}_3}$), 33.9 (CH_2), 33.3 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.4 (CH_3).

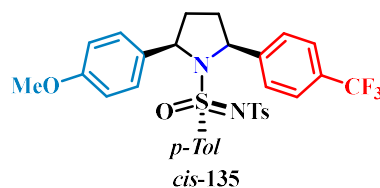
(The signals of the trifluoromethyl and ipso $\text{C}_{\text{Ar.quat}}$ are not listed).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -62.4 (s, 3F).

IR (neat) $\nu = 2981, 1612, 1598, 1513, 1463, 1422, 1381, 1324, 1304, 1248, 1154, 1104, 1089, 1038, 1016, 1005, 969, 955, 911, 830, 813, 758, 733, 703, 674, 657 \text{ cm}^{-1}$

HRMS [ESI(+)]: m/z $[M+H]^+$ calculated for $[C_{32}H_{32}F_3N_2O_4S_2]^+$: 629.1751, found: 629.1730

Characterization of minor diastereoisomer



$[\alpha]_D^{20} = +45.1$ ($c = 2.00$, $CHCl_3$).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.68 (dd, $J = 3.3, 8.9$ Hz, 1H), 5.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3 ($C_{Ar.quat}$), 148.0 ($C_{Ar.quat}$), 144.0 ($C_{Ar.quat}$), 142.8 ($C_{Ar.quat}$), 141.0 ($C_{Ar.quat}$), 135.9 ($C_{Ar.quat}$), 130.8 ($C_{Ar.quat}$), 129.3 (C_{Ar-H}), 129.1 (C_{Ar-H}), 129.0 (C_{Ar-H}), 127.7 (C_{Ar-H}), 127.2 (C_{Ar-H}), 126.7 (C_{Ar-H}), 125.6 (C_{Ar-H}), 113.8 (C_{Ar-H}), 67.0 ($C_{\alpha-N}$), 64.9 ($C_{\alpha-N}$), 55.4 ($CO-CH_3$), 35.4 (CH_2), 33.6 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3).

(The signals of the trifluoromethyl and ipso $C_{Ar.quat}$ are not listed).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -62.4 (s, 3F).

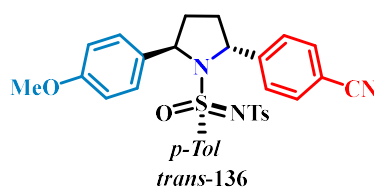
IR (neat) $\nu = 2981, 1613, 1598, 1514, 1462, 1382, 1325, 1304, 1248, 1154, 1122, 1104, 1090, 1038, 1016, 1005, 967, 957, 830, 812, 758, 735, 702, 692, 675, 658\text{ cm}^{-1}$

HRMS [ESI(+)]: m/z $[M+H]^+$ calculated for $[C_{32}H_{32}F_3N_2O_4S_2]^+$: 629.1751, found: 629.1762.

Synthesis of 136

Synthesized following the general procedure **D** using **102** as substrate (118 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 20/80 to 30/70 Ethyl acetate/Petroleum Ether) afforded the minor diastereoisomer (20.0 mg, 17 %) and the major diastereoisomer (73.0 mg, 62 %) as yellow oils.

Characterization of major diastereoisomer



$[\alpha]_D^{20} = +113$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

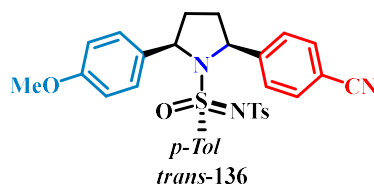
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.53-7.49 (m, 4H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 148.8 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 143.8 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.8 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 141.0 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 137.3 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 132.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 132.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 119.0 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 113.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 111.1 (C_{CN}), 66.3 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 65.2 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 55.4 ($\text{C}_{\text{O-CH}_3}$), 34.1 (CH_2), 32.9 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3).

IR (neat) ν = 2981, 2889, 1620, 1598, 1473, 1462, 1382, 1251, 1155, 1124, 1090, 1067, 1016, 956, 835, 814, 758, 703, 693, 659 cm^{-1}

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2]^+$: 586.1829 found: 586.1819

Characterization of minor diastereoisomer



$[\alpha]_D^{20}$ = +45.1 (c = 2.00, CHCl_3).

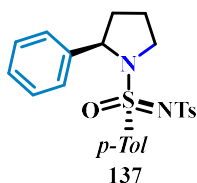
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.65 (dd, J = 3.5, 9.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 6.7, 8.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.4 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 149.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 144.1 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 140.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 135.8 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 132.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 130.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.04 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.03 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 118.9 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 113.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 111.3 (C_{CN}), 67.1 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 64.9 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 55.4 ($\text{C}_{\text{O-CH}_3}$), 35.4 (CH_2), 33.4 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3).

IR (neat) ν = 2981, 2889, 1610, 1514, 1463, 1382, 1304, 1251, 1155, 1105, 1090, 1072, 1017, 956, 814, 752, 703, 676, 659 cm^{-1}

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2]^+$: 586.1829 found: 586.1849.

Synthesis of 137



Synthesized following the general procedure **D** using **104** as substrate (91.0 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 10/90 to 25/75 MTBE/Petroleum Ether) afforded the amination product (50.0 mg, 55 %) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = +249 (c = 1.00, CHCl_3).

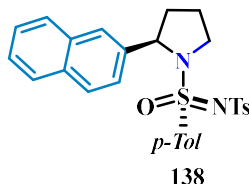
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23-7.14 (m, 9H), 4.88 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 3.86-3.69 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 144.4 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.1 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 141.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 134.5 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 64.4 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 50.8 ($\text{C}_{\text{CH}_2\text{-N}}$), 36.4 (CH_2), 24.0 (CH_2), 21.6 (2 x CH_3).

IR (neat) ν = 2981, 1597, 1494, 1452, 1381, 1315, 1303, 1263, 1152, 1104, 1088, 1016, 1008, 970, 912, 834, 813, 731, 701, 657 cm^{-1}

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 455.1458 found: 455.1437

Synthesis of 138



Synthesized following the general procedure **D** using **105** as substrate (101 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 10/90 to 20/80 MTBE/Petroleum Ether) afforded the amination product (51.0 mg, 51 %) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = +121 (c = 1.0, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.10-5.05 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.05-1.90 (m, 4H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 144.4 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 142.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 141.1 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 139.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 134.6 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 133.2 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 132.7 ($\text{C}_{\text{Ar.quat}}$), 129.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.58 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.56 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 125.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 125.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 124.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 64.7 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 50.8 ($\text{C}_{\text{CH}_2\text{-N}}$), 36.4 (CH_2), 24.1 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.4 (CH_3).

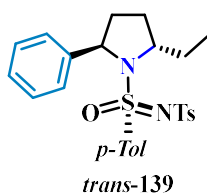
IR (neat) ν = 2960, 1598, 1450, 1302, 1109, 1090, 913, 814, 748, 678 cm^{-1}

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 505.1615 found: 505.1635

Synthesis of 139

Synthesized following the general procedure **D** using **107** as substrate (97.0 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 10/45/45 to 20/40/40 MTBE/Petroleum Ether/Tol) afforded the minor diastereoisomer (12.6 mg, 13 %) and the major diastereoisomer (50.4 mg, 52 %) as yellow oils.

Characterization major diastereoisomer



$[\alpha]_D^{20} = +187$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

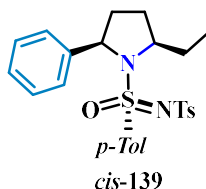
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 2H), 1.88 (dd, $J = 6.8, 12.8$ Hz, 1H), 1.75 (dd, $J = 6.8, 12.8$ Hz, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 143.3 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 142.5 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 141.5 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 141.4 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 138.3 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.92 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.91 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 65.8 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 64.9 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 33.7 (CH_2), 27.7 (CH_2), 27.6 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3), 11.2 (CH_3).

IR (neat) $\nu = 2971, 1722, 1598, 1494, 1453, 1316, 1304, 1255, 1154, 1074, 1038, 1016, 998, 913, 814, 754, 734, 701, 685, 657\text{cm}^{-1}$

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 483.1771 found: 483.1761

Characterization of minor diastereoisomer



$[\alpha]_D^{20} = +85.4$ ($c = 0.500$, CHCl_3).

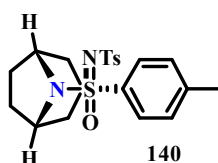
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.05-7.04 (m, 5H), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.96 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.69-1.74 (m, 1H), 1.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 144.0 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 142.5 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 141.4 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 140.7 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 135.9 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 66.3 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 64.5 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 36.1 (CH_2), 29.6 (CH_2), 28.7 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3), 11.2 (CH_3).

IR (neat) $\nu = 2971, 1722, 1598, 1494, 1455, 131, 1304, 1244, 1153, 1103, 1075, 1038, 1016, 998, 913, 814, 757, 734, 700, 685, 658\text{cm}^{-1}$

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2]^+$: 483.1771 found: 483.1769.

Synthesis of 140



Synthesized following the general procedure **D** using **109** as substrate (84.0 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 20/80 to 30/70 Ethyl acetate/Petroleum Ether) afforded the amination product (44.0 mg, 52%) as a yellow oil.

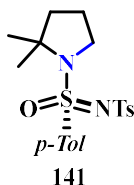
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (t, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 6H), 1.53-1.45 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144.5 (C_{Ar.quat}), 142.4 (C_{Ar.quat}), 141.3 (C_{Ar.quat}), 136.0 (C_{Ar.quat}), 129.8 (C_{Ar-H}), 129.1 (C_{Ar-H}), 127.9 (C_{Ar-H}), 126.8 (C_{Ar-H}), 58.4 (C_{α-N}), 57.8 (C_{α-N}), 32.0 (CH₂), 31.7 (CH₂), 28.3 (CH₂), 28.1 (CH₂), 21.7 (CH₃), 21.6 (CH₃), 16.6 (CH₂).

IR (neat) ν = 2952, 1590, 1312, 1254, 1230, 1154, 1114, 1092, 1020, 964, 941, 823, 766, 741, 704, 690, 654, 612 cm⁻¹

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M+H]⁺ calculated for [C₂₁H₂₇N₂O₃S₂]⁺: 419.1458 found: 419.1454.

Synthesis of 141



Synthesized following the general procedure **D** using **111** as substrate (82.0 mg) and copper iodide as iodine salt. Purification by flash column chromatography (silica gel, 2/8 to 3/7 MTBE/Petroleum Ether) afforded the amination product (49.0 mg, 60 %) as a yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

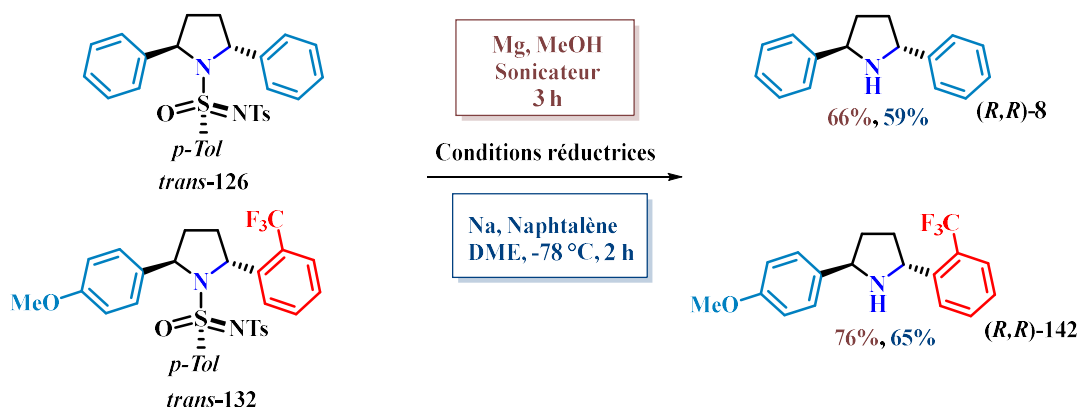
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 143.9 (C_{Ar.quat}), 142.5 (C_{Ar.quat}), 141.5 (C_{Ar.quat}), 137.6 (C_{Ar.quat}), 129.7 (C_{Ar-H}), 129.2 (C_{Ar-H}), 127.3 (C_{Ar-H}), 126.8 (C_{Ar-H}), 68.3 (C_{α-N}), 50.8 (C_{CH₂-N}), 43.4 (CH₂), 29.3 (CH₃), 27.6 (CH₃), 22.7 (CH₂), 21.64 (2 x CH₃).

IR (neat) ν = 2971, 1584, 1496, 1368, 1272, 1120, 1103, 1080, 1062, 1016, 959, 828, 815, 706, 691, 610 cm⁻¹

HRMS [ESI(+)]: *m/z* [M+H]⁺ calculated for [C₂₀H₂₇N₂O₃S₂]⁺: 407.1458 found: 407.1482.

Deprotection of *N*-(sulfonimidoyl)-pyrrolidines

General procedure E

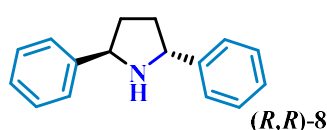


To a solution of *N*-(sulfonimidoyl)pyrrolidine (0.150 mmol, 1.00 equiv.) in 2 mL of MeOH was added activated magnesium (144 mg, 6.00 mmol, 50.0 equiv.). The resulting suspension was sonicated until completion, then, the reaction mixture was quenched with 1 M HCl (slow addition) and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated NaHCO₃ and brine before being dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed by rotary evaporation and the crude residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/Petroleum Ether) affording the desired product.

General procedure F

A 1M solution of Na/Napthalene was made by dissolving 0.270 g of naphthalene and 0.035 g Na in 3 mL of anhydrous DME and stirring this suspension at rt overnight. Pyrrolidines (0.5 mmol) was separately dissolved in 3 mL of anhydrous DME and cooled to -78°C in an acetone/dry ice bath. The 1 M solution of sodium naphthylide (2 mL) was then added dropwise until the dark blue color of the reaction solution remained. The reaction was stirred for an additional 10 min, and then quenched with 5 mL H₂O and warmed to rt. The DME was concentrated off under reduced pressure and the residual oil was dissolved in 1 M HCl (4 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (2x 10 mL). The aqueous layer was then basified with 10 mL 15% NaOH and extracted with fresh CH₂Cl₂ (2x10 mL). The product containing organics were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

Characterization (2*R*,5*R*)-2,5-diphenylpyrrolidine 8



Synthesized following the general procedure **E** using **9a** as substrate (79.0 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 10/90 Ethyl acetate/Petroleum Ether) afforded the amination product (22.0 mg, 66 %) as a yellow oil.

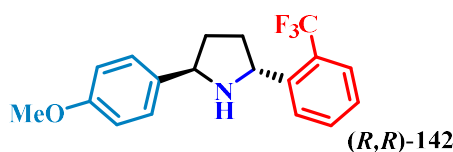
$[\alpha]_D^{20} = +101$ ($c = 0.500$, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.29 (s, 1H, N-H), 1.99-1.95 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 145.1 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 62.4 (2 x $\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 35.3 (2 x CH_2).

Compound (+)-**10a** was previously reported and its published characterization data matched our own in all respects.¹³³

Characterization (2*R*,5*R*)-2-(4-methoxyphenyl)-5-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyrrolidine 142



Synthesized following the general procedure **E** using **trans-132** as substrate (94.0 mg). Purification by flash column chromatography (silica gel, 70/30 Ethyl acetate/Petroleum Ether) afforded the amination product (38.0 mg, 76 %) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20} = +85.5$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.97 (apptt, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.54 (apptt, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.8 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 146.1 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 137.5 ($\text{C}_{\text{Ar. quat}}$), 132.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 125.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 114.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 62.8 (OCH_3), 57.5 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 55.5 ($\text{C}_{\alpha\text{-N}}$), 36.7 (CH_2), 35.8 (CH_2).

(The signals of the trifluoromethyl and ipso $\text{C}_{\text{Ar. quat}}$ are not listed).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -58.17 (s, 3F).

IR (neat) $\nu = 2972, 2889, 1610, 1513, 1456, 1382, 1312, 1247, 1158, 1118, 1089, 1059, 1036, 956, 828, 769 \text{ cm}^{-1}$

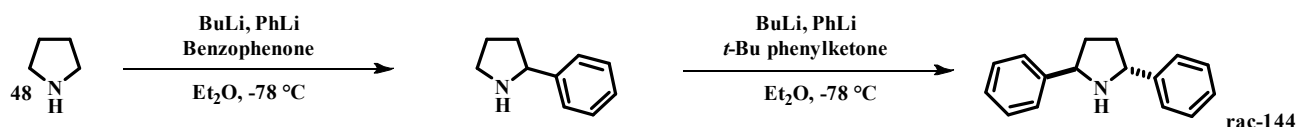
HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}]^+$: 322.1414 found: 322.1393.

¹³³ F. A. Davis, M. Song, A. Augustine, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2779.

Check of the enantiopurity of (*R,R*)-pyrrolidine 8

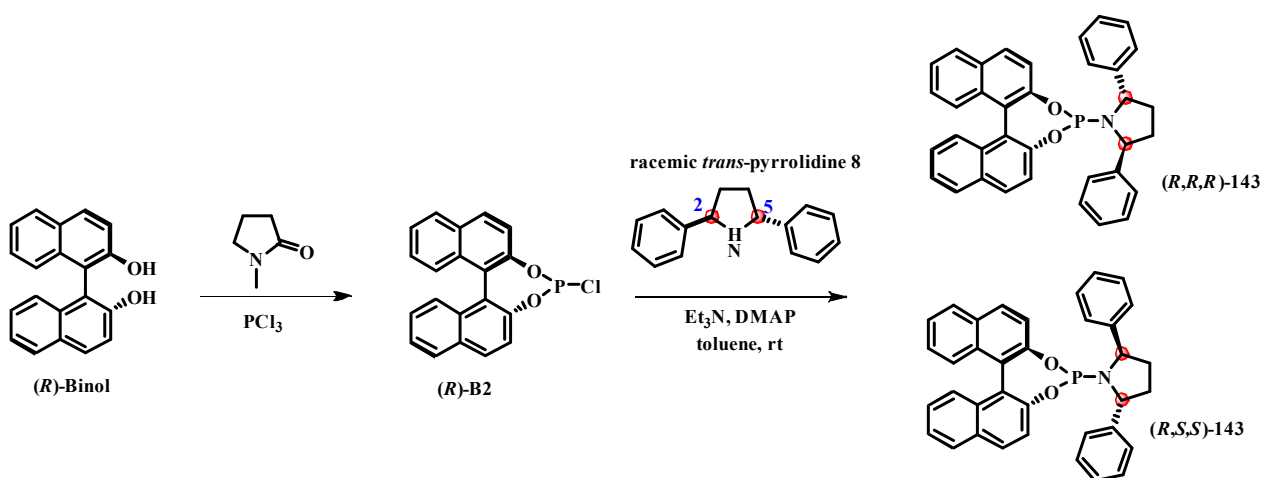
The enantiopurity of the (*R,R*)-*trans*-2,5-diphenylpyrrolidine **8** was checked by application of the method reported by Pihko *et al.*¹³⁴ The procedure involves the conversion of the 2,5-diarylpyrrolidines to diastereomeric phosphoramidites via the reaction with optically pure BINOL-derived chlorophosphites. Because the H-2 and H-5 of the diarylpyrrolidines appear as a unique multiplet with different chemical shifts for each diastereomer, their d.r., which corresponds to the e.r. of the parent deprotected pyrrolidine, can be easily determined by ¹H NMR.

Preparation of racemic *trans*-2,5-diphenylpyrrolidine 8



The racemic *trans*-2,5-diphenylpyrrolidine was prepared from pyrrolidine following application of the synthetic method reported by Seidel *et al.*¹³⁵

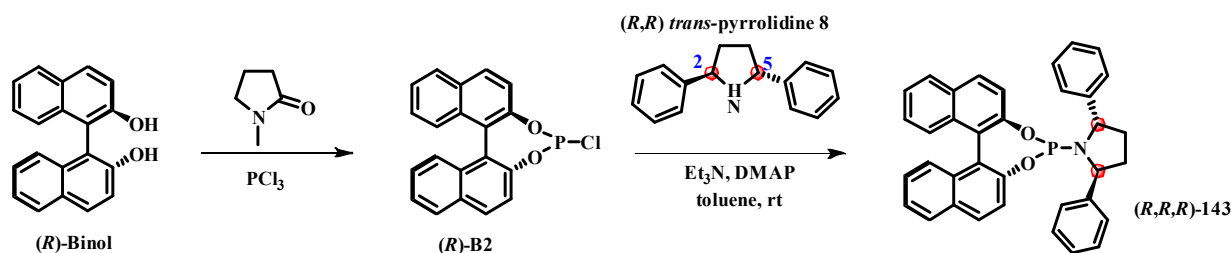
Reaction of the racemic *trans*-pyrrolidine 8 with (*R*)-BINOL: formation of (*R,R,R*)-143 and (*R,S,S*)-143



¹³⁴ A. Claraz, G. Sahoo, D. Berta, Á. Madarász, I. Pápai, P. M. Pihko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 669; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 679.

¹³⁵ W. Chen, L. Ma, A. Paul, D. Seidel, *Nat. Chem.* **2018**, 10, 165.

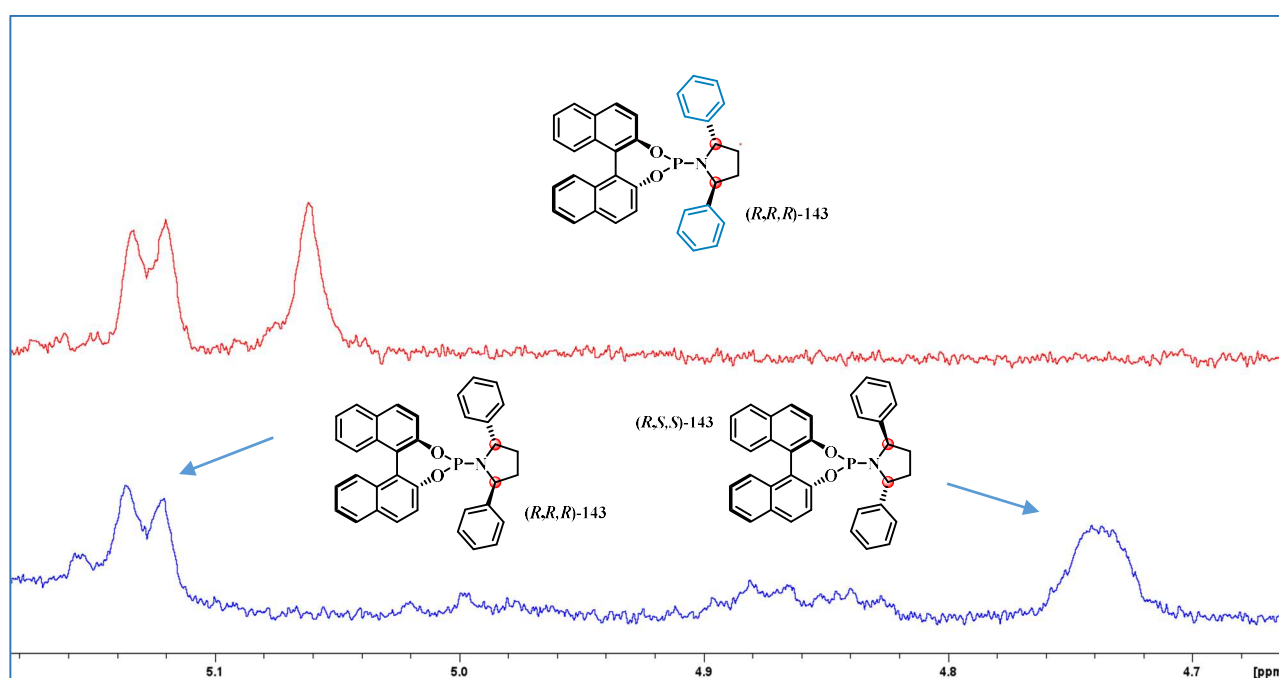
Reaction of (*R,R*)-pyrrolidine **11** with (*R*)-BINOL: formation of (*R,R,R*)-**143**



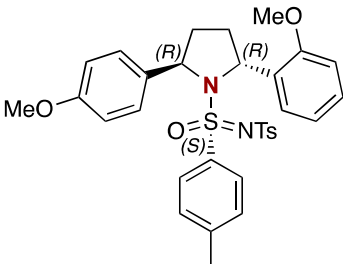
To a suspension of (*R*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (*R*)-**Binol** (500 mg, 1.75 mmol, 1.00 equiv.) in PCl_3 (2.40 mL, 28 mmol, 16.0 equiv.) was added *N*-methyl-2-pyrrolidone (34 μL , 0.35 mmol, 0.20 equiv.). The mixture was stirred at 60 °C for 15 minutes, until the suspension turned into a clear solution. The reaction mixture was then carefully concentrated to give a yellow, foamy solid, which was twice azeotroped with toluene (5 mL). The resulting foamy solid was dissolved in toluene (3.5 mL) to make a 0.5M stock solution of chlorophosphite (*R*)-**B2**, and stored at −20 °C.

To the (*2R,5R*)-2,5-diphenylpyrrolidine **11** (10.0 mg, 40.0 μmmol , 1.00 equiv.) in a sample vial at room temperature were sequentially added chlorophosphite (*R*)-**B2** solution (0.5 M in toluene, 160 μL , 2.00 equiv.), Et_3N (28.0 μL , 0.200 mmol, 5.00 equiv.) and DMAP (1.9 mg, 0.016 mmol, 0.40 equiv.). The resulting mixture was stirred at room temperature. After 1 h and total consumption of the starting material (monitored by TLC), the reaction mixture was filtered through a small pad of silica (20/80 Ethyl acetate/Petroleum Ether as eluent). The filtrate was concentrated under reduce pressure to afford the products phosphoramidites **13** as a yellow oil. (dr >98:2).

^1H NMR comparison of the diastereoisomer derivatives on the crude.



Crystal data, data collection and structure refinement details for *trans*-131

Compound	<i>Trans</i> -131
	
	<i>N</i> -((<i>S</i>)-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(2-methoxyphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-1-yl)(oxo)(<i>p</i> -tolyl)- λ^6 -sulfaneylidene)-4-methylbenzenesulfonamide
Empirical formula	C ₃₂ H ₃₄ N ₂ O ₅ S ₂ , [<i>+</i> 0.115 CH ₂ Cl ₂]
Formula weight	600.50
Temperature (K)	100(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system, space group	Monoclinic, P2 ₁
Unit cell dimensions (Å) (°)	10.0472 (11) 9.6136 (17) 15.598 (2) 90 97.144 (10) 90
Volume (Å ³)	1494.9 (4)
Z,	2,
Calculated density (Mg/m ³)	1.334
Absorption coefficient (mm ⁻¹)	0.242
F(000)	633.7

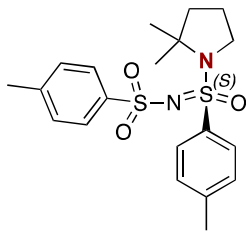
Crystal size (mm)		0.15 x 0.04 x 0.03
θ range for data collection (°)		2.564 to 24.710
Limiting indices		-11 ≤ k ≤ 11 -11 ≤ k ≤ 11 -18 ≤ l ≤ 18
Reflections collected / unique		12792 / 5031
[R(int)		0.116
Completeness to θ _{full} (%)		99.5
Absorption correction		Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission		1.000 and 0.060
Refinement method		Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters		5030 / 309 / 447
Goodness-of-fit on F ²		1.019
Final R indices	R1, wR2	0.0700,
[I>2σ(I)]		0.1496
R indices	R1, wR2	0.1061
(all data)		0.1642
Absolute structure parameters		0.05(11)
Largest Δ peak and hole (e.Å ⁻³)		0.378 and -0.296
CCDC deposit number		2051915

Crystal data, data collection and structure refinement details for *trans*-**136**.

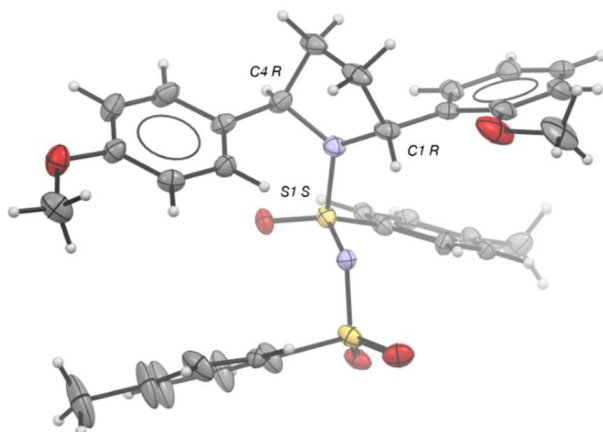
Compound	<i>trans</i> - 136
	<i>N</i> -((<i>S</i>)-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(4-cyanophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-1-yl)(oxo)(<i>p</i> -tolyl)-λ ⁶ -sulfaneylidene)-4-methylbenzenesulfonamide
Empirical formula	C ₃₂ H ₃₁ N ₃ O ₄ S ₂
Formula weight	585.72
Temperature (K)	100(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system, space group	Monoclinic, C2
Unit cell dimensions (Å) (°)	40.1566 (9) 7.5918 (2) 9.3652 (2) 90 90.566 (2) 90
Volume (Å ³)	2854.94 (12)
<i>Z</i> ,	4,
Calculated density (Mg/m ³)	1.363
Absorption coefficient (mm ⁻¹)	0.230

F(000)	1231	
Crystal size (mm)	0.12 x 0.10 x 0.03	
θ range for data collection (°)	2.175 to 27.733	
Limiting indices	$-50 \leq k \leq 50$ $-9 \leq l \leq 9$ $-11 \leq h \leq 11$	
Reflections collected / unique	30809 / 6050	
[R(int)]	0.041	
Completeness to θ_{full} (%)	99.9	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.000 and 0.648	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	6049 / 1 / 373	
Goodness-of-fit on F^2	1.054	
Final R indices	R1, wR2	0.0271,
[$I > 2\sigma(I)$]		0.0658
R indices	R1, wR2	0.0294,
(all data)		0.0666
Absolute structure parameters	0.01(2)	
Largest Δ peak and hole ($\text{e.}\text{\AA}^{-3}$)	0.222 and -0.287	
CCDC deposit number	2051916	

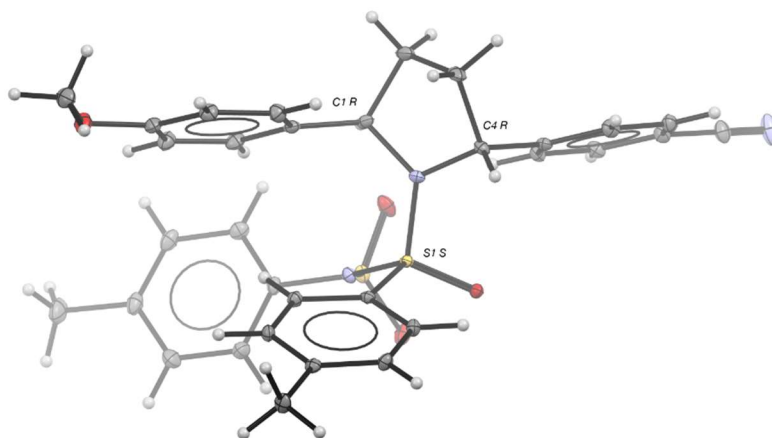
Crystal data, data collection and structure refinement details for **141**.

Compound	141
	
	(S)-N-((2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)(oxo)(p-tolyl)- λ^4 -sulfaneylidene)-4-methylbenzenesulfonamide
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₃ S ₂
Formula weight	406.55
Temperature (K)	293(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system, space group	Orthorhombic, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions (Å)	6.8210(10) 19.4046 (17) 15.8830 (15)
(°)	90 90 90
Volume (Å ³)	2102.3 (4)
Z,	4,
Calculated density (Mg/m ³)	1.285
Absorption coefficient (mm ⁻¹)	0.275

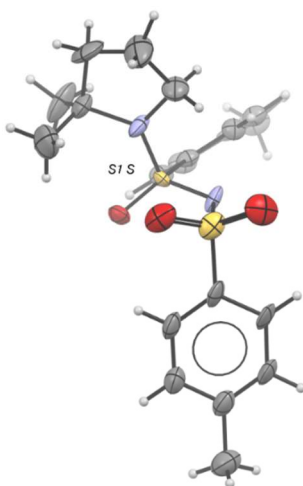
F(000)	864	
Crystal size (mm)	0.23 x 0.08 x 0.07	
θ range for data collection (°)	2.460 to 20.600	
Limiting indices	$-6 \leq k \leq 6$ $-18 \leq k \leq 19$ $-15 \leq l \leq 15$	
Reflections collected / unique	7033/ 2127	
[R(int)]	0.0598	
Completeness to θ_{full} (%)	99.4	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.000 and 0.202	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	2126 / 279 / 248	
Goodness-of-fit on F^2	1.217	
Final R indices	R1, wR2	0.0990,
[$I > 2\sigma(I)$]		0.2208
R indices	R1, wR2	0.1117,
(all data)		0.2279
Absolute structure parameters	-0.09(7)	
Largest Δ peak and hole ($\text{e.}\text{\AA}^{-3}$)	0.696 and -0.488	
CCDC deposit number	2081923	



Ortep view of the major conformer for the diastereoisomer **9f**. Ellipsoids are drawn at 50% of probability. DCM solvent molecule is not shown for clarity.

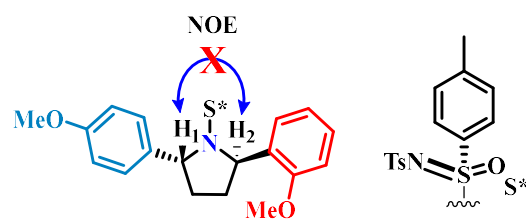
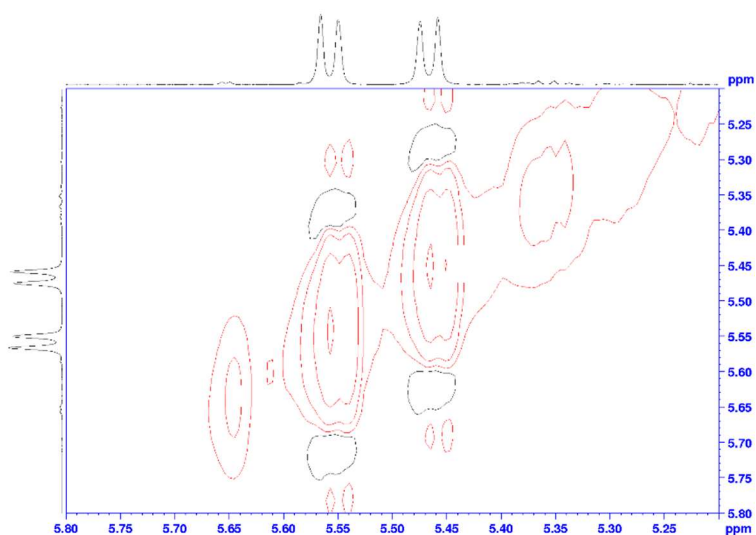
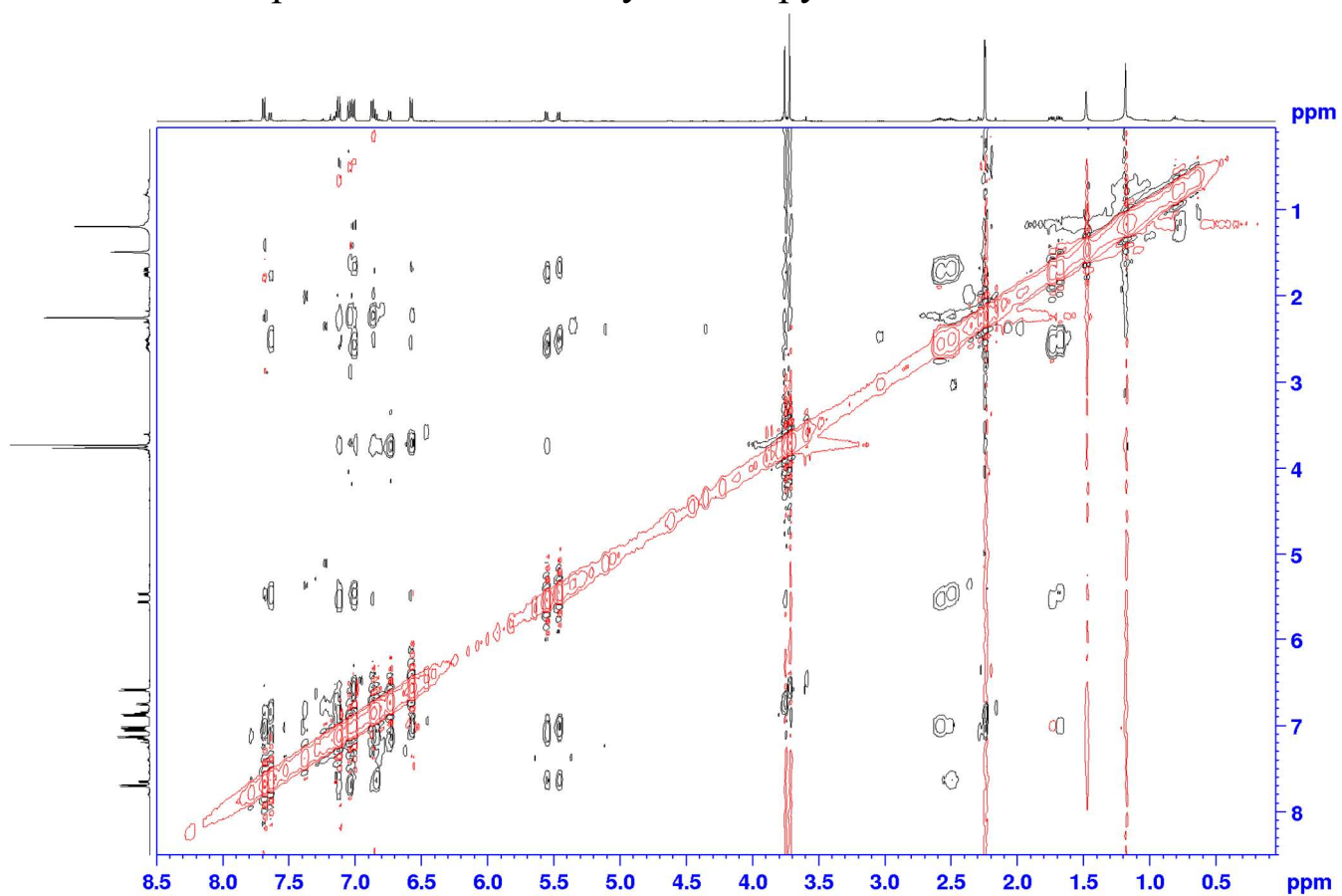


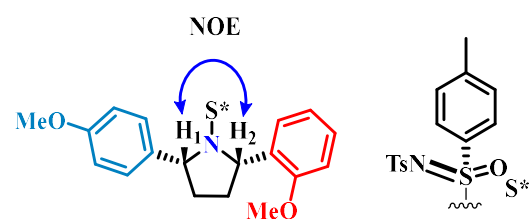
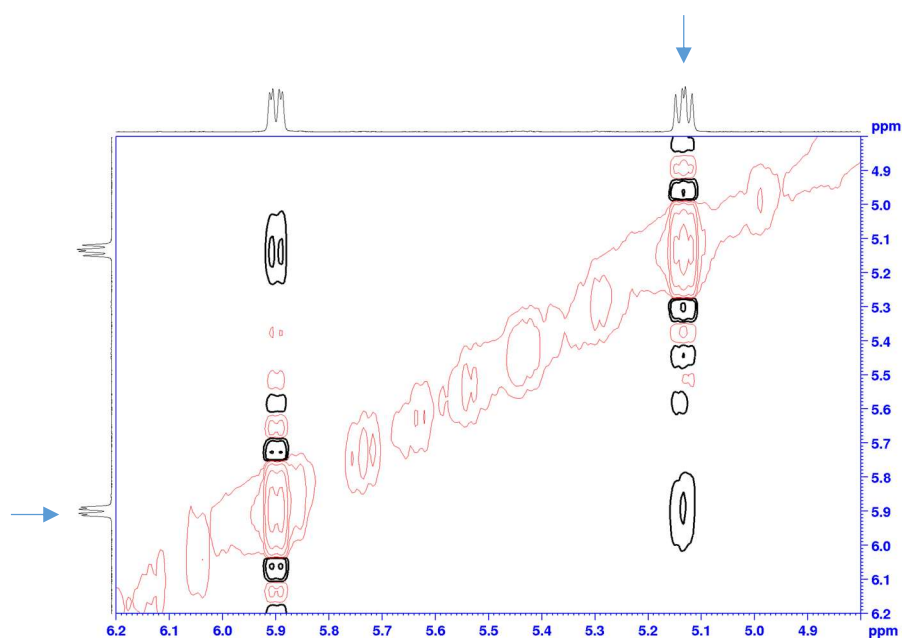
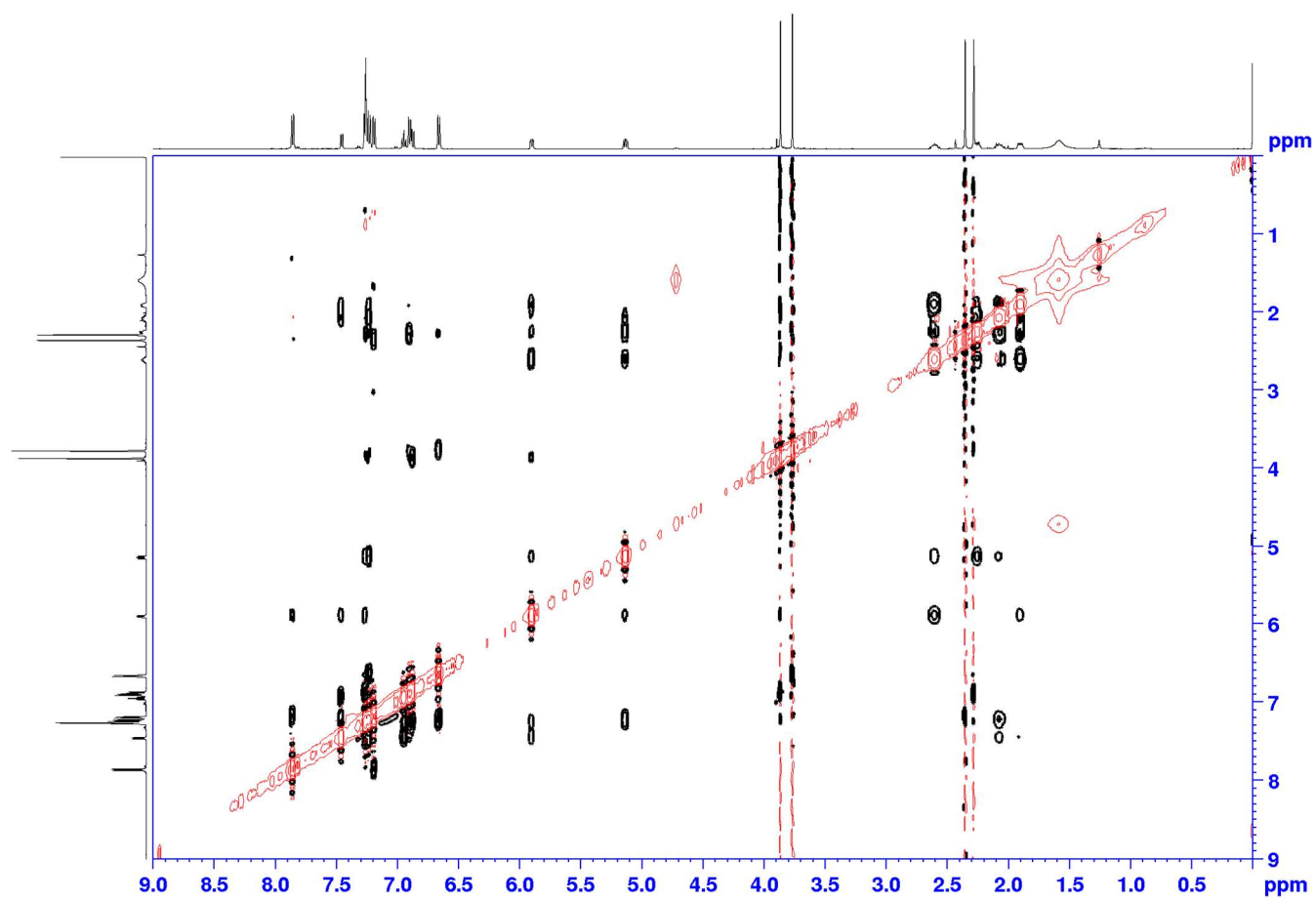
Ortep view of the diastereoisomer **9j**. Ellipsoids are drawn at 50%

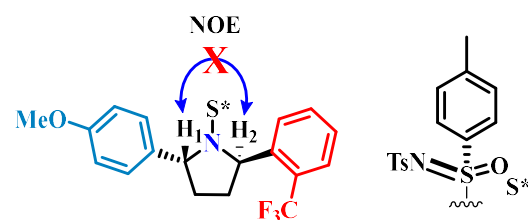
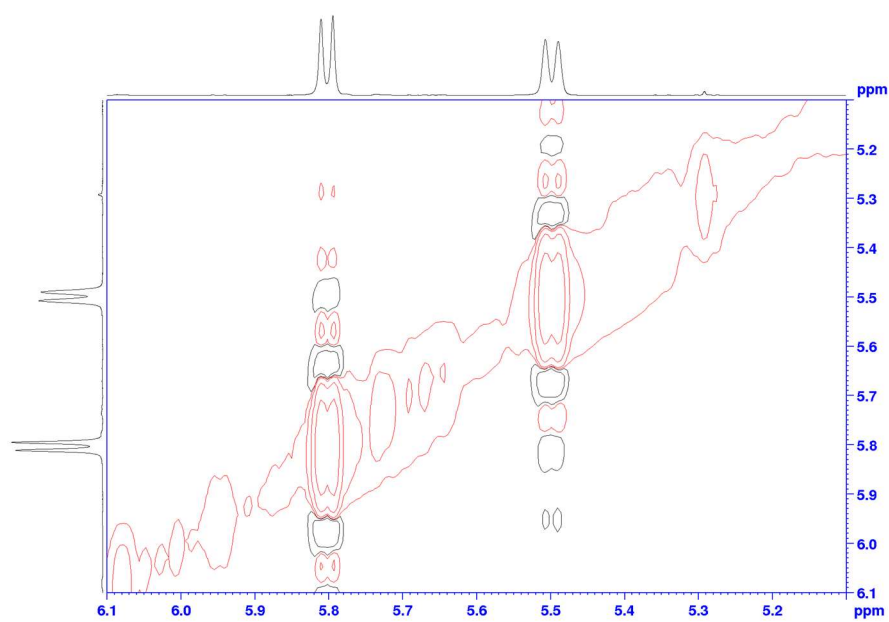
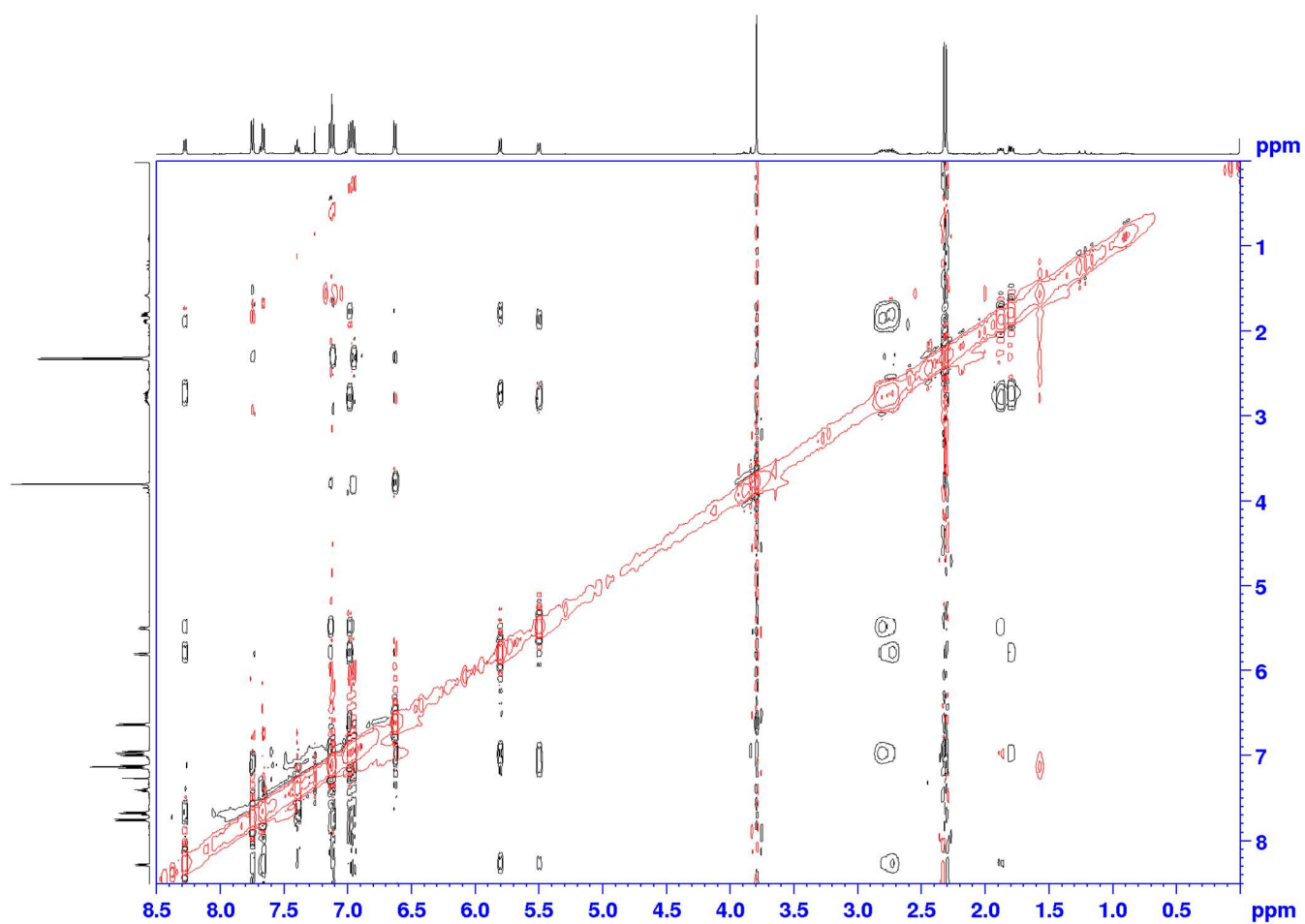


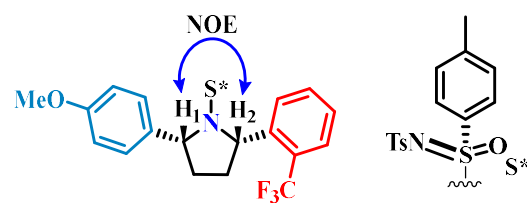
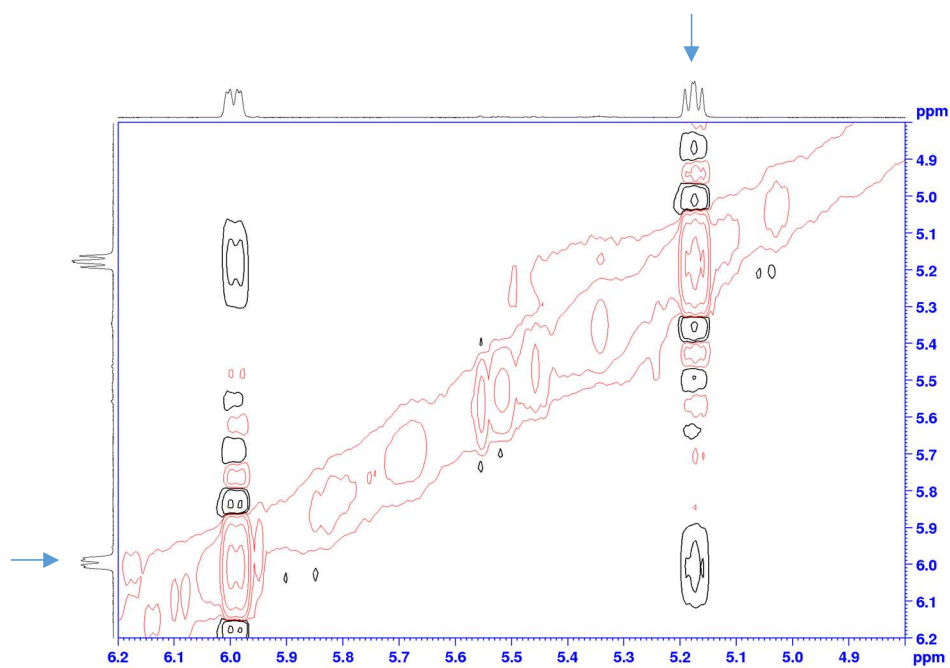
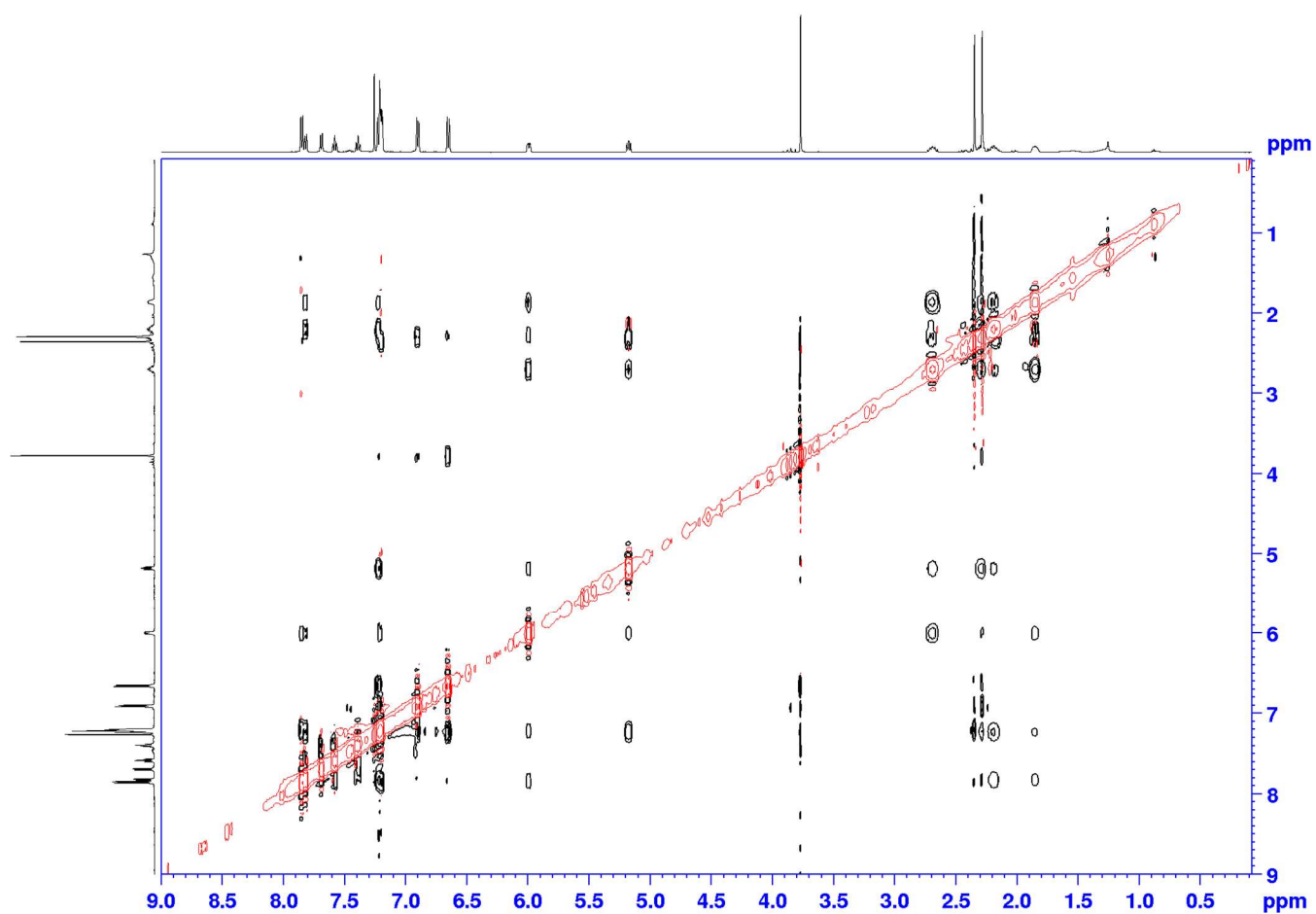
Ortep view of the diastereoisomer **9o**. Ellipsoids are drawn at 30% of probability.

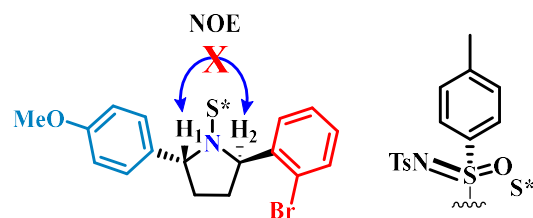
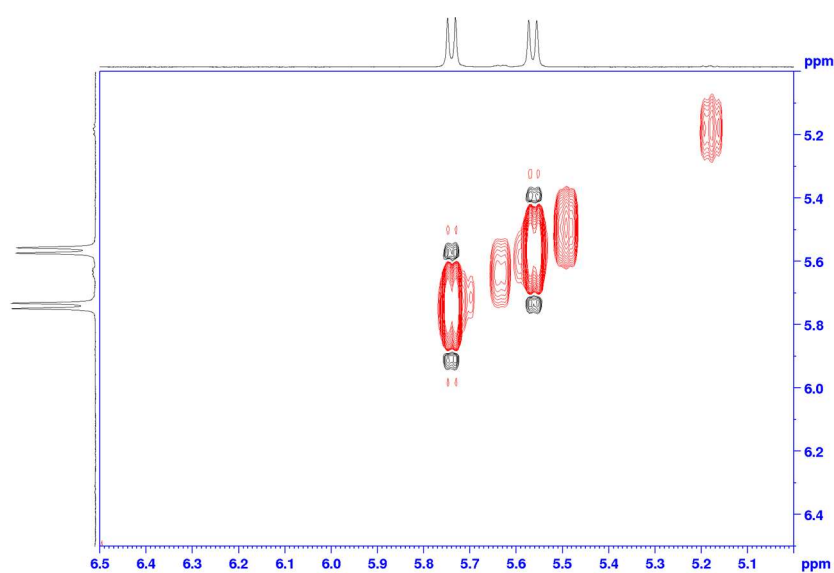
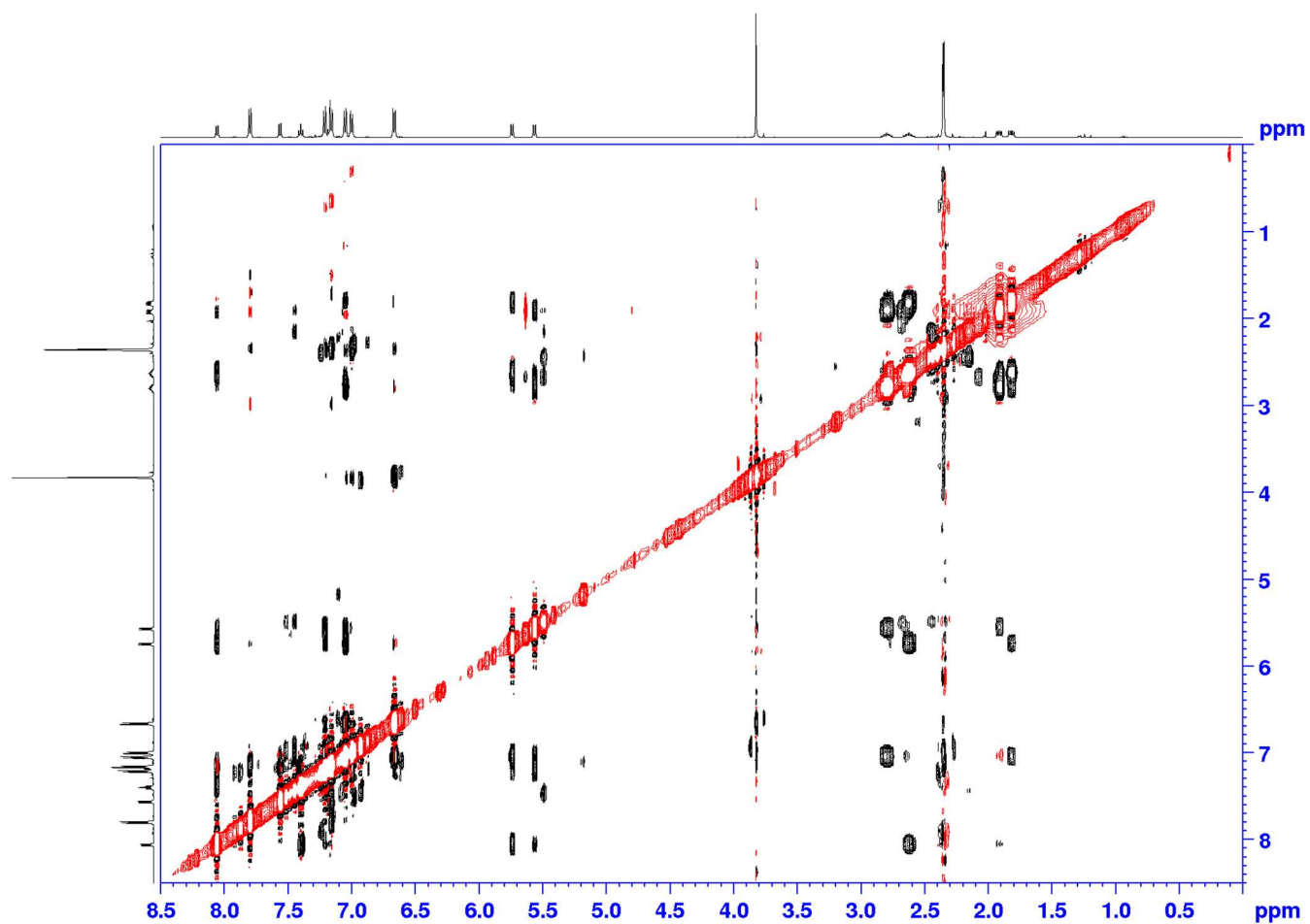
2D NOESY experiment for the dissymmetric pyrrolidines

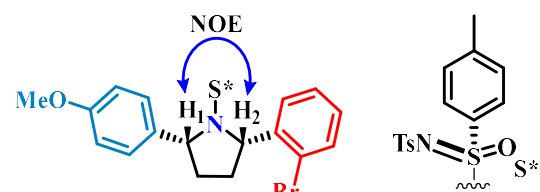
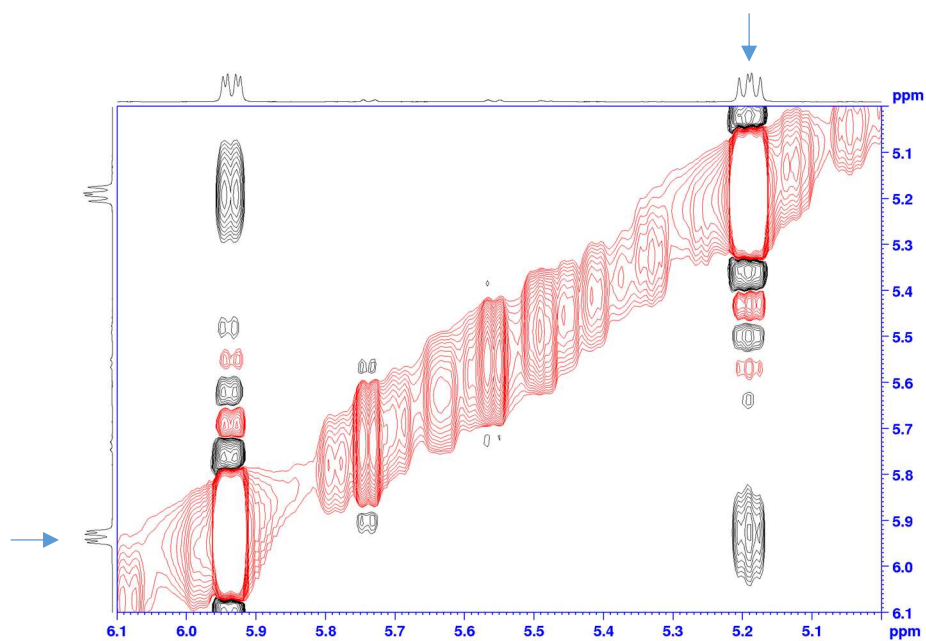
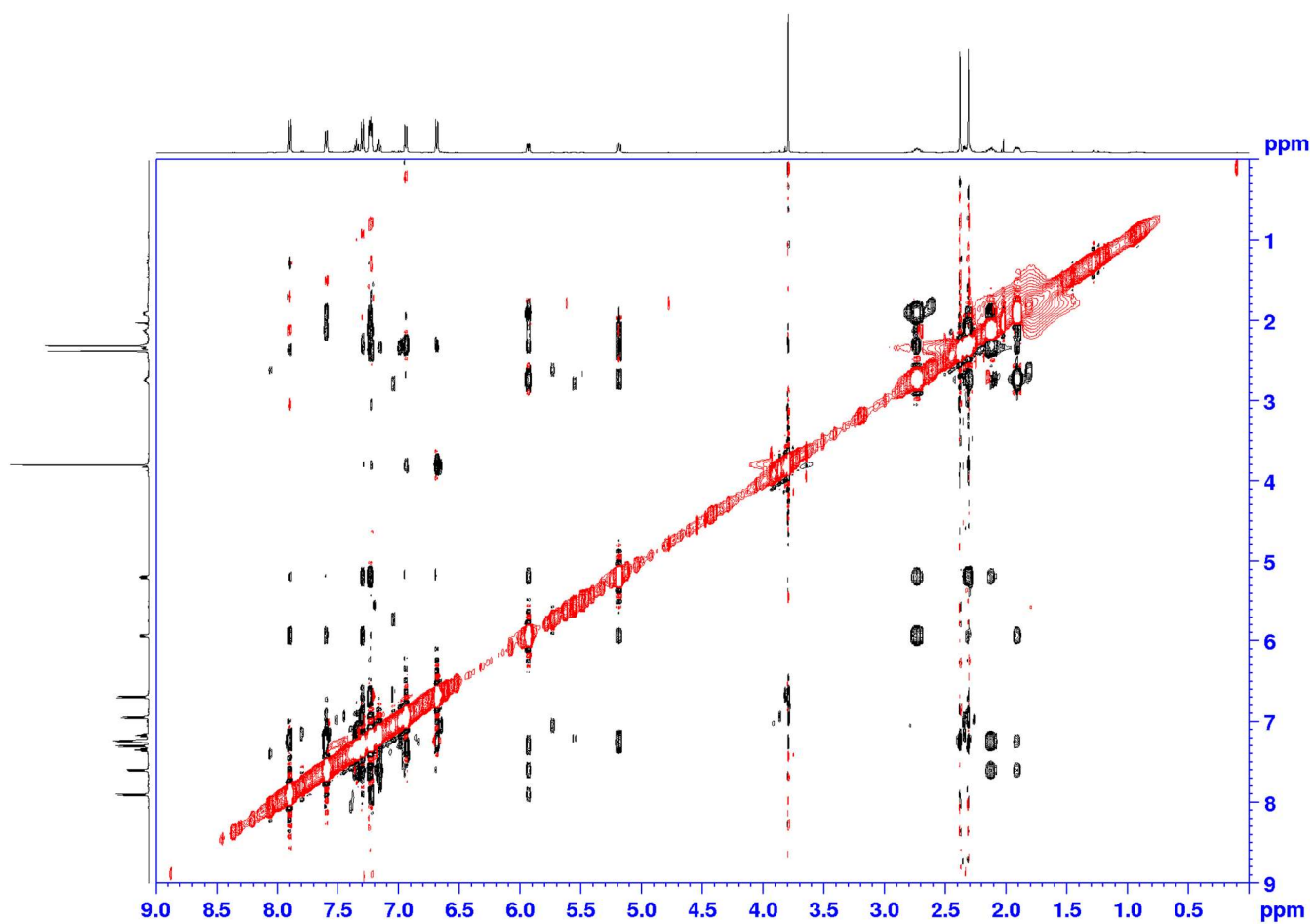


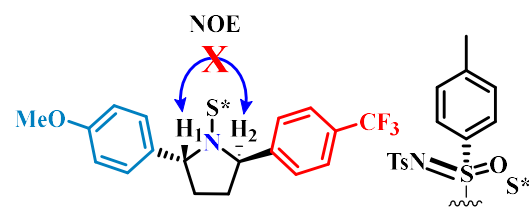
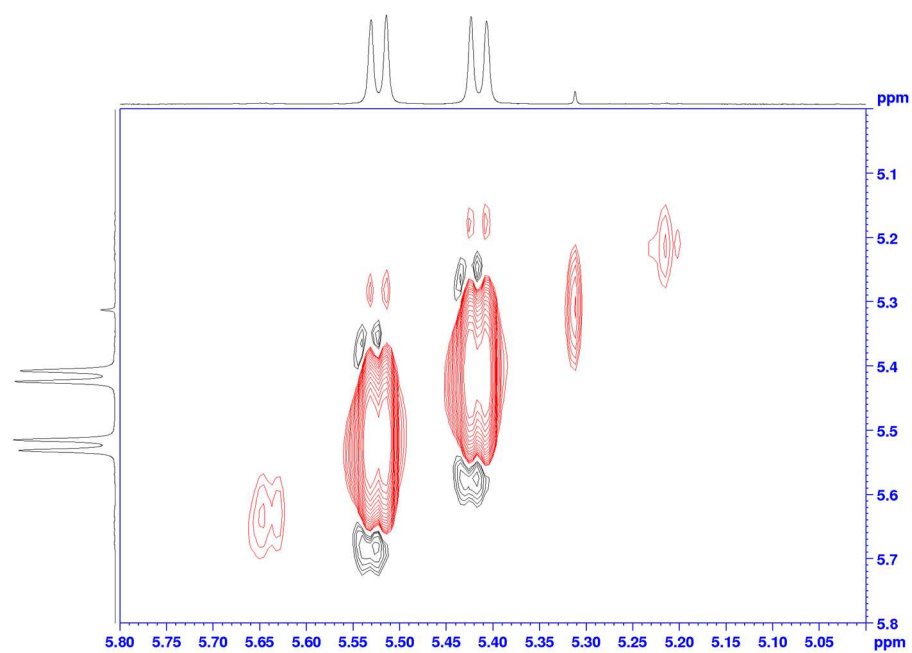
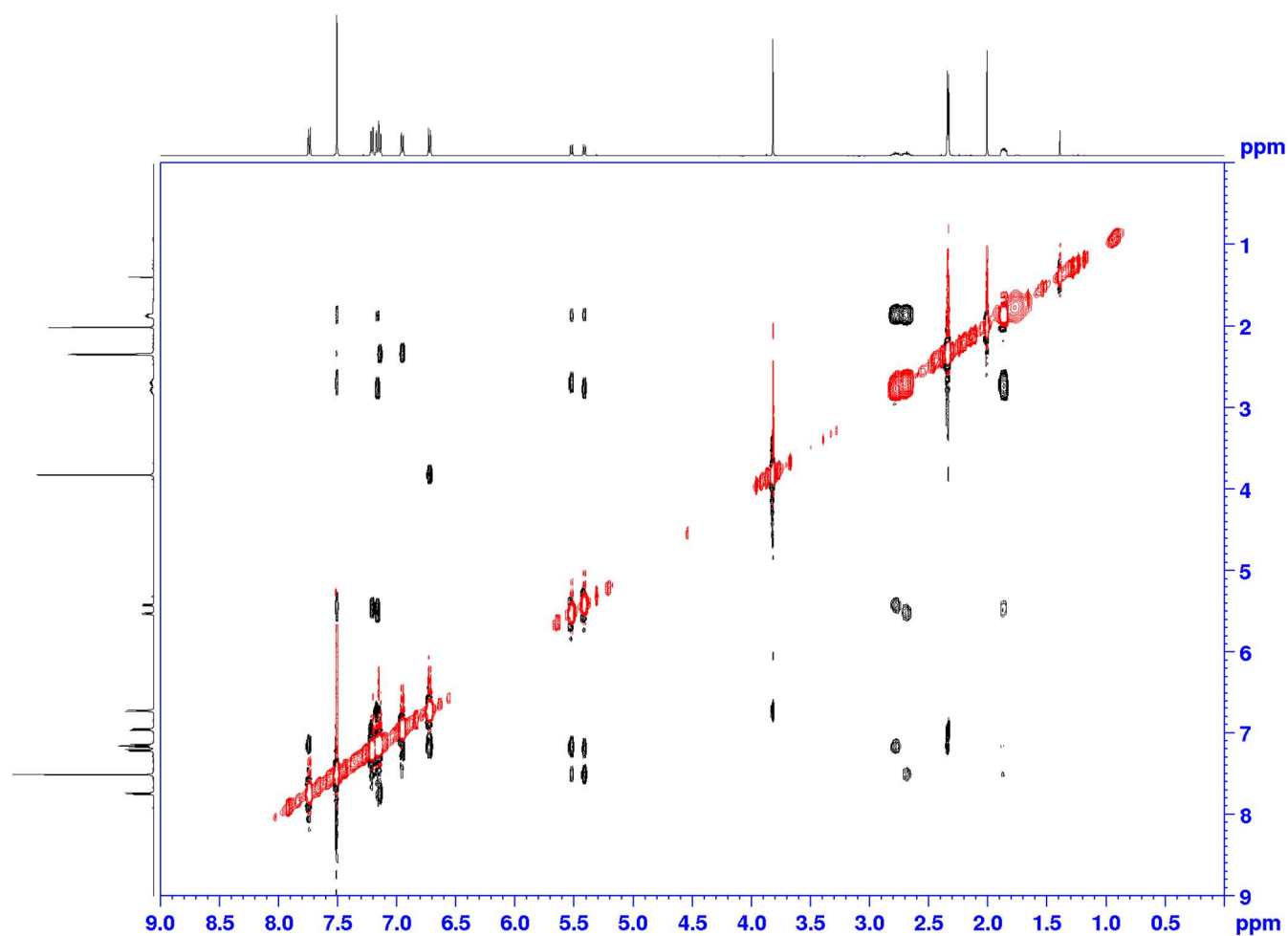


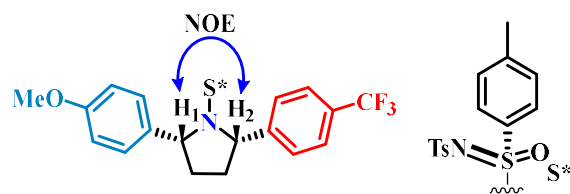
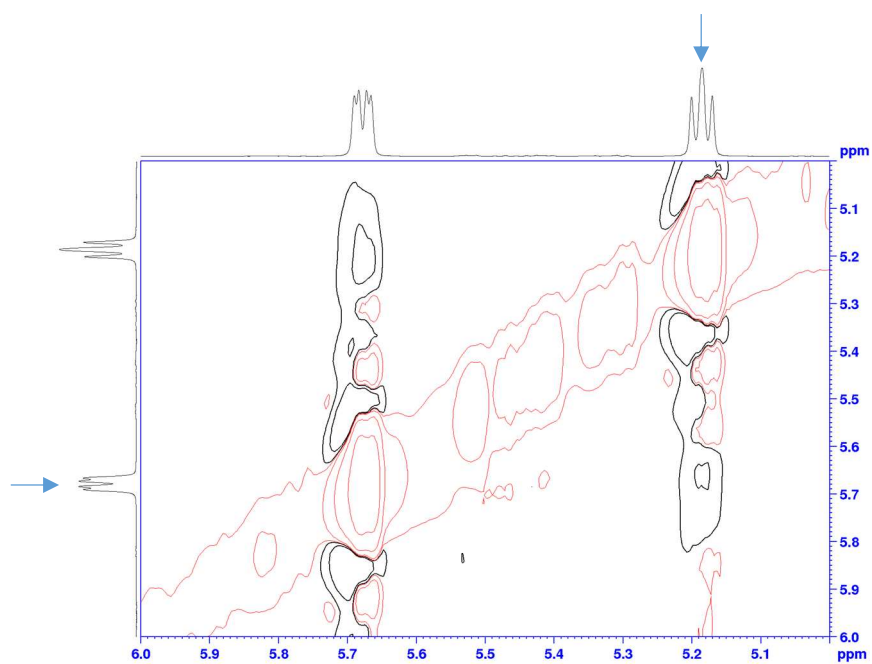
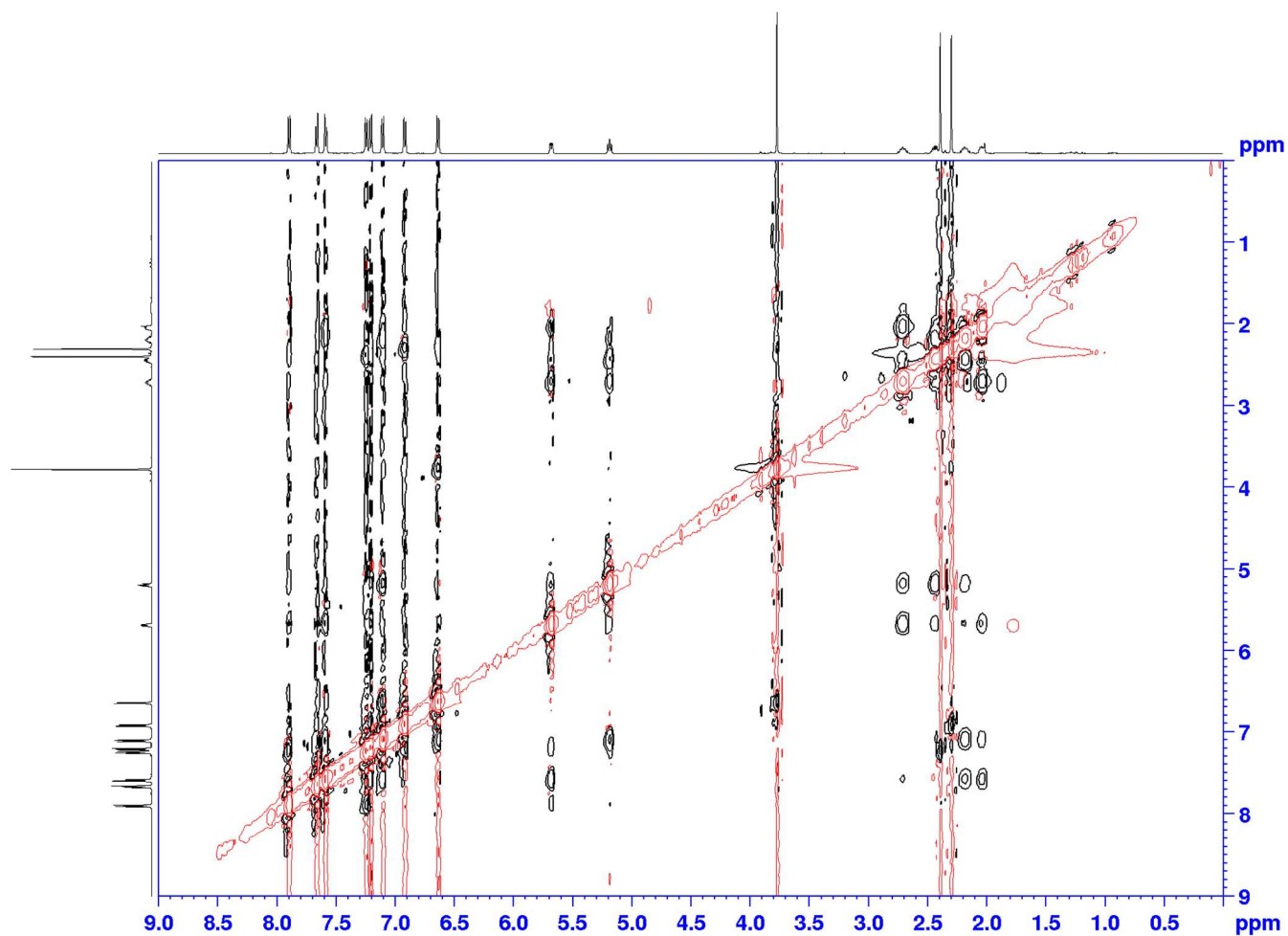


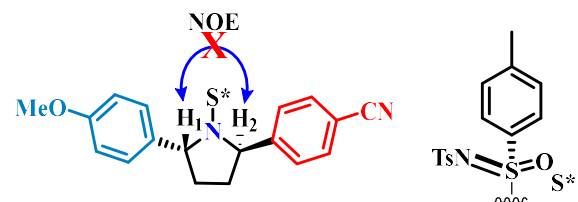
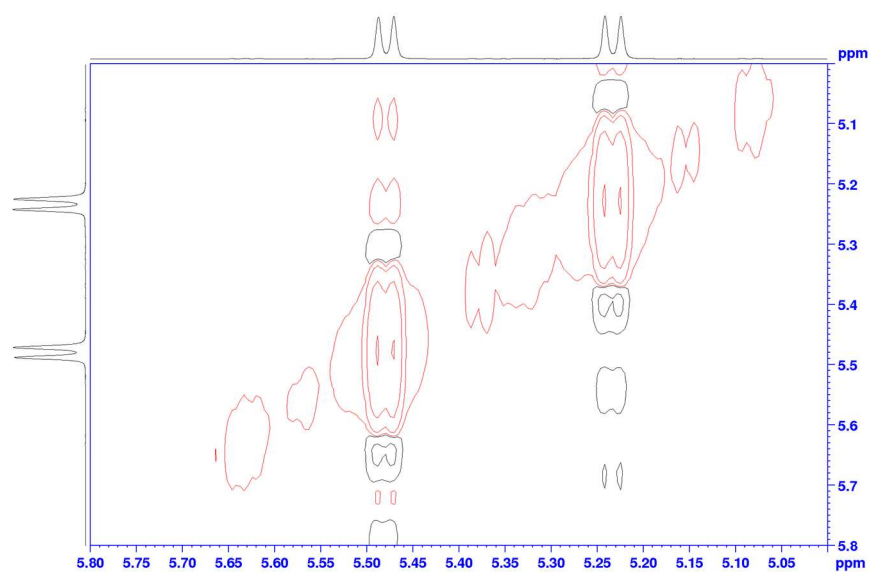
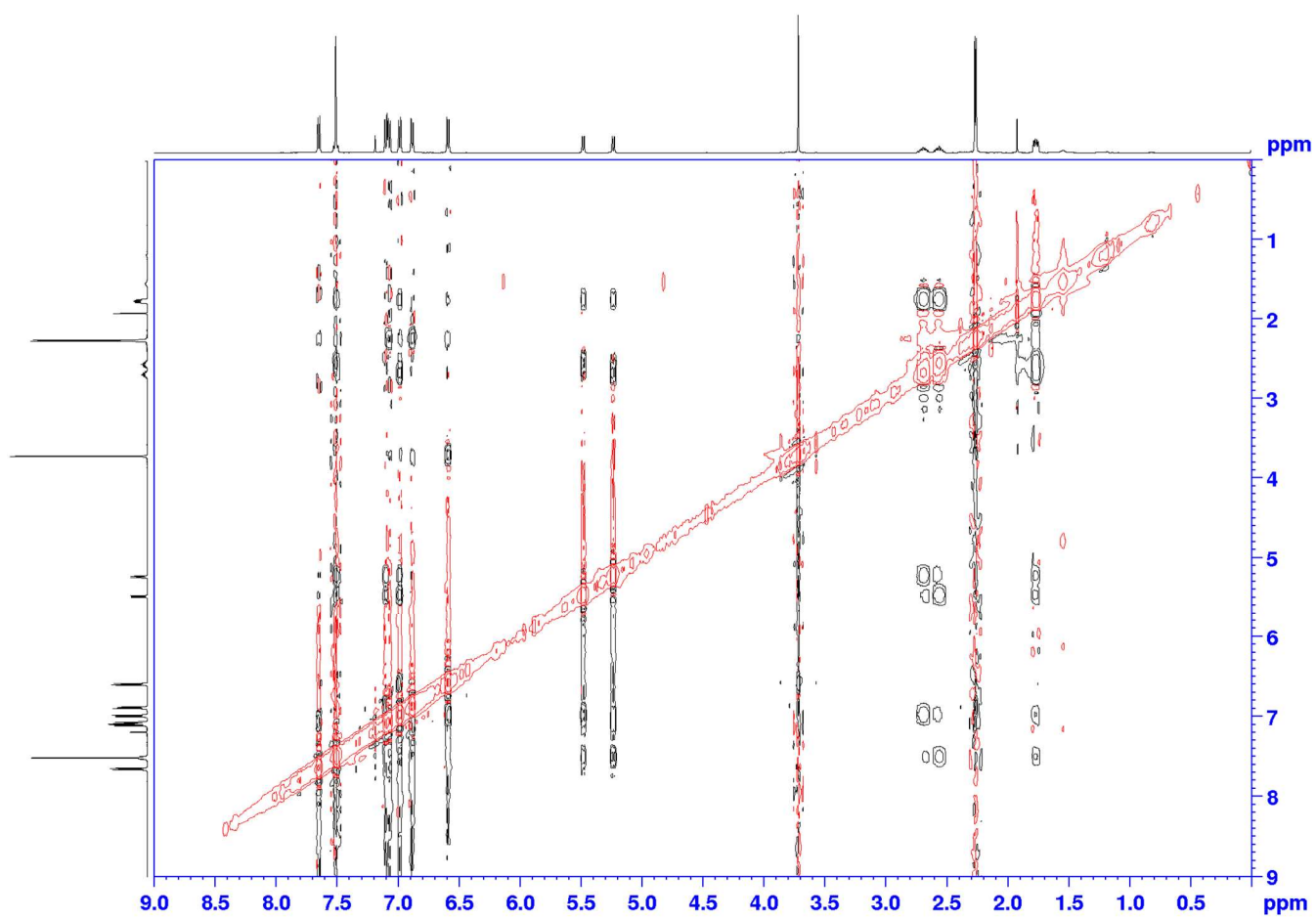


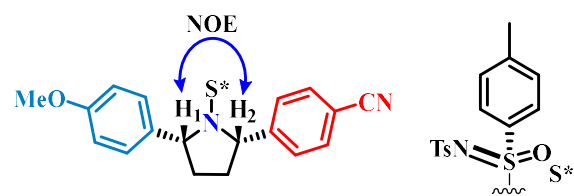
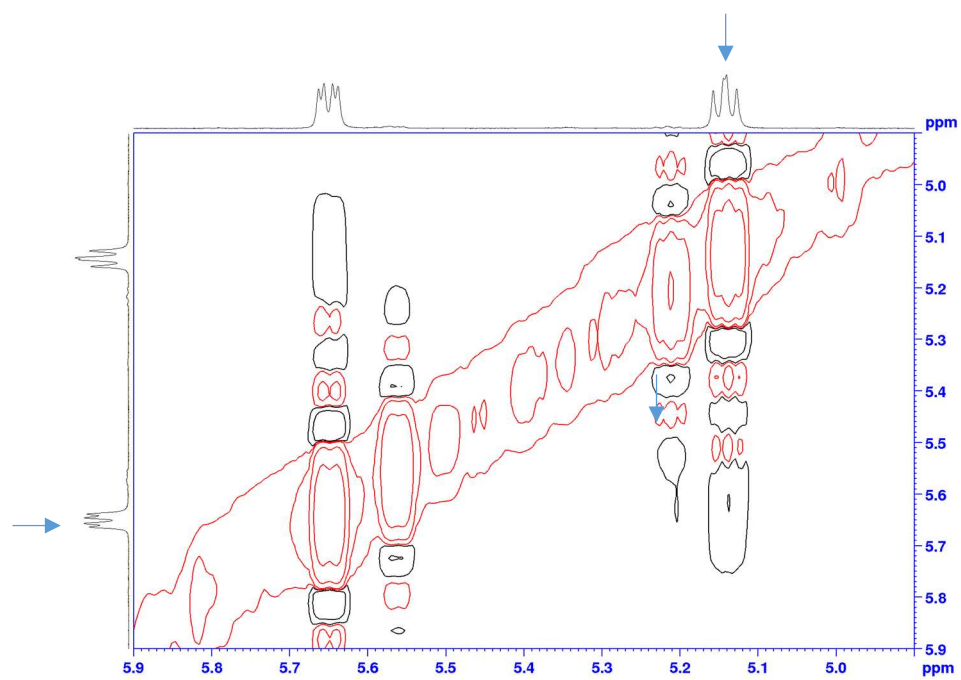
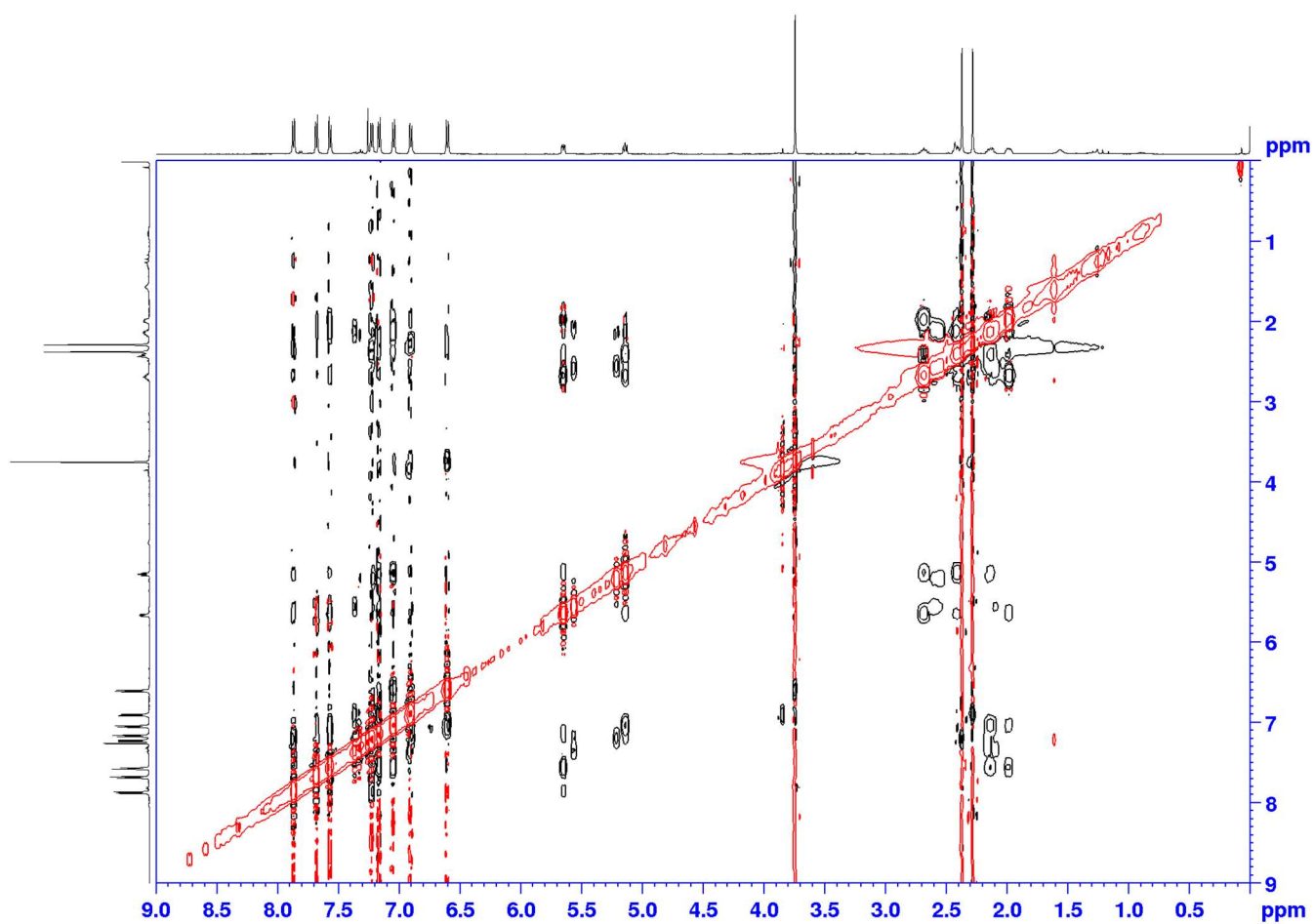


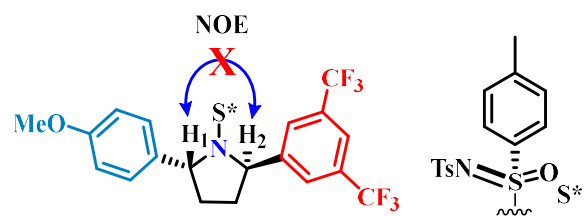
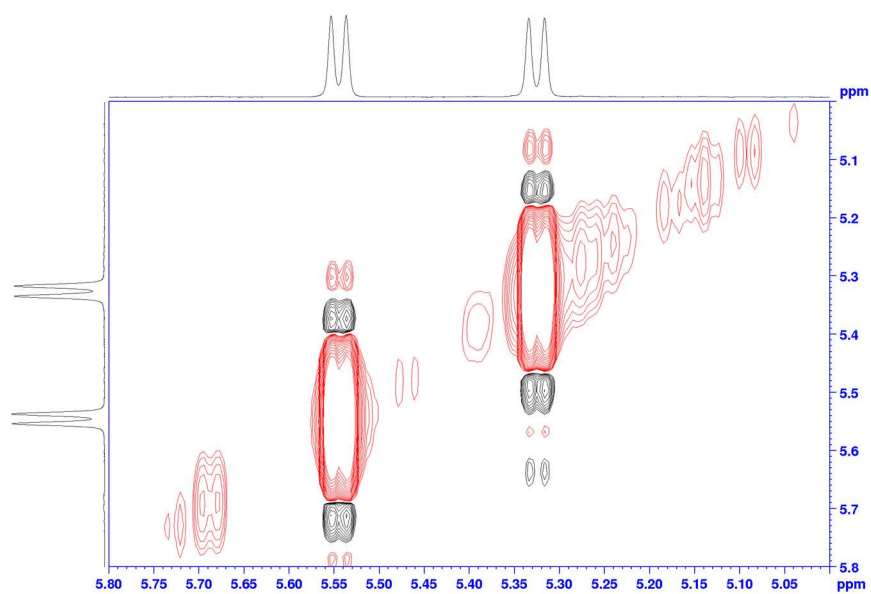
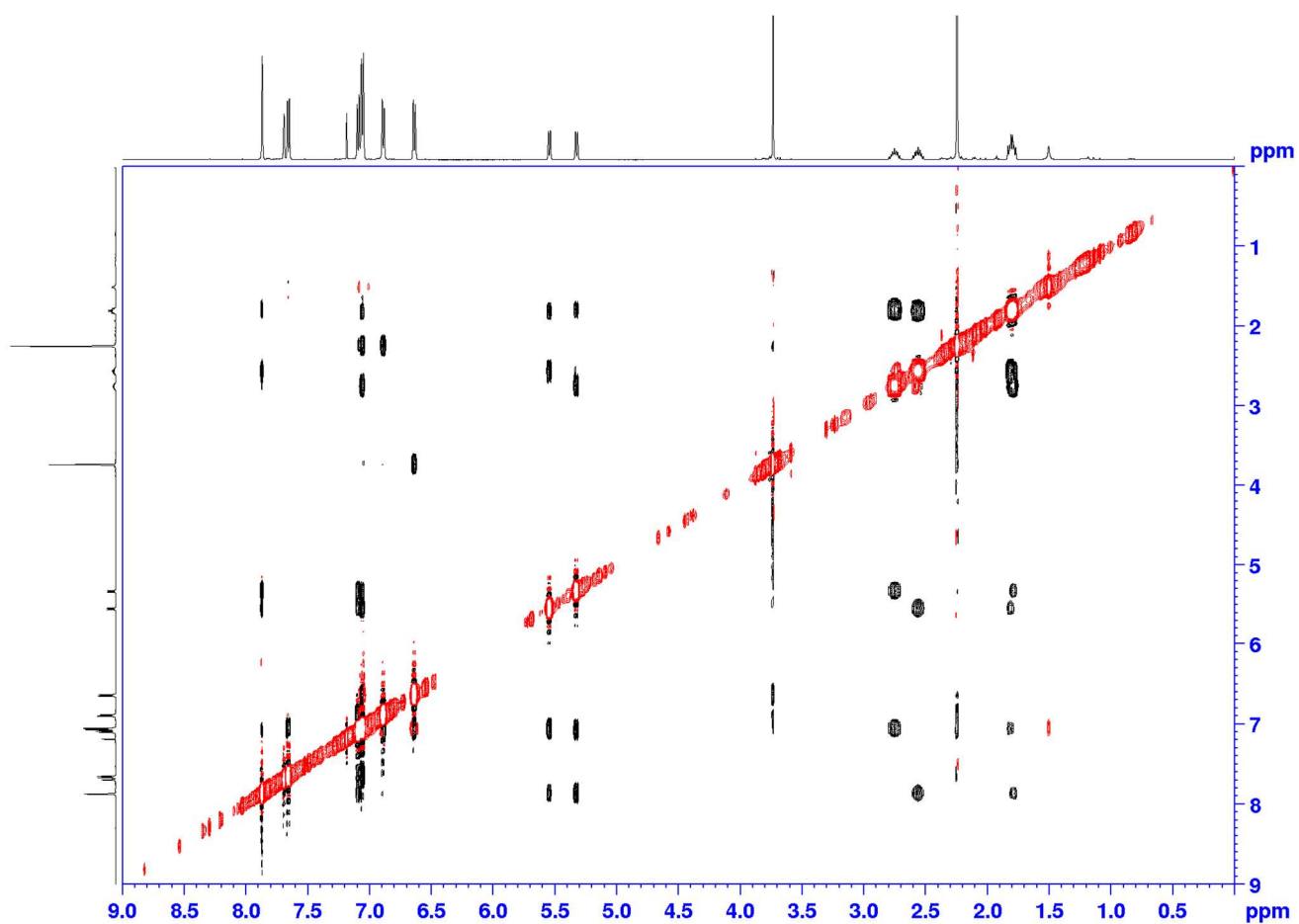


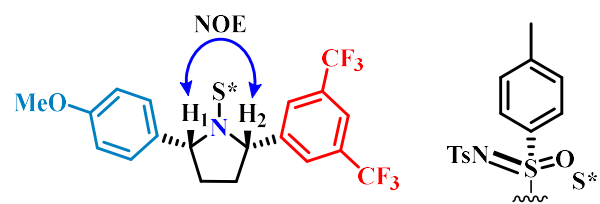
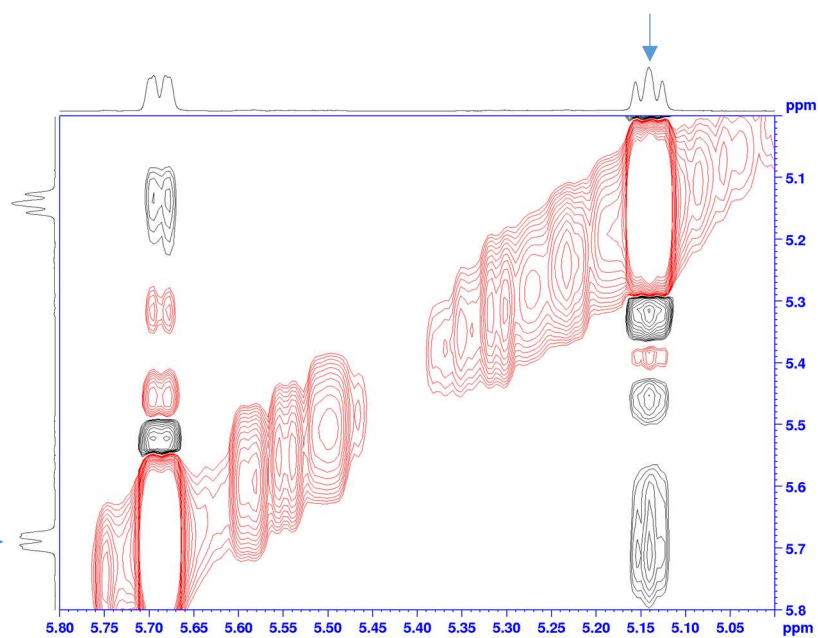
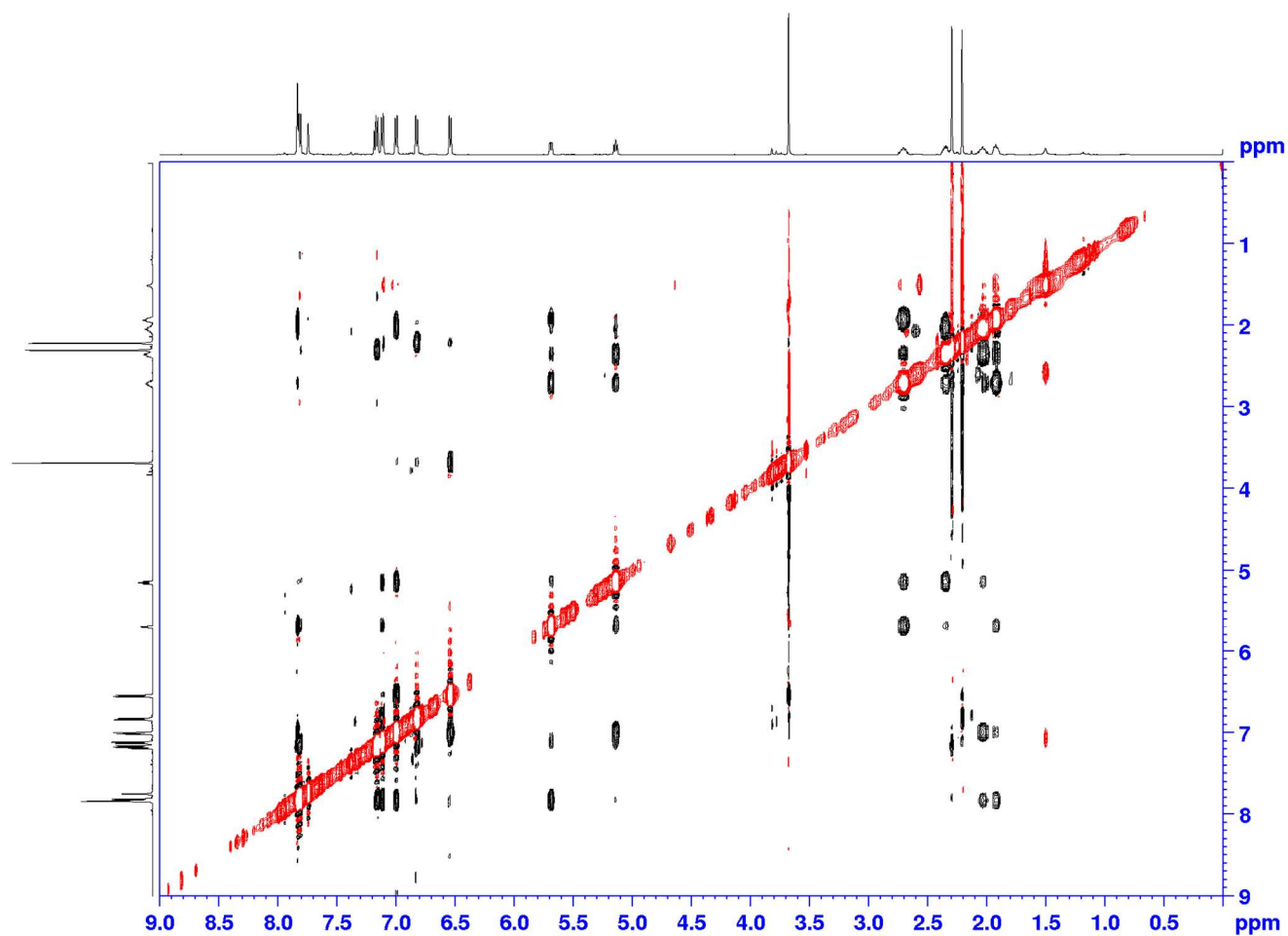


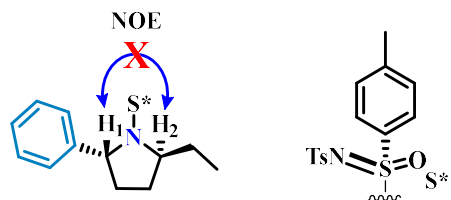
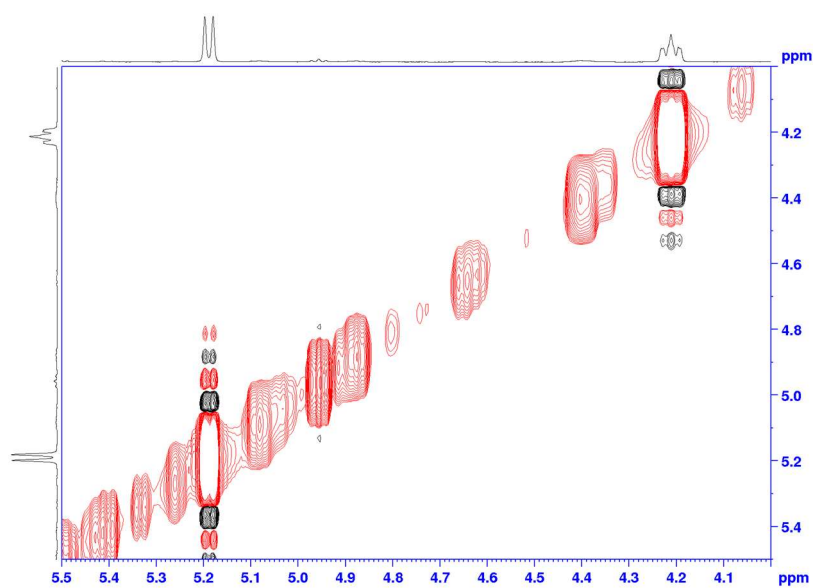
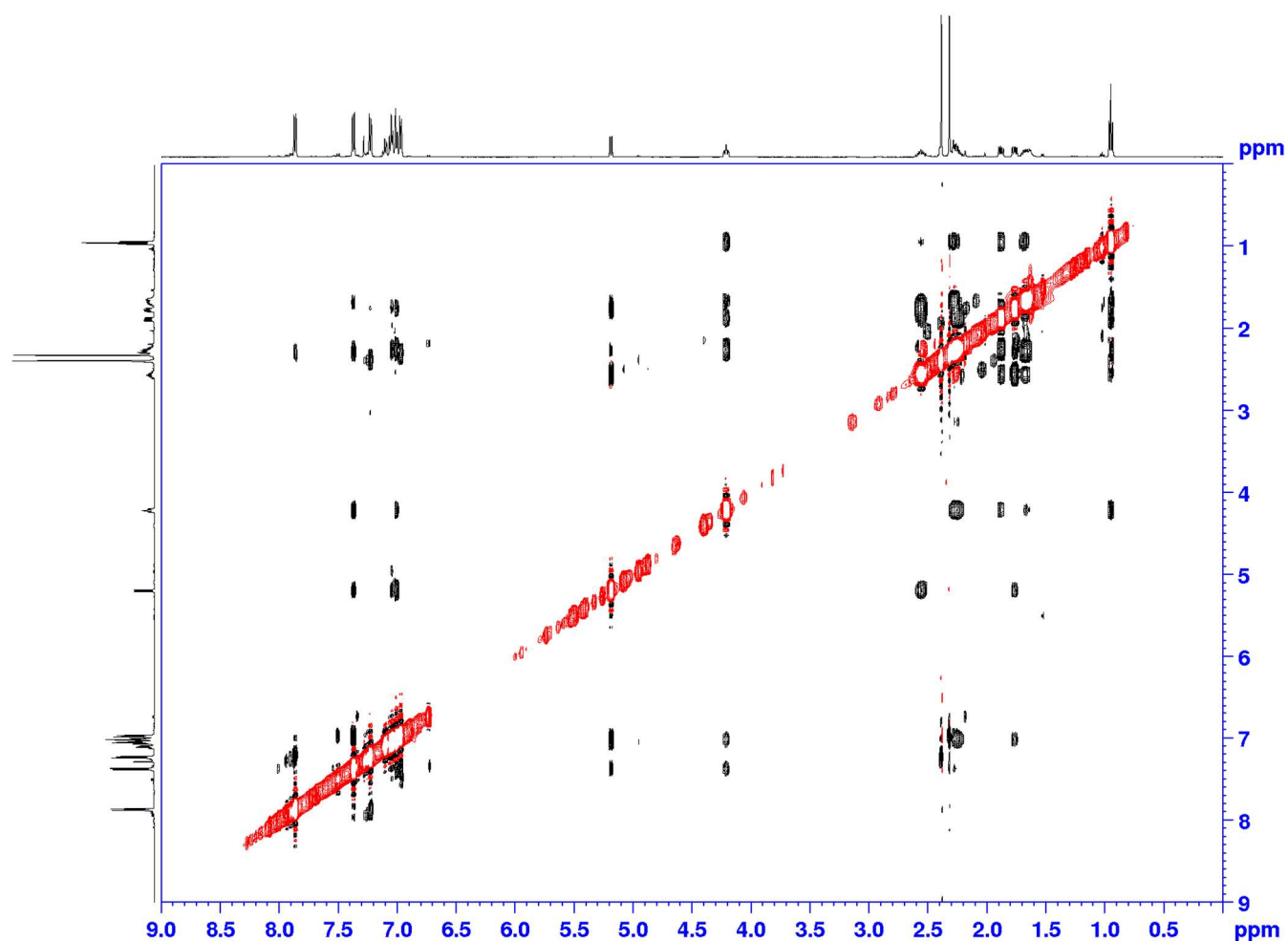


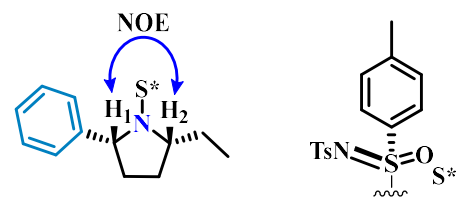
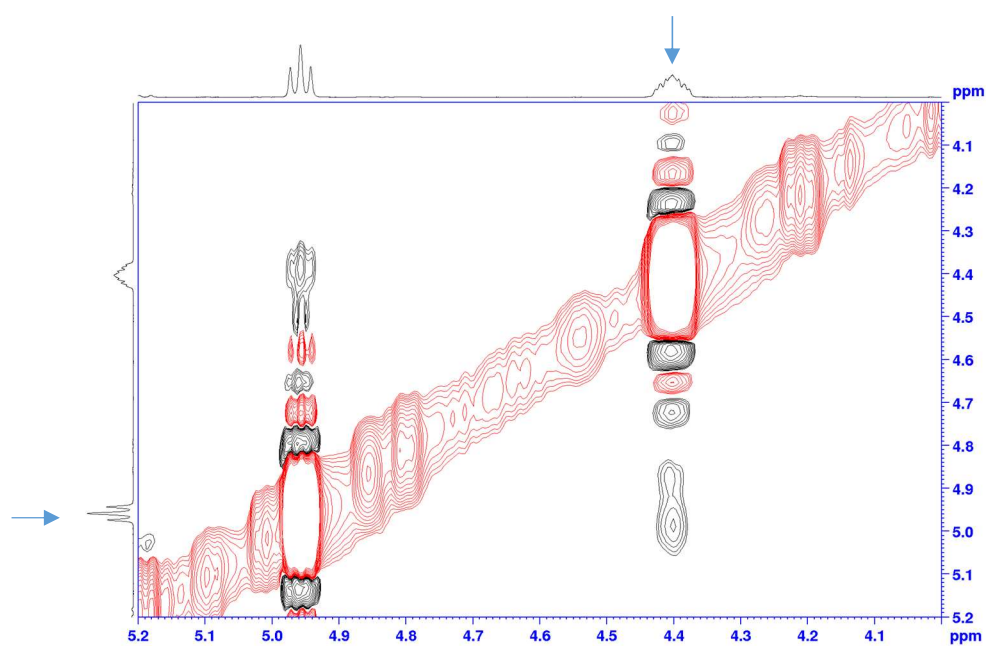
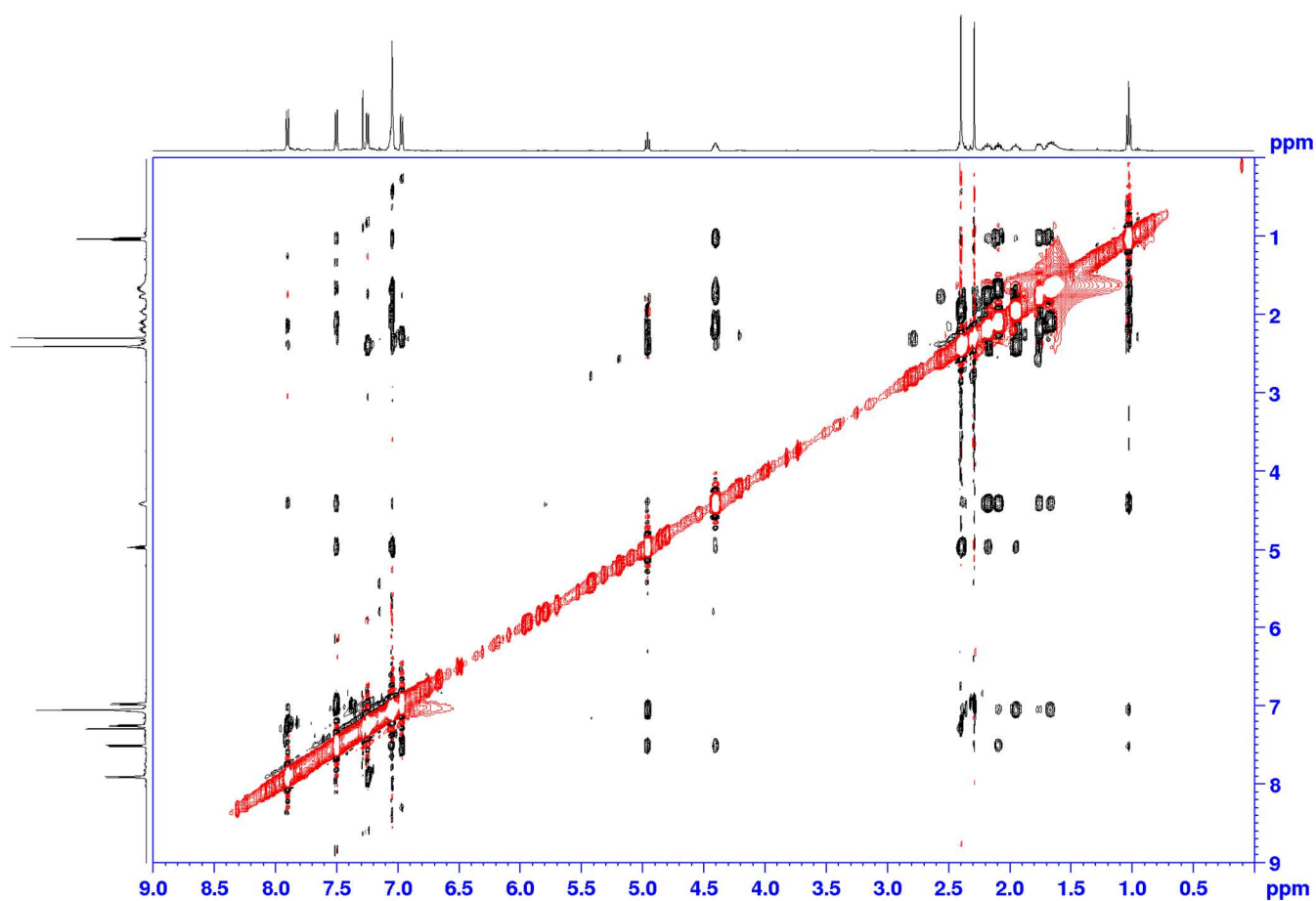






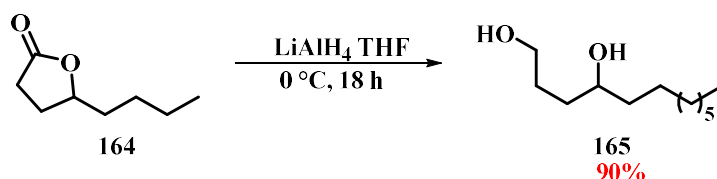






Partie expérimentale du chapitre 4

Synthesis of 165.



A solution of γ -lactone dodecane **164** (21 mL, 100 mmol) in THF (300 mL) was added to the flask containing LiAlH_4 (11.0 g, 300 mmol) at 0°C . The mixture was stirred at r.t. for 18h. Then, H_2O (2 x 25 mL) and aqueous NaOH 3.75 M (2 x 25 mL) were added at 0°C (alternate the addition of water and NaOH). The solution was dried over MgSO_4 , filtered with AcOEt and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel column chromatography (PET/ AcOEt 1/1 then AcOEt) to afford diol **165**.

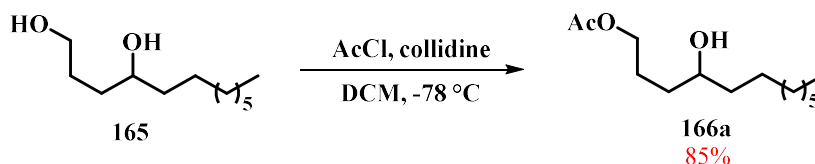
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.67 à 3.65 (m, 3H), 1.93 (brs, 2H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 1H 1.45-1.32 (m, 4H), 1.28-1.15(m, 11H), 0.81 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 71.9, 63.1, 37.7, 34.3, 31.9, 29.7, 29.6, 29.3, 29.2, 25.7, 22.7, 14.1.

IR (neat) ν = 3186, 2917, 2869, 2847, 1464 cm^{-1} .

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{O}_2]^+$: 203.2006 found: 203.2001.

Synthesis of 166a.



To a solution of diol **165** (2.02 g, 10 mmol) and collidin (2.7 mL, 20 mmol) in 30 mL of DCM, acyl chloride (0.6 mL, 8.30 mmol) was added dropwise at -78°C . The solution was stirred under this temperature overnight. Then, 15 mL of HCl 1M was added to the mixture and the organic phase was extracted with DCM (3 x 20 mL), dried over MgSO_4 and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel column chromatography (PET/ AcOEt :85/15 then AcOEt) to afford the acetylated product **166a**.

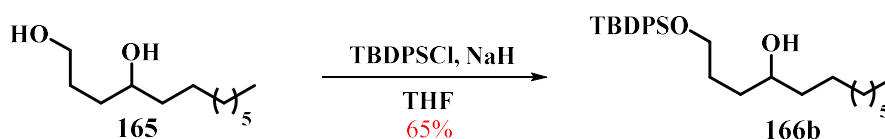
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.02 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.58-3.53 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.41-1.34 (m, 4H), 1.28-1.15 (m, 12H), 0.81 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 71.5, 64.6, 37.6, 33.7, 31.9, 29.7, 29.6, 29.3, 25.6, 24.9, 22.7, 21.0, 14.1.

IR (cm⁻¹): 3440, 2955, 2924, 2855, 1740, 1466.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M+H]⁺ calculated for [C₁₄H₂₉O₃]⁺: 245.2112 found: 245.2115.

Synthesis of 166b



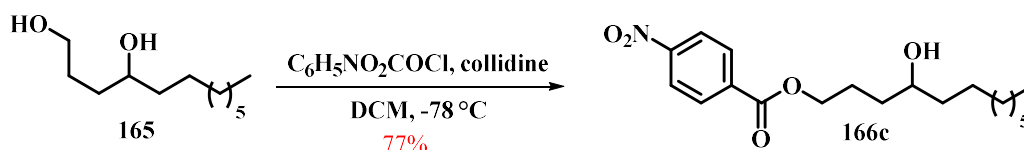
To a solution of NaH (60% in oil, 0.37 g, 9.2 mmol) in 50 mL of THF, was added the diol **165** (2.02 g, 10 mmol) in 25 mL of THF dropwise over 10 min, under stirring at 0°C and inert atmosphere. The mixture was stirred for 30 min and TBDPSCl (2.4 mL, 9.1 mmol) was added dropwise over 5 min at 0°C and stirred at r.t. for 2 h. AcOEt and H₂O were added and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (PET/AcOEt: 90/10) to afford the acetylated product to yield to the protected compound **166b**.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.68 (m, 4H), 7.44-7.39 (m, 6H), 3.73 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.65 (brs, 1H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 4H), 1.39-1.25 (m, 12H), 1.09 (s, 9H), 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 135.6, 134.8, 133.8, 129.6, 127.7, 127.7, 71.6, 64.2, 37.5, 34.2, 31.9, 29.7, 29.6, 29.3, 28.8, 26.9, 26.6, 25.7, 22.7, 19.2, 14.1.

IR (cm⁻¹): 3365, 3071, 3049, 2927, 2855, 1954, 1888, 1821, 1471.

Synthesis of 166c



To a solution of alcohol **165** (2.02 g, 10 mmol) and collidin (2.7 mL, 20 mmol) in 30 mL de DCM was added acetyl chloride (0.6 mL, 8.30 mmol) dropwise at -78°C. The solution was stirred under this temperature overnight. Then 15 mL of HCl 1 M was added to the mixture and the organic layer was extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (Pet/AcOEt :85/15 then AcOEt) to afford acetylated **166c**.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.70 (quint, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 10H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 150.6, 135.5, 130.7, 123.6, 84.3, 65.4, 34.1, 31.8, 30.3, 29.4, 29.2, 24.9, 24.1, 22.6, 14.1.

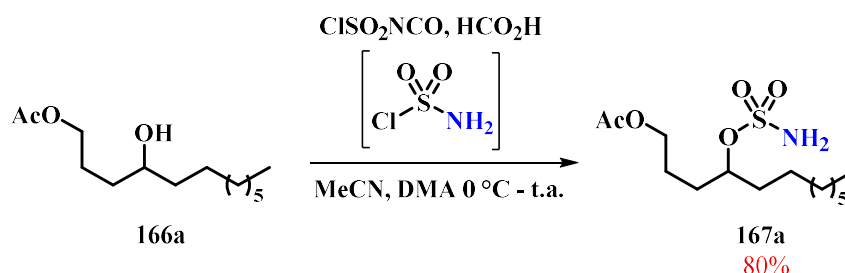
IR (cm^{-1}): 3373, 3283, 3113, 2926, 2855, 1721, 1607, 1527, 1467.

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_5]^+$: 296.1493 found: 296.1415.

General procedure: sulfamoylation reaction A

To the chlorosulfonyl isocyanate (1.30 mL, 15 mmol) was added formic acid (0.57 mL, 15 mmol) at 0 °C through a septacap. The mixture was stirred for 5 min and MeCN (10 mL) was added and stirred for 8 h to afford sulfamoyl chloride. To this mixture was added a solution of protected compound **166a-c** (1.23 g, 5 mmol) in DMA (10 mL) and MeCN (10 mL) at 0 °C. After 2 h stirring, saturated NaHCO_3 (20 mL) was added at 0°C and the residue was extracted with AcOEt, washed with saturated NaCl, dried over MgSO_4 and evaporated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (Pet/AcOEt) to afford the sulfamates **167a-c**.

Synthesis of **167a**



Synthesized following the general procedure **A** using **166a** as substrate. Purification by flash column chromatography (silica gel, 85/15 to 80/20 Pet/AcOEt) afforded **167a** as white amorphous powder.

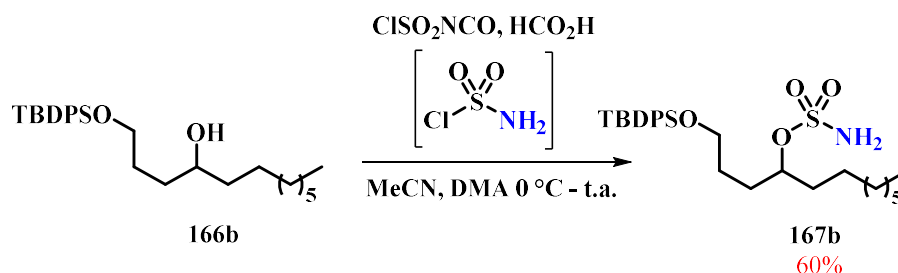
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.86 (s, 2H), 4.68-4.62 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.83-1.75 (m, 6H), 1.37-1.24 (m, 12H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 84.8, 64.3, 34.6, 32.2, 30.6, 29.8, 29.6, 25.2, 24.5, 23.0, 21.3, 14.4.

IR (cm^{-1}): 3357, 3271, 2925, 2855, 1719, 1563, 1466.

HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{S}]^+$: 324.1839 found: 324.1841.

Synthesis of **167b**



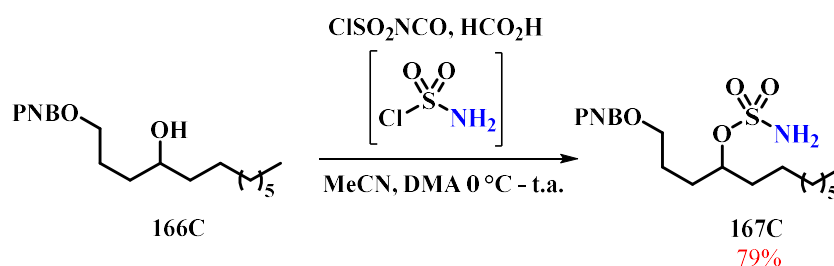
Synthesized following the general procedure **A** using **166b** as substrate. Purification by flash column chromatography (silica gel, 85/15 to 80/20 Pet/AcOEt) afforded **167b** as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 7.44-7.37 (m, 6H), 4.64-4.59 (m, 3H), 3.73-3.66 (m, 2H), 1.89-1.61 (m, 6H), 1.33-1.22 (m, 12H), 1.05 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 135.6, 133.8, 129.7, 127.7, 85.3, 63.4, 34.0, 31.8, 30.3, 29.5, 29.2, 27.7, 26.9, 24.8, 22.6, 19.2, 14.1.

IR (cm^{-1}): 3376, 3279, 3071, 3050, 2954, 2856, 1471.

Synthesis of **167c**



Synthesized following the general procedure **A** using **166c** as substrate. Purification by flash column chromatography (silica gel, 85/15 to 80/20 Pet/AcOEt) afforded **167c** as a yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.70 (quint, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 10H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 150.6, 135.5, 130.7, 123.6, 84.3, 65.4, 34.1, 31.8, 30.3, 29.4, 29.2, 24.9, 24.1, 22.6, 14.1.

IR (cm^{-1}): 3373, 3283, 3113, 2926, 2855, 1721, 1607, 1527, 1467.

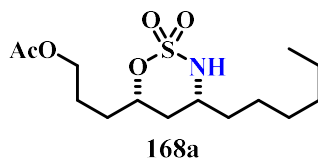
HRMS [ESI(+)]: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $[\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}]^+$: 431.1847 found: 431.1844.

General procedure: $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ intramolecular amination reaction **B**

To a mixture of sulfamate (30.9 mg, 0.1 mmol), $\text{Rh}_2(\text{X})_n$ (0.003 mmol) and MgO (8.06 mg, 0.2 mmol) in DCM (0.5 mL), was added $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ (81.25 mg, 0.2 mmol) and stirred overnight. The mixture was filtered over celite and rinsed with DCM and the volatiles were removed. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford cyclized compound **5a-c**.

Synthesis of 168a

Synthesized following the general procedure **B** using **167a** as substrate. Purification by flash column chromatography (silica gel, 70/30 Pet/MTBE) afforded **168a** as colorless oil.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.69-4.66 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.64 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.81-1.62 (m, 4H), 1.44 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.35-1.19 (m, 10H), 0.82 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

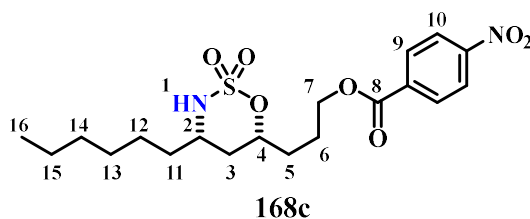
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 83.5, 63.6, 55.2, 36.1, 35.3, 32.0, 31.6, 28.8, 25.1, 23.9, 22.5, 20.9, 14.0.

IR (cm⁻¹): 3255, 2955, 2928, 2857, 1725, 1515, 1421.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M+H]⁺ calculated for [C₁₄H₂₈NO₅S]⁺: 322.1683 found: 322.1681.

Synthesis of 168c

Synthesized following the general procedure **B** using **167c** as substrate. Purification by flash column chromatography (silica gel, 70/30 to 60/40 Pet/MTBE) afforded **168c** as colorless oil.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J = 8.8 Hz, H₁₀), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, H₉), 4.84-4.79 (m, H₄), 4.48-4.39 (m, H₇), 3.87 (d, J = 10.7 Hz, N-H₁), 3.73-3.65 (m, H₂), 2.11-2.02 (m, H₆), 2.00-1.87 (m, H₅), 1.86-1.80 (m, H₃), 1.54 (q, J = 7.3 Hz, H₁₁), 1.48-1.37 (m, H₁₂), 1.36-1.26 (m, 7H : H₁₂-H₁₅), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, H₁₆).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.7, 150.6, 135.4, 130.7, 123.6, 83.4, 65.2, 55.2, 36.1, 35.3, 32.0, 31.6, 28.8, 25.1, 24.0, 22.5, 14.0.

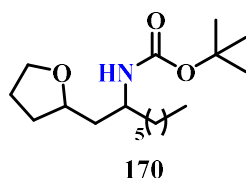
IR (cm⁻¹): 3258, 3113, 3056, 2929, 2858, 1725, 1639, 1527, 1415.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M+H]⁺ calculated for [C₁₉H₂₉N₂O₇S]⁺: 429.1690 found: 429.11687.

Synthesis of 170

To a solution of **168c** (216 mg, 0.500 mmol) in DCM (15 mL) at r.t., was added Et₃N (0.38 mL, 2.7 mmol), Boc₂O (142 mg, 0.65 mmol) and DMAP (25.1 mg, 0.21 mmol). The mixture was stirred at r.t., evaporated under vacuo and the intermediate was purified by silica gel column chromatography

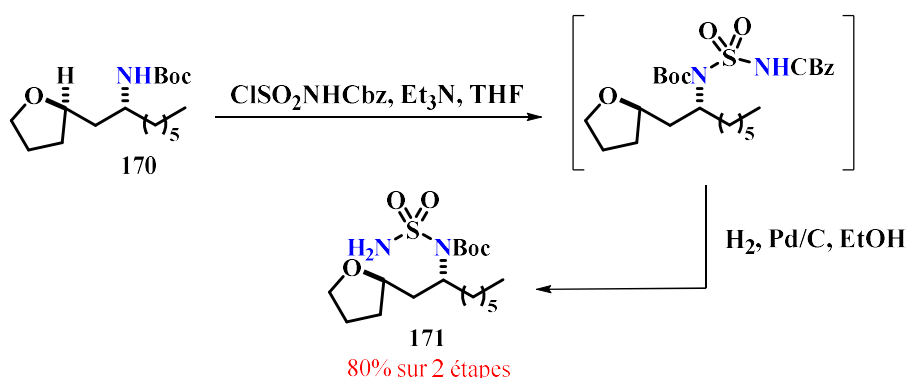
(Pet /MTBE : 80/20 then 70/30). Then, was added 0.3 mL of NaOH 2 M to the previously formed intermediate (108 mg, 0.200 mmol) in presence of THF (1 mL). The crude was extracted with AcOEt, washed with saturated NaCl, dried over MgSO₄ and evaporated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (Pet/AcOEt :95/5 then 90/10) to afford compound **170**.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.96 (quint, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.89 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.75-3.67 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.38-1.26 (m, 8H), 0.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.5, 67.7, 49.1, 39.8, 34.9, 32.0, 31.8, 29.3, 28.5, 26.1, 25.5, 22.6, 14.1.

Synthesis of 171



To a mixture of tert-butyl carbamate **170** (0.7 mmol) and Et₃N (157 μL, 1.12 mmol, 1.6 equiv.) in 3.0 mL of THF at 0 °C was added dropwise via syringe a solution of ClSO₂NHCbz (262 mg, 1.05 mmol, 1.5 equiv) in 3.0 mL of THF. After stirring this mixture for 5 min, the solution was warmed to 23 °C and stirred at this temperature for 0.5–15 h until TLC showed complete consumption of the starting carbamate. The reaction was quenched by the addition of 10 mL of saturated aqueous NaCl. The solution was transferred to a separatory funnel and the mixture was extracted with 3 x 15 mL of EtOAc. The combined organic extracts were washed with 1 x 10 mL of saturated aqueous NaCl, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The isolated material was dissolved in hexanes/EtOAc (conditions A, as given below) and passed through a short plug of silica gel (30 x 50mm) pre-soaked in the prescribed solvent. The filtrate was concentrated under reduced pressure to an oily residue that was re-dissolved in 15 mL of absolute EtOH. The reaction flask was charged with 5 wt% Pd/C (75 mg, 0.05equiv) and fitted with a balloon containing hydrogen gas. The black slurry was stirred vigorously for 2–6 h until TLC showed complete consumption of the starting material.

Following this time, the reaction mixture was diluted with 10 mL of EtOAc and filtered through a small pad of Celite (40 x 10 mm). The flask and filter cake were rinsed with 2 x 20 mL of EtOAc and the combined filtrates concentrated under reduced pressure to an oily residue. Purification of this material by chromatography on silica gel (Pet/AcOEt :90/10 then 80/20) afforded the desired product

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.50 (brs, 2H), 4.38 (brs, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 3H), 1.58-1.40 (m, 14H), 1.33-1.17 (m, 8H), 0.80 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.5, 79.5, 78.1, 67.9, 49.1, 43.5, 37.9, 32.5, 31.8, 29.3, 28.4, 26.7, 25.9, 22.6, 14.1.

Titre : Amination de liaisons C(sp³)-H catalysée par des complexes de rhodium(II) : Applications à la synthèse d'hétérocycles azotés et d'une molécule naturelle la crambescine B281.

Mots clés : Amination, Fonctionnalisation C-H, Nitrène, Rhodium, Synthèse asymétrique, Iode hypervalent

Résumé Cette thèse est consacrée au développement et à l'application de réactions d'amination C(sp³)-H par transfert de nitrène catalysé au rhodium(II).

La première partie, décrit l'application de réactions d'amination C(sp³)-H pour la préparation de pyrrolidines en se basant d'une part sur l'expertise du laboratoire dans le domaine des réactions d'insertion de nitrènes et d'autre part sur les réactions radicalaires de type Hofmann-Löffler-Freytag.

Dans ce contexte, une réaction intermoléculaire d'amination C-H asymétrique nous a permis dans un premier temps d'installer une fonction azotée de manière régio- et stéréosélective au sein d'hydrocarbures.

Cet azote a ensuite permis de diriger une deuxième réaction d'amination C-H *via* un transfert d'atome d'hydrogène intramoléculaire [1,5]. Cette seconde étape totalement régiosélective a conduit à des motifs pyrrolidines après cyclisation.

Dans la dernière partie, une voie de synthèse pour l'obtention d'une molécule naturelle la crambescine B281 a été explorée. Ces travaux reposent sur l'utilisation de deux réactions d'amination C(sp³)-H catalysées par des complexes de rhodium(II).

Ces deux étapes d'amination intramoléculaires ont permis d'introduire un atome d'azote avec une grande régio- et diastéréosélectivité pour mener à des intermédiaires clés de la synthèse aboutissant à la crambescine B281.

Title: Rhodium(II) complex catalyzed C(sp³)-H bond amination: Applications to the synthesis of nitrogen heterocycles and a natural molecule, crambescine B281.

Keywords: Amination, C-H Functionalization, Nitrene, Rhodium, Asymmetric synthesis, Hypervalent Iodine

Abstract: This thesis is devoted to the development and application of C(sp³)-H amination reactions by rhodium(II) catalyzed nitrene transfer.

The first part describes the application of C(sp³)-H amination reactions for the preparation of pyrrolidines based on the laboratory's expertise in the field of nitrene insertion reactions and on radical reactions of the Hofmann-Löffler-Freytag type.

In this respect, an asymmetric intermolecular C-H amination reaction allowed us to install a nitrogen function in a regio- and stereoselective manner within hydrocarbons.

This nitrogen has then enabled to drive a second C-H amination reaction via intramolecular hydrogen atom transfer [1,5].

This second fully regioselective step led to pyrrolidine units after cyclization.

In the last part, a synthetic route to obtain a natural molecule, crambescine B281, was explored. This work is based on the use of two C(sp³)-H amination reactions catalyzed by rhodium(II) complexes.

These two intramolecular amination steps have enabled the introduction of a nitrogen atom with high regio- and diastereoselectivity in order to lead to key intermediates in the synthesis of crambescine B281.