

# Aziridination énantiosélective et Amination C(sp<sup>3</sup>)-H chimiosélective catalysées par des complexes de rhodium(II): développements méthodologiques et application à la fonctionnalisation tardive de produits naturels

Vincent Boquet

#### ► To cite this version:

Vincent Boquet. Aziridination énantios élective et Amination  $\rm C(sp^3)-H$  chimios élective catalysées par des complexes de rhodium(II) : développements méthodologiques et application à la fonctionnalisation tardive de produits naturels. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021 UPASF012 . tel-03767541

## HAL Id: tel-03767541 https://theses.hal.science/tel-03767541

Submitted on 2 Sep 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.



# **Aziridination Énantiosélective** et Amination C(sp<sup>3</sup>)–H **Chimiosélective Catalysées par** des Complexes de Rhodium(II) : Développements Méthodologiques et Application à la **Fonctionnalisation Tardive** de Produits Naturels

### 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 Gif-sur-Yvette, le 29 Mars 2021, par Vincent BOQUET

### **Composition du Jury**

**M. Xavier MOREAU** Président Professeur, Université de Versailles **M. Olivier BASLE** Rapporteur & Examinateur Chargé de recherche, HDR, Université de Toulouse Mme. Françoise COLOBERT Rapporteur & Examinatrice Professeure, Université de Strasbourg **M. Fabrice GALLOU** Directeur de recherche, Novartis **M. Benjamin DARSES** Chargé de recherche, Université Grenoble Alpes

### Direction de la thèse

**M. Philippe DAUBAN** Directeur de recherche, ICSN Examinateur

Examinateur

ièse de doctorat NNT : 2021UPA<u>S</u>F012

Directeur de thèse

### Remerciements

Cette thèse a été réalisée à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-sur-Yvette, c'est pourquoi je tiens d'abord à remercier la directrice Angela Marinetti et le directeur Boris Vauzeilles.

Je tiens également à remercier les Docteurs Françoise Colobert, Olivier Baslé, Fabrice Gallou et le Professeur Xavier Moreau d'avoir accepté de juger mon travail.

Je remercie Philippe Dauban de m'avoir accueilli dans ton équipe, d'abord pour le stage M2, et puis la thèse malgré mon petit côté supporter de l'Olympique Lyonnais. Pour le bar 12, la confiance, la liberté dans les projets et l'excellente ambiance de travail que tu nous offres, et cela même le lendemain de lourdes défaites 5–0 dans le derby !

Je remercie également Benjamin Darses pour ton accueil chaleureux et ton encadrement tout au long de ta présence à Gif. Merci également d'avoir corrigé mon manuscrit malgré l'éloignement spatial, plus que le petit Yanis et ça sera fini ! J'espère pouvoir goûter à tes excellentes pâtisseries le jour de la soutenance :)

Un grand merci à tous les membres de l'équipe 12 que j'ai pu côtoyer au cours de ces trois années et demi : Ali Nasrallah, Yanis Lazib, Gwendal Grelier, les deux Romain, Erwan Brunard, Tanguy Saget, Alejandro Dana, Sébastiàn Castro, Ivana Lapuh, Alaric Desmarchelier, Mylène Joigneaux et Alexandra Hecker. Je vous souhaite une bonne continuation et de la réussite.

Je voudrais remercier également les différents CEI qui ont animé l'institut ces dernières années, et plus particulièrement mes camarades du CEI 2018 pour les repas partagés et les bons moments passés. Je remercie aussi les différents services de l'ICSN, et notamment les services HPLC et modélisation qui m'ont apporté une aide précieuse pour mes travaux.

Le meilleur pour la fin. Je souhaite remercier mes amis, ma famille, mes parents, mes petites sœurs et mon Estelle pour votre soutien indispensable.

# Table des matières

Liste des abréviations	6
INTRODUCTION GÉNÉRALE	8
1. L'azote	10
2. Formation de liaisons C–N	10
3. Généralités sur les nitrènes	. 12
4. Historique des réactions de transferts catalytiques de nitrène	13
5. Transferts de nitrène régio- et chimiosélectif	. 18
6. Transferts de nitrène asymétrique	20
6.1. Aziridination énantiosélective	20
6.2. Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intramoléculaire énantiosélective	20
6.3. Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intermoléculaire diastéréosélective	22
6.4. Amination intermoléculaire énantiosélective	23
7. Projet de thèse : nouveaux précurseurs de nitrène et complexes de dirhodium(II) chiraux	24
CHAPITRE 1 - Aziridination enantioselective d'alcenes par transfert de nitrêne catalysé au rhodium(II)	26
Introduction	28
1. Synthèse asymétrique d'aziridines	30
1.1. Formation d'aziridines par cyclisation	31
1.1.1. A partir de 1,2-aminoalcools et de 1,2-haloamines	31
1.1.2. A partir d'époxydes	33
1.1.3. A partir de 1,2-diols	35
1.2. Formation d'aziridines par addition	. 36
1.2.1. Addition sur des imines	36
1.2.1.1. Addition de composés diazo	36
1.2.1.2. Addition d'énolates : réaction d'Aza-Darzens	. 39
1.2.1.3. Addition d'ylures de soufre	40
1.2.2. Addition sur des (2H)-azirines	. 42
1.2.3. Addition sur des oléfines	. 44
1.2.3.1. Réaction d'Aza-MIRC organocatalysée	45
1.2.3.2. Addition de nitrènes catalytique	46
a. L'utilisation d'azotures	. 47

		b. L'utilisation de <i>N</i> -(sulfonyloxy)carbamates	50
		c. L'utilisation d'iminoiodanes	52
		d. Formation <i>in situ</i> de l'iminoiodane	56
	1.3.	Dédoublement cinétique d'aziridines racémiques	59
2.	Inté	rêts des aziridines	60
	2.1.	Réaction d'ouverture des aziridines	60
	2.2.	Les aziridines en synthèse totale	62
	2.3.	Les aziridines : activités biologiques	64
Prés	entatio	n du projet	66
1.	Lin	nitations de la réaction d'aziridination	66
2.	Tra	vaux préliminaires et optimisation	67
	2.1.	Criblage des sulfamates comme précurseurs de nitrènes	67
	2.2.	Criblage du complexe de dirhodium(II)	71
	2.3.	Criblage du réactif d'iode hypervalent	74
	2.4.	Criblage du solvant et de la température	75
	2.5.	Criblage d'additifs	77
3.	Étu	de du champ d'application	80
4.	Inté	rêt synthétique	91
5.	Pos	t-fonctionnalisation	93
Cond	clusior	1	97
CHAP	ITRE	2 - Amination intermoléculaire catalytique de liaisons C(sp <sup>3</sup> )–H tertiaires : chimiosélectiv	vité en
présenc	ce de l	iaisons C(sp <sup>3</sup> )–H benzyliques et fonctionnalisation sélective d'alcanes	98
Intro	oductio	n	100
Ami	nation	intermoléculaire et chimiosélective de liaisons $C(sp^3)$ -H tertiaires en présence de liaisons	s C–H
benz	ylique	S	102
1.	Ori	gine du projet	102
2.	État	t de l'art	103
	2.1.	Réactions intramoléculaires	103
	2.2.	Réactions intermoléculaires	105
3.	Tra	vaux préliminaires et optimisation	107
	3.1.	Criblage des solvants	108
	3.2.	Criblage des complexes bimétalliques de rhodium	108
	3.3.	Criblage des sulfamates	110

	3.4	4. Criblage du réactif d'iode hypervalent et de la concentration	111
4	ŀ.	Étude du champ d'application	112
5	5.	Intérêt synthétique	117
6	5.	Conclusion	120
7	7.	Perspectives	120
An	ninat	tion intermoléculaire et catalytique de liaisons C(sp <sup>3</sup> )–H tertiaires d'alcanes	122
1		Origine du projet	122
2	2.	État de l'art	122
3	3.	Travaux préliminaires et optimisation	125
	3.1	1. Criblage des solvants	125
	3.2	2. Criblage des sulfamates	126
	3.3	3. Criblage des complexes bimétalliques de rhodium(II)	127
	3.4	4. Criblage des autres paramètres	128
4	ŀ.	Étude du champ d'application	129
5	5.	Conclusion	133
CHA	PITI	RE 3 - Réactions de transferts de nitrènes intra- et intermoléculaires : Fonctionnalisation tardive	e de
dérivé	és d'	acide fislatifolique	134
dellive		1	10.
Inti	rodu	iction	136
Inti 1	rodu	Iction Origine du projet	136 136
Intr 1 2	rodu 2.	iction Origine du projet État de l'art	136 136 138
Intr 1 2 3	rodu 2. 3.	retion Origine du projet État de l'art Présentation de l'acide fislatifolique et de ses propriétés	136 136 138 142
Intr 1 2 3 4	rodu 1. 2. 3.	Crigine du projet État de l'art Présentation de l'acide fislatifolique et de ses propriétés Application des réactions de transferts de nitrènes	136 136 138 142 146
Intr 1 2 3 4	rodu 1. 2. 3. 4.	Inction         Origine du projet         État de l'art         État de l'art         Présentation de l'acide fislatifolique et de ses propriétés         Application des réactions de transferts de nitrènes         1.       Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intermoléculaire diastéréosélective	136 136 138 142 146 146
Intr 1 2 3 4	rodu 2. 3. 4. 4.2	Inction         Origine du projet         État de l'art         État de l'art         Présentation de l'acide fislatifolique et de ses propriétés         Application des réactions de transferts de nitrènes         1.       Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intermoléculaire diastéréosélective         2.       Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intramoléculaire	136 136 138 142 146 146 149
Intr 1 2 3 4	rodu 1. 2. 3. 4.1 4.2 4.2	Inction         Origine du projet         État de l'art         Présentation de l'acide fislatifolique et de ses propriétés         Application des réactions de transferts de nitrènes         1.       Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intermoléculaire diastéréosélective         2.       Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intramoléculaire         3.       Aziridination intermoléculaire	136 136 138 142 146 146 146 149
Intr 1 2 3 4	codu 2. 3. 4.1 4.2 4.2 4.2	Inction         Origine du projet         État de l'art         État de l'art         Présentation de l'acide fislatifolique et de ses propriétés         Application des réactions de transferts de nitrènes         1.       Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intermoléculaire diastéréosélective         2.       Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intramoléculaire         3.       Aziridination intermoléculaire         4.       Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intermoléculaire de liaisons tertiaires	136 136 138 142 146 146 149 150 152
Intr 1 2 3 4	rodu 2. 3. 4.1 4.2 4.2 4.2 5.	r         action         Origine du projet         État de l'art         Présentation de l'acide fislatifolique et de ses propriétés         Application des réactions de transferts de nitrènes         1. Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intermoléculaire diastéréosélective         2. Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intramoléculaire         3. Aziridination intermoléculaire         4. Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intermoléculaire de liaisons tertiaires         Tests d'activités biologiques des dérivés aminés synthétisés	136 136 138 142 146 146 149 150 152 153
Intr 1 2 3 4 5 6	rodu 2. 3. 4.2 4.2 4.2 5. 5.	r         action         Origine du projet         État de l'art         Présentation de l'acide fislatifolique et de ses propriétés         Application des réactions de transferts de nitrènes         1. Amination C(sp <sup>3</sup> )-H intermoléculaire diastéréosélective         2. Amination C(sp <sup>3</sup> )-H intramoléculaire         3. Aziridination intermoléculaire         4. Amination C(sp <sup>3</sup> )-H intermoléculaire de liaisons tertiaires         Tests d'activités biologiques des dérivés aminés synthétisés.         Conclusion.	136 136 138 142 146 146 149 150 152 153 154
Intr I I I I I I I I I I I I I I I I I I I	rodu  2. 3. 4.2 4.2 4.2 5. 5. 5. CLU	Inction	136 136 138 142 146 146 149 150 152 153 154 156
Intr Intr I I I I I I I I I I I I I I I I I I I	rodu  2. 3. 4.2 4.2 4.2 5. 5. CLU FIE	retion         Origine du projet         État de l'art         Présentation de l'acide fislatifolique et de ses propriétés         Application des réactions de transferts de nitrènes         1. Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intermoléculaire diastéréosélective         2. Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intramoléculaire         3. Aziridination intermoléculaire         4. Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intermoléculaire de liaisons tertiaires         Tests d'activités biologiques des dérivés aminés synthétisés         Conclusion         JSION GÉNÉRALE         EXPÉRIMENTALE	136 136 138 142 146 146 146 149 150 152 153 154 156 162
Intr I 1 2 3 4 4 5 6 CONO PART CH	rodu  2. 4.1 4.2 4.2 4.2 5. 5. CLU FIE 1 (API)	retion         Origine du projet         État de l'art         Présentation de l'acide fislatifolique et de ses propriétés         Application des réactions de transferts de nitrènes         1. Amination C(sp <sup>3</sup> )-H intermoléculaire diastéréosélective         2. Amination C(sp <sup>3</sup> )-H intramoléculaire         3. Aziridination intermoléculaire         4. Amination C(sp <sup>3</sup> )-H intermoléculaire de liaisons tertiaires         Tests d'activités biologiques des dérivés aminés synthétisés.         Conclusion         JSION GÉNÉRALE         EXPÉRIMENTALE         ITRE 1 – Aziridination énantiosélective d'alcènes.	136 136 138 142 146 146 146 149 150 152 153 154 156 162 164
Intr Intr I I I I I I I I I I I I I I I I I I I	rodu  2. 3. 4.2 4.2 4.2 5. CLU FIE 1 (AP)	r         iction         Origine du projet         État de l'art         Présentation de l'acide fislatifolique et de ses propriétés         Application des réactions de transferts de nitrènes         1. Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intermoléculaire diastéréosélective         2. Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intramoléculaire         3. Aziridination intermoléculaire         4. Amination C(sp <sup>3</sup> )–H intermoléculaire de liaisons tertiaires         Tests d'activités biologiques des dérivés aminés synthétisés         Conclusion         JSION GÉNÉRALE         EXPÉRIMENTALE         ITRE 1 – Aziridination énantiosélective d'alcènes         Preparation of substrates	136 136 138 142 146 146 149 150 152 153 154 156 162 164 168

3.	Post-functionalization :
4.	Removal of the TBPhs-protecting group
CHA	PITRE 2 – Amination intermoléculaire et chimiosélective de liaisons C(sp <sup>3</sup> )–H tertiaires en présence
de lia	isons C–H benzyliques
1.	Preparation of substrates
2.	General procedure for C(sp <sup>3</sup> )–H amination and characterization of the resulting products
CHA	PITRE 2 - Amination intermoléculaire et catalytique de liaisons C(sp <sup>3</sup> )–H tertiaires d'alcanes 236
1.	General procedure for C(sp <sup>3</sup> )–H amination and characterization of the resulting products
CHA	PITRE 3 – Fonctionnalisation tardive de dérivés d'acide fislatifolique 246
1. cha	General procedure for the stereoselective C(sp <sup>3</sup> )–H amination with sulfonimidamides. racterization of the substrates and the resulting products
2.	Removal of the sulfonimydoyl-protecting group
3.	Intramolecular C(sp <sup>3</sup> )–H Amination, characterization of the substrates and the resulting product 255
4.	Intermolecular Aziridination, characterization of the substrates and the resulting products 257

# Liste des abréviations

Ac	Acétyle	HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
ADN	Acide désoxyribonucléique	HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Ar	Aryle	<i>i-</i> Pr	Iso-propyle
B	Benzylique	IR	Infra-rouge
BDE	Bond Dissociation Energy		
Boc	tert-butyloxycarbonyle	J	Constante de couplage (RMN)
Bn	Benzyle	Me	Méthyle
ССМ	Chromatographie sur couche mince	MgO	Oxyde de magnésium
Су	Cyclohexyle	min	minute
DCM	Dichlorométhane	m.p.	Melting point
DMA	N, N-Diméthylacétamide	Ns	Nosyle
DMAP	4-Diméthylaminopyridine	Nu	Nucléophile
DMF	N,N-Diméthylformamide	R.d.	Ratio diastéréomérique
DMSO	Diméthylsulfoxyde	R.r	Ratio régioisomérique
RX	Rayon X	nta	N-1,8-Naphtoyl-alanine
Ee.	Excès énantiomérique	Pfbs	Pentafluorobenzylsulfamate
Eq.	équivalent	PIDA	Diacétate d'iodobenzène
Et	Ethyle	pin	Pinacol
EtOH	Ethanol	Piv	Pivaloyle
GEA	Groupement électroattracteur	RMN	Résonance magnétique nucléaire
GP	Groupement protecteur	SES	2-(triméthylsilyl)éthanesulfonyle
HATU	Hexafluorophosphate de (diméthylamino)- <i>N,N</i> - diméthyl(3H[1,2,3]triazolo[4,5b] pyridinyloxy)méthaniminium	Τ	Tertiaire

T.a.	Température ambiante
TBPhs	4-tert-butylphénylsulfamate
TCE	1,1,2,2,-Tétrachloroéthane
Tcpttl	Tétrachlorophtaloyl tert-leucine
TFA	Acide trifluoroacétique
Tfacam	Trifluoroacétamide
Tcptad	Tétrachlorophtaloyl-adamantyle
Tfptad	Tétrafluorophtaloyl-adamantyle
Tcpttl	Tétrachlorophtaloyl-tert-leucine
Tfpttl	Tétrafluorophtaloyl-tert-leucine
THF	Tétrahydrofurane
TM	Tamis moléculaire
TMS	Triméthylsilyle
Tol	Tolyle
TTN	Total Turnover Number
Тра	Triphénylacétate
Ts	Tosyle

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

#### 1. <u>L'azote</u>

L'atome d'azote est un élément abondant dans la nature. On peut le trouver dans de nombreuses petites molécules telles que les nitrates, les nitrites et les ammoniums utilisées dans l'industrie agrochimique et agroalimentaire. Il est aussi présent dans les protéines et l'ADN à travers les acides aminés et les bases nucléiques. L'azote occupe également une place centrale en chimie médicinale. D'une part, le pKa des groupements aminés, situé aux alentours du pH physiologique, peut conférer une meilleure biodisponibilité au composé actif en améliorant sa solubilité dans le sang et sa capacité à traverser les membranes lipophiles. D'autre part, un groupement N–H, donneur et accepteur de liaison hydrogène, peut être clé dans l'interaction d'un principe actif avec sa cible biologique. Quelques exemples de molécules azotées sont décrits ci-dessous (Figure 1).



Figure 1 - Importance de l'azote dans les sciences

### 2. Formation de liaisons C-N

L'omniprésence de l'azote dans les sciences du vivant a conduit les chimistes de synthèse à développer de nombreuses méthodes de formation de liaisons C–N.<sup>1</sup> Parmi les plus classiques, on peut citer la substitution nucléophile par départ d'un nucléofuge, l'amination réductrice de composés carbonylés, l'alkylation d'imines ou encore la réaction de Mitsunobu à partir d'alcools. De nouvelles voies de synthèse ont émergé avec l'avénement de la catalyse organométallique. Par exemple, l'hydroamination d'alcènes<sup>2</sup> et les réactions de couplage de Buchwald-Hartwig au palladium<sup>3</sup> et de Chan-Evans-Lam au cuivre,<sup>4</sup> respectivement à partir de

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> (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.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> T. E. Müller, K. C. Hultzsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, Chem. Rev. 2008, 108, 3795–3892.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564–12649.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> J.-Q. Chen, J.-H. Li, Z.-B. Dong, Adv. Synth. Catal. 2020, 362, 3311–3331.

dérivés halogénés et d'acides boroniques, sont venues compléter les outils à disposition des chimistes pour la formation de composés aminés (Figure 2).



Figure 2 - Méthodes classiques de formation de liaisons C-N

En parallèle de toutes ces méthodes, la chimie des nitrènes a permis de concevoir d'autres transformations. Les nitrènes peuvent s'insérer dans des doubles liaisons carbonées conduisant à la formation d'aziridines dont l'ouverture par un nucléophile permet d'isoler des composés aminés substitués. Mais de manière plus intéressante, les nitrènes permettent l'amination directe de liaisons C(sp<sup>3</sup>)–H (ou amination C–H), ce qui s'avère une réaction complémentaire à toutes les autres méthodes puisque ne reposant pas sur la transformation d'un groupement fonctionnel (Figure 3).<sup>5</sup>



Figure 3 - Amination C-H et aziridination par insertion de nitrène

Ces réactions de transfert de nitrènes catalytiques procèdent *via* un mécanisme d'insertion C–H ou C=C, généralement dans la « sphère externe » du métal. Elles impliquent un intermédiaire électrophile de type métallanitrène qui est généré par réaction entre un métal et le précurseur de nitrène (Figure 4).

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> (a) P. Dauban, R. H. Dodd, in *Amino Group Chem.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2007**, pp. 55–92. (b) D. N. Zalatan, J. D. Bois, in *C-H Act.* (Eds.: J.-Q. Yu, Z. Shi), Springer, Berlin, Heidelberg, **2010**, pp. 347–378.



Figure 4 - Mécanisme d'insertion C-H et C=C

#### 3. Généralités sur les nitrènes

Les nitrènes sont des composés neutres de l'azote monovalent à 6 électrons de valence. Analogues azotés des carbènes, les nitrènes sont des espèces très réactives à caractère électrophile. Leur existence a été proposée pour la première fois par Tiemann en 1891 pour décrire le réarrangement de Lossen.<sup>6</sup>

Les nitrènes peuvent exister sous deux états de spin : l'état triplet où les deux électrons ne sont pas appariés et l'état singulet où les deux électrons se trouvent dans la même orbitale.

Les nitrènes libres tendent à exister sous leur forme triplet plus stable selon les règles de Hund. Ces derniers vont réagir par un mécanisme radicalaire *via* une première étape d'abstraction d'atome d'hydrogène générant un radical carboné, puis une seconde étape de recombinaison durant laquelle la liaison C–N est formée. La génération d'espèces radicalaires peut poser problème dans le cas de réactions stéréosélectives, ou conduire à de nombreux sous-produits par réarrangement. L'utilisation d'un complexe métallique a permis de contrôler la réactivité des nitrènes et d'améliorer la sélectivité des réactions. Ceci peut s'expliquer par les caractères  $\sigma$ -accepteur et  $\pi$ -donneur du métal, en particulier dans le cas des complexes de rhodium(II), qui stabilisent le nitrène à l'état singulet, et donc favorisent un mécanisme concerté (Figure 5).



Figure 5 - Structure électronique des nitrènes et des métallanitrènes

Les nitrènes peuvent être générés à partir de différents précurseurs. Dans le cas du réarrangement de Lossen, le nitrène est généré par  $\alpha$ -élimination d'un *N*-acyloxyamide en condition basique. Ce type de précurseurs a

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> M. S. Platz, in React. Intermed. Chem., John Wiley & Sons, Ltd, 2003, pp. 501-559.

été à la base de nombreux travaux, avec notamment les *N*-(sulfonyloxy)carbamates développés par l'équipe de Lebel.<sup>7</sup> Par le même procédé d'activation, un nitrène peut être obtenu à partir d'haloamines.<sup>8</sup>

Les nitrènes peuvent aussi être générés par décomposition d'azotures entraînant la libération d'une molécule de diazote, et plus récemment par décarboxylation de dioxazolones.<sup>9</sup>

Enfin, les iminoiodanes, réactifs d'iode hypervalent(III) de structure générale PhI=NSO<sub>2</sub>R, sont parmi les précurseurs de nitrène les plus utilisés.<sup>10</sup> Auparavant synthétisés au préalable et isolés à partir de sulfonamides, des méthodes de formation *in situ* des iminoiodanes ont par la suite été développées par réaction d'une source azotée et de réactif d'iode hypervalent (Figure 6).



Figure 6 - Précurseurs de nitrènes

#### 4. Historique des réactions de transferts catalytiques de nitrène

Les premiers exemples de transferts de nitrènes impliquant des métaux de transition ont été rapportés par Kwart<sup>11</sup> et Davis S. Breslow<sup>12</sup> à la fin des années 1960. A l'aide de cuivre et de zinc, l'insertion de nitrènes a été réalisée sur le cyclohexène et le cyclohexane par décomposition d'azoture et de chloramine.

Quelques années plus tard, l'utilisation des iminoiodanes comme précurseurs de nitrène a été décrite par les équipes de Ronald Breslow et de Mansuy. Ces analogues azotés de l'iodosylbenzène PhI=O sont préparés à partir d'arènesulfonamide et d'iodosobenzène diacétate en présence de potasse dans le méthanol (Schéma 1).<sup>13</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> (a) H. Lebel, K. Huard, S. Lectard, J. Am. Chem. Soc. **2005**, 127, 14198–14199. (b) H. Lebel, K. Huard, Org. Lett. **2007**, 9, 639–642.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> J. D. Harden, J. V. Ruppel, G.-Y. Gao, X. P. Zhang, Chem. Commun. 2007, 4644–4646.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> K. M. van Vliet, B. de Bruin, ACS Catal. 2020, 10, 4751–4769.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> (a) J. L. Roizen, M. E. Harvey, J. Du Bois, Acc. Chem. Res. 2012, 45, 911–922. (b) J. Buendia, G. Grelier, P. Dauban, in Adv. Organomet. Chem. (Ed.: P.J. Pérez), Academic Press, 2015, pp. 77–118. (c) B. Darses, R. Rodrigues, L. Neuville, M. Mazurais, P. Dauban, Chem. Commun. 2017, 53, 493–508.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> H. Kwart, A. A. Khan, J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 1951–1953.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> D. S. Breslow, M. F. Sloan, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5349–5352.

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> Y. Yamada, T. Yamamoto, M. Okawara, Chem. Lett. 1975, 4, 361–362.

$$Ph-I \xrightarrow{OAc} + Ar \xrightarrow{S \\ NH_2} \xrightarrow{KOH} OO \xrightarrow{O} + 2 AcOH + 2 AcOH$$

Schéma 1 - Synthèse d'iminoiodanes développée par le groupe de Yamada

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 hydrocarbures tels que le cyclohexane et le styrène avec néanmoins une efficacité très limitée.<sup>14</sup> Une version catalytique intramoléculaire a également été décrite et a permis d'illustrer la supériorité du tétracétate de dirhodium(II) pour la fonctionnalisation d'une position benzylique (Schéma 2).<sup>[1]15</sup>



Schéma 2 - Amination C(sp<sup>3</sup>)-H catalytique intramoléculaire à partir d'iminoiodanes

L'utilisation des iminoiodanes a connu un véritable essor au début des années 90 avec les études menées par le groupe d'Evans. Il a ainsi été démontré qu'une quantité catalytique de cuivre(I) ou (II) permet le transfert d'azote sur des oléfines variées (aromatiques et aliphatiques ; mono-, di- et trisubstituées ; riches ou appauvris en électrons) (Schéma 3).<sup>16</sup>



Schéma 3 - Aziridination catalysée par des complexes de cuivre

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.<sup>17</sup> Malgré l'utilisation de 5 à 20 équivalents de substrats, ces travaux se sont avérés fondamentaux pour les développements futurs. Ils ont démontré la

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> (a) R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1400–1401. (b) D. Mansuy, J.-P. Mahy, A. Dureault, G. Bedi, P. Battioni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1161–1163.

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> R. Breslow, S. H. Gellman, J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 6728-6729.

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> (a) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744–6746. (b) D. A. Evans, M. T. Bilodeau, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742–2753.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> (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.

stéréospécificité de l'aziridination du *cis*- et du *trans*-β-méthyl-styrène, ainsi que la bonne réactivité des liaisons C–H secondaires benzyliques et allyliques. Dans le cas du cyclohexène, la catalyse au rhodium s'avère complémentaire de celle du cuivre qui fournit exclusivement l'aziridine (Schéma 4).



Schéma 4 - Insertion de nitrène intermoléculaire catalysée au rhodium(II)

La mise au point de méthodes de génération *in situ* des iminoiodanes au début des années 2000 a contribué aux avancées majeures dans ce domaine.<sup>18</sup> En effet, les iminoiodanes décrits ci-dessus sont des composés assez instables, difficiles à synthétiser et surtout limités aux sulfonamides. La conduite de réactions monotopes par combinaison d'une source d'azote et d'un réactif de l'iode hypervalent a permis d'améliorer l'efficacité des réactions et d'élargir le champ d'application à d'autres groupes azotés plus fonctionnels.

Le laboratoire d'accueil a été le premier à utiliser cette procédure monotope pour la formation d'aziridines.<sup>19</sup> En effet, en présence d'iodosylbenzène et de plusieurs dérivés de sulfonamides, l'aziridination catalysée au cuivre de plusieurs types d'oléfines a été réalisée avec des rendements au moins similaires à ceux impliquant l'iminoiodane préformé (Schéma 5).



Schéma 5 - Aziridination monotope à partir de sulfonamides et d'iodosylbenzène

L'équipe de Du Bois a développé de nouvelles méthodes d'amination C-H intramoléculaires à l'aide de précurseurs carbamates et sulfamates catalysées par différents complexes de dirhodium(II). Les carbamates

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> X.-Q. Yu, J.-S. Huang, X.-G. Zhou, C.-M. Che, Org. Lett. 2000, 2, 2233–2236.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> P. Dauban, L. Sanière, A. Tarrade, R. H. Dodd, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7707–7708.

conduisent préférentiellement à la formation d'oxazolidinones impliquant une insertion de nitrène en  $\beta$ , alors que les sulfamates permettent la formation de cycles à 6 chaînons *via* une insertion en  $\gamma$  (Schéma 6).<sup>20</sup>



Schéma 6 - Amination C-H intramoléculaire à partir de carbamates et de sulfamates

L'efficacité de ces réactions d'amination  $C(sp^3)$ –H intramoléculaires a été considérablement améliorée avec la conception d'un nouveau catalyseur de dirhodium(II) par l'équipe de Du Bois : le  $Rh_2(esp)_2$ .<sup>21</sup> Par comparaison avec les complexes tétracarboxylates, le  $Rh_2(esp)_2$  est constitué de deux ligands bidentates dérivés de l'acide *m*-benzènedipropionique, ce qui lui confère une plus grande stabilité face aux conditions oxydantes et à la dégradation par échange de ligands. Sa remarquable activité catalytique est illustrée par l'excellente conversion observée pour l'amination de liaisons C–H secondaires inactivées (Schéma 7).



Schéma 7 - Synthèse et application du complexe bimétallique Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>

L'utilisation du Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>, désormais commercial, a permis d'étendre le champ d'application des aminations C–H intramoléculaires aux précurseurs de type urée, guanidine, *O*-(sulfamoyle)-hydroxylamine et sulfamide (Schéma 8).<sup>22</sup> Ces nouvelles sources donnent accès à des composés di-aminés 1,2 ou 1,3.

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> (a) C. G. Espino, J. D. 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.

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> C. G. Espino, P. M. Wehn, J. Chow, J. Du Bois, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 6935–6936.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> (a) M. Kim, J. V. Mulcahy, C. G. Espino, J. Du Bois, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073–1076. (b) T. Kurokawa, M. Kim, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777–2779. (c) D. E. Olson, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11248–11249.



Schéma 8 - Amination C–H intramoléculaire à partir de nouvelles sources de nitrènes

L'emploi du  $Rh_2(esp)_2$  a également permis le développement de réactions d'amination  $C(sp^3)$ –H intermoléculaires dans des conditions stœchiométriques en substrat. En combinaison avec le trichloroéthylsulfamate (TcesNH<sub>2</sub>), l'insertion de nitrène dans des sites benzyliques secondaires a d'abord été décrit. <sup>23</sup> Puis, un second système utilisant le 2,6-difluorophénylsulfamate (DfsNH<sub>2</sub>) a permis la fonctionnalisation efficace de liaisons C–H tertiaires (Schéma 9).<sup>24</sup>



Schéma 9 - Amination intermoléculaire catalytique de liaisons C-H benzyliques et tertiaires

Récemment, l'équipe de Du Bois a décrit de nouvelles conditions d'amination  $C(sp^3)$ –H intermoléculaire basées sur l'utilisation du pivalonitrile comme solvant et du phénylsulfamate comme source de nitrène. Des études ont permis de démontrer l'effet bénéfique du pivalonitrile sur la stabilité et l'activité catalytique du Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>. Ce nouveau système a été appliqué à la fonctionnalisation tardive de produits naturels et de composés biologiquement actifs *via* des aminations de liaisons C(sp<sup>3</sup>)–H benzyliques, tertiaires et également

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> K. W. Fiori, J. Du Bois, J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 562–568.

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> J. L. Roizen, D. N. Zalatan, J. Du Bois, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 11343–11346.

secondaires (Schéma 10).<sup>25</sup> Parallèlement, l'équipe de White a décrit l'amination C(sp<sup>3</sup>)–H tardive de produits complexes impliquant un complexe de manganèse porphyrine et l'iminoiodane PhI=NTces.<sup>26</sup>



Schéma 10 - Amination C(sp3)-H tardive de produits complexes

Malgré ces avancées importantes, les conditions dévelopées par Du Bois ne permettent pas un contrôle total de la sélectivité lorsque deux types de liaisons C–H « réactives » sont présentes. Par exemple, l'amination de l'*iso*-amylbenzène catalysée au Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> conduit à un mélange des produits benzylique et tertiaire.

De même, le développement de réactions d'amination asymétriques efficaces de tous types de liaisons, mais aussi le contrôle de la chimiosélectivité entre l'aziridination et l'amination C–H de substrats allyliques font partie des importants défis de la chimie des nitrènes.

Afin de les résoudre, la stratégie basée sur la recherche de nouveaux réactifs et catalyseurs exerçant un contrôle sur la sélectivité apparaît comme idéale. Elle a conduit à des progrès significatifs dans les réactions de transferts de nitrène intramoléculaires. Néanmoins, cette approche est encore sous-développée dans le cas des réactions intermoléculaires. Quelques exemples de travaux représentatifs sont décrits ci-dessous.

#### 5. Transferts de nitrène régio- et chimiosélectif

L'équipe de Schomaker a décrit un système basé sur l'utilisation de triflate d'argent et de phénantroline dont le ratio métal/ligand permet de moduler la chimiosélectivité du transfert de nitrène intramoléculaire de carbamates homoallyliques et homoalléniques. Une proportion sel d'argent/ligand de 1:1,25 conduit à la formation du complexe phenAgOTf qui favorise la réaction d'aziridination. En revanche, la réaction conduite avec un excès de ligand phénantroline permet de former majoritairement le produit d'insertion C–H allylique à l'aide du complexe (phen)<sub>2</sub>AgOTf (Schéma 11).<sup>27</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> N. D. Chiappini, J. B. C. Mack, J. Du Bois, Angew. Chem. **2018**, 130, 5050–5053.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> J. R. Clark, K. Feng, A. Sookezian, M. C. White, Nat. Chem. 2018, 10, 583–591.

 <sup>&</sup>lt;sup>27</sup> (a) J. W. Rigoli, C. D. Weatherly, J. M. Alderson, B. T. Vo, J. M. Schomaker, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, *135*, 17238–17241. (b) C. Weatherly, J. M. Alderson, J. F. Berry, J. E. Hein, J. M. Schomaker, *Organometallics* 2017, *36*, 1649–1661.



Schéma 11 - Contrôle de la chimiosélectivité entre aziridination et amination C-H intramoléculaires

Plus récemment, ce même groupe a développé une réaction d'amination  $C(sp^3)$ –H intramoléculaire de dérivés carbamates dont la régiosélectivité en - $\beta$  et - $\gamma$  est contrôlée par la nature du ligand. Le complexe formé avec le ligand de type bis(oxazoline) favorise la formation du cycle à 6 alors que le ligand de type 2,6-bis[1,1-bis(2-pyridyl)ethyl]-pyridine (Py<sub>5</sub>Me<sub>2</sub>), imposant une contrainte stérique importante, permet la synthèse d'oxazolidinones (Schéma 12).<sup>28</sup>



Schéma 12 - Contrôle de la régiosélectivité dans l'amination C-H intramoléculaire de carbamates

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> M. Ju, M. Huang, L. E. Vine, M. Dehghany, J. M. Roberts, J. M. Schomaker, *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 899–908.

#### 6. Transferts de nitrène asymétrique

#### 6.1. Aziridination énantiosélective

Les premiers exemples de transferts de nitrène asymétriques efficaces ont concerné la réaction d'aziridination catalysée au cuivre(I). En s'inspirant de travaux précédents sur la cyclopropanation d'oléfines, le groupe d'Evans a décrit une version énantiosélective à partir de ligands chiraux de type *bis*oxazolines. D'excellentes énantiosélectivités (> 94%) ont été obtenues avec des dérivés de *trans*-cinnamate utilisés en tant que réactif limitant (Schéma 13).<sup>29</sup>



Schéma 13 - Aziridination énantiosélective développée par Evans

Parallèlement, le groupe de Jacobsen a décrit l'utilisation de ligands chiraux de type *salen* associés au triflate de cuivre(I). Ces conditions, complémentaires à celles décrites par Evans, permettent d'obtenir d'excellentes énantiosélectivités sur les oléfines *cis* tels que les dérivés du chromène (Schéma 14).<sup>30</sup>



Schéma 14 - Aziridination énantiosélective développée par Jacobsen

La synthèse asymétrique d'aziridines sera abordée plus en détail dans l'état de l'art du premier chapitre.

#### 6.2. <u>Amination C(sp<sup>3</sup>)–H intramoléculaire énantiosélective</u>

Des premières versions énantiosélectives de l'amination C(sp<sup>3</sup>)-H intramoléculaire de dérivés sulfamates ont été développées à l'aide de porphyrines chirales de ruthénium(II)<sup>31</sup> et de complexes chiraux de

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, B. A. Anderson, D. M. Barnes, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 5328–5329.

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 5326–5327.

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> J.-L. Liang, S.-X. Yuan, J.-S. Huang, W.-Y. Yu, C.-M. Che, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 3465–3468.

dirhodium(II) tétracarboxylates.<sup>32</sup> Néanmoins, de meilleures sélectivités ont été obtenues avec un complexe bimétallique de rhodium tétracarboxamide, le  $Rh_2(S-nap)_4$ . Ce dernier a permis l'amination de liaisons benzyliques secondaires avec des excès énantiomériques allant jusque 99%. De plus, ce catalyseur permet la fonctionnalisation chimiosélective de sites allyliques avec de bonnes énantiosélectivités dans le cas d'alcènes (Z) (Schéma 15).<sup>33</sup>



Schéma 15 - Amination C(sp<sup>3</sup>)-H intramoléculaire énantiosélective catalysée au rhodium(II)

Au cours de ces trois dernières années, ce domaine a fait l'objet d'avancées considérables avec le développement de nouveaux catalyseurs associés à des précurseurs de type azoture ou dioxazolone. Par exemple, le groupe de Chang a décrit l'amination intramoléculaire énantiosélective de dérivés 1,4,2-dioxazol-5-ones catalysée à l'iridium(III). Ce système permet la synthèse de  $\gamma$ -lactames chirales avec de bons rendements et d'excellentes sélectivités (Schéma 16).<sup>34</sup>



Schéma 16 - Amination C(sp<sup>3</sup>)-H intramoléculaire énantiosélective à partir de dioxazolones

Enfin, le groupe d'Arnold a rapporté le développement d'enzymes dérivées de cytochrome P411 permettant l'amination intramoléculaire de liaisons C–H benzyliques, allyliques et aliphatiques (1°, 2° et 3°) avec d'excellentes énantiosélectivités. Notamment, ces systèmes biocatalysés conduisent à des sulfamides cycliques possédant des centres stéréogènes quaternaires issus de la désymétrisation de groupe *gem*-diméthyle ou de

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> M. Yamawaki, S. Kitagaki, M. Anada, S. Hashimoto, *Heterocycles* 2006, 69, 527–537.

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> D. N. Zalatan, J. Du Bois, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 9220–9221.

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> Y. Park, S. Chang, Nat. Catal. 2019, 2, 219–227.

l'amination énantioconvergente de sites tertiaires racémiques. Ces composés cycliques à 5 et 6 chaînons peuvent être facilement déprotégés en 1,2- et 1,3-diamines chirales (Schéma 17).<sup>35</sup>



Schéma 17 - Amination C(sp<sup>3</sup>)-H intramoléculaire de liaisons C-H primaires, secondaires et tertiaires

#### 6.3. Amination C(sp<sup>3</sup>)–H intermoléculaire diastéréosélective

La mise au point de réactions intermoléculaires stéréosélectives d'amination  $C(sp^3)$ –H s'est avérée plus 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 **1**, analogue azoté de sulfonamide et portant une chiralité centrale (*S*) sur l'atome de soufre, est associé avec le  $Rh_2(S-nta)_4 2$  dérivé de la *N*-(naphtoyl)alanine. Cette paire « match » de réactifs permet l'insertion de nitrène dans des liaisons  $C(sp^3)$ –H benzyliques, allyliques et tertiaires avec d'excellents rendements, diastéréosélectivités et chimiosélectivités.<sup>36</sup> Le potentiel synthétique de ce système a été démontré par l'amination  $C(sp^3)$ –H de terpènes avec d'excellents résultats obtenus pour des dérivés de géraniol et de limonène (Schéma 18).<sup>37</sup> Cependant, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'un auxiliaire de chiralité limite son application.

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> Y. Yang, I. Cho, X. Qi, P. Liu, F. H. Arnold, Nat. Chem. 2019, 11, 987–993.

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> (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.

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> C. Lescot, B. Darses, F. Collet, P. Retailleau, P. Dauban, J. Org. Chem. 2012, 77, 7232–7240.



Schéma 18 - Amination C(sp<sup>3</sup>)-H intermoléculaire diastéréosélective à l'aide de sulfonimidamides

#### 6.4. Amination intermoléculaire énantiosélective

Malgré le grand nombre de réactifs et de catalyseurs chiraux existants, les méthodes d'aminations  $C(sp^3)$ – H intermoléculaires énantiosélectives efficaces sont rares. Inspirés par les travaux préalables de Müller et d'Hashimoto, le groupe de Davies a décrit l'application du  $Rh_2(S$ -tcptad)<sub>4</sub>, complexe dérivé de l'adamantylglycine protégée par un groupement tétrachlorophtaloyle. En présence du sulfonamide de type nosyle, ce catalyseur a permis d'obtenir des énantiosélectivités allant de 62 à 94% sur des dérivés d'indane et d'indanone, néanmoins utilisés en excès afin d'obtenir de bonnes conversions (Schéma 19).<sup>38</sup>



Schéma 19 - Amination C(sp<sup>3</sup>)-H intermoléculaire énantiosélective catalysée au rhodium(II)

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> R. P. Reddy, H. M. L. Davies, Org. Lett. 2006, 8, 5013-5016.

Parmi les développements récents, le groupe de Bach a décrit 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. Cette approche supramoléculaire a permis l'amination  $C(sp^3)$ –H sélective de dérivés de 2quinolones en position C<sup>7</sup> avec des excès énantiomériques supérieurs à 83% (Schéma 20).<sup>39</sup>



Schéma 20 - Amination C(sp<sup>3</sup>)–H intermoléculaire énantiosélective catalysée à l'argent

Enfin, l'équipe de Zhang a développé un système radicalaire basé sur l'utilisation d'azotures de fluoroaryles et d'une porphyrine de cobalt(II) chirale. L'amination C(sp<sup>3</sup>)–H radicalaire de positions benzyliques est réalisée avec d'excellentes sélectivités permettant l'accès à des dérivés d'acides aminés chiraux (Schéma 21).<sup>40</sup>



Schéma 21 - Amination C(sp<sup>3</sup>)-H radicalaire intermoléculaire énantiosélective catalysée au cobalt

# 7. <u>Objectif du projet de thèse : nouveaux précurseurs de nitrène et</u> <u>complexes de dirhodium(II) chiraux</u>

L'état de l'art et les éléments bibliographiques présentés dans cette introduction démontrent que la nature des précurseurs de nitrène et des complexes organométalliques ont une grande influence sur la réactivité et la sélectivé des réactions de transferts de nitrène. C'est dans ce contexte que le laboratoire s'est intéressé à la recherche de nouvelles conditions afin de résoudre les problèmes de réactivité et de sélectivité dans le cas des réactions intermoléculaires.

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> R. R. Annapureddy, C. Jandl, T. Bach, J. Am. Chem. Soc. 2020, 142, 7374–7378.

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> L.-M. Jin, P. Xu, J. Xie, X. P. Zhang, J. Am. Chem. Soc. 2020, 142, 20828–20836

Les travaux de Du Bois ont démontré la plus grande réactivité des précurseurs de type sulfamate, ces derniers présentent également l'avantage d'être facilement accessible 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.<sup>41</sup>

En ce sens, le laboratoire a récemment décrit la combinaison d'une nouvelle paire de réactifs : le pentafluorobenzylsulfamate **3** (PfbsNH<sub>2</sub>) avec le Rh<sub>2</sub>(*S*-tfptad)<sub>4</sub> **4** dérivé de l'adamantylglycine protégée par un groupe tétrafluorophtaloyle. Une réaction d'amination  $C(sp^3)$ -H intermoléculaire énantiosélective de positions benzyliques a été développée, 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 22).<sup>42</sup> Cette réaction peut être appliquée à l'échelle de 50 mmoles de substrat sans perte d'efficacité et les produits correspondants peuvent être déprotégés dans des conditions douces sans épimérisation.<sup>43</sup>



Schéma 22 - Amination C(sp<sup>3</sup>)-H intermoléculaire énantiosélective de positions benzyliques

Cette thèse s'inscrit donc dans la continuité de ces travaux, avec la recherche de nouveaux réactifs pour la mise au point de réactions de transferts de nitrène intermoléculaires sélectives.

Dans une première partie, le développement d'une réaction d'aziridination d'alcènes intermoléculaire énantiosélective sera abordé. Puis, l'utilisation de sulfamates et de complexes de dirhodium(II) chiraux dans des réactions d'amination sélectives de liaisons C(sp<sup>3</sup>)–H tertiaires fera l'objet du deuxième chapitre. Enfin, la dernière partie portera sur l'application de la chimie des nitrènes pour la fonctionnalisation tardive de dérivés d'acide fislatifolique.

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> H. M. L. Davies, K. Liao, Nat. Rev. Chem. 2019, 3, 347–360.

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup> A. Nasrallah, V. Boquet, A. Hecker, P. Retailleau, B. Darses, P. Dauban, Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 8192–8196.

<sup>&</sup>lt;sup>43</sup> A. Nasrallah, Y. Lazib, V. Boquet, B. Darses, P. Dauban, Org. Process Res. Dev. 2020, 24, 724–728.

CHAPITRE 1 - Aziridination énantiosélective d'alcènes par transfert de nitrène catalysé au rhodium(II)

## Introduction

La synthèse de composés énantiomériquement purs occupe une place très importante dans la chimie organique contemporaine. Très souvent, les méthodes reposent sur des transformations énantiosélectives de substrats prochiraux, ce qui constitue une des solutions les plus élégantes afin d'obtenir un produit optiquement pur.

Parmi les molécules ciblées, les aziridines chirales représentent une classe de composés importante en chimie organique.<sup>44</sup> Analogues azotés des époxydes, les aziridines sont des composés cycliques saturés à trois chaînons comportant un atome d'azote et deux atomes de carbone (Figure 7).



Figure 7 - Structure d'une aziridine

De la même manière que les époxydes et les cyclopropanes, cet hétérocycle azoté est caractérisé par une forte tension de cycle (tension de Bayer estimée à 111 kJ.mol<sup>-1</sup>). Conjuguée à l'électronégativité de l'azote, les aziridines sont des composés relativement réactifs capables de subir des réactions d'ouverture de cycle dans des conditions douces. Dépendamment de ses substituants, il est possible de contrôler la régio- et la stéréosélectivité des réactions d'ouverture. Cette proriété confère aux aziridines chirales énantiopures un intérêt synthétique considérable. De plus, les aziridines sont présentes dans des produits naturels dont l'activité biologique est souvent la conséquence de cette tension de cycle.

La première synthèse d'une aziridine a été réalisée en 1888 par Gabriel à partir de la 2-bromo-éthylamine (Schéma 23).<sup>45</sup>

#### Schéma 23 - Synthèse de Gabriel

Longtemps après cette découverte, les aziridines sont restées dans l'ombre des époxydes.<sup>46</sup> Ce constat peut être expliqué par le manque de méthodes efficaces et surtout de méthodes stéréosélectives pour la préparation de ces hétérocycles. Ainsi, contrairement à leurs homologues oxygénés, la chimie des aziridines a été sousexploitée notamment en synthèse totale.

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> A. K. Yudin, Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 2006.

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> S. Gabriel, Berichte Dtsch. Chem. Ges. 1888, 21, 1049–1057.

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup> J. B. Sweeney, Chem. Soc. Rev. 2002, 31, 247–258.

Toutefois, depuis les années 1990, de nouvelles voies de synthèse ont été développées, avec en particulier, la mise au point de méthodes asymétriques efficaces pour la formation d'aziridines chirales non racémiques.<sup>47</sup> Avant d'aborder l'intérêt des aziridines, nous allons présenter les différentes méthodes d'aziridination stéréosélectives en ne présentant qu'un ou deux exemples pour chaque classe de réaction. Les réactions d'aziridination par insertion de nitrène seront davantage détaillées et classées selon la nature du précurseur de nitrène.

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup> (a) D. Tanner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599–619. (b) H. M. I. Osborn, J. Sweeney, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 1693–1715. (c) I. D. G. Watson, L. Yu, A. K. Yudin, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 194–206. (d) L. Degennaro, P. Trinchera, R. Luisi, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7881–7929.

### 1. Synthèse asymétrique d'aziridines

Les réactions conduisant à la formation d'aziridines peuvent être regroupées en deux catégories : les réactions de **cyclisation** et les réactions d'**addition**.

Les réactions de **cyclisation** reposent sur la transformation de précurseurs pré-fonctionnalisés de type 1,2aminoalcools, époxydes, 1,2-diols et 1,2-haloamines. Ces composés, souvent disponibles sous la forme d'un seul stéréoisomère, permettent la préparation d'aziridines énantiopures (Schéma 24).



Schéma 24 - Réactions de cyclisation

Les réactions d'**addition** peuvent être divisées en deux catégories principales selon le type de liaisons formées et le précurseur utilisé. D'une part, l'addition d'un carbène sur une imine permet la formation d'une liaison C–N et d'une liaison C–C. D'autre part, l'addition d'un nitrène sur une oléfine entraîne la formation de deux liaisons C–N. De plus, l'addition de nucléophiles sur des azirines, analogues insaturés des aziridines, représente une méthode alternative qui fait l'objet d'un intérêt croissant (Schéma 25).

Addition de carbènes ou "carbénoïdes" sur des imines Addition de nitrènes ou "nitrènoïdes" sur des alcènes



Schéma 25 - Réactions d'addition

Enfin, une dernière méthode pour la formation d'aziridines énantioenrichies repose sur le dédoublement cinétique d'aziridines racémiques.

#### 1.1. Formation d'aziridines par cyclisation

#### 1.1.1. A partir de 1,2-aminoalcools et de 1,2-haloamines

La réaction de cyclisation des 1,2-aminoalcools, après transformation de la fonction hydroxyle en groupe partant, et des 1,2-haloamines représente la plus ancienne voie de synthèse d'aziridines (Schéma 26).



Schéma 26 - Formation d'aziridines par cyclisation

En effet, calqué sur le schéma de la réaction de Gabriel, la première synthèse d'aziridine pure a été réalisée par Wenker en 1935 par traitement de 600 g d'éthanolamine avec de l'acide sulfurique à haute température. L'intermédiaire formé, probablement de type sulfamidate ou sulfamate cyclique, est ensuite placé en phase aqueuse basique puis distillé pour fournir 23 g d'aziridine pure (Schéma 27).<sup>48</sup>



Schéma 27 - Synthèse de Wenker

Ces anciennes conditions ne sont cependant pas applicables à un grand nombre d'aminoalcools du fait de la compétition entre la cyclisation et la réaction secondaire d'élimination, spécialement dans le cas d'alcools tertiaires. De nouvelles conditions ont depuis été conçues pour augmenter le pouvoir nucléofuge de la fonction hydroxyle. Ces dernières reposent d'une part sur l'utilisation d'espèces oxophosphoniums dans des réactions de type Mitsunobu.<sup>49</sup> Deux exemples sont représentés ci-dessous. En présence de PPh<sub>3</sub> et de DEAD, les aminoalcools, protégés au niveau de leur fonction amine par un groupement Boc, conduisent aux aziridines correspondantes avec de bons rendements (Schéma 28).<sup>50</sup>



Schéma 28 - Formation d'aziridines N-Boc par une réaction de Mitsunobu

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> H. Wenker, J. Am. Chem. Soc. **1935**, 57, 2328–2328.

<sup>&</sup>lt;sup>49</sup> O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, *1*, 1–28.

<sup>&</sup>lt;sup>50</sup> M. Ho, J. K. K. Chung, N. Tang, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6513–6516.

Lorsqu'un substituant est présent sur le carbone portant la fonction hydroxyle, la substitution nucléophile intramoléculaire a lieu avec inversion de configuration (Schéma 29).<sup>51</sup>



Schéma 29 - Formation d'aziridine 1,2-disubstituée

D'autre part, l'activation de la fonction hydroxyle par un groupement tosyle est également efficace. L'équipe de Craig a décrit une séquence réactionnelle de trois étapes pour la préparation à large échelle de *N*-(tosyl)aziridines 2-substituées optiquement pures<sup>52</sup>. Les précurseurs 1,2-aminoalcools énantiomériquement purs sont obtenus par réduction des acides aminés correspondants préalablement tosylés (Schéma 30).



Schéma 30 - Formation de N-tosylaziridines à partir d'acides aminés

Plus récemment, l'utilisation d'intermédiaires de type 1,2-haloamines a été décrite pour la synthèse d'aziridines chirales. L'équipe de De Kimpe a décrit la réduction diastéréosélective d' $\alpha$ -halo imines *N-tert*-butylsulfinyles chirales suivie d'une réaction de cyclisation conduisant aux aziridines correspondantes avec de bons rendements et de bonnes sélectivités. L'accès aux deux diastéréoisomères est possible en fonction du réducteur utilisé (Schéma 31).<sup>53</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>51</sup> D. H. Boschelli, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1391–1395.

<sup>&</sup>lt;sup>52</sup> M. B. Berry, D. Craig, Synlett **2002**, *1*, 41–44.

<sup>&</sup>lt;sup>53</sup> B. Denolf, E. Leemans, N. De Kimpe, J. Org. Chem. **2007**, 72, 3211–3217.


Schéma 31 - Formation d'aziridines N-tert-butylsulfinyles chirales

Enfin, l'équipe de Lindsley a développé une séquence monotope de trois étapes composée d'une  $\alpha$ chloration d'aldéhyde énantiosélective organocatalysée suivie d'une amination réductrice et d'une réaction de cyclisation de la  $\beta$ -chloroamine formée. Ce protocole permet la formation d'aziridines *N*-alkyles terminales avec de bons rendements et des excès énantiomériques souvent supérieurs à 90% (Schéma 32).<sup>54</sup>

$$\begin{array}{c} Ph \overbrace{H}^{V} Ph \\ H \\ R \\ R \\ H \end{array} \begin{pmatrix} 0 \\ H \\ NCS, CH_2Cl_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ R \\ -Cl \\ Cl \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1. R_1 NH_2, NaB(OAc)_3 H \\ TM 4 \dot{A}, -78 \ ^{\circ}C \\ 2. KOH, THF/H_2O \\ 65 \ ^{\circ}C \\ R_1 = Bn, alkyle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1. R_1 NH_2, NaB(OAc)_3 H \\ TM 4 \dot{A}, -78 \ ^{\circ}C \\ 40-65\% \\ e.e. 56-96\% \end{pmatrix}$$

Schéma 32 - Formation d'aziridines N-alkyles terminales

## 1.1.2. A partir d'époxydes

Le développement de méthodes efficaces d'époxydation asymétrique a permis un accès aisé à une large variété d'époxydes énantiopurs. Ces derniers ont été employés pour la synthèse asymétrique multi-étapes d'aziridines. En effet, l'ouverture régio- et stéréosélective d'époxydes par un azoture<sup>55</sup>, suivie de la réduction de l'azidoalcool formé dans les conditions de Staudinger <sup>56</sup>, conduit aux hétérocycles azotés *via* un intermédiaire de type oxazaphospholidine (Schéma 33).

<sup>&</sup>lt;sup>54</sup> O. O. Fadeyi, M. L. Schulte, C. W. Lindsley, Org. Lett. **2010**, *12*, 3276–3278.

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup> (a) K. Maruoka, H. Sano, H. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 599–602. (b) M. Caron, P. R. Carlier, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5185–5187.

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> Y. Ittah, Y. Sasson, I. Shahak, S. Tsaroom, J. Blum, J. Org. Chem. 1978, 43, 4271–4273.



Schéma 33 - Formation d'aziridines à partir d'époxydes

Alors que les méthodes précédentes conduisent aux aziridines avec inversion de configuration, l'équipe de Tamao a décrit une séquence multi-étape permettant la synthèse d'aziridines chirales à partir d'époxydes avec rétention de configuration.<sup>57</sup> Cette stratégie est basée sur la formation d'un intermédiaire épisulfonium chiral : la rétention de configuration résulte d'une double inversion issue de deux substitutions nucléophiles séquentielles (Schéma 34).



intermédiaire épisulfonium

#### Schéma 34 - Formation d'aziridines N-tosyles avec rétention de configuration

Plus récemment, Jacobsen *et. al.* ont décrit la préparation d'aminoalcools-1,2 énantiomériquement purs à partir d'époxydes terminaux racémiques et leur conversion en aziridines *N*-sulfonyles.<sup>58</sup> Cette voie de synthèse est basée sur un dédoublement cinétique par hydrolyse d'époxydes à l'aide d'un complexe de cobalt *salen* chiral : l'énantiomère non réactif est produit avec d'excellents excès énantiomériques puis mis en jeu dans une séquence d'ouverture-cyclisation afin de conduire aux aziridines terminales correspondantes avec de très bons rendements (Schéma 35).

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> A. Toshimitsu, H. Abe, C. Hirosawa, K. Tamao, J. Chem. Soc. Perkin 1 1994, 23, 3465–3471.

<sup>&</sup>lt;sup>58</sup> S. K. Kim, E. N. Jacobsen, Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 3952–3954.



Schéma 35 - Formation d'aziridines N-sulfonyles par dédoublement cinétique d'époxydes

## 1.1.3. A partir de 1,2-diols

Une autre méthode de préparation d'aziridines chirales implique les diols vicinaux énantiopurs. Ces précurseurs regroupent notamment les sucres <sup>59</sup> et les produits issus de la réaction de dihydroxylation asymétrique d'oléfines de Sharpless.<sup>60</sup> Après conversion en sulfate cyclique,<sup>61</sup> une séquence analogue à celle décrite à partir des époxydes est employée (ouverture par un azoture, réduction et cyclisation) donnant l'aziridine N–H correspondante. Le sulfate cyclique peut également réagir avec une amine primaire conduisant à une aziridine protégée après cyclisation (Schéma 36).<sup>62</sup>



Schéma 36 - Formation d'aziridines à partir de diols vicinaux

<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> L. Dubois, R. H. Dodd, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 901–910.

<sup>&</sup>lt;sup>60</sup> H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, Chem. Rev. 1994, 94, 2483–2547.

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> Y. Gao, K. B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 7538–7539.

<sup>&</sup>lt;sup>62</sup> B. B. Lohray, Y. Gao, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2623–2626.

## 1.2. Formation d'aziridines par addition

## 1.2.1. Addition sur des imines

La synthèse énantiosélective d'aziridines à partir d'imines a fait l'objet de nombreuses avancées au cours de ces dernières années. Ce type de réaction implique l'addition de composés diazo, d'ylures de soufre ou d'énolates sur des imines en présence d'un catalyseur chiral. Cette méthode directe d'aziridination repose sur la formation d'une liaison C–C et d'une liaison C–N par une séquence addition-cyclisation (Schéma 37).

Schéma 37 - Formation d'aziridines à partir d'imines

#### 1.2.1.1. Addition de composés diazo

L'addition de composés α-diazocarbonyles catalysée par un acide de Brönsted ou un acide de Lewis est une des méthodes les plus efficaces pour la formation d'aziridines 2,3-disubstituées. Le mécanisme implique une addition nucléophile du composé diazo sur l'imine activée par le catalyseur suivie d'une cyclisation de type 3-*exo-tet* de l'ion diazonium intermédiaire. Cette dernière étape de formation de la liaison C–N est l'étape diastéréo- et énantiomériquement déterminante (Schéma 38).



Schéma 38 - Mécanisme d'aziridination par addition de composés diazo sur des imines

L'équipe de Wulff a contribué aux avancées les plus importantes dans ce domaine avec le développement d'un système catalytique de type boroxinate. Ce catalyseur de type acide de Brönsted est formé *in situ* à partir de triphényl borate B(OPh)<sub>3</sub> et d'un ligand biaryl chiral de type VAPOL ou VANOL.<sup>63</sup> L'espèce active est une paire d'ion formée avec l'imine correspondante portant un groupement protecteur de type MEDAM (tétraméthyldianisylméthyl) ou BUDAM (tétra-*tert*-butyldianisylméthyl) (Schéma 39).

<sup>63</sup> G. Hu, L. Huang, R. H. Huang, W. D. Wulff, J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 15615–15617.



Schéma 39 - Structure du catalyseur chiral boroxinate de Wulff

Ce système catalytique permet la synthèse d'aziridines carboxylates *cis* à partir d'éthyldiazoacétate<sup>64</sup> et d'aziridines carboxamides *trans* à partir d' $\alpha$ -diazoacétamides<sup>65</sup> avec de très bons rendements et d'excellents niveaux d'induction (Schéma 40). Le champ d'application inclut des imines dérivées d'aldéhydes aromatiques mais aussi quelques imines dérivées d'aldéhydes aliphatiques primaires, secondaires et tertiaires.



Schéma 40 - Synthèse d'aziridines de configuration cis et trans

La réaction utilisant l'éthyldiazoacétate a été appliquée à l'échelle du gramme sans perte d'efficacité. Enfin, la déprotection des aziridines *N*-MEDAM et *N*-BUDAM est possible à l'aide d'acide triflique (Schéma 41).<sup>66</sup>



Schéma 41 - Synthèse puis déprotection d'une aziridine N-MEDAM

Enfin, des versions multicomposants ont été développées par l'équipe de Wulff permettant de s'affranchir de l'utilisation d'imines préformées. Le champ d'application a ainsi pu être élargi à certains aldéhydes aliphatiques qui ne formaient pas d'imines stables. Ces aziridinations multicomposants permettent l'obtention

<sup>&</sup>lt;sup>64</sup> (a) Y. Zhang, Z. Lu, W. D. Wulff, *Synlett* **2009**, *17*, 2715–2739. (b) M. Mukherjee, A. K. Gupta, Z. Lu, Y. Zhang, W. D. Wulff, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5643–5660.

<sup>&</sup>lt;sup>65</sup> A. A. Desai, W. D. Wulff, J. Am. Chem. Soc. **2010**, 132, 13100–13103.

<sup>&</sup>lt;sup>66</sup> A. A. Desai, H. Ren, M. Mukherjee, W. D. Wulff, Org. Process Res. Dev. 2011, 15, 1108–1115.

des aziridines carboxylates *cis* et des aziridines carboxamides *trans* décrites précédemment avec une efficacité et des sélectivités au moins équivalentes à celles obtenues avec l'utilisation d'imines préformées.<sup>67</sup>

Cette nouvelle méthodologie a été appliquée à la synthèse totale des quatre stéréoisomères de la Sphinganine.<sup>68</sup> A partir de l'hexadécanal, les réactions avec l'amine BUDAM, l' $\alpha$ -diazoacétamide et les complexes (*R*) et (*S*)-VANOL BOROX conduisent aux deux énantiomères de l'aziridine *trans* correspondante avec des excès énantiomériques de 96% et des diastéréosélectivités supérieures à 28:1. Les deux énantiomères de l'aziridine *cis* sont obtenus à partir de l'amine MEDAM, de l'éthyl diazoacétate et des systèmes catalytiques (*S*)-VAPOL et (*R*)-*t*-Bu<sub>2</sub>-VANOL avec d'excellents rendements, des diastéréosélectivités parfaites et des excès énantiomériques de 96 et 98% (Schéma 42).



Schéma 42 - Synthèse asymétrique multicomposants d'aziridines cis et trans

<sup>&</sup>lt;sup>67</sup> (a) A. K. Gupta, M. Mukherjee, W. D. Wulff, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5866–5869. (b) Y. Zhou, A. K. Gupta, M. Mukherjee, L. Zheng, W. D. Wulff, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13121–13140.

<sup>68</sup> Y. Zhou, M. Mukherjee, A. K. Gupta, W. D. Wulff, Org. Lett. 2017, 19, 2230-2233.

## 1.2.1.2. Addition d'énolates : réaction d'Aza-Darzens

La réaction d'aza-Darzens, variante de la réaction de Darzens pour la formation d'époxydes, est une des plus ancienne et importante méthode pour la synthèse d'aziridines.<sup>69</sup> Cette réaction met un jeu une imine avec un anion stabilisé portant un groupement partant en position  $\alpha$  du groupe électroattracteur. Le mécanisme consiste en une séquence de deux étapes : une première réaction de Mannich où la liaison C–C est formée puis la cyclisation de l'intermédiaire permettant la formation de la liaison C–N du cycle aziridine (Schéma 43).



Schéma 43 - Réaction d'aza-Darzens

Par le passé, des versions asymétriques de la réaction d'Aza-Darzens ont été mises au point en se basant sur l'usage d'un auxiliaire de chiralité sur l'imine ou sur le partenaire nucléophile.<sup>70</sup> Ce n'est qu'en 2011 que l'équipe d'Antilla a développé la première version catalytique et énantiosélective de la réaction d'aza-Darzens.<sup>71</sup>

En 2017, l'équipe de Trost a développé une réaction d'aza-Darzens énantiosélective pour la synthèse d'aziridines tri-substituées.<sup>72</sup> Cette réaction met en jeu des imines *N*-Boc et *N*-Cbz protégées avec des cétones aromatiques  $\alpha$ -chlorées catalysée au Zn-Prophenol. Ce complexe di-nucléaire de zinc contient à la fois un site acide de Lewis et un site base de Brönsted permettant l'activation simultanée des deux partenaires réactionnels. La première étape consiste en une réaction de Mannich conduisant aux dérivés  $\alpha$ -chloro- $\beta$ -amino-cétones avec d'excellentes diastéréosélectivités (8:1 à >20:1) et énantiosélectivités. Ces intermédiaires sont ensuite convertis en aziridines par cyclisation en milieu basique. Une procédure monotope a également été mise au point permettant un accès direct aux hétérocycles correspondants avec d'excellents rendements allant de 75 à 99% et des énantiosélectivités supérieures à 85% (Schéma 44).

<sup>&</sup>lt;sup>69</sup> J. Sweeney, Eur. J. Org. Chem. 2009, 29, 4911–4919.

<sup>&</sup>lt;sup>70</sup> J. B. Sweeney, A. A. Cantrill, A. B. McLaren, S. Thobhani, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3681–3693.

<sup>&</sup>lt;sup>71</sup> S. E. Larson, G. Li, G. B. Rowland, R. Huang, H. L. Woodcock, J. C. Antilla, Org. Lett. 2011, 13, 2188–2191.

<sup>&</sup>lt;sup>72</sup> B. M. Trost, T. Saget, C. I. Hung, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 2440-2444.



Schéma 44 - Synthèse monotope d'aziridines tri-substituées catalysée au Zn-Prophenol

Récemment, Wang *et. al.* ont développé une nouvelle approche de la réaction d'aza-Darzens permettant la synthèse d'aziridines di-, tri- et tétra-substituées hautement fonctionnalisées.<sup>73</sup> Cette réaction met en jeu des cétones  $\alpha$ -halogénées avec des imines cycliques en présence d'une base et d'un catalyseur de transfert de phase bifonctionnel (de type sel de phosphonium dérivé d'un dipeptide). Ce système permet l'obtention d'aziridines *tétra*-substituées avec des rendements supérieurs à 86% et des énantiosélectivités de 91 à 99% (Schéma 45).



Schéma 45 - Synthèse d'aziridines tétra-substituées hautement fonctionnalisées

## 1.2.1.3. Addition d'ylures de soufre

L'addition d'ylures de soufre sur des imines pour la formation d'aziridines est une variante de la réaction de Johnson-Corey-Chaykovsky. Découverte au début des années 60,<sup>74</sup> cette réaction permet également la synthèse d'époxydes à partir d'aldéhydes et de cétones et la synthèse de cyclopropanes à partir d'énones. Le

<sup>&</sup>lt;sup>73</sup> J. Pan, J.-H. Wu, H. Zhang, X. Ren, J.-P. Tan, L. Zhu, H.-S. Zhang, C. Jiang, T. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 7425–7430.

<sup>&</sup>lt;sup>74</sup> (a) A. W. Johnson, R. B. LaCount, J. Am. Chem. Soc. **1961**, 83, 417–423. (b) E. J. Corey, M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. **1962**, 84, 867–868.

mécanisme est similaire à celui décrit pour la réaction d'aza-Darzens : le groupement soufré permet la stabilisation de la charge négative adjacente puis agit comme groupement partant lors de la cyclisation (Schéma 46).



Schéma 46 - Réaction de Johnson-Corey-Chaykovsky

La synthèse énantiosélective d'aziridines par cette réaction de Johnson-Corey-Chaykovsky a été possible avec l'utilisation de sulfures chiraux utilisés parfois en quantité stœchiométrique.

En 2001, Aggarwal *et al.* ont développé une méthodologie d'aziridination catalytique énantiosélective à partir d'un sulfure chiral dérivé du camphre. La première étape est la formation *in situ* du composé diazo à partir du sel de tosylhydrazone et de l'agent de transfert de phase. Un métallocarbène est ensuite généré par réaction du diazo avec le complexe de rhodium(II). Ce dernier est transféré sur le sulfure chiral conduisant à la formation de l'ylure correspondant. Cette réaction permet la formation d'aziridines *N*-sulfonyles disubstituées avec de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités, cependant, les diastéréosélectivités observées sont moyennes (Schéma 47).<sup>75</sup>



Schéma 47 - Synthèse d'aziridines disubstituées N-sulfonyles

Plus récemment, cette même équipe a décrit la synthèse et l'utilisation de l'isothiocinéole : un nouveau sulfure chiral dont la préparation est aisée, peu coûteuse et facilement applicable à large échelle. La réaction entre le sel de benzyl sulfonium dérivé de ce nouveau sulfure et plusieurs imines *N*-tosylées a permis la synthèse des aziridines correspondantes de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques allant de 96 à 98%. De plus, les diastéréosélectivités observées sont améliorées avec un exemple d'aziridine *trans* synthétisée avec un ratio diastéréomérique supérieur à 99:1 dans le cas de l'imine dérivée du *trans*-

<sup>&</sup>lt;sup>75</sup> V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Fang, M. Ferrara, G. Hynd, M. Porcelloni, Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 1433–1436.

cinnamaldéhyde (Schéma 48).<sup>76</sup> Bien que l'ylure ne soit pas généré *in situ*, les auteurs décrivent le recyclage du sulfure chiral en fin de réaction par distillation ou par chromatographie sur gel de silice.



Schéma 48 - Synthèse d'aziridines disubstituées N-tosyles

## 1.2.2. Addition sur des (2H)-azirines

Découvertes dans les années 1930, les (*2H*)-azirines sont des composés cycliques à trois chaînons possédant une fonction imine endocyclique. Ces hétérocycles peuvent être préparés à partir d'oximes *via* la réaction de Neber, <sup>77</sup> à partir d'azotures vinyliques par réaction thermique <sup>78</sup> ou photochimique, ou encore par décarboxylation d'isoxazolones.<sup>79</sup> Dû à leur tension de cycle importante et à la présence de la double liaison carbone-azote, les (*2H*)-azirines sont des intermédiaires de synthèse particulièrement intéressants.<sup>80</sup> Pouvant agir comme électrophile ou diénophile, ces hétérocycles ont notamment été utilisés comme précurseurs pour la synthèse d'aziridines (Schéma 49).



Schéma 49 - Formation d'aziridines à partir d'azirines

Ces quatre dernières années ont fait l'objet d'importantes études dans le développement de réactions énantiosélectives pour la conversion d'azirines en aziridines.<sup>81</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>76</sup> (a) O. Illa, M. Arshad, A. Ros, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1828–1830. (b) O. Illa, M. Namutebi, C. Saha, M. Ostovar, C. C. Chen, M. F. Haddow, S. Nocquet-Thibault, M. Lusi, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11951–11966.

<sup>&</sup>lt;sup>77</sup> The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids, Volume 1, John Wiley & Sons, 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>78</sup> Å. Sjöholm Timén, E. Risberg, P. Somfai, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5339–5341.

<sup>&</sup>lt;sup>79</sup> K. Okamoto, T. Shimbayashi, M. Yoshida, A. Nanya, K. Ohe, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 7315–7318.

<sup>&</sup>lt;sup>80</sup> F. Palacios, A. M. O. de Retana, J. M. de los Santos, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *13*, 2401–2414.

<sup>&</sup>lt;sup>81</sup> S. Nakamura, *Chem. – Asian J.* **2019**, *14*, 1323–1330.

Parmi ces travaux, l'équipe de Wang a décrit la première réaction d'addition énantiosélective efficace de nucléophiles carbonés sur des azirines. Cette addition catalysée par un carbène *N*-hétérocyclique chiral procède *via* la formation d'un intermédiaire de Breslow. Elle permet l'obtention d'aziridines 2,2-disubstituées non protégées avec des rendements allant de 48 à 97% et avec de très bonnes énantiosélectivités allant jusque 98% (Schéma 50).<sup>82</sup>



Schéma 50 - Synthèse énantiosélective d'aziridines 2,2-disubstituées à partir d'azirines

L'utilisation de nucléophiles hétéroatomiques a également fait l'objet de développements méthodologiques, notamment par l'équipe de Nakamura. En 2017, l'addition nucléophile énantiosélective de phosphites catalysée par un complexe de zinc(II) en présence d'un ligand chiral de type phénol-*bis*(imidazoline) a été décrite. Le complexe formé permet l'activation simultanée de l'azirine et du diphénylphosphite. Cette méthodologie a permis la synthèse d'aziridines phosphorées 2,2-disubstituées avec d'excellents rendements et de très bonnes énantiosélectivités (Schéma 51). Un exemple sur la diméthylazirine (avec R = Ph) a également été étudié, permettant la formation de l'aziridine tétra-substituée correspondante avec un bon excès énantiomérique de 88%.<sup>83</sup>



Schéma 51 - Synthèse énantiosélective d'aziridines phosphorées

Ces réactions d'additions nucléophiles énantiosélectives ont également été utilisés dans la résolution cinétique d'azirines 2,3-disubstituées racémiques. Cette stratégie permet à la fois l'obtention d'aziridines trisubstituées et de (2*H*)-azirines énantiomériquement enrichies (Schéma 52).

<sup>&</sup>lt;sup>82</sup> Q. Peng, D. Guo, J. Bie, J. Wang, Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 130, 3829–3833.

<sup>&</sup>lt;sup>83</sup> S. Nakamura, D. Hayama, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 129, 8911–8915.



Schéma 52 - Addition nucléophile asymétrique via la résolution cinétique de (2H)-azirines

L'équipe de Zhang a developpé une réaction d'addition nucléophile de pyrazoles organocatalysée sur des (2H)-azirines dérivées d'esters carboxyliques racémiques. A l'aide d'un acide de Brönsted chiral de type acide imidodiphosphorique dérivé du H<sub>8</sub>-BINOL, cette méthodologie permet d'une part la synthèse d'aziridines trisubstituées non protégées avec d'excellentes énantiosélectivités comprises entre 97 et 99% (Schéma 53). De plus, plusieurs (*2H*)-azirines aliphatiques et aryliques ont été produites avec des énantiosélectivités allant de 94 à 99%.<sup>84</sup>



Schéma 53 - Addition nucléophile asymétrique pour la synthèse d'aziridines tri-substituées

## 1.2.3. Addition sur des oléfines

Le transfert d'atome d'azote sur un alcène représente la stratégie idéale pour la synthèse d'aziridines vu la variété d'oléfines disponibles et la nature directe de ce processus. Concernant le développement de versions asymétriques de cette réaction, deux types de méthodes ont été plus particulièrement développées :

- L'addition de type Michaël organocatalysée via une séquence addition-cyclisation
- L'addition d'un métallanitrène catalysée par des métaux de transition.

<sup>&</sup>lt;sup>84</sup> D. An, X. Guan, R. Guan, L. Jin, G. Zhang, S. Zhang, Chem. Commun. 2016, 52, 11211–11214.

#### 1.2.3.1. Réaction d'Aza-MIRC organocatalysée

La synthèse stéréosélective d'aziridines *via* une réaction d'aza-MIRC (aza-Michael Induced Ring Closure) a fait l'objet de nombreux travaux ces dernières années.<sup>85</sup> Cette réaction met un jeu un accepteur de Michaël, un composé azoté ambiphile, c'est-à-dire présentant à la fois un caractère nucléophile et électrophile, ainsi qu'un organocatalyseur. Plusieurs types de catalyseurs organiques ont été décrits, cependant, les résultats les plus prometteurs ont été obtenus avec l'utilisation d'amines chirales procédant via une activation de type iminium-énamine. Le mécanisme postulé pour cette réaction est présenté ci-dessous (Schéma 54).

Tout d'abord, l'oléfine  $\alpha$ - $\beta$ -insaturée réagit avec le catalyseur organique afin de former un ion iminium chiral. Cette espèce activée va subir une réaction d'addition nucléophile-1,4 stéréosélective par le réactif ambiphile azoté : la face d'approche du nucléophile est contrôlée par l'encombrement stérique présent sur le catalyseur. Une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire stéréosélective de l'intermédiaire énamine formé conduit alors, après hydrolyse, à l'aziridine attendue.



Schéma 54 - Mécanisme de la réaction d'aza-MIRC via une catalyse iminium-énamine

L'équipe de Cordova a développé cette stratégie pour l'aziridination stéréosélective de divers types d'aldéhydes  $\alpha$ - $\beta$ -insaturés en présence de *N*-hydroxycarbamates (tosylés ou acétylés) et du catalyseur d'Hayashi-Jorgensen dérivé du prolinol. Diverses aziridines carboxaldéhydes di- et tri-substituées ont été formées avec de bons rendements, des diastéréosélectivités allant de 4:1 à 25:1 et d'excellentes énantiosélectivités (Schéma 55).<sup>86</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>85</sup> Y. Zhu, Q. Wang, R. G. Cornwall, Y. Shi, *Chem. Rev.* 2014, 114, 8199–8256.

<sup>&</sup>lt;sup>86</sup> (a) J.Vesely, I. Ibrahem, G.-L. Zhao, R. Rios, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 792–795. (b) L. Deiana, G.-L. Zhao, S. Lin, P. Dziedzic, Q. Zhang, H. Leijonmarck, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3201–3207.



Schéma 55 - Synthèse d'aziridines 2-formyles organocatalysée

L'équipe de Melchiorre a élargi le champ d'application de cette réaction aux cétones  $\alpha$ - $\beta$ -insaturées en utilisant un sel chiral composé d'un dérivé de quinine et d'un acide aminé protégé comme organocatalyseur. En présence de *N*-tosyloxycarbamates comme source d'azote, les 2-cétoaziridines *N*-Boc et *N*-Cbz correspondantes ont été obtenues avec de bons rendements et d'excellentes sélectivités (Schéma 56).<sup>87</sup>



Schéma 56 - Travaux de Melchiorre pour la synthèse de dérivés de 2-cétoaziridines

## 1.2.3.2. Addition de nitrènes catalytique

L'aziridination catalytique d'alcène par addition directe de nitrènes est la méthode la plus étudiée au vu de sa simplicité, ainsi que de la grande variété d'oléfines disponibles. Historiquement, cette transformation a été décrite pour la première fois par Kwart et Khan en 1967 (Schéma 57),<sup>11</sup> et depuis, elle a reçu une attention croissante de la part des chimistes de synthèse.

<sup>&</sup>lt;sup>87</sup> (a) F. Pesciaioli, F. De Vincentiis, P. Galzerano, G. Bencivenni, G. Bartoli, A. Mazzanti, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 8703–8706. (b) F. De Vincentiis, G. Bencivenni, F. Pesciaioli, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Galzerano, P. Melchiorre, *Chem. – Asian J.* 2010, 5, 1652–1656. (c) L. Deiana, P. Dziedzic, G.-L. Zhao, J. Vesely, I. Ibrahem, R. Rios, J. Sun, A. Córdova, *Chem. – Eur. J.* 2011, *17*, 7904–7917.



Schéma 57 - Travaux de Kwart et Khan

La découverte de nouvelles conditions réactionnelles, basées sur le développement de nouveaux complexes de métaux de transition et de nouvelles sources de nitrènes, a conduit à de nouvelles méthodes de synthèses d'aziridines particulièrement efficaces. En revanche, la recherche d'une version catalytique asymétrique de ce transfert pour la formation d'aziridines énantioenrichies reste un défi majeur. Dans cette partie, nous nous limiterons à la présentation de quelques méthodes stéréosélectives d'addition de nitrènes sur des oléfines que nous avons classées selon la nature des précurseurs de nitrènes.

#### a. L'utilisation d'azotures

Ces précurseurs sont idéaux en matière d'économie d'atomes puisque leur activation entraîne la formation d'une seule molécule de diazote comme sous-produit. Par le passé, il a été montré que l'activation des azotures pouvait se faire *in situ* par voie thermique ou photochimique en présence d'un métal de transition.

Par exemple, l'équipe de Jacobsen<sup>88</sup> a décrit l'usage d'un complexe de cuivre (I) associé à un ligand chiral de type *salen* tandis que l'équipe de Müller<sup>89</sup> a décrit l'utilisation d'un complexe de rhodium(II) chiral pour réaliser l'aziridination du styrène en présence d'azotures de tosyle ou de nosyle. Cependant, les rendements et les excès énantiomériques obtenus sont faibles (Schéma 58).



Schéma 58 - Aziridination du styrène par irradiation d'azotures de sulfonyle

Dès lors, de nouvelles conditions réactionnelles ont été développées permettant de générer le métallanitrène sans irradiation ou chauffage préalable. Le groupe de Katsuki a décrit l'aziridination d'oléfines aromatiques et aliphatiques à partir de l'azoture de triméthylsilyléthanesulfonyle et d'un complexe de ruthénium *salen* chiral. Ces conditions permettent l'obtention d'aziridines avec de bons rendements et des excès énantiomériques

<sup>&</sup>lt;sup>88</sup> Z. Li, R. W. Quan, E. N. Jacobsen, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 5889–5890.

<sup>&</sup>lt;sup>89</sup> P. Müller, C. Baud, I. Naegeli, J. Phys. Org. Chem. 1998, 11, 597-601.

allant de 87 à 99% (Schéma 59).<sup>90</sup> Il est à noter que les oléfines aliphatiques terminales nécessitent d'effectuer la réaction avec 3 équivalents de substrat afin d'obtenir de bonnes conversions.



Schéma 59 - Aziridination énantiosélective d'oléfines aromatiques et aliphatiques catalysée au ruthénium

Ce même groupe a également publié l'aziridination énantiosélective de cétones vinyliques à partir du même azoture et d'un complexe de ruthénium *salen* analogue. Dix exemples d'aziridines *N*-sulfonyles ont été obtenus avec d'excellents rendements et des énantiosélectivités parfaites (Schéma 60).<sup>91</sup> De plus, la déprotection du groupement SES est possible par réaction avec le TASF et conduit à l'obtention de l'aziridine N–H sans racémisation.



Schéma 60 - Aziridination énantiosélective de cétones vinyliques catalysée au ruthénium

<sup>&</sup>lt;sup>90</sup> C. Kim, T. Uchida, T. Katsuki, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7188–7190.

<sup>&</sup>lt;sup>91</sup> Y. Fukunaga, T. Uchida, Y. Ito, K. Matsumoto, T. Katsuki, Org. Lett. 2012, 14, 4658–4661.

En 2009, le groupe de Zhang a développé une méthode de préparation d'aziridines terminales énantioenrichies utilisant une porphyrine de cobalt chirale et l'azoture de trichloroéthoxysulfonyle comme précurseur de nitrène (Schéma 61).<sup>92</sup> Bien que les excès énantiomériques soient élevés et que le catalyseur puisse être recyclé, ces conditions nécessitent un excès de substrat (cinq équivalents).



Schéma 61 - Synthèse d'aziridines N-Tces catalysée au cobalt

Dernièrement, une nouvelle famille de complexes de cobalt porphyrine plus réactifs a été développée. Ces complexes possèdent un lien alkyle reliant les deux fonctions amide de chaque côté du ligand porphyrine. Ce nouveau catalyseur a permis l'aziridination du styrène avec un rendement de 94% et un excès énantiomérique de 92% en utilisant l'oléfine comme réactif limitant (Schéma 62).<sup>93</sup>



Schéma 62 - Nouveau complexe de cobalt(II) porphyrine

Dans un but d'étendre l'espace chimique des réactions d'aziridinations par transfert de nitrène, l'équipe de Zhang a exploré l'utilisation d'autres azotures.

<sup>&</sup>lt;sup>92</sup> V. Subbarayan, J. V. Ruppel, S. Zhu, J. A. Perman, X. P. Zhang, *Chem. Commun.* **2009**, 4266–4268.

<sup>&</sup>lt;sup>93</sup> Y. Hu, K. Lang, J. Tao, M. K. Marshall, Q. Cheng, X. Cui, L. Wojtas, X. P. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2670–2674.

L'utilisation d'azotures de fluoroaryles comme source de nitrène a été démontrée en 2013. L'oxydation de diverses oléfines conjuguées terminales a été réalisée avec d'excellents rendements et sélectivités permettant la production d'aziridines *N*-fluoroaryles (Schéma 63).<sup>94</sup> Il est à noter que ce systéme catalytique ne fonctionne pas sur des oléfines disubstituées. De plus, pour les substrats possédant une liaison C–H allylique, le produit d'amination est favorisé.



Schéma 63 - Synthèse d'aziridines N-fluoroaryles

Pour finir, l'équipe de Frances H. Arnold a décrit le tout premier exemple de transfert de nitrène sur une oléfine catalysé par un cytochrome P450 modifié. Cette enzyme est capable, en présence d'azoture de tosyle et de styrènes *para*-substitués, de produire les aziridines correspondantes avec une sélectivité excellente (Schéma 64).<sup>95</sup> Néanmoins, le champ d'application et l'effacité de ces conditions restent à améliorer.



Schéma 64 - Synthèse d'aziridines catalysée par des enzymes

#### b. L'utilisation de N-(sulfonyloxy)carbamates

En tant que précurseurs de nitrènes, les *N*-(sulfonyloxy)carbamates possèdent l'avantage d'être stables et facilement accessibles. Leur activation se fait par une réaction d' $\alpha$ -élimination en milieu basique générant un sel comme seul produit secondaire, et facilement éliminable par traitement aqueux. Leur efficacité dans des réactions d'aziridination intra- et intermoléculaire a d'abord été démontrée par l'équipe de Lebel,<sup>7</sup> qui a ensuite mis au point des versions stéréosélectives.

<sup>&</sup>lt;sup>94</sup> L.-M. Jin, X. Xu, H. Lu, X. Cui, L. Wojtas, X. P. Zhang, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 125, 5417–5421.

<sup>&</sup>lt;sup>95</sup> C. C. Farwell, R. K. Zhang, J. A. McIntosh, T. K. Hyster, F. H. Arnold, ACS Cent. Sci. 2015, 1, 89–93.

Tout d'abord, ce groupe a mis au point une version énantiosélective en combinant un complexe de cuivre(I) avec un ligand chiral de type *bis*oxazoline. Cependant, ces conditions présentent un champ d'application restreint : seuls quatre exemples ont été décrits avec des excès énantiomériques inférieurs à 60% pour le 2-chlorostyrène et le 3-nitrostyrène.<sup>96</sup> De plus, ces conditions nécessitent un excès d'oléfine (Schéma 65).



Schéma 65 - Aziridination énantiosélective catalysée au cuivre par Lebel

Afin d'améliorer la stéréosélectivité, les auteurs ont étudié l'emploi de *N*-tosyloxycarbamates chiraux comme sources de nitrènes. Ainsi, en présence du (*R*)-1-phényl-2,2,2-trichloroéthyl-*N*-tosyloxycarbamate, la réaction catalysée par le complexe de Cu(I)-bisoxazoline précédent permet la formation d'aziridines avec une sélectivité améliorée (Schéma 66).<sup>97</sup>



Schéma 66 - Aziridination à l'aide d'un précurseur N-tosyloxycarbamate chiral

En utilisant un complexe dimérique de rhodium(II), le  $Rh_2(S$ -Br-nttl)<sub>4</sub>, la réactivité du système est augmentée et permet la formation d'aziridines *N*-Ph-Troc avec un champ d'application élargi. De hauts niveaux d'induction sont observés dans le cas de styrènes ortho-substitués par des groupements électroattracteurs (Schéma 67).<sup>98</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>96</sup> H. Lebel, M. Parmentier, Pure Appl. Chem. 2010, 82, 1827–1833.

<sup>&</sup>lt;sup>97</sup> H. Lebel, M. Parmentier, O. Leogane, K. Ross, C. Spitz, *Tetrahedron* **2012**, 68, 3396–3409.

<sup>&</sup>lt;sup>98</sup> H. Lebel, C. Spitz, O. Leogane, C. Trudel, M. Parmentier, Org. Lett. 2011, 13, 5460–5463.



Schéma 67 - Aziridination diastéréosélective catalysée au rhodium(II)

Les méthodes présentées ci-dessus permettent la formation d'aziridines *N*-carbamoyles pouvant être déprotégées dans des conditions douces (LiOH aq.) contrairement aux aziridines *N*-sulfonyles.

#### c. L'utilisation d'iminoiodanes

Les iminoiodanes, analogues azotés de l'iodosylbenzène PhI=O, sont des réactifs de l'iode hypervalent(III) de structure générale PhI=NSO<sub>2</sub>R. Dans ces espèces, l'atome d'iode central est entouré de trois ligands et possède dix électrons de valence : nombre supérieur à celui autorisé par la règle de l'octet (Figure 8).



Figure 8 - : quelques réactifs de l'iode hypervalent(III)

Les iminoiodanes sont parmi les précurseurs de nitrènes les plus employés pour la formation de liaison C– N, leur utilisation ayant contribué aux avancées les plus intéressantes. Les réactifs les plus fréquemment utilisés sont des dérivés de sulfonamide qui conduisent ainsi à des aziridines *N*-sulfonyles (Figure 9).



Figure 9 - Structures des iminoiodanes les plus utilisés

En 1984, le groupe de Mansuy a décrit le premier exemple de réaction d'aziridination en présence de PhI=NTs à l'aide d'un système catalytique à base de porphyrines de fer ou de manganèse. Néanmois, ce

système a un intérêt synthétique limité car il nécessite une quantité stœchiométrique de complexe métallique en plus d'un très large excès d'oléfine (Schéma 68).<sup>99</sup>



Schéma 68 - Première réaction d'aziridination à partir d'iminoiodane

Les travaux pionners d'Evans et de Jacobsen ont été une source d'inspiration pour le développement de nouveaux ligands chiraux du cuivre. Notamment, de nouvelles familles de ligands *bis*(imines) et *bis*(oxazolines) ont été développées et ont permis d'élargir le champ d'application de ces réactions.

Par exemple, l'équipe de Scott a décrit l'utilisation de bases de Schiff biaryliques à chiralité axiale afin d'effectuer l'aziridination d'esters *trans*-cinnamiques avec de très bons excès énantiomériques.<sup>100</sup> Ce même type de substrat a également été étudié par l'équipe de Ding avec le développement de nouveaux ligands *bis*(imines) à symétrie C2 dérivés du *D*-Mannitol (Schéma 69).<sup>101</sup>



Schéma 69 - Nouveaux ligands pour l'aziridination énantiosélective de dérivés cinnamates

<sup>&</sup>lt;sup>99</sup> (a) D. Mansuy, J.-P. Mahy, A. Dureault, G. Bedi, P. Battioni, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1984**, 17, 1161–1163. (b) J.-P. Mahy, G. Bedi, P. Battioni, D. Mansuy, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 **1988**, 8, 1517–1524.

<sup>&</sup>lt;sup>100</sup> K. M. Gillespie, C. J. Sanders, P. O'Shaughnessy, I. Westmoreland, C. P. Thickitt, P. Scott, J. Org. Chem. 2002, 67, 3450–3458.

<sup>&</sup>lt;sup>101</sup> X. Wang, K. Ding, Chem. – Eur. J. 2006, 12, 4568–4575.

Concernant la famille des *bis*(oxazolines), l'équipe de Xu a développé deux nouveaux ligands possédant un lien cyclohexyl<sup>102</sup> et anthracényl<sup>103</sup> qui ont permis la formation d'aziridines à partir de dérivés chalcones avec une bonne énantiosélectivité (Schéma 70). Elément intéressant, les auteurs ont observé que ces deux nouveaux ligands nommés cHBOX et AnBOX conduisaient aux chalcones de configuration absolue opposée à partir d'aminoalcools de même configuration. Afin d'expliquer cela, un modèle a été proposé se basant sur une interaction de type  $\pi$ -stacking entre le substrat et la partie anthracène de l'AnBOX.<sup>104</sup>



Schéma 70 - Aziridination énantiosélective de dérivés chalcones

Après avoir montré l'efficacité du rhodium tétraacétate pour catalyser l'aziridination d'oléfines,<sup>105</sup> l'équipe de Müller a étudié l'utilisation de complexes de rhodium chiraux pour le développement d'une version asymétrique. Des premiers résultats encourageants ont été obtenus avec le complexe  $Rh_2(R-bnp)_4$ , possédant des ligands de type binaphtylphosphate, en présence de PhI=NNs. Deux exemples ont été décrits : l'aziridination du styrène et du *cis*- $\beta$ -méthylstyrène avec des excès énantiomériques de 55% et 73% (Schéma 71).<sup>106</sup> Cependant, ces réactions ont été réalisées avec un large excès de substrat (5 à 20 équivalents).

<sup>&</sup>lt;sup>102</sup> Ma, D.-M. Du, Xu, J. Org. Chem. 2005, 70, 10155–10158.

<sup>&</sup>lt;sup>103</sup> (a) J. Xu, L. Ma, P. Jiao, *Chem. Commun.* **2004**, *14*, 1616–1617. (b) L. Ma, P. Jiao, Q. Zhang, J. Xu, *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 3718–3734.

<sup>&</sup>lt;sup>104</sup> L. Ma, P. Jiao, Q. Zhang, D.-M. Du, J. Xu, *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 878–884.

<sup>&</sup>lt;sup>105</sup> P. Müller, C. Baud, Y. Jacquier, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1543–1548.

<sup>&</sup>lt;sup>106</sup> P. Müller, C. Baud, Y. Jacquier, *Canadian Journal of Chemistry* 1998, 76, 738-750.



Schéma 71 - Aziridination énantiosélective catalysée au rhodium(II) par Müller

En 2007, l'équipe d'Hashimoto a développé un système catalytique plus réactif utilisant un complexe de dirhodium(II) carboxylate portant des ligands de type *N*-tétrachlorophtaloyl-(*S*)-*tert*-leucine. L'aziridination d'oléfines aromatiques mono- ou disubstituées a été effectuée avec de bons rendements mais de faibles énantiosélectivités, avec une exception pour le 2,2-diméthylchromène (Schéma 72).<sup>107</sup>



Schéma 72 - Utilisation de complexes de rhodium(II) dérivés d'acides aminés

Enfin, des complexes de ruthénium, de mangène et de fer ont été développés pour catalyser le transfert d'iminoiodanes pour l'aziridination énantiosélective d'oléfines.

Des complexes chiraux de porphyrines de ruthénium et de manganèse ont été décrits et testés par l'équipe de Che sur plusieurs oléfines aromatiques incluant des dérivés du styrène, du chromène ou de l'indène. Bien que ces systèmes catalytiques aient montré une bonne activité, où l'alcène est utilisé en tant que réactif limitant avec une faible charge catalytique de complexe, les aziridines *N*-tosyles ont été obtenues avec de faibles énantiosélectivités (Schéma 73).<sup>108</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>107</sup> M. Yamawaki, M. Tanaka, T. Abe, M. Anada, S. Hashimoto, *Heterocycles* 2007, 72, 709–721.

<sup>&</sup>lt;sup>108</sup> J.-L. Liang, J.-S. Huang, X.-Q. Yu, N. Zhu, C.-M. Che, *Chem. – Eur. J.* **2002**, *8*, 1563–1572.



Schéma 73 - Aziridination énantiosélective catalysée à l'aide de porphyrines

Pour conclure sur l'utilisation des iminoiodanes, l'équipe de Bolm a développé une réaction d'aziridination d'oléfines et d'éthers d'énols silylés impliquant une quantité catalytique de triflate de fer(II) et le PhI=NTs comme source d'azote. Des premiers essais concernant le développement d'une version asymétrique ont été menés. En utilisant un ligand chiral de type  $\pi$ -BOX, le produit d'aziridination du styrène a été isolé avec une énantiosélectivité de 40% (Schéma 74).<sup>109</sup>



Schéma 74 - Aziridination énantiosélective catalysée au fer

## d. Formation in situ de l'iminoiodane

Peu après l'aziridination monotope au cuivre développée par le laboratoire, l'équipe de Du Bois a développé une réaction d'aziridination catalysée par le complexe de dirhodium tétrafluoroacétamide utilisant le sulfamate TcesNH<sub>2</sub> comme précurseur de nitrène. Ces conditions incluent l'usage de l'iodosobenzène diacétate comme oxydant et de l'oxyde de magnésium comme base de Lewis afin de piéger l'acide acétique libéré lors de la formation *in situ* de l'iminoiodane PhI=NTces.

Ce système particulièrement efficace permet la formation d'aziridines *N*-alkoxysulfonyles avec d'excellents rendements à partir d'oléfines aromatiques et aliphatiques, mono- di- et tri-substituées, utilisées en tant que réactif limitant (Schéma 75).<sup>110</sup> La stéréospécificité de l'aziridination a été démontrée pour les oléfines *cis* et *trans* du 2-décène et du  $\beta$ -méthylstyrène. De plus, aucun produit d'amination C(sp<sup>3</sup>)–H n'a été isolé.

<sup>&</sup>lt;sup>109</sup> M. Nakanishi, A.-F. Salit, C. Bolm, Adv. Synth. Catal. 2008, 350, 1835–1840.

<sup>&</sup>lt;sup>110</sup> (a) K. Guthikonda, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13672–13673. (b) K. Guthikonda, P. M. Wehn, B. J. Caliando, J. Du Bois, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11331–11342.



Schéma 75 - Formation d'aziridines N-Tces catalysée au rhodium

Ces premiers développements ont précédé la mise au point de méthodes d'aziridination monotope stéréosélectives. En ce sens, le laboratoire d'accueil a développé une réaction d'aziridination intramoléculaire énantiosélective à partir de sulfamates homoallyliques et d'un complexe de cuivre couplé à un ligand chiral de type *bis*oxazoline. Ce système permet la synthèse d'aziridines bicycliques avec d'excellents rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 84% (Schéma 76).<sup>111</sup>



Schéma 76 - Aziridination intramoléculaire énantiosélective de sulfamates homoallyliques

Récemment, l'équipe de Schomaker a mis au point une réaction d'aziridination intramoléculaire énantiosélective catalysée à l'argent. Cette méthodologie repose sur l'utilisation de carbamates homoallyliques et de perchlorate d'argent couplé à un ligand chiral *bis*(oxazoline). La synthèse d'aziridines di- et trisubstituées est effectuée avec de bons rendements et des énantiosélectivités allant jusque 92% (Schéma 77).<sup>112</sup> Il est à noter que le produit d'insertion C–H en  $\beta$  est également formé avec un rendement de 12% pour le substrat d'optimisation contre 87% pour l'aziridine ciblée (R<sup>2</sup> = Et, R<sup>1</sup> et R<sup>3</sup> = H). Néanmoins, ces deux produits sont facilement séparés par chromatographie sur gel de silice.

<sup>&</sup>lt;sup>111</sup> A. Estéoule, F. Durán, P. Retailleau, R. H. Dodd, P. Dauban, Synthesis 2007, 8, 1251–1260.

<sup>&</sup>lt;sup>112</sup> M. Ju, C. D. Weatherly, I. A. Guzei, J. M. Schomaker, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 9944–9948.



Schéma 77 - Aziridination intramoléculaire énantiosélective de carbamates homoallyliques

Concernant le développement d'une version intermoléculaire stéréosélective, l'équipe du laboratoire d'accueil a étudié l'application des sulfonimidamides comme précurseurs d'iminoiodanes. Ces composés chiraux du soufre(VI) ont d'abord été associés à du triflate de cuivre(I) permettant l'aziridination de dérivés d'acrylate avec d'excellents rendements. Cependant, les diastéréosélectivités obtenues dans le cas d'autres types d'oléfines, tels que le styrène ou l'hept-1-ène, sont très faibles (Schéma 78).<sup>113</sup>



Schéma 78 - Formation d'aziridines N-sulfonimidoyles catalysée au cuivre

Afin d'étendre le champ d'application de l'aziridination à l'aide de sulfonimidamides, l'utilisation de complexes de dirhodium(II) chiraux a été étudiée. En présence du complexe  $Rh_2(S-nttl)_4$ , ces nouvelles conditions permettent l'aziridination de dérivés du styrène avec des rendements modestes et des diastéréosélectivités allant jusque 91:9 (Schéma 79).<sup>114</sup>



Schéma 79 - Synthèse d'aziridines N-sulfonimidoyles catalysée au rhodium

 <sup>&</sup>lt;sup>113</sup> (a) P. H. Di Chenna, F. Robert-Peillard, P. Dauban, R. H. Dodd, *Org. Lett.* 2004, *6*, 4503–4505. (b) F. Robert-Peillard,
P. H. Di Chenna, C. Liang, C. Lescot, F. Collet, R. H. Dodd, P. Dauban, *Tetrahedron Asymmetry* 2010, *21*, 1447–1457.
<sup>114</sup> C. Fruit, F. Robert-Peillard, G. Bernardinelli, P. Müller, R. H. Dodd, P. Dauban, *Tetrahedron Asymmetry* 2005, *16*, 3484–3487.

## 1.3. Dédoublement cinétique d'aziridines racémiques

Le dédoublement cinétique est une méthode reconnue pour la production de molécules énantiomériquement pures. L'utilisation d'enzymes pour le dédoublement cinétique d'aziridines a conduit à quelques travaux intéressants, cependant, les meilleurs résultats ont été obtenus par voie chimique. Par exemple, l'équipe de Ooi a décrit l'utilisation d'un sel de tri-azolium chiral en quantité catalytique pour promouvoir la réaction d'ouverture d'aziridines 2,2-disubstituées racémiques par le chlorure de triméthylsilyle. En fin de réaction, l'énantiomère (*S*) du substrat est récupéré avec des excès énantiomériques supérieurs à 96% (Schéma 80).<sup>115</sup>



Schéma 80 - Dédoublement cinétique pour la formation d'aziridines-2,2-disubstituées

<sup>&</sup>lt;sup>115</sup> K. Ohmatsu, Y. Hamajima, T. Ooi, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 8794–8797.

## 2. Intérêts des aziridines

## 2.1. Réaction d'ouverture des aziridines

Dû à la tension de cycle et à la différence d'électronégativité entre les atomes de carbone et d'azote, les aziridines sont des composés relativement réactifs. Ils sont capables, en présence d'un nucléophile, de conduire à des réactions d'ouverture hautement régio- et stéréosélectives. Ces réactions ont été fréquemment exploitées en synthèse car elles permettent l'accès à une vaste de gamme de produits aminés 1,2-difonctionnalisés (Figure 10).<sup>116</sup>



Figure 10 - Réactions d'ouverture par différents nucléophiles

Selon la nature du groupement porté par l'atome d'azote, les aziridines peuvent être séparées en deux catégories : les aziridines dites « activées » et « non-activées » (Figure 11).



Figure 11 - Aziridines dites « activées » et « non-activées »

Les aziridines dites « activées » possèdent un groupement électroattracteur sur l'atome d'azote (par exemple : un groupement sulfonyloxy, sulfonyle, phosphoryle ou carbonyle), ce qui facilite leur réaction

<sup>&</sup>lt;sup>116</sup> (a) D. Tanner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 599–619. (b) W. McCoull, F. A. Davis, *Synthesis* **2000**, *10*, 1347–1365. (c) X. E. Hu, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701–2743.

d'ouverture. En effet, ce groupement va exacerber le caractère électrophile des atomes de carbone et stabiliser la charge négative sur l'atome d'azote après ouverture.

Les aziridines dites « non-activées » portent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou aryle sur l'atome d'azote. Par conséquence, ces composés sont moins réactifs et nécessitent un milieu acide ou une quaternarisation de l'atome d'azote afin de conduire à des produits d'ouverture.

La régiosélectivité des réactions d'ouverture des aziridines est gouvernée par plusieurs facteurs incluant les groupements présents sur l'hétérocycle, la nature du nucléophile ou encore les conditions réactionnelles (solvant, température etc...). Par exemple, l'ouverture des 2-alkylaziridines a lieu préférentiellement sur le carbone le moins substitué alors que les 2-arylaziridines conduisent généralement à l'autre régioisomère (Schéma 81).



Schéma 81 - Influence du groupement R sur la régiosélectivité de l'ouverture

La réactivité des aziridines a également été appliquée à la synthèse d'un large panel d'hétérocycles azotés par des réactions d'expansion de cycle (cycloaddition, réarrangements, carbonylation etc...).<sup>117</sup>

Par exemple, l'ouverture des aziridines permet d'accéder à des espèces dipôlaires-1,3 pouvant être exploitées dans des réactions de cycloaddition de type [3+2].<sup>118</sup> De nombreux dipolarophiles peuvent être utilisés tels que des alcènes, des alcynes, des composés carbonylés ou encore des nitriles. Ces réactions permettent d'accéder efficacement à de nombreux hétérocycles à cinq chaînons. D'autres hétérocycles d'intérêts, tels que des  $\beta$ -lactames<sup>119</sup> ou des dérivés de pipéridine, sont également accessibles (Figure 12).

 <sup>&</sup>lt;sup>117</sup> (a) F. Couty, O. R. P. David, in Synth. 4- 7-Membered Heterocycles Ring Expans. Aza- Oxa- Thiaheterocyclic Small-Ring Syst. (Eds.: M. D'hooghe, H.-J. Ha), Springer International Publishing, Cham, 2016, pp. 1–47. (b) M. K. Ghorai, A. Bhattacharyya, S. Das, N. Chauhan, in Synth. 4- 7-Membered Heterocycles Ring Expans. Aza- Oxa- Thiaheterocyclic Small-Ring Syst. (Eds.: M. D'hooghe, H.-J. Ha), Springer International Publishing, Cham, 2016, pp. 49–142.
<sup>118</sup> P. Dauban, G. Malik, Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 9026–9029.

<sup>&</sup>lt;sup>119</sup> N. Piens, M. D'hooghe, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *40*, 5943–5960.



Figure 12 - Exemples d'hétérocycles accessibles à partir d'aziridines

## 2.2. Les aziridines en synthèse totale

Le potentiel synthétique des aziridines leur confère un intérêt particulier en tant qu'intermédiaire en synthèse totale.<sup>120</sup> Afin d'illustrer la diversité des applications possibles, quelques exemples de synthèse de produits naturels impliquant la transformation d'une aziridine sont présentés dans cette partie.

Tout d'abord, Joullié *et al.* ont développé une synthèse hautement convergente d'Ustiloxines basée sur une réaction d'ouverture régio- et stéréosélective d'aziridine tri-substituée par un dérivé phénol.<sup>121</sup> Cette étape clé a permis la formation du centre stéréogène tertiaire de manière efficace et contrôlée (Schéma 82). La construction stéréosélective de ce type de lien représentant un défi synthétique majeur. Cette nouvelle stratégie a également permis la synthèse de huit analogues et la réalisation d'études de relation structure-activité.



Schéma 82 - Etape clé vers la synthèse totale d'Ustiloxines D et F

<sup>&</sup>lt;sup>120</sup> C. Botuha, F. Chemla, F. Ferreira, A. Pérez-Luna, in *Heterocycles Nat. Prod. Synth.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2011**, pp. 1–39.

<sup>&</sup>lt;sup>121</sup> (a) P. Li, C. D. Evans, M. M. Joullié, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5325–5327. (b) P. Li, C. D. Evans, Y. Wu, B. Cao, E. Hamel, M. M. Joullié, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2351–2364.

Le laboratoire d'accueil a décrit l'ouverture régio-, chimio- et stéréosélective d'aziridines bicycliques par l'alcool benzylique ou le TBAF conduisant aux sulfamates cycliques à sept chaînons correspondants.<sup>122</sup> Après activation par tosylation de l'azote, ces derniers peuvent subir une deuxième réaction d'ouverture par un nucléophile carboné afin d'accéder à la Spisulosine et son analogue fluoré (Schéma 83).

Une large variété de nucléophiles peut être utilisée dans les deux étapes d'ouverture, ce qui offre la possibilité de synthétiser aisément d'autres analogues.



Schéma 83 - Synthèse de la Spisulosine et de son analogue fluoré

Concernant la synthèse d'hétérocycles, Aggarwal *et al.* ont développé une réaction d'annulation palladocatalysée mettant en jeu une aziridine vinylique et un accepteur de Michaël. Cette réaction permet la formation de pyrrolidines 2,3,4-substituées avec de bons rendements et de moyennes à bonnes diastéréosélectivités (Schéma 84).<sup>123</sup> Les auteurs ont appliqué cette méthodologie à la synthèse de l'acide kaïnique, un composé d'intérêt dans le domaine des neurosciences.



Schéma 84 - Etape clé vers la synthèse de l'acide kaïnique

<sup>&</sup>lt;sup>122</sup> G. Malik, A. Estéoule, P. Retailleau, P. Dauban, J. Org. Chem. 2011, 76, 7438–7448.

<sup>&</sup>lt;sup>123</sup> M. A. Lowe, M. Ostovar, S. Ferrini, C. C. Chen, P. G. Lawrence, F. Fontana, A. A. Calabrese, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6370–6374.

## 2.3. Les aziridines : activités biologiques

En plus de leur importance en synthèse organique, les aziridines sont présentes dans des produits naturels et composés biologiquement actifs. Les plus connus sont les Mitomycines, de la classe des Mitosanes, qui ont été découvertes dans les années 1950 et qui possèdent des propriétés antitumorales et antibiotiques (Figure 13).<sup>124</sup> Parmi cette famille de composés, la Mitomycine C est un agent thérapeutique très utilisé contre plusieurs types de cancers.<sup>125</sup> Ces molécules agissent comme agents alkylants de l'ADN et la fonction aziridine a été reconnue comme essentielle à leur activité.



**Figure 13 - Les Mitomycines** 

Le mode d'action de ces composés est décrit ci-dessous (Schéma 85). Après réduction du cycle quinone en hydroquinone puis la perte d'une molécule d'eau ou de méthanol, l'intermédiaire instable formé se réarrange et subit une addition nucléophile de l'ADN. Ce produit mono-alkylé peut ensuite conduire au produit de dialkylation *via* une substitution nucléophile intramoléculaire et la perte du groupe carbamate. Une alternative à ce mécanisme impliquant une réduction à un électron et la formation d'un radical-anion semiquinone a également été proposée.<sup>126</sup>



Schéma 85 - Mécanisme d'action des Mitomycines

<sup>&</sup>lt;sup>124</sup> M. Kasai, M. Kono, *Synlett* **1992**, *10*, 778–790.

<sup>&</sup>lt;sup>125</sup> W. T. Bradner, *Cancer Treat. Rev.* 2001, 27, 35–50.

<sup>&</sup>lt;sup>126</sup> S. J. Danishefsky, J. M. Schkeryantz, Synlett 1995, 1, 475–490.

Les composés FR,<sup>127</sup> isolés de *Steptomyces sandaensis*, et les dérivés synthétiques FK<sup>128</sup> sont très proches de la famille des Mitosanes et présentent également des activités antitumorales (Figure 14).



Figure 14 - Composés FR et FK

Une autre famille de composés possédant une fonction aziridine est la famille des Azinomycines (Figure 15). Ces molécules, isolées de *Streptomyces grieseofuscus*, possèdent des propriétés cytotoxiques contre une variété de lignées cellulaires tumorales humaines.<sup>129</sup> Leur activité est liée à leur capacité à se lier de façon covalente à l'ADN *via* l'ouverture nucléophile des cycles aziridine et époxyde.



Figure 15 - Les Azinomycines

<sup>&</sup>lt;sup>127</sup> T. Katoh, E. Itoh, T. Yoshino, S. Terashima, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10229–10238.

<sup>&</sup>lt;sup>128</sup> Y. Naoe, M. Inami, I. Kawamura, F. Nishigaki, S. Tsujimoto, S. Matsumoto, T. Manda, K. Shimomura, *Jpn. J. Cancer Res.* **1998**, 89, 666–672.

<sup>&</sup>lt;sup>129</sup> T. J. Hodgkinson, M. Shipman, *Tetrahedron* 2001, 57, 4467–4488.

# Présentation du projet

# 1. Limitations de la réaction d'aziridination

Bien que l'addition directe d'un nitrène sur une oléfine représente la stratégie idoine pour la formation d'aziridines, les méthodologies intermoléculaires existantes et présentées précédemment possèdent plusieurs limitations :

- un champ d'application souvent restreint aux alcènes terminaux ainsi qu'aux dérivés de cinnamates, de chalcones et de chromènes.
- la nécessité d'utiliser un excès d'oléfine dans la plupart des cas.
- l'accessibilité des complexes métalliques de ruthénium développés par l'équipe de Katsuki et ceux de cobalt développés par l'équipe de Zhang.

Un des axes principaux du laboratoire d'accueil cible le défi de l'énantiosélectivité dans les réactions de transferts de nitrènes intermoléculaires. Dans ce but, les travaux se concentrent sur l'utilisation de complexes dinucléaires de rhodium(II) chiraux associés aux sulfamates comme précurseurs de nitrènes. Une méthodologie d'amination catalytique de liaisons  $C(sp^3)$ -H intermoléculaire énantiosélective de positions benzyliques a été ainsi développée grâce à un nouveau couple de réactifs : le Rh<sub>2</sub>(*S*-tfptad)<sub>4</sub> **4** comme catalyseur et le pentafluorobenzylsulfamate **3** (PfbsNH<sub>2</sub>) comme précurseur de nitrène. Ce système catalytique permet l'amination d'une large gamme de substrats utilisés en quantité stœchiométrique avec des rendements allant jusque 99% et des excès énantiomériques allant jusqu'à 89% (Schéma 86).<sup>42,43</sup>



Schéma 86 - Amination C(sp<sup>3</sup>)-H intermoléculaire et énantiosélective

L'efficacité de ce système nous a incités à étudier la réactivité des sulfamates benzyliques dans le but de développer une méthode d'aziridination d'alcène intermoléculaire et énantiosélective.

## 2. Travaux préliminaires et optimisation

Afin d'étudier la réactivité et la sélectivité des sulfamates pour le transfert de nitrène sur des alcènes, nous avons choisi comme substrat modèle le styrène. Les travaux préliminaires ont été réalisés en utilisant le styrène comme réactif limitant, le pentafluorobenzyle sulfamate **3** comme source d'azote et le complexe de dirhodium (II) commercial : le  $Rh_2(S$ -tfpttl)<sub>4</sub> **5**. Ce dernier possède des ligands dérivés de l'acide aminé *tert*-leucine protégé par des groupements *tétra*-fluorophtaloyles. En présence d'un réactif d'iode hypervalent commercial, le  $PhI(OPiv)_2$ , dans le benzène après 1 heure de réaction, le produit d'aziridination est isolé avec un excellent rendement de 95% et un rapport énantiomérique encouragant de 72:28 (Schéma 87).



Schéma 87 - Résultat préliminaire obtenu avec le PfbsNH<sub>2</sub> 3

Ce résultat préliminaire démontre la remarquable réactivité de ce sulfamate pour l'oxydation du styrène. De plus, la capacité de cette famille de complexes de rhodium(II) à catalyser des réactions asymétriques est validée. Afin d'améliorer la sélectivité, les différents paramètres de la réaction ont été étudiés en commençant par un criblage des sulfamates comme précurseurs de nitrènes.

## 2.1. Criblage des sulfamates comme précurseurs de nitrènes

Tout d'abord, les premiers travaux de thèse ont été consacrés à la synthèse d'une large librairie de sulfamates. Ces derniers peuvent être facilement préparés à partir des alcools correspondants par réaction avec du chlorure de sulfamoyle fraîchement préparé (Schéma 88).<sup>130</sup>



Schéma 88 - Synthèse de sulfamates

Différents types de sulfamates ont été synthétisés : des sulfamates benzyliques, aromatiques et aliphatiques avec des rendements compris entre 60 et 95%. Ces réactions peuvent être effectuées à l'échelle de plusieurs

<sup>&</sup>lt;sup>130</sup> (a) M. Okada, S. Iwashita, N. Koizumi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7047–7051. (b) J. Geisler, F. Schneider, F. L. Holguin, K. Lovis, **2006**, US7067683B2.

grammes, et les sulfamates obtenus peuvent être stockés plusieurs mois à température ambiante sans dégradation notable.

Dans un premier temps, nous avons testé différents sulfamates benzyliques dans cette réaction d'aziridination du styrène. Les résultats obtenus démontrent la très bonne réactivité de cette nouvelle famille de sulfamates, cependant, la sélectivité de la réaction n'a pas pu être améliorée (Schéma 89).



Schéma 89 - Evaluation de sulfamates benzyliques pour l'aziridination du styrène

Nous avons ensuite criblé les sulfamates aliphatiques décrits par l'équipe de Du Bois : le trichloroéthylsulfamate **12** et le pentafluoropropylsulfamate **13**. Dans les conditions réactionnelles, les aziridines correspondantes ont été isolées avec d'excellents rendements mais des excès énantiomériques plus faibles de 38 et 40% respectivement (Schéma 90).



Schéma 90 - Evaluation de sulfamates aliphatiques pour l'aziridination du styrène
Enfin, nous avons criblé des sulfamates aromatiques comme précurseurs de nitrène. Un premier essai avec le simple phénylsulfamate **15** a donné une réactivité et une sélectivité similaire au PfbsNH<sub>2</sub> **3**, en effet, le produit d'aziridination a été obtenu avec un rendement de 98% et un excès énantiomérique de 44%.

Un premier criblage de sulfamates substitués a alors montré que la présence d'un groupement phényle et *tert*-butyle en *para* conduisait à une amélioration de la sélectivité. Les aziridines correspondantes ont été obtenues avec des rendements quantitatifs et des excès énantiomériques de 53% pour le 4-biphénylsulfamate **20** et de 62% pour le 4-*tert*-butylphénylsulfamate **21**.

L'aziridination avec le 2-naphtylsulfamate **22** a également conduit à une hausse de l'énantiosélectivité, en revanche, l'aziridine a été isolée avec un rendement plus faible de 68%. A l'inverse, l'utilisation du 4nitrophénylsulfamate **18** a entraîné une baisse drastique de la sélectivité puisque l'aziridine a été obtenue avec un excès énantiomérique de 2% seulement (Schéma 91).



Schéma 91 - Evaluation de sulfamates aromatiques pour l'aziridination du styrène

L'influence de la substitution en *ortho* et en *méta* sur le précurseur de nitrène a ensuite été étudiée. Quels que soient les substituants et leur position, les produits d'aziridination ont été isolés avec des rendements et énantiosélectivités plus faibles. L'essai du sulfamate **27** portant deux groupements *tert*-butyle en *para* et en *ortho* a confirmé l'effet néfaste d'une substitution en *ortho* sur la sélectivité (Schéma 92).



Schéma 92 - Evaluation de sulfamates aromatiques ortho et méta substitués

Inspiré par le résultat obtenu avec le 4-*tert*-butylphénylsulfamate **21** (99% de rendement et 62% d'excès énantiomérique), des sulfamates phénoliques portant des groupements analogues au *tert*-butyle en position *para* ont été criblés.

Dans un premier temps, les sulfamates **29** et **30**, dérivés du 4-*tert*-amylphénol et du 4-cumylphénol respectivement, ont été synthétisés puis testés dans la réaction d'aziridination. Cependant, ces nouveaux réactifs n'ont pas permis d'améliorer la sélectivité.

Le constat est similaire pour les sulfamates portant un groupement *tert*-butoxy **32**, *tert*-butyldiphénylsilyle **33** ou pivalate **34** pour lesquels les aziridines correspondantes ont été isolées avec un excès énantiomérique de 40% environ.

Pour finir, le 4-(triméthylsilyl)phénylsulfamate **31** a été synthétisé en deux étapes à partir du 4-bromophénol par une réaction d'échange halogène-métal, silylation avec le TMSCl puis sulfamoylation. Ce nouveau sulfamate aromatique a permis l'aziridination du styrène avec un rendement de 86% et une énantiosélectivité de 62% (Schéma 93). Bien que ce résultat soit similaire à celui obtenu précédemment, le 4-*tert*-butylphénylsulfamate **21** représente le meilleur précurseur de nitrène en raison de son accessibilité (4-*tert*-butylphenol chez Sigma Aldrich : 1 kg = 36,8 €) et du rendement d'aziridination plus élevé.



Schéma 93 - Evaluation de sulfamates aromatiques para substitués pour l'aziridination du styrène

## 2.2. Criblage du complexe de dirhodium(II)

La suite de l'optimisation de cette réaction d'aziridination d'alcènes énantiosélective a concerné la nature du catalyseur. Cette famille de complexes de rhodium(II) tétracarboxylate peut être préparée en deux étapes à partir des acides aminés correspondants. Dans une première réaction, la fonction amine de l'acide aminé est protégée par un groupement phtaloyle ou naphtoyle. Puis, le ligand acide carboxylique est installé sur le rhodium par une réaction d'échange de ligand à partir du rhodium tétraacétate disponible commercialement. Cette réaction se déroule dans le chlorobenzène à 140 °C à l'aide d'un soxhlet contenant une cartouche de carbonate de sodium. Ce système permet de piéger l'acide acétique libéré au cours de l'échange (Schéma 94).



Schéma 94 - Synthèse des complexes de dirhodium(II)

Ces complexes possèdent deux points de variation : le groupement protecteur de l'acide aminé et la nature de sa chaîne latérale.

Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence du groupement protecteur de la fonction azotée sur la réaction. Les complexes  $Rh_2(S-pttl)_4$  **35** et  $Rh_2(S-tcpttl)_4$  **36**, possédant des groupements phtaloyle et *tétra*chlorophtaloyle, dérivés de la *tert*-leucine ont fourni le produits d'aziridination **48** avec une énantiosélectivité de 10 et 56% respectivement (Schéma 95). Cette baisse de sélectivité démontre l'influence du groupement phtaloyle perfluoré sur l'énantiocontrôle de la réaction. Précédemment, cet effet avait été constatée pour l'amination C(sp<sup>3</sup>)–H de positions benzyliques.



Schéma 95 - Evaluation de la substitution sur le groupement phtaloyle du ligand

D'autres groupements protecteurs de la *tert*-leucine ont été testés tels que des phtaloyles substitués par un *tert*-butyle **37** ou une fonction nitro **38**, un groupement biphtaloyle **39** et également des groupements naphtoyles (1,8- ou 1,2-) **40** et **41**. Néanmoins, ces complexes de rhodium(II) n'ont pas permis d'améliorer la sélectivité de l'aziridination (Schéma 96).



Schéma 96 - Evaluation du groupement protecteur sur l'atome d'azote du ligand

D'autres types de complexes de dirhodium(II) chiraux ont été évalués dans la réaction d'aziridination. Notamment, le  $Rh_2(S-nap)_4$  **43** développé par l'équipe de Du Bois ainsi que le  $Rh_2(S-dosp)_4$  **44** et le  $Rh_2(S-btpcp)_4$  **42** développés par l'équipe de Davies,<sup>131</sup> ont été testés. Cependant, ces complexes se sont avérés inefficaces pour l'aziridination du styrène (Schéma 97).



Schéma 97 - Evaluation d'autres types de complexes de dirhodium(II) chiraux

Parmi les complexes de rhodium(II) testés ci-dessus, le meilleur résultat est apporté par le groupement protecteur de type *tétra*-fluorophtaloyle. Dans un second temps, nous avons étudié l'influence de la chaîne latérale de l'acide aminé sur la sélectivité de la réaction. Ainsi, les complexes dérivés des acides aminés naturels (alanine **45**, valine **46** et phénylalanine **47**) et non naturel (R= adamantyle **4**) ont été mis en jeu dans l'aziridination asymétrique du styrène. Cependant, ces complexes n'ont pas permis d'améliorer la sélectivité de la réaction (Schéma 98).



Schéma 98 - Evaluation de la chaîne latérale du ligand

<sup>&</sup>lt;sup>131</sup> (a) H. M. L. Davies, P. R. Bruzinski, D. H. Lake, N. Kong, M. J. Fall, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 6897–6907. (b)
C. Qin, V. Boyarskikh, J. H. Hansen, K. I. Hardcastle, D. G. Musaev, H. M. L. Davies, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 19198–19204.

En définitive, parmi les quinze complexes de rhodium(II) testés pour cette méthodologie d'aziridination énantiosélective, le meilleur résultat a été obtenu avec le  $Rh_2(S$ -tfpttl)<sub>4</sub>**5** qui conduit au produit d'aziridination du styrène **48** avec un rendement de 99% et un excès énantiomérique de 62%.

## 2.3. Criblage du réactif d'iode hypervalent

La suite de l'optimisation s'est concentrée sur l'influence du réactif d'iode hypervalent sur la réaction. Dans un premier temps, nous avons testé quelques iodes hypervalents disponibles commercialement tels que le PhI(OAc)<sub>2</sub>, le PhI(O<sub>2</sub>CCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ou le PhI=O. Ces oxydants ont permis l'obtention du produit **48** avec des rendements variables allant de 35% pour le PhI(O<sub>2</sub>CCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> à 99% pour le PhI=O. De même, l'énantiosélectivité de la réaction varie fortement en fonction de l'oxydant. En effet, l'aziridine **48** obtenue avec l'iodosylbenzène a été isolée avec un excès énantiomérique de 51% contre 62% avec le PhI(OPiv)<sub>2</sub>. La réaction avec le PIDA a permis l'isolement de l'aziridine **48** avec un excès énantiomérique de 60% (Schéma 99).



Schéma 99 - Aziridination du styrène avec différents iodes hypervalents

Ces résultats nous ont amenés à tester d'autres réactifs d'iode hypervalent synthétiques possédant des ligands benzoates. Ces oxydants étaient disponibles au laboratoire, ils ont été synthétisés en une étape à partir du PIDA par une réaction d'échange de ligand dans le chlorobenzène (Schéma 100).



Schéma 100 - Synthèse d'iodes hypervalents à partir du PIDA

Cinq iodes hypervalents de cette famille ont été testés dans l'aziridination du styrène et ont permis d'isoler l'aziridine **48** avec des rendements allant de 30 à 91%. L'influence hypothétique de la partie acide de ces réactifs sur la sélectivité de la réaction est également confirmée. En effet, la réaction en présence du PhI(*p*OMeBA)<sub>2</sub> **53** (pour acide *para*-méthoxybenzoïque) a conduit à une baisse de l'énantiosélectivité : l'aziridine **48** a été obtenue avec un excès énantiomérique de 29% seulement. En revanche, les autres oxydants testés ont permis d'améliorer la sélectivité de la réaction pour atteindre un excès de 65% avec les dérivés d'acide *para-tert*-butylbenzoïque **52** et d'acide *ortho*-chlorobenzoïque **51** (Schéma 101). Cependant, les rendements étant plus faibles que ceux obtenus avec le PhI(OPiv)<sub>2</sub>, nous avons décidé de poursuivre l'étude de cette méthodologie d'aziridination avec l'iode hypervalent commercial dérivé de l'acide pivalique.



Schéma 101 - Evaluation de différents iodes hypervalents dérivés d'acides benzoïques

## 2.4. Criblage du solvant et de la température

Afin de substituer le benzène qui est cancérogène pour l'homme et dont les propriétés physiques ( $T^{\circ}_{fusion} = 5,5 \,^{\circ}C$ ) ne permettent pas une diminution de la température réactionnelle, un criblage de solvants a été effectué. Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous (Tableau 1).

Entrée	Solvants	Température	Rendements	Excès énantio.
1	Benzène	t.a.	99%	62%
2	DCM	t.a.	73%	51%
3	PhCF <sub>3</sub>	t.a.	77%	47%
4	PhCl	t.a.	81%	53%
5	PhF	t.a.	79%	58%
6	DCE	t.a.	82%	53%
7	Toluène	t.a.	81%	62%
8	t-BuCN	t.a.	64%	35%
9	<i>i</i> -PrOAc	t.a.	97%	51%
10	Acétone	t.a.	72%	42%

Tableau 1 - Criblage du solvant pour l'aziridination du styrène

Parmi tous les solvants testés, seul le toluène a permis l'obtention du produit d'aziridination **48** avec une sélectivité équivalente à celle obtenue dans le benzène. Des tests à basse température dans le DCM, le PhCl, le PhF, l'*i*-PrOAc et dans le toluène ont ensuite été réalisés (Tableau 2). Ces études ont démontré l'effet bénéfique d'une plus basse température sur la sélectivité. Ainsi, l'utilisation du toluène à -15 °C avec un temps de réaction de 16 h et une concentration de 0,5 M a permis d'isoler l'aziridine **48** avec un excès énantiomérique de 75% et un très bon rendement de 88% (entrée 15).

Entrée	Solvants	Température	Rendements	Excès énantio.
1	Benzène	t.a.	99%	62%
2	DCM	t.a.	73%	51%
3	DCM	-35 °C	91%	68%
4	PhCl	t.a.	81%	53%
5	PhCl	-10 °C	76%	69%
6	PhF	t.a.	79%	58%
7	PhF	-20 °C	80%	70%
10	iPrOAc	t.a.	97%	51%
11	iPrOAc	-10 °C	61%	64%
12	Toluène	t.a.	81%	62%
13	Toluène	0 °C	80%	73%
14	Toluène	-10 °C	82%	74%
15	Toluène	-15 °C	88%	75%
16	Toluène	-25 °C	69%	75%

Tableau 2 - Evaluation de la température pour l'aziridination du styrène

Une analyse RMN plus fine du milieu réactionnel en fin de réaction a révélé la présence du produit d'amination benzylique du toluène avec un rapport de 1 pour 10,5 en faveur de l'aziridine **48**. Ce sous-produit est néanmoins facilement éliminable lors de l'étape de purification sur gel de silice. Un essai dans un mélange 1 pour 1 toluène/benzène a conduit à l'obtention de l'aziridine **48** avec un rendement de 82% et un e.e. de 74% ; néanmoins, ce mélange n'a pas permis de diminuer la proportion d'amination du toluène. L'emploi du toluène et une température de -15 °C sont donc les conditions réactionnelles qui ont été retenues pour la suite de l'optimisation.

#### 2.5. Criblage d'additifs

Finalement, nous avons testé différents additifs connus pour améliorer la sélectivité des réactions de transferts de carbènes catalysées au rhodium(II). En effet, ces complexes binucléaires possèdent deux atomes de rhodium au caractère électrophile pouvant interagir avec des bases de Lewis. Cette coordination peut modifier les propriétés du complexe de rhodium et ainsi sa réactivité et sa sélectivité.<sup>132</sup>

Ainsi, nous avons effectué des premiers essais avec des additifs de type base de Lewis (oxyde de magnésium, tétraméthylurée). Cependant, le produit d'aziridination du styrène a été isolé avec de moins bons rendements et aucune amélioration de l'énantiosélectivité n'a été observée. L'ajout de tamis moléculaire 4 Å n'a non plus eu d'effet bénéfique sur la sélectivité (Schéma 102).



Schéma 102 - Premiers essais d'additifs pour l'aziridination du styrène

De manière inattendue, l'ajout d'un acide de Brönsted dans le milieu réactionnel a conduit à des résultats intéressants. En effet, l'ajout d'un équivalent d'acide *méta*-chlorobenzoïque **54** a permis l'isolement du produit d'aziridination **48** avec un rendement de 82% et un e.e. amélioré de 78% (contre 75% sans additif). Le lien avec l'augmentation de la sélectivité observée avec le réactif d'iode hypervalent PhI(mCBA)<sub>2</sub> **49** lors du criblage d'oxydants peut être fait (présenté dans le Schéma 101).

<sup>&</sup>lt;sup>132</sup> A. F. Trindade, J. A. S. Coelho, C. A. M. Afonso, L. F. Veiros, P. M. P. Gois, ACS Catal. 2012, 2, 370–383.

Nous avons donc criblé différents acides de Brönsted en tant qu'additifs. Tout d'abord, l'acide *para-tert*butylbenzoïque **55** et l'acide *méta*-dichlorobenzoïque **56** ont été testés mais n'ont pas conduit à un meilleur résultat. Le constat est similaire pour les réactions avec l'acide phtalique **58** et le PhCMe<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H **63**. Ce dernier a été décrit comme additif pour améliorer l'efficacité de réactions d'amination intermoléculaire catalysée au Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>.<sup>24</sup>

Nous avons identié l'acide pentafluorobenzoïque **57** comme étant optimal. Ce dernier a permis l'obtention de l'aziridine dérivée du styrène avec un excellent rendement de 87% et un e.e. de 80%. L'acide trichloroacétique **61** a également permis d'améliorer la sélectivité de la réaction, cependant, le produit **48** a été isolé avec un rendement plus faible de 77%. Des acides encombrés tels que l'acide 1-adamantylcarboxylique **59** et l'acide triphénylacétique **60** ont été testés mais n'ont pas entraîné de hausse de l'énantiosélectivité. Enfin, l'ajout d'un équivalent de (*S*)-tfpttl **62**, le ligand présent sur le complexe de rhodium, a conduit à un e.e. augmenté de 78% (Schéma 103).



Schéma 103 - Evaluation d'additifs de type acides de Brönsted pour l'aziridination du styrène

L'importance de la fonction acide de l'additif sur la hausse de sélectivité pour l'aziridination du styrène a été démontrée par deux réactions conduites avec l'alcool pentafluorobenzylique **64** et le pentafluorobenzoate de méthyle **65** comme additifs. Ces deux réactions ont permis l'obtention de l'aziridine **48** avec de très bons rendements supérieurs à 85%. Concernant la sélectivité, l'ajout de l'alcool a eu un effet négatif puisque l'hétérocycle azoté **48** a été isolée avec un excès énantiomérique de 71%. La réaction avec l'ester n'a pas entraîné de hausse de la sélectivité (Schéma 104).



Schéma 104 - Influence de la fonction acide de l'additif

Parmi tous les additifs testés, le meilleur compromis entre réactivité et sélectivité a été apporté par l'acide pentafluorobenzoïque **57**.

La quantité d'additif a ensuite été criblée. Des essais en présence de 0,5 et 2 équivalents de PfBA **57** n'ont pas permis d'améliorer l'excès énantiomérique précédemment obtenu (Tableau 3).

Entrée	Additifs	Quantité	Rendements	Excès énantio.
1	PfBA	1 équiv.	87%	80%
2	PfBA	0,5 équiv.	88%	79%
3	PfBA	2 équiv.	75%	78%

Tableau 3 - Etude de la quantité d'additif pour l'aziridination du styrène

Enfin, la charge catalytique en complexe de rhodium a été étudiée. Des réactions en présence de 3, 1 et 0,5 mol% de  $Rh_2(S-tfpttl)_4$  5 ont été réalisées. L'utilisation de 3 mol% de catalyseur n'a pas permis d'améliorer la sélectivité alors qu'une charge catalytique de 0,5 mol% a conduit à une très légère baisse de l'excès énantiomérique. En revanche, la quantité de complexe de rhodium a pu être diminuée à 1 mol% sans érosion de la réactivité et de la sélectivité (Tableau 4).

Entrée	Catalyseur	Quantité	Rendements	Excès énantio.
1	Rh <sub>2</sub> (S-tfpttl) <sub>4</sub>	2 mol%	87%	80%
2	Rh <sub>2</sub> (S-tfpttl) <sub>4</sub>	3 mol%	86%	80%
3	Rh <sub>2</sub> (S-tfpttl) <sub>4</sub>	1 mol%	87%	80%
4	Rh <sub>2</sub> (S-tfpttl) <sub>4</sub>	0,5 mol%	84%	78%

Tableau 4 - : Etude de la charge catalytique pour l'aziridination du styrène

Pour conclure, les conditions optimales pour l'aziridination énantiosélective du styrène catalysée au rhodium(II) ont été déterminées. Elles reposent sur l'utilisation du 4-*tert*-butylphénylsulfamate **21** comme

précurseur de nitrène, du complexe de dirhodium (II) dérivé de la *tert*-leucine protégée par un groupement *tétra*-fluorophtaloyle : le  $Rh_2(S$ -tfpttl)<sub>4</sub>**5**, du PhI(OPiv)<sub>2</sub> comme oxydant et de l'acide pentafluorobenzoïque **57** comme additif. Ces conditions indiquent l'emploi du toluène comme solvant à -15 °C et à une concentration de 0,5 molaire pendant 16 heures. Ainsi, l'aziridination du styrène a été réalisée avec un rendement de 87% et un excès énantiomérique de 80%.

# 3. Étude du champ d'application

Une fois les conditions optimales déterminées, nous avons étudié le champ d'application de notre réaction en commençant par les dérivés du styrène. Toutes les réactions ont été effectuées sur une échelle de 0,5 mmole de substrat.

Tout d'abord, plusieurs styrènes substitués en *para* par des groupements électroattracteurs ont été testés. Les produits d'aziridination **66-70** ont été obtenus avec des rendements allant de 68% pour le 4-nitrostyrène à 91% pour le 4-acétoxystyrène. Concernant les sélectivités, le meilleur excès énantiomérique a été obtenu pour le 4-fluorostyrène (84%) alors que la réaction sur le 4-acétoxystyrène a conduit à un e.e. de 76% (Schéma 105).

De plus, l'aziridination du 2-fluorostyrène a conduit à l'aziridine **71** avec un rendement modeste de 57% et un excès énantiomérique faible de 44%.



Schéma 105 - Champ d'application de l'aziridination de styrènes appauvris

Ensuite, nous avons étudié la présence de groupements électrodonneurs en position *para* sur le styrène. Dans les conditions optimales précédemment déterminées, les réactions sur le 4-phénylstyrène et le 4méthylstyrène ont conduit à l'obtention de deux produits : les aziridines correspondantes et les produits d'ouverture benzylique par l'acide pentafluorobenzoïque. Pour le 4-phénylstyrène, l'aziridine **72** a été isolée avec un bon rendement de 71% et un e.e. de 75%. Concernant la réaction sur le 4-méthylstyrène, l'hétérocycle azoté **73** a été obtenu avec un rendement modeste de 55% et un excès énantiomérique de 74%. Une analyse RMN des bruts réactionnels a permis de déterminer la proportion des sous-produits d'ouverture. Les ratios sont de 6,7 pour 1 et de 1,9 pour 1, les aziridines étant majoritaires, pour le 4-phénylstyrène et le 4-méthylstyrène respectivement.

Enfin, le 4-méthoxystyrène a conduit uniquement au produit d'ouverture **74**. Ce dernier a été isolé avec un rendement de 79% et un excès énantiomérique faible de 16%. La faible sélectivité observée peut être attribuée à un mécanisme d'ouverture de type  $SN_1$ , ce dernier passant par la formation d'un carbocation entraînant l'érosion de l'information stéréogénique préalablement installée (Schéma 106).



Schéma 106 - Champ d'application de l'aziridination de styrènes enrichis

Afin d'éviter les réactions parasites d'ouverture présentées ci-dessus, les réactions sur le 4-phénylstyrène et le 4-méthylstyrène ont été reconduites sans la présence de l'acide pentafluorobenzoïque. Les produits d'aziridination **72** et **73** ont été obtenus avec de meilleurs rendements : 77% pour le 4-phénylstyrène et 89% pour le 4-méthylstyrène. En revanche, la sélectivité de la réaction a été diminuée : les excès énantiomériques ont été mesurés à 68% pour le composé **72** et 66% pour le produit **73** (Schéma 107). Ces résultats confirment bien l'effet positif de l'acide pentafluorobenzoïque **57** sur la sélectivité de la réaction.



Schéma 107 - Aziridination de styrènes enrichis sans la présence de l'additif

Dans un second temps, nous avons appliqué nos conditions sur des dérivés de styrène di-substitués et plus précisément deux substrats : le 1,2-dihydronaphtalène possédant une double liaison de configuration *cis* et le *trans*- $\beta$ -méthylstyrène. Les réactions ont conduit à l'obtention des aziridines **75** et **76** avec des rendements de 70% pour le 1,2-dihydronaphtalène et de 67% pour le *trans*- $\beta$ -méthylstyrène obtenu de manière stéréospécifique. De plus, le produit d'aziridination **76** a été isolé avec un très bon excès énantiomérique de 90%, soit 10% de plus que l'aziridine **48** dérivée du simple styrène (Schéma 108).



Schéma 108 - Aziridination de styrènes di-substitués

Nous avons ensuite envisagé des dérivés de styrène tri-substitués : ce type de substrat représente un véritable défi puisqu'à notre connaissance, il n'existe pas de méthodologie efficace d'aziridination intermoléculaire asymétrique d'alcènes tri-substitués.

Un premier essai sur le  $\beta$ -diméthylstyrène (ou le 2-méthyl-1-phényl-1-propène) nous a permis d'isoler l'aziridine tri-substituée **77** avec un excellent rendement de 87%, et surtout avec un excellent excès énantiomérique de 99%. La présence d'un atome de chlore et d'un groupement phényle en *para* du styrène est tolérée puisque les aziridines **78** et **79** ont été obtenues avec une sélectivité parfaite et d'excellents rendements de 90 et 91% respectivement (Schéma 109).



Schéma 109 - Aziridination de styrènes tri-substitués

L'aziridine **79** a pu être cristallisée et des clichés de diffraction des rayons X ont permis de déterminer la configuration absolu du centre stéréogène créé au cours de la réaction. Ainsi en présence du  $Rh_2(S-tfpttl)_4$  **5**, l'aziridine de configuration (*R*) est obtenue (Figure 16).



Figure 16 - Cliché rayon-X de l'aziridine 79

Dans le cas du *para*-éthyl- $\beta$ -diméthylstyrène, la réaction a conduit à l'aziridine **80** avec une chimiosélectivité totale : aucun produit d'amination C(sp<sup>3</sup>)–H benzylique sur la chaîne éthyle n'a pu être détecté. Enfin, un substrat dérivé de cinnamate de méthyle possédant deux doubles liaisons C=C a été testé. Ce dernier a conduit à la formation de l'unique produit **81** issu de l'aziridination sur l'oléfine la plus riche en électrons avec un rendement de 95% et un excès énantiomérique de 99% (Schéma 110).



Schéma 110 - Etude de la chimiosélectivité de l'aziridination de styrènes tri-substitués

Nous avons ensuite étudié la présence de groupements fonctionnels en position *méta* et *ortho* sur cette famille de styrène. Alors que ce type de substitution représentait une limitation pour les styrènes monosubstitués, les aziridines **82** et **84**, dérivées respectivement du *méta*-fluoro- $\beta$ -diméthylstyrène et du 2-(2méthylpropènyl)naphtalène, ont été synthétisées avec de très bons rendements de 88 et 94% et des e.e. inchangés de 99%. De plus, la réaction sur le *méta*-méthyl- $\beta$ -diméthylstyrène a lieu de manière chimiosélective et permet l'obtention de l'aziridine **83** avec le même niveau d'induction. De manière similaire, les styrènes possédant un atome de fluor et un groupement méthoxy en *ortho* ont permis l'obtention des produits d'aziridination **85** et **86** avec de bons rendements et des excès énantiomériques de 99% (Schéma 111).



Schéma 111 - Aziridination de styrènes tri-substitués

Par la suite, nous avons testé des styrènes tri-substitués possédant d'autres groupements en position  $\beta$ . Ainsi, les styrènes dérivés de la cyclohexanone, de la cycloheptanone et d'une pipéridinone ont été synthétisés puis mis en jeu dans notre réaction d'aziridination. Ces derniers ont permis l'obtention des aziridines *spiro* **87**, **88** et **89** avec de bons rendements allant de 70 à 89% et des excès énantiomériques de 99%. De plus, aucun produit d'amination C(sp<sup>3</sup>)–H allylique n'a été détecté (Schéma 112).



Schéma 112 - Aziridination de styrènes tri-substitués

L'aziridine 87 a également pu être cristallisée et des clichés de diffraction des rayons X ont permis de confirmer la configuration absolue (R) du centre stéréogène créé (Figure 17).



Figure 17 - Cliché rayon-X de l'aziridine spiro 87

Enfin, l'étude du champ d'application a été complétée avec les alcènes aliphatiques. Dans un premier temps, l'oléfine dérivée du 5-héxen-1-ol a été mise en jeu dans cette réaction d'aziridination asymétrique. L'hétérocycle azoté **90** a été isolé avec un rendement moyen de 53% et un bon excès énantiomérique de 90%. L'efficacité moyenne de la réaction est dûe à une conversion non totale résultant notamment de la formation du produit d'amination du toluène avec un rapport non négligable de 3 pour 1 en faveur de l'aziridine (Schéma 113).



Schéma 113 - Aziridination d'un dérivé protégé du 5-héxen-1-ol

Afin d'améliorer l'efficacité de la réaction sur ce type d'oléfine, deux essais dans le chlorobenzène à -10 °C et dans le fluorobenzène à -20 °C ont été réalisés. Cependant, le produit d'aziridination **90** a été obtenu avec de faibles rendements (37% pour le PhCl et 25% pour le PhF) et des sélectivités moyennes de 76 et 77% respectivement. Une solution a été trouvée en conduisant la réaction dans le toluène deutéré (toluène d<sub>8</sub>). En effet, en substituant le toluène par le toluène d<sub>8</sub>, l'effet isotopique favorise l'aziridination du dérivé 5-héxen-1-ol protégé converti avec un rendement amélioré de 76% et une sélectivité inchangée (Schéma 114).



Entrée	Solvants	Température	Rendements	Excès énantio.
1	Toluène	-15 °C	53%	90%
2	Chlorobenzène	-10 °C	37%	76%
3	Fluorobenzène	-20 °C	25%	77%
4	Toluène d <sub>8</sub>	-15 °C	76%	90%

Schéma 114 - Influence du solvant de la température sur l'aziridination d'une oléfine terminale

Nous avons ensuite étudié différentes oléfines terminales en variant les longueurs de chaînes et les groupements fonctionnels présents. Un astérisque à côté du rendement indique que la réaction a été réalisée dans le toluène  $d_8$ .

Tout d'abord, le même groupement protecteur silylé a été installé sur le 3-buten-1-ol, puis l'oléfine a été testée en réaction dans le toluène  $d_8$ . L'aziridine **91** correspondante a été isolée avec un rendement de 58%\* et un excès énantiomérique diminué de 67%. La réaction sur le 5-bromopentène et sur un dérivé d'indole protégé ont permis l'obtention des aziridines **92** et **93** avec des rendements de 74%\* et de 51% et des excès énantiomériques respectifs de 86% et 82%.

De plus, les aziridines dérivées du 1-heptène (94), du 1-dodécène (95) et du 1-pentadécène (96) ont été synthétisées avec des rendements allant de 77 à 85% \* et des e.e. compris entre 89 et 90% (Schéma 115). Il est à préciser qu'aucun produit d'amination allylique n'a été observé dans chacune de ces réactions.



Schéma 115 - Aziridination d'oléfines terminales monosubstituées

La réaction à partir du (R)-(-)-5-héxen-2-ol a conduit à la formation d'un produit inattendu. En effet, après purification, un composé cyclique de type tétrahydrofurane (**97**), issu de l'ouverture intramoléculaire de l'aziridine par l'alcool secondaire, a été isolé avec un rendement de 52% et un très bon ratio diastéréomérique

de 14,5:1. Une expérience NOESY nous a permis de déterminer la configuration relative *trans* de ce dérivé confirmant la configuration absolue des aziridines formées (Schéma 116).



Schéma 116 - Isolation d'un dérivé de tétrahydrofurane aminé

Afin d'explorer cette nouvelle réactivité, la réaction a été conduite sur le 3-buten-1-ol, le 4-penten-1-ol et le 5-héxen-1-ol. Cependant, aucun de ces substrats n'a conduit à l'obtention d'un dérivé oxacyclique, seules les aziridines étant isolées en fin de réaction.

Enfin, nous avons étudié quelques oléfines aliphatiques di- et tri-substituées. Ce type d'oléfines, de la même manière que les styrènes tri-substitués, représente un véritable défi pour le développement d'une réaction asymétrique efficace.

Tout d'abord, un essai sur une oléfine terminale 2,2-disubstituée, dérivée du 3-méthyl-3-buten-1-ol, a conduit à l'obtention de l'aziridine **98** avec un rendement de 52% et un excès énantiomérique modeste de 60% (Schéma 117).



Schéma 117 - Aziridination énantiosélective d'une oléfine terminale di-substituée

Des oléfines internes di-substituées ont également été testées. Par exemple, le *cis*-oléate de méthyle et un dérivé protégé du *cis*-3-héxen-1-ol ont conduit aux aziridines **99** et **100** de configuration *cis* avec des rendements de 94 et 46% respectivement. En revanche, la réaction sur le substrat oléate présente un très faible excès énantiomérique de seulement 3%. Concernant le dérivé du *cis*-3-héxen-1-ol, l'énantiosélectivité de la réaction n'a pas pu être déterminée malgré plusieurs tentatives sur différentes colonnes chirales HPLC.

La réaction sur le *trans*-3-octène a conduit à l'obtention de l'hétérocycle azoté **101** avec un faible rendement de 38% et un excès énantiomérique qui n'a également pas pu être déterminé. En plus du produit d'amination du toluène formé avec un ratio de 1 pour 1,1 par rapport à l'aziridine **101**, des produits d'amination en position allylique sont également formés au cours de cette réaction (rendement RMN : 11%) (Schéma 118).



Schéma 118 - Aziridination énantiosélective d'oléfines internes di-substituées

Enfin, deux substrats possédant une double liaison interne tri-substituée ont été testés. La réaction a été réalisée sur l'acétate de géranyle et a conduit uniquement au produit **102**, issu de l'aziridination de la double liaison la plus éloignée du groupement acétate avec un rendement de 64% et un excès énantiomérique modeste de 57%. L'autre exemple est représenté par l'aziridine spiro **103** obtenue à partir du 4-propylidènepipéridine-1-carboxylate d'éthyle. Le produit d'aziridination a été obtenu avec un rendement isolé de 66% et un excès énantiomérique prometteur de 68% (Schéma 119).

Cependant, similairement au *trans*-3-octène, le produit d'amination C(sp<sup>3</sup>)–H allylique sur la chaîne éthyle est formé avec un rapport de 1 pour 5,5 en faveur de l'aziridine **103**. Ces produits sont néanmoins facilement séparables lors de la purification sur gel de silice.



Schéma 119 - Aziridination énantiosélective d'oléfines internes tri-substituées

Afin de tester les limites de cette réaction d'aziridination, nous avons voulu évaluer la possibilité de l'appliquer à la fonctionnalisation tardive de produits complexes. Pour cela, différents substrats modèles ont été préparés par un couplage entre des produits complexes et le motif 4-(2-méthylpropènyl)phénol ou le motif acide 4-(2-méthylpropènyl)benzoïque (Schéma 120).



Schéma 120 - Préparation de substrats complexes

Dans un premier temps, à partir du dérivé d'ibuprofène, l'aziridine **104** a été isolée sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un bon rendement de 71%. Il est à noter qu'un produit de diamination a été formé avec un rendement RMN de 11%. Ce sous-produit a été identifié comme étant issu de l'amination C(sp<sup>3</sup>)–H tertiaire sur la chaîne isobutyle du produit aziridiné. La formation de ce sous-produit a peut-être été causée par un temps de réaction trop long (72 h pour cet exemple).

La réaction sur le dérivé de sulbactam a permis l'obtention de l'aziridine **105** avec un excellent rendement de 87% et une sélectivité parfaite (Schéma 121).



Schéma 121 - Aziridination tardive de produits complexes

Enfin les dérivés d'isomenthol, de cycloheximide et de dihydrocholestérol, possédant des liaisons C–H tertiaires potentiellement réactives, ont été testés dans les conditions optimales d'aziridination. Pour chacun de ces substrats, les réactions ont eu lieu avec une excellente chimiosélectivité puisqu'aucun produit d'amination tertiaire n'a été observé. De plus, les aziridines **106**, **107** et **108** ont été obtenues avec d'excellents rendements allant de 71 à 90% et avec des ratios diastéréomériques supérieurs à 99% (Schéma 122).



Schéma 122 - Aziridination tardive de produits complexes

Durant l'étude du champ d'application de cette méthodologie d'aziridination d'alcènes, plusieurs substrats n'ont pas ou peu fonctionné, ceux-ci sont présentés ci-dessous (Schéma 123). Concernant les substrats qui ont donné majoritairement ou uniquement des produits d'amination C(sp<sup>3</sup>)–H :

- La réaction sur le (3-méthylbut-2-èn-2-yl)benzène a conduit à un mélange de produits d'amination allylique. Le cas de cette oléfine tétra-substituée met en avant une des limitations de notre méthodologie.
- L'acétate de pregnolone a conduit uniquement à l'obtention du produit aminé en position allylique.
- La réaction sur le méthylcyclohéxène a conduit à la formation du produit d'amination allylique de manière majoritaire par rapport à l'aziridine avec un ratio de 8:1.



Schéma 123 - Limitations de cette méthodologie d'azridination

# 4. Intérêt synthétique

En plus d'un large champ d'application, cette réaction d'aziridination asymétrique d'alcènes catalysée au rhodium offre plusieurs avantages en vue de son application en synthèse organique.

Tout d'abord, la possibilité d'effectuer ces réactions à une plus grande échelle a été étudiée. Dans un premier temps, nous avons tenté de diminuer la quantité d'iode hypervalent : paramètre qui n'avait pas été étudié lors de l'optimisation. Une réaction test a été conduite avec 1,5 équivalents de  $PhI(OPiv)_2$  sur le 4-phényl- $\beta$ -diméthylstyrène comme substrat. Cependant, l'aziridine **79** a été isolée avec un rendement plus faible de 71% (contre 91% avec 2 équivalents d'oxydant) et un excès énantiomérique de 98% (Schéma 124).



Schéma 124 - Etude de la diminution de la quantité d'iode hypervalent

Nous avons ainsi conservé les 2 équivalents d'iode hypervalent nécessaires à la réaction et nous avons tenté de diminuer la charge catalytique en complexe de rhodium. Des essais avec 0,5, 0,2 et 0,1 mol% de Rh<sub>2</sub>(*S*-tfpttl)<sub>4</sub> **5** ont été conduits sur une échelle d'1 mmole de substrat en gardant une concentration réactionnelle de 0,5 M.

Ainsi, avec 0,1 mol% de catalyseur, l'aziridination du 4-phényl-β-diméthylstyrène a eu lieu avec la même efficacité et la même sélectivité. Le produit **79** a été obtenu avec un bon rendement de 87% et un e.e. de 99%. De plus, avec 0,05 mol% de complexe, sur une échelle de 2 mmoles de substrat, l'hétérocycle azoté **79** a été isolé avec un rendement satisfaisant de 65% sans érosion de la stéréosélectivité (Schéma 125).



Entrée	Charge cat.	Qté. de substrat	Rendement	Excès énantio.
1	1 mol%	0,5 mmole	91%	99%
2	0,1 mol%	1 mmole	87%	99%
3	0,05 mol%	2 mmoles	65%	99%

Schéma 125 - Etude de la diminution de la charge catalytique en complexe de rhodium

Les conditions optimales déterminées, la réaction d'aziridination du 4-phényl-β-diméthylstyrène a été conduite sur une échelle de 10 mmoles avec 0,1 mol% de complexe de rhodium. Après 16 h de réaction, 3,70 g d'aziridine **79** ont été isolés avec la même pureté énantiomérique (Schéma 126).



Schéma 126 - Aziridination du 4-phényl-β-diméthylstyrène sur 10 mmoles

Ensuite, l'énantiomère (R) du complexe de dirhodium (II) utilisé, le Rh<sub>2</sub>(R-tfpttl)<sub>4</sub>, a été synthétisé en deux étapes à partir de la D-*tert*-leucine commerciale selon le schéma réactionel décrit précédement. Ce complexe a permis d'accéder à l'énantiomère (S) de l'aziridine **79**, appelée **79'**, avec une efficacité et une sélectivité inchangée (Schéma 127).



Schéma 127 - Aziridination du 4-phényl-β-diméthylstyrène avec le Rh<sub>2</sub>(R-tfpttl)<sub>4</sub>

## 5. Post-fonctionnalisation

Les aziridines étant des précurseurs d'une grande importance en synthèse organique, nous avons étudié la réactivité de ces nouvelles *N*-sulfonyloxy(aziridines).

Dans un premier temps, l'aziridine **80** obtenue de manière chimiosélective à partir du *para*-éthyl-βdiméthylstyrène nous a permis de tester la réaction d'amination C(sp<sup>3</sup>)–H benzylique développée au laboratoire en vue d'introduire sélectivement une seconde fonction azotée.

Ainsi, l'aziridine **80** a été mise en présence du pentafluorobenzylsulfamate **3** et du complexe chiral  $Rh_2(S-tfptad)_4$  **4** dérivé de l'adamantyl glycine, avec le PhI(OPiv)<sub>2</sub> comme oxydant dans le trifluorotoluène à -10 °C. Bien que la réaction ne soit pas totale, la convertion a été estimée à 65% en RMN, cette deuxième étape d'amination a eu lieu avec une parfaite diastéréosélectivité permettant l'obtention du produit di-aminé **109** sous la forme d'un seul isomère avec un bon rendement de 51% (Schéma 128).



Schéma 128 - Amination C(sp<sup>3</sup>)-H intermoléculaire de l'aziridine 80

Les *N*-(sulfonyloxy)aziridines ont une réactivité comparable à celle des *N*-(sulfonyl)aziridines dans les réactions d'ouverture par des nucléophiles. L'équipe de Du Bois a décrit des réactions d'ouverture nucléophile pour les *N*-(Tces)-aziridines.<sup>86</sup> Concernant l'aziridine dérivée du *trans*- $\beta$ -méthylstyrène, l'ouverture régiosélective avec des nucléophiles soufrés et azotés a lieu sur le carbone benzylique permettant la formation des produits 1,2-difonctionnalisés de configuration relative *trans* avec d'excellents rendements (Schéma 129).



Schéma 129 - Ouverture d'aziridine N-Tces arylique par différents nucléophiles

L'addition d'eau et d'azoture de sodium sur une aziridine tri-substituée a fourni les amines aliphatiques correspondantes avec une sélectivité et une efficacité similaire. L'ouverture a lieu régiosélectivement sur le carbone le plus substitué (Schéma 130).



Schéma 130 - Ouverture d'aziridine N-Tces aliphatique par différents nucléophiles

Le laboratoire d'accueil a également étudié la réactivité des *N*-(Tces)-aziridines dans le cadre du développement d'une réaction d'oxyamination d'alcènes par insertion de nitrènes catalysée au rhodium.<sup>133</sup> Cette réaction, permettant l'accès à des composés de type 1,2-aminoalcools, procède par la formation d'une aziridine suivie de son ouverture nucléophile *in situ* par l'acide acétique.

Dans cette méthodologie, la réactivité de styrènes mono-,  $\alpha$ -,  $\beta$ -substitués et d'alcènes aliphatiques a été étudiée (Schéma 131). Concernant les dérivés de styrène, l'ouverture a lieu exclusivement sur la position benzylique de l'aziridine. Quant aux aziridines terminales aliphatiques, elles réagissent sur leur position substituée.



Schéma 131 - Oxyamination d'alcènes catalysée au rhodium

En s'inspirant des exemples décrits précédemment, nous avons engagé l'aziridine *N-tert*butylphénylsulfonyloxy **79**, obtenue en grande quantité, en présence de plusieurs nucléophiles différents.

Tout d'abord, dans un mélange MeOH/DCM, après 5 jours de réaction à température ambiante, l'aminoéther **110** issu de l'ouverture nucléophile sur la position substituée par le diméthyle a été isolé avec un rendement de 48% et un excès énantiomérique conservé de 99% (Schéma 132). L'autre régioisomère d'ouverture n'est pas observé. Des tests avec une élévation de la température ou avec un ajout de BF<sub>3.</sub>OEt<sub>2</sub> n'ont pas conduit à de meilleurs résultats.

<sup>&</sup>lt;sup>133</sup> G. Dequirez, J. Ciesielski, P. Retailleau, P. Dauban, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8929–8933.



Schéma 132 - Ouverture de l'aziridine N-TBPhs 79 par le méthanol

Cette réactivité intéressante nous a amenés à tester des nucléophiles azotés en vue de la synthèse de produits énantiopurs de type 1,2-diamines possèdant des groupements protecteurs orthogonaux. Ainsi, en présence de 2 équivalents de NaN<sub>3</sub> dans le DMF à température ambiante, le même régioisomère d'ouverture **111** a été isolé avec un rendement de 83% et un excès énantiomérique inchangé (Schéma 133). Dans ces conditions, le produit issu de l'ouverture par l'azoture sur la position benzylique de l'aziridine est également formé : le rapport quantifié en RMN est de 10:1 en faveur de l'isomère  $\beta$ .



Schéma 133 - Ouverture de l'aziridine N-TBPhs 79 par un azoture

Enfin, l'addition d'hydrure sur cette aziridine **79** a été étudiée. Sur les deux produits possibles, seul l'isomère issu d'une ouverture nucléophile en  $\beta$  est intéressant car l'information chirale installée lors de l'aziridination serait préservée. De plus, ce type d'amines benzyliques énantiopures présente un grand intérêt car elles sont présentes dans des composés pharmaceutiques ou des ligands pour la catalyse.<sup>134</sup>

En utilisant le LiAlH<sub>4</sub> comme donneur d'hydure, la réaction d'ouverture a lieu avec une régiosélectivité comprise entre 2 et 3 pour 1 en faveur de l'amine benzylique. La séparation difficile des deux isomères par colonne sur gel de silice a permis d'isoler l'amine benzylique protégée **112** avec un rendement acceptable de 41% et un excès énantiomérique de 98% (Schéma 134). D'autres hydrures ont été testés tels que le NaBH<sub>4</sub>, le LiBH<sub>4</sub>, le RedAl ou le DiBAL mais aucun n'a permis d'améliorer ce résultat. Une réaction d'hydrogénolyse avec du Pd/C en présence d'H<sub>2</sub> n'a pas fonctionné. Des réactions à plus basse température avec le LiAlH<sub>4</sub> ont également été conduites mais n'ont pas entraîné une hausse de la sélectivité de l'ouverture.

<sup>&</sup>lt;sup>134</sup> E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, J. Med. Chem. 2014, 57, 10257–10274.



Schéma 134 - Ouverture de l'aziridine N-TBPhs 79 par un hydrure

Cette réaction d'ouverture par le LiAlH<sub>4</sub> a également été réalisée sur l'enantiomère (S) de l'aziridine **79** permettant la synthèse de l'autre énantiomère de l'amine benzylique. Le produit **112**' a été isolé avec un rendement de 37% et un excès énantiomérique de 98% (Schéma 135).



Schéma 135 - Accès à l'énantiomère opposé

Pour finir, la déprotection du groupement *tert*-butylphénylsulfonyloxy a été réalisée sur le produit d'ouverture **110** en présence d'un excès de pyridine dans un mélange acétonitrile/eau à 75 °C durant 8 h. L'amine benzylique libre **113** a été isolée avec un rendement quantitatif (Schéma 136). De plus, il a été montré que la déprotection n'entraînait pas de racémisation : l'excès énantiomérique du dérivé acétylé a été mesuré à 98%.



Schéma 136 - Déprotection du produit d'ouverture 110

# Conclusion

Ce chapitre a décrit le développement d'une réaction d'aziridination intermoléculaire asymétrique en combinant un sulfamate aromatique, le 4-*tert*-butylphényl sulfamate **21**, et un complexe de dirhodium(II) chiral, le  $Rh_2(S$ -tfpttl)<sub>4</sub> **5**. Ce système catalytique a été appliqué à une large gamme d'oléfines styréniques mono-, di- et tri-substituées ainsi qu'à des oléfines aliphatiques mono- et tri-substituées. Les produits d'aziridination ont été obtenus avec des rendements allant jusqu'à 95% et des excès énantiomériques allant jusqu'à 99%. Cette réaction d'aziridination a également été appliquée à la fonctionnalisation tardive de produits complexes, démontrant l'excellente réactivité et chiomiosélectivité du système. L'aziridination du 4-phényl- $\beta$ -diméthylstyrène a été réalisée à l'échelle du gramme, avec 0,1 mol% de catalyseur, sans perte de réactivité ni sélectivité.

La réactivité des ces nouvelles *N*-(TBPhs)aziridines a été étudiée. L'ouverture régiosélective de l'aziridine **79** a été réalisée en présence d'hydure, de nucléophiles oxygénés et azotés conduisant à des amines benzyliques énantiopures hautement fonctionnalisées. Enfin, la déprotection du sulfamate sur un produit d'ouverture a été réalisée de manière efficace sans épimérisation

CHAPITRE 2 - Amination intermoléculaire catalytique de liaisons C(sp<sup>3</sup>)–H tertiaires : chimiosélectivité en présence de liaisons C(sp<sup>3</sup>)–H benzyliques et fonctionnalisation sélective d'alcanes

# Introduction

Les précédents travaux menés au laboratoire d'accueil ont visé à résoudre le défi de la stéréosélectivité dans les réactions de transfert de nitrène intermoléculaires. Des systèmes permettant la fonctionnalisation de positions activées (liaisons C–H allyliques, benzyliques et liaisons C=C) d'une large gamme de substrats utilisés en quantités stœchiométriques ont été développés. Dans la continuité de ces travaux, ce projet a pour but d'étendre le champ d'application de ces réactions aux liaisons C–H aliphatiques non activées.

Comparées aux liaisons C–H benzyliques et allyliques, les liaisons C–H aliphatiques se distinguent par leur plus faible réactivité avec des BDE situées entre 96 et 101 kcal/mol. De plus, elles sont généralement présentes en plus grand nombre au sein d'un composé organique. Ces caractéristiques illustrent le grand défi que représente la fonctionnalisation chimio- et régiosélective de ce type de liaisons.

Plusieurs stratégies ont été explorées afin de contrôler la sélectivité de ces réactions. Elles peuvent être regroupées en deux catégories principales : les réactions de fonctionnalisation C–H dîtes « dirigées » et celles « non-dirigées ». La première catégorie consiste à effectuer des réactions intramoléculaires, <sup>135</sup> parfois impliquant des radicaux (type Hoffmann-Löffler-Freitag)<sup>136</sup> ou en la présence d'un groupement directeur plaçant le métal à proximité d'une liaison C–H spécifique.<sup>137</sup> Bien que ces réactions de fonctionnalisation « dirigées » soient efficaces et applicables pour la synthèse de produits complexes, leur sélectivité est contrôlée par le substrat et elles permettent la conversion de liaisons C–H spécifiques.

Les réactions dîtes « non-dirigées »<sup>138</sup> permettent de fonctionnaliser de manière intermoléculaire des substrats sans introduction préalable d'un groupement directeur, ou des substrats dépourvus de groupes fonctionnels, tels que les alcanes. Généralement, la sélectivité de ces réactions est dépendante de la structure intrinsèque du substrat, que ce soient les propriétés électroniques des différentes liaisons C–H ou des effets stériques modulateurs de leur accessibilité.<sup>139</sup>

Une autre approche, attractive mais plus difficile à mettre au point, est de développer des réactions « nondirigées » dont la sélectivité tombe sous le contrôle des réactifs et catalyseurs.<sup>140</sup> En échappant à la réactivité inhérente du substrat, cette approche permet de cibler des liaisons C–H inaccessibles dans les autres conditions. Il devient alors possible de fonctionnaliser différentes liaisons C–H d'un même substrat, simplement en sélectionnant la paire réactif-catalyseur appropriée.

<sup>&</sup>lt;sup>135</sup> M. P. Doyle, Y. Liu, M. Ratnikov, in Org. React., American Cancer Society, 2013, pp. 1–132.

<sup>&</sup>lt;sup>136</sup> L. M. Stateman, K. M. Nakafuku, D. A. Nagib, *Synthesis* **2018**, *50*, 1569–1586.

<sup>&</sup>lt;sup>137</sup> (a) J. C. K. Chu, T. Rovis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 62–101. (b) S. Rej, Y. Ano, N. Chatani, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1788–1887.

<sup>&</sup>lt;sup>138</sup> J. F. Hartwig, M. A. Larsen, ACS Cent. Sci. 2016, 2, 281–292.

<sup>&</sup>lt;sup>139</sup> (a) T. Newhouse, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362–3374. (b) M. C. White, J. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13988–14009.

<sup>&</sup>lt;sup>140</sup> J. F. Hartwig, Acc. Chem. Res. 2017, 50, 549–555.

L'équipe de Davies a décrit les avancées les plus significatives dans ce domaine avec le développement de complexes de dirhodium(II) aux symétries et propriétés différentes. Ces derniers ont permis l'alkylation sélective de liaisons C–H aliphatiques primaires, secondaires et tertaires d'alcanes avec de hauts niveaux de régio-, diastéréo- et énantiosélectivité.<sup>141</sup> Plus précisément, l'utilisation du Rh<sub>2</sub>(*S*-tcptad)<sub>4</sub> permet l'insertion de carbènes dans les liaisons C–H tertiaires, alors que les complexes de rhodium TPCP (triphénylcyclopropanecarboxylates), présentant un encombrement stérique plus important, catalysent la fonctionnalisation sélective vers des liaisons C–H secondaires (en C2) et primaires (en C1) les plus accessibles (Schéma 137).



Schéma 137 - Fonctionnalisation C-H sélective du 2-méthylpentane contrôlée par le catalyseur

 <sup>&</sup>lt;sup>141</sup> (a) K. Liao, S. Negretti, D. G. Musaev, J. Bacsa, H. M. L. Davies, *Nature* 2016, *533*, 230–234. (b) K. Liao, T. C.
 Pickel, V. Boyarskikh, J. Bacsa, D. G. Musaev, H. M. L. Davies, *Nature* 2017, *551*, 609–613. (c) K. Liao, Y.-F. Yang,
 Y. Li, J. N. Sanders, K. N. Houk, D. G. Musaev, H. M. L. Davies, *Nat. Chem.* 2018, *10*, 1048–1055.

# Amination intermoléculaire et chimiosélective de liaisons C(sp<sup>3</sup>)–H tertiaires en présence de liaisons C–H benzyliques

## 1. Origine du projet

L'utilisation de métaux de transition pour catalyser l'amination de liaisons C(sp<sup>3</sup>)–H tertiaires a suscité un grand intérêt au sein de différents groupes de recherche. En effet, cette stratégie permet la synthèse directe d'amines  $\alpha, \alpha, \alpha$ -trisubstituées, un motif important en chimie médicinale.<sup>142</sup>

Alors que de nombreuses réactions d'amination C–H intramoléculaire efficaces ont été mises au point, atteindre les mêmes niveaux de réactivité et de sélectivité pour la version intermoléculaire représente un défi plus important. Jusqu'à présent, la majorité des systèmes développés pour la transformation de liaisons C–H tertiaires en liaisons C–N reposent sur l'utilisation du contrôle par le substrat.

Par exemple, l'équipe d'Hartwig a décrit l'azidation de liaisons C–H aliphatiques tertiaires catalysée au fer<sup>II</sup> en présence d'un réactif d'iode hypervalent de type azidobenziodoxolone.<sup>143</sup> Plusieurs dérivés hydrogénés du nérol et du géraniol ont conduit aux produits d'azidation sur la liaison C–H tertiaire électroniquement favorisée avec des régiosélectivités comprises entre 5:1 et 12:1 au détriment du site tertiaire situé à proximité du groupe électroattracteur (Schéma 138). Les positions aliphatiques secondaires et primaires ne sont pas réactives dans ces conditions.



Schéma 138 - Azidation régiosélective de liaisons C-H tertiaires catalysée au fer(II)

Contrôler la sélectivité lorsque deux types de liaisons C–H « réactives » sont présentes constitue un défi nettement plus difficile à relever. Par exemple, alors que les réactions d'insertion C–H de nitrène procèdent de manière efficace sur des positions benzyliques secondaires et des positions aliphatiques tertiaires, le cas de substrats possédant ces deux types de fonction pose un problème non résolu à ce jour.

La formation du sous-produit **104b** issu de l'amination C–H sélective en position tertiaire du dérivé ibuprofène observée lors de l'étude du champ d'application de la réaction d'aziridination présentée au premier

<sup>&</sup>lt;sup>142</sup> D. C. Blakemore, L. Castro, I. Churcher, D. C. Rees, A. W. Thomas, D. M. Wilson, A. Wood, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 383–394.

<sup>&</sup>lt;sup>143</sup> A. Sharma, J. F. Hartwig, *Nature* **2015**, *517*, 600–604.

chapitre (Schéma 121, page 89) a attiré notre attention et nous a incités à réaliser des expériences supplémentaires.

Ainsi, les conditions basées sur la paire TBPhsNH<sub>2</sub> **21** –  $Rh_2(S$ -tfpttl)<sub>4</sub> **5**, et celles développées pour l'amination benzylique utilisant le PfbsNH<sub>2</sub> **3** et le  $Rh_2(S$ -tfptad)<sub>4</sub> **4**, ont été appliquées à un substrat simplifié : l'*iso*-butylbenzène. Alors que cette dernière paire de réactifs a conduit à un mélange des produits d'amination benzylique et tertiaire avec un rapport de 1,7:1, le système mis au point pour l'aziridination d'oléfines a favorisé la formation de l'amine tertiaire avec une sélectivité de 20:1 (quantifiée par RMN <sup>1</sup>H) (Schéma 139).



Schéma 139 - Résultats préliminaires pour l'amination chimiosélective de liaisons C-H tertiaires

Cette chimiosélectivité dirigée vers la position aliphatique tertiaire (plus forte, BDE = 96 kcal/mol) par rapport au site benzylique secondaire (plus faible, BDE = 85 kcal/mol) dans ce type de substrat est unique.

L'état de l'art présenté ci-dessous sur la chimiosélectivité des réactions d'amination intra- et intermoléculaires de substrats possédant des liaisons C–H benzyliques secondaires et aliphatiques tertiaires, le montre clairement. Ce résultat nous a donc incités à développer de nouveaux réactifs exerçant un contrôle sur la sélectivité, l'étude décrite après la bibliographie, et qui inclut l'optimisation des paramètres réactionnels, le champ d'application et l'intérêt synthétique de cette nouvelle réaction.

# 2. État de l'art

## 2.1. <u>Réactions intramoléculaires</u>

L'équipe de Du Bois a été la première à étudier cette chimiosélectivité particulière en concevant un sulfamate possédant à la fois une liaison  $C(sp^3)$ -H benzylique secondaire et une liaison  $C(sp^3)$ -H tertiaire. La

réaction d'amination intramoléculaire de ce sulfamate catalysée par le Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> est favorisée en position tertiaire avec un ratio de 7:1 par rapport au site benzylique (Schéma 140).<sup>144</sup>



Schéma 140 - Amination intramoléculaire sélective de liaisons C-H tertiaire versus benzylique

D'autre part, ce même sulfamate a été testé dans les conditions d'amination développées par le groupe de White. En présence d'un complexe de manganèse phtalocyanine, la position secondaire benzylique s'est avérée plus réactive avec un rapport de 3:1 (Schéma 141).<sup>145</sup>



Schéma 141 - Amination intramoléculaire sélective de liaison C-H benzylique versus tertiaire

L'équipe de Schomaker a décrit l'utilisation de complexes d'argent(I) coordinés par des ligands azotés dont la nature permet de moduler la chimiosélectivité de l'amination intramoléculaire du sulfamate précédemment utilisé. Ainsi, le complexe formé avec le ligand de type tris(2-pyridylméthyl)amine **L2** favorise l'amination en position benzylique avec un rapport de 6,1:1 alors que l'utilisation du ligand de type 2,2-bipyridine **L1** permet une fonctionnalisation en position tertiaire avec un ratio de 2,9:1 (Schéma 142).<sup>146</sup>

Néanmoins, ces deux systèmes sont sensibles aux propriétés électroniques des deux types de liaisons C–H en compétition. Par exemple, la chimiosélectivité vers l'amination benzylique avec L2 diminue à 1,8:1 avec la présence d'un groupement  $CF_3$  en *para* sur le phényle. De même, la présence d'un groupe méthoxy électrodonneur sur l'aromatique entraîne une diminution de la chimiosélectivité du système utilisant L1, qui favorise normalement l'amination tertiaire.

<sup>&</sup>lt;sup>144</sup> K. W. Fiori, C. G. Espino, B. H. Brodsky, J. Du Bois, *Tetrahedron* 2009, 65, 3042–3051.

<sup>&</sup>lt;sup>145</sup> S. M. Paradine, J. R. Griffin, J. Zhao, A. L. Petronico, S. M. Miller, M. Christina White, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 987–994.

 <sup>&</sup>lt;sup>146</sup> (a) J. M. Alderson, A. M. Phelps, R. J. Scamp, N. S. Dolan, J. M. Schomaker, J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 16720–16723. (b) M. Huang, T. Yang, J. D. Paretsky, J. F. Berry, J. M. Schomaker, J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 17376–17386.


Schéma 142 - Amination C-H intramoléculaire chimiosélective contrôlée par la nature du ligand

Enfin, l'équipe de Chang a également étudié ce problème de chimiosélectivité : la réaction d'amination intramoléculaire d'une dioxazolone en présence d'un complexe de ruthénium favorise dans ce cas le site benzylique secondaire avec un bon rendement et une grande sélectivité de 20:1 (Schéma 143).<sup>147</sup>



Schéma 143 - Amination intramoléculaire d'un dérivé oxazolone sélective de la position benzylique

#### 2.2. <u>Réactions intermoléculaires</u>

Le problème du contrôle de la chimiosélectivité dans l'amination C(sp<sup>3</sup>)–H intermoléculaire d'un substrat possédant un groupe méthylène benzylique et une liaison C–H tertiaire a déjà été étudié. Alors que des systèmes ont été développés indépendemment pour des aminations C(sp<sup>3</sup>)–H benzyliques ou tertiaires, la position benzylique est toujours fonctionnalisée de manière majoritaire dans le cas de substrats contenant les deux types de liaison.

Par exemple, les conditions développées par l'équipe de White, utilisant le PhI=NTces comme source d'azote et le complexe de manganèse perchlorophtalocyanine, permettent l'amination sélective de la position

<sup>&</sup>lt;sup>147</sup> H. Jung, M. Schrader, D. Kim, M.-H. Baik, Y. Park, S. Chang, J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 15356–15366.

benzylique de l'*iso*-amylbenzène et de l'*iso*-hexylbenzène avec des sélectivités supérieures à 20:1 par rapport au produit tertiaire (Schéma 144).<sup>26</sup>



Schéma 144 - Amination C(sp<sup>3</sup>)–H benzylique de l'iso-amyl et l'iso-hexylbenzène catalysée au manganèse

De même, l'azidation benzylique de l'*iso*-butylbenzène et de l'*iso*-amylbenzène catalysée au cuivre a été décrite par l'équipe de Stahl et de Cramer. Les produits fonctionnalisés ont été isolés avec des rendements de 48 et 71% et des sélectivités de 11:1 et 25:1 respectivement (Schéma 145).<sup>148</sup>



Schéma 145 - Azidation C(sp<sup>3</sup>)–H benzylique de l'iso-amyl et l'iso-butylbenzène catalysée au cuivre

L'équipe de Du Bois a également étudié la chimiosélectivité des conditions d'amination en présence de  $Rh_2(esp)_2$  sur l'*iso*-amylbenzène. L'influence de la nature du sulfamate sur la sélectivité benzylique/tertiaire a été démontrée. Alors que l'utilisation du Tces $NH_2$  **12** favorise l'amination benzylique avec un rapport de 8:1, la réaction avec le 2,6-difluorophénylsulfamate **23** a conduit à l'obtention d'un mélange *quasi* équimolaire des deux produits aminés (Schéma 146).<sup>149</sup>

 <sup>&</sup>lt;sup>148</sup> S.-E. Suh, S.-J. Chen, M. Mandal, I. A. Guzei, C. J. Cramer, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* 2020, *142*, 11388–11393.
<sup>149</sup> E. N. Bess, R. J. DeLuca, D. J. Tindall, M. S. Oderinde, J. L. Roizen, J. Du Bois, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, *136*, 5783–5789.



Schéma 146 - Influence du sulfamate sur l'amination C-H de l'iso-amylbenzène

Pour conclure, l'état de l'art montre que l'amination intramoléculaire peut être effectuée sur des liaisons  $C(sp^3)$ -H aliphatiques tertiaires en présence d'un site benzylique secondaire avec de bonnes sélectivités et de bons rendements. Cependant, en version intermoléculaire sur des dérivés *iso*-butyl, *iso*-amyl et *iso*-pentylbenzène, l'amination du groupe méthylène benzylique est toujours favorisée.

# 3. Travaux préliminaires et optimisation

Malgré l'excellente chimiosélectivité obtenue avec la paire 4-*tert*-butylphénylsulfamate  $21 - Rh_2(S$ -tfpttl)<sub>4</sub> **5** (cf. Schéma 139), le produit d'amination benzylique du toluène (solvant de la réaction) est formé à hauteur de 39%. Afin d'empêcher la formation de ce sous-produit, un essai dans le benzène a été réalisé. Le produit d'amination tertiaire de l'*iso*-butylbenzène **115** a ainsi été isolé avec un très bon rendement de 72% et une sélectivité inchangée de 20:1. Nous avons alors testé nos conditions sur l'*iso*-amylbenzène : analogue supérieur possédant un goupe méthylène aliphatique séparant le site benzylique et le site tertiaire à discriminer. Dans le benzène, l'amine tertiaire **116** a été obtenue avec un rendement moyen de 36% et une sélectivité plus faible de 8:1 par rapport à l'amine benzylique (Schéma 147).



Schéma 147 - Résultats préliminaires pour l'amination chimiosélective de liaisons C-H tertiaires

Ce dernier résultat prometteur nous a conduits à l'optimiser en criblant les différents paramètres réactionnels en utilisant l'*iso*-amylbenzène comme substrat de référence. La suite de ce projet a été effectuée en collaboration avec Erwan Brunard dans le cadre de son stage de master 2.

#### 3.1. Criblage des solvants

Dans un premier temps, nous avons criblé différents solvants pour cette réaction d'amination C(sp<sup>3</sup>)–H tertiaire de l'*iso*-amylbenzène. Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous (Tableau 5). La proportion de produits aminés par rapport au substrat résiduel, ainsi que le rapport entre les produits tertiaires et benzyliques ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H.



Tableau 5 - Criblage du solvant pour l'amination de l'iso-amylbenzène

Parmi les solvants testés, de meilleures chimiosélectivités en faveur du produit d'amination tertiaire ont été obtenues avec le trifluorotoluène (entrée 3, 16:1), l'acétate d'*iso*-propyle (entrée 6, 13:1) et le benzonitrile (entrée 7, 18:1). Cependant, le meilleur résultat a été observé avec l'utilisation du triméthylacétonitrile (ou pivalonitrile) qui a conduit à l'amine tertiaire avec un rendement isolé de 82% et une excellente sélectivité supérieure à 25:1. L'effet bénéfique du pivalonitrile dans des réactions intermoléculaires d'amination C–H par transfert de nitrène a également été démontrée par l'équipe de Du Bois.<sup>25</sup> Le pivalonitrile a donc été retenu pour la suite de l'optimisation.

#### 3.2. Criblage des complexes bimétalliques de rhodium

La suite de l'étude a concerné la nature du complexe de dirhodium(II). Tout d'abord, la réaction d'amination de l'*iso*-amylbenzène a été conduite en présence de 2 mol% de Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>. Un mélange équimolaire

des deux produits d'amination benzylique et tertiaire a été obtenu avec un rendement moyen de 41% (Schéma 148). Ce résultat, conforme à celui décrit par l'équipe de Du Bois,<sup>24</sup> démontre le rôle essentiel du  $Rh_2(S-tfpttl)_4$  dans le contrôle de la sélectivité.



Schéma 148 - Amination C-H de l'iso-amylbenzène catalysée au Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>

En se focalisant sur les complexes de rhodium(II) dérivés d'acides aminés, nous avons commencé par étudier l'influence du groupement protecteur de la *tert*-leucine. Les complexes  $Rh_2(S-pttl)_4$  **35**,  $Rh_2(S-tcpttl)_4$  **36** et  $Rh_2(S-4,7-dfpttl)_4$  **114**, possédant des groupements phtaloyle, *tétra*-chlorophtaloyle et 3,7-*di*-fluorophtaloyle, ont fourni le produit d'amination tertiaire avec des rendements similaires mais des sélectivités tertiaire/benzylique plus faibles allant de 10:1 à 18:1 (Schéma 149). Ces résultats démontrent l'influence bénéfique du groupement perfluorophtaloyle pour la chimiosélectivité de la réaction.



Schéma 149 - Evaluation du groupement phtaloyle du ligand

Puis, nous avons étudié l'influence de la chaîne latérale de l'acide aminé du ligand. Ainsi, les complexes dérivés des acides aminés naturels (alanine 45, valine 46 et phénylalanine 47) et non naturel (R= adamantyle 4) ont été testés. A l'exception du complexe  $Rh_2(S$ -tfptad)<sub>4</sub> 4 qui a conduit à une chimiosélectivité tertiaire/benzylique similaire, les catalyseurs 45 et 46, dérivés de l'alanine et de la valine, ont entraîné une baisse de sélectivité et le complexe 47 s'est avéré inactif (Schéma 150).



Schéma 150 - Evaluation de la chaîne latérale de l'acide aminé du ligand

L'analyse du brut réactionnel obtenu avec le  $Rh_2(S-tfptad)_4 4$  a permis d'identifier les traces d'un troisième produit issu de l'amination du site aliphatique secondaire non-activé avec un rapport de 1:16 en faveur de l'amine tertiaire **116**. En comparant avec la réaction catalysée par le  $Rh_2(S-tfpttl)_4 5$ , nous avons constaté que ce sous-produit était également présent, mais dans une proportion plus faible de 1:20 par rapport au produit **116** (Schéma 151). Cette donnée supplémentaire nous a convaincus de choisir le  $Rh_2(S-tfpttl)_4 5$  pour la suite du criblage.



Schéma 151 - Comparaison des complexes Rh<sub>2</sub>(S-tfpttl)<sub>4</sub> et Rh<sub>2</sub>(S-tfptad)<sub>4</sub>

#### 3.3. Criblage des sulfamates

L'influence du sulfamate a ensuite été étudiée. La réaction conduite avec le pentafluorobenzylsulfamate **3** et le trichloroéthylsulfamate **12** a entraîné une perte de la sélectivité du système (rapports respectifs de 3:1 et de 1,1:1). Par conséquent, nous nous sommes focalisés sur les sulfamates aromatiques. Tous les sulfamates testés ont conduit à une sélectivité tertiaire/benzylique supérieure à 8:1 à l'exception du 3,5-dichlorophénylsulfamate **24** pour lequel un mélange *quasi* équimolaire a été obtenu. Le 2,6-difluorophénylsulfamate **23** décrit par l'équipe de Du Bois pour l'amination de liaisons C–H tertiaires s'est avéré moins chimiosélectif que le TBPhsNH<sub>2</sub> **21** (rapport T:B de 16:1). Enfin, les sulfamates aromatiques **29** 

et **30**, possédant des groupements encombrés *tert*-amyle et cumyle en *para*, ont permis de bonnes sélectivités de l'ordre de 23-24:1 en faveur du produit tertiaire, cependant, les rendements respectifs de 64 et 70% sont inférieurs à celui obtenu avec le 4-*tert*-butylphénylsulfamate **21** (Schéma 152). Ce dernier représente donc le meilleur précurseur de nitrène dans cette réaction d'amination C–H tertiaire.



Schéma 152 - Criblage de sulfamate pour l'amination C-H tertiaire de l'iso-amylbenzène

#### 3.4. Criblage du réactif d'iode hypervalent et de la concentration

La fin de l'étude des paramètres réactionnels a concerné le réactif d'iode hypervalent, sa quantité et la concentration du milieu réactionnel. D'abord, une efficacité et une sélectivité similaire ont été obtenues avec le PhI(OAc)<sub>2</sub>, oxydant présentant l'avantage d'être bien moins cher que son homologue PhI(OPiv)<sub>2</sub>. Elément intéressant, la réaction en présence du PhI(OPiv)<sub>2</sub> s'est toutefois révelée plus rapide qu'avec le PhI(OAc)<sub>2</sub> (convertion totale en 30 minutes pour l'oxydant dérivé de l'acide pivalique). Nous avons cependant fait le choix de continuer avec le PhI(OAc)<sub>2</sub> et avons obtenu un rendement et une sélectivité inchangés avec une quantité d'oxydant diminuée à 1,4 équivalents (Tableau 6).

Entrée	Iode hypervalent	Quantité	Rendement	Rapport 3° : Bz
1	PhI(OPiv) <sub>2</sub>	2,0 équiv.	82%	>25:1
2	PhI(OAc) <sub>2</sub>	2,0 équiv.	79%	>25:1
3	PhI(OAc) <sub>2</sub>	1,7 équiv.	78%	>25:1
4	PhI(OAc) <sub>2</sub>	1,4 équiv.	78%	>25:1

Tableau 6 - Criblage de l'iode hypervalent pour l'amination de l'iso-amylbenzène

Concernant la concentration, des essais avec un milieu plus dilué (C = 0,1 M) a entraîné une baisse de rendement (entrée 2). Le meilleur résultat a été enregistré avec une concentration de 1,0 M : le produit tertiaire a été formé avec une sélectivité tertiaire/benzylique supérieure à 25:1 et une sélectivité tertiaire/secondaire de 20:1, et isolé avec un très bon rendement de 81% (Tableau 7).

Entrée	Concentration	Rendement	Rapport T : B
1	0,28 M	78%	>25:1
2	0,1 M	65%	>25:1
3	1,0 M	81%	>25:1
4	1,5 M	80%	>25:1

Tableau 7 - Criblage de la concentration pour l'amination de l'iso-amylbenzène

Pour conclure, les conditions optimales pour l'amination C–H chimiosélective de la position tertiaire de l'*iso*-amylbenzène ont été déterminées. Elles reposent sur l'utilisation du TBPhsNH<sub>2</sub> **21** comme précurseur de nitrène, du  $Rh_2(S$ -tfpttl)<sub>4</sub> **5** comme catalyseur, de l'oxydant PhI(OAc)<sub>2</sub> et du pivalonitrile comme solvant à une concentration de 1,0 M pendant 16 heures.

# 4. Étude du champ d'application

Nous avons d'abord étudié le champ d'application de la réaction en commençant par les dérivés d'*iso*butylbenzène. La plupart de ces substrats a été obtenue par hydrogénation des styrènes préalablement synthétisés au premier chapitre. Toutes les réactions présentées ci-dessous ont été effectuées sur une échelle de 0,5 mmole de substrat.

Tout d'abord, les conditions optimisées ont été appliquées sur l'*iso*-butylbenzène. Le produit d'amination tertiaire **115** a été isolé avec un excellent rendement de 95% et une chimiosélectivité parfaite : aucune trace du produit d'amination benzylique n'est observée par RMN <sup>1</sup>H (déterminée comme >25:1). La présence de groupes électroattracteurs en *para* (CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>Me) sur l'aromatique est tolérée puisque les produits d'amination **117** et **118** correspondants ont été obtenus avec des rendements de 93 et 89% et des sélectivités inchangées. La réaction sur le 4-phényl-*iso*-butylbenzène a également conduit sélectivement au produit **119** avec un excellent rendement de 89% (Schéma 153).



Schéma 153 - Amination C-H tertiaire de dérivés iso-butylbenzène

La substitution en position *méta* et *ortho* sur le substrat a ensuite été étudiée. Les amines tertiaires **120** et **122**, dérivées respectivement du 2-*iso*-butylnaphtalène et du 2-fluoro-*iso*-butylbenzène, ont été isolées avec d'excellents rendements de 93 et 96%. La présence d'un méthyle en *méta* ou en *ortho* est tolérée puisqu'aucune trace de produit d'amination sur ces sites benzyliques primaires n'est observée. Les produits aminés **121** et **123** respectifs ont été isolés avec de très bons rendements de 83 et 82% (Schéma 154).



Schéma 154 - Amination C-H tertiaire de dérivés iso-butylbenzène méta et ortho substitués

Pour finir, la chimiosélectivité du système a été testée sur trois dérivés d'*iso*-butylbenzène présentant une difficulté supplémentaire.

Dans le cas du 4-méthoxy-*iso*-butylbenzène, bien que la position secondaire benzylique soit activée électroniquement, le produit tertiaire **124** a été obtenu avec une sélectivité totale et un excellent rendement de 90%.

De même, l'amination chimiosélective de liaisons C–H tertiaires s'est avérée efficace malgré la présence supplémentaire d'une liaison C–H tertiaire benzylique ou d'un groupement éthyle en *para* de l'aromatique. En effet, le produit **125**, dérivé du 1-*iso*butyl-4-*iso*propylbenzène, a été synthétisé avec un excellent rendement de 88% et une sélectivité totale. La réaction sur le 1-éthyl-4-*iso*-butylbenzène, en présence d'une quantité réduite à 1,0 équivalent de sulfamate, a conduit avec une excellente chimiosélectivité au produit d'amination tertiaire

**126** avec un très bon rendement de 82%. A noter que 5% de produit di-aminé **127** est formé mais facilement séparé sur colonne de gel de silice (Schéma 155).

L'inhabituelle sélectivité observée pour ce dernier substrat, où seule la liaison C-H tertiaire est fonctionnalisée en présence de quatre liaisons C-H benzyliques secondaires, démontre l'efficacité et l'originalité du système développé.



Schéma 155 - Amination C-H tertiaire de dérivés iso-butylbenzène compétitifs

Nous avons également appliqué nos conditions sur le benzylcycloheptane possédant de nombreuses liaisons C–H secondaires cycliques potentiellement réactives. Malgré ces sites supplémentaires, le produit d'amination tertiaire **128** a été isolé avec une excellente sélectivité et un bon rendement de 55% (Schéma 156).



Schéma 156 - Amination C-H tertiaire du benzylcycloheptane

Nous avons ensuite testé différents dérivés d'*iso*-amylbenzène. Pour rappel, la réaction sur l'*iso*-amylbenzène a conduit à l'obtention du produit tertiaire **116** avec un rendement de 82% et des sélectivités tertiaire/benzylique et tertiaire/secondaire de >25:1 et 20:1 respectivement.

La présence d'un groupement trifluorométhyle en *para*, d'un fluor en *méta* ou en *ortho* et d'un méthoxy en *ortho* a conduit à l'obtention des produits aminés tertiaires **129**, **131**, **132** et **133** avec des rendements allant jusque 83% et avec de meilleures sélectivités tertiaire *vs*. secondaire aliphatique (>25:1). Enfin, l'amination du 1-*iso*-butyl-3-méthylbenzène a permis d'isoler le produit **130** avec un bon rendement de 71% et la même

sélectivité observée pour le substrat de référence. Là aussi, aucune trace de produit d'amination sur le méthyle benzylique n'a été observée (Schéma 157).



Schéma 157 - Amination C-H tertiaire de dérivés iso-amylbenzène

Par la suite, nous avons souhaité tester des dérivés *iso*-amyles plus délicats car possédant un groupe méthoxy, *iso*-propyle et éthyle en *para*. Comparés avec les versions *iso*-butyles de ces substrats qui ont conduit à une excellente chimiosélectivité, les dérivés *iso*-amyles ont conduit à de moins bons résultats.

Dans le cas du 4-méthoxy-*iso*-amylbenzène, la réaction a permis l'obtention du produit d'amination tertiaire **134** avec un rendement de 65% et une proportion plus importante de produit benzylique (rapport de 6,6:1). Il n'a pas été possible de séparer ces deux produits d'amination lors de la purification sur gel de silice.

La réaction sur le 1-*iso*butyl-4-*iso*amylbenzène a conduit à un mélange de trois produits : l'amine tertiaire majoritaire **135**, l'amine benzylique secondaire avec un ratio de 1:14 et l'amine benzylique tertiaire avec un ratio de 1:7 par rapport au produit tertiaire (soit une composition d'environ 82/12/6). Ces trois produits n'ont pas pu être de nouveau séparés.

Enfin, la réaction sur le 1-éthyl-4-*iso*-amylbenzène n'a pas permis d'obtenir sélectivement le produit d'amination tertiaire **136**. En effet, un mélange avec le produit d'amination benzylique sur la chaîne éthyle a été formé et isolé avec un rapport de 1,2:1 respectivement (soit une composition de 55/45) (Schéma 158). Les deux derniers substrats constituent donc une limite du champ d'application de la réaction d'amination C–H tertiaire.



Schéma 158 - Amination C-H tertiaire de dérivés iso-amylbenzène ambitieux

Enfin, nous avons tenté d'appliquer notre système aux dérivés *iso*-hexylbenzène, ces derniers possédant deux méthylènes entre les fonctions benzylique et tertiaire. Cependant, un premier essai sur l'*iso*-hexylbenzène a conduit à un mélange de produits d'amination difficilement identifiables. Cette perte totale de sélectivité nous a amenés à tester un substrat portant un substituant en *ortho* afin de limiter, par effet stérique, la formation supposée du produit aminé benzylique. Ainsi, la réaction avec le 2-méthoxy-*iso*-hexylbenzène a été réalisée et a conduit à un mélange des produits d'amination secondaire  $\alpha$  (bleu) et  $\beta$  (vert) en plus du produit tertiaire **137** majoritaire, avec une sélectivité totale de 3:1 (Schéma 159).



Schéma 159 - Amination C-H tertiaire d'un dérivé iso-hexylbenzène

Pour finir, l'étude du champ d'application a été complétée avec deux substrats structurellement différents. D'abord, le 4-méthylpentyl-4-phénylbutanoate, possédant une liaison C–H tertiaire et un site secondaire benzylique potentiellement réactifs, a été testé. Le produit d'amination tertiaire **138** a pu être isolé avec une excellente sélectivité et un bon rendement de 58%. De même, la réaction sur un composé possédant un site secondaire propargylique a permis d'isoler l'unique produit aminé **139** avec une excellente sélectivité (Schéma 160).



Schéma 160 - Amination C-H tertiaire chimiosélective d'autres substrats

# 5. Intérêt synthétique

L'intérêt synthétique de la réaction d'amination de liaisons C–H tertiaires est illustré par différents exemples. D'abord, les conditions ont été appliquées à l'ester méthylique du (*S*)–ibuprofène, médicament de la famille des AINS. Alors que les méthodes connues conduisent à des mélanges de produits d'amination (ou d'azidation) tertiaire/benzylique inséparables, <sup>150</sup> ou donnent sélectivement le produit d'amination benzylique, <sup>151</sup> notre système permet d'isoler exclusivement le produit d'amination tertiaire **140** avec un excellent rendement de 90% (Schéma 161).

<sup>&</sup>lt;sup>150</sup> (a) N. D. Chiappini, J. B. C. Mack, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4956–4959. (b) K. A. Margrey, W. L. Czaplyski, D. A. Nicewicz, E. J. Alexanian, J. Am. Chem. Soc. **2018**, *140*, 4213–4217.

<sup>&</sup>lt;sup>151</sup> (a) S.-E. Suh, S.-J. Chen, M. Mandal, I. A. Guzei, C. J. Cramer, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11388–11393 (b) A. E. Bosnidou, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7485–7489.



Schéma 161 - Amination C–H tertiaire de l'ester méthylique de l'ibuprofène (S)

La réaction sur l'*iso*-butylbenzène a aussi été réalisée à une plus grande échelle. Le produit d'amination tertiaire, après déprotection du groupe sulfamoyle, correspond en effet à la phentermine : composé coupe-faim utilisé cliniquement sur le marché américain.

La phentermine peut être préparée classiquement par une réaction de Henry entre le 2-nitropropane et le benzaldéhyde suivie d'une séquence de trois étapes (réduction, chloration, réduction). Récemment, les groupes de Dixon et de Watson ont décrit deux synthèses plus courtes de la phentermine. L'une repose sur une séquence monotope de trois étapes à partir de l'isopropylamine,<sup>152</sup> la seconde permet sa synthèse en deux étapes à partir du 2-nitropropane (Schéma 162).<sup>153</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>152</sup> D. Vasu, A. L. F. de Arriba, J. A. Leitch, A. de Gombert, D. J. Dixon, *Chem. Sci.* 2019, 10, 3401–3407.

<sup>&</sup>lt;sup>153</sup> P. G. Gildner, A. A. S. Gietter, D. Cui, D. A. Watson, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 9942–9945.



Schéma 162 - Synthèses récentes de la phentermine

En vue d'une synthèse à grande échelle, nous avons étudié l'influence de la diminution de la charge catalytique sur le rendement. Ainsi, le produit aminé tertiaire **115** a pu être synthétisé avec la même efficacité et la même sélectivité avec une seulement 0,010 mol% de catalyseur de rhodium. Un essai sur 20 mmoles de substrat, en présence de 50 ppm de catalyseur avec une concentration de 1,25 M, a permis d'isoler 61% du produit d'amination avec une chimiosélectivité conservée (Schéma 163).



Entrée	Charge cat.	Qté. de substrat	Rendement	Rapport T : B
1	1,000 mol%	0,5 mmoles	95%	>25:1
2	0,100 mol%	1,0 mmole	95%	>25:1
3	0,050 mol%	2,0 mmoles	93%	>25:1
4	0,010 mol%	10 mmoles	91%	>25:1
5	0,005 mol%	20 mmoles	61%	>25:1

Schéma 163 - Etude de la diminution de la charge catalytique en complexe de rhodium

L'amination de l'*iso*-butylbenzène a alors été conduite sur l'échelle de 50 mmoles avec 100 ppm de Rh<sub>2</sub>(*S*-tfpttl)<sub>4</sub>. Après 48 h de réaction, 14,4 g de produit aminé **115** ont été isolés avec la même sélectivité. Le rendement légèrement inférieur de 80% est dû à la réalisation d'une deuxième purification par recristallisation (Schéma 164).



Schéma 164 - Amination C-H tertiaire de l'iso-butylbenzène à grande échelle

La phentermine **141** a finalement été obtenue avec un très bon rendement de 89% après coupure du groupement *tert*-butylphénolsulfonyle (Schéma 165).



Schéma 165 - Synthèse de la phentermine par déprotection du produit tertiaire 115

### 6. <u>Conclusion</u>

Cette première partie a décrit le développement d'une réaction d'amination intermoléculaire chimiosélective de liaisons  $C(sp^3)$ –H tertiaires en présence de liaisons C–H benzyliques secondaires. Cette sélectivité singulière repose sur la combinaison du 4-*tert*-butylphényl sulfamate **21** et du complexe de dirhodium(II) chiral Rh<sub>2</sub>(*S*-tfpttl)<sub>4</sub>**5**. Au total, 24 produits d'amination tertiaire ont été synthétisés à partir de dérivés *iso*-butyl- et *iso*-amylbenzène avec de très bons rendements et sélectivités. La réaction a été réalisée sur l'échelle de 50 mmoles avec seulement 100 ppm de catalyseur pour donner le composé aminé **115** qui, après déprotection, conduit à la phentermine.

#### 7. <u>Perspectives</u>

Des différences de sélectivité entre le système basé sur le TBPhsNH<sub>2</sub> **21** et celui utilisant le PfbsNH<sub>2</sub> **3** ont été observées sur d'autres substrats possédant plusieurs types de liaisons C–H en compétition. D'une part, alors que les conditions d'amination benzylique permettent exclusivement l'amination du site benzylique secondaire sur le 4-éthyltoluène, la paire  $Rh_2(S$ -tfpttl)<sub>4</sub>**5** / TBPhsNH<sub>2</sub> **21** conduit à une plus grande proportion d'amination sur la position benzylique primaire (sélectivité de 2,2:1 en faveur de la position secondaire).

Par ailleurs, et de manière totalement inattendue, la réaction sur le propylbenzène a conduit, avec la paire  $Rh_2(S-tfpttl)_4 5 / TBPhsNH_2 21$ , au produit d'amination sur la position secondaire inactivée avec une sélectivité de 3,4:1 par rapport au produit d'amination benzylique. Ce dernier, pourtant, est formé exclusivement avec le système utilisant le pentafluorobenzylsulfamate 3 (Schéma 166).



Schéma 166 - Résultats préliminaires pour l'amination C–H sélective contrôlée par la paire réactifcatalyseur

# Ce résultat préliminaire démontre la capacité de notre système à diriger la réaction vers une liaison C–H secondaire inactivée en présence d'une fonction benzylique électroniquement favorisée.

# Amination intermoléculaire et catalytique de liaisons C(sp<sup>3</sup>)–H tertiaires d'alcanes

## 1. Origine du projet

Les alcanes sont des hydrocarbures saturés, de formule générale  $C_nH_{2n+2}$ , pouvant être linéaires ou ramifiés. Les alcanes existent en grande abondance dans la nature, ce sont en effet les constituants majeurs du pétrôle et du gaz naturel. On les retrouve aussi dans les plantes, résines et fruits. Caractérisés par la seule présence de liaisons C–C et C–H fortes en énergie et peu polarisées, les alcanes sont les composés organiques les moins réactifs. Cette propriété a conduit à leur donner initialement le nom de paraffine (du latin *parum affinis*, qui a peu d'affinité). Malgré leur large utilisation comme source d'énergie par combustion, l'utilisation de cette matière première peu coûteuse en synthèse organique représente un réel enjeu industriel.

Cette valorisation peut être envisagée par la fonctionnalisation directe et sélective d'une liaison C–H en liaison C–X (X= C, N, O, S, B, halogène...). Réaliser cette réaction de manière catalytique, à grande échelle, de manière sélective et avec une excellente conversion représente un des plus grands défis de la chimie organique.<sup>154</sup>

L'absence de groupements fonctionnels dans les alcanes impose le développement de réactions de fonctionnalisation C–H non dirigées. Mais contrôler la régiosélectivité entre les différentes liaisons C–H aux BDE très proches (96-105 kcal/mol) constitue une difficulté majeure. Relever un tel défi peut être envisagé par la conception de réactions contrôlées par les réactifs et catalyseurs.

Tout d'abord, quelques exemples de fonctionnalisation sélective d'alcanes seront présentés. Puis, les travaux d'optimisation des paramètres réactionnels et l'étude du champ d'application de notre réaction d'amination tertiaire d'alcanes seront décrits.

# 2. État de l'art

Un des tout premiers exemples de fonctionnalisation sélective d'alcanes a été décrit par l'équipe d'Hartwig avec la borylation catalytique d'alcanes linéaires en position terminale.<sup>155</sup> L'utilisation d'une quantité catalytique de Cp\*Rh( $\eta^4$ -C<sub>6</sub>Me<sub>6</sub>) avec le réactif B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> a permis la formation de l'ester *n*-octyl-boronique issu de l'activation régiosélective de la liaison C–H primaire du *n*-octane utilisé en excès (Schéma 167).

<sup>&</sup>lt;sup>154</sup> K. I. Goldberg, A. S. Goldman, Acc. Chem. Res. 2017, 50, 620–626.

<sup>&</sup>lt;sup>155</sup> H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science* 2000, 287, 1995–1997.



Schéma 167 - Fonctionnalisation de liaisons C-H primaires d'alcanes

Alors que les réactions de fonctionnalisation C–H d'alcanes basées sur des processus radicalaires ont majoritairement conduit à des mélanges des produits tertiaires et secondaires, les réactions d'insertion de carbène développées par l'équipe de Davies ont apporté une élégante solution à ce problème de sélectivité. Présentée dans l'introduction, la fonctionnalisation sélective de liaisons C–H primaires, secondaires et tertiaires d'alcanes a été réalisée à l'aide de trois complexes de dirhodium(II) différents. La nature du ligand, et plus précisément son encombrement stérique, permet de moduler la géométrie de ces complexes et donc, de favoriser la réaction d'une position bien précise.

Les conditions permettant la fonctionnalisation sélective des liaisons C–H tertiaires reposent sur l'utilisation du Rh<sub>2</sub>(*S*-tcptad)<sub>4</sub>. Plusieurs alcanes ont été convertis avec de bons rendements allant jusqu'à 90% et d'excellentes régio- et énantiosélectivités (Schéma 168). A noter que les réactions ont été réalisées avec 3 équivalents d'alcanes par rapport au réactif diazo.



Schéma 168 - Fonctionnalisation de liaisons C-H tertiaires par insertion de carbènes

Concernant les réactions d'amination C(sp<sup>3</sup>)–H d'alcanes acycliques par insertion de nitrène, des protocoles efficaces et sélectifs restent à développer. Les systèmes antérieurs souffrent de nombreuses limitations tels

qu'une charge catalytique élevée, la nécessité d'utiliser un large excès de substrat et un champ d'application très restreint.

Par exemple, le laboratoire d'accueil a testé les conditions d'amination basées sur le couple (*S*)sulfonimidamide  $1 / \text{Rh}_2(S-\text{nta})_4 2$  sur ce type de substrats non-activés. En présence de 5 et 10 équivalents de 2-méthylbutane et de 2,5-diméthylhexane, les produits d'amination tertiaire ont été isolés avec une excellente sélectivité mais avec des rendements faibles de 35 et 23% respectivement (Schéma 169). A noter qu'aucune conversion n'a été observée sur d'autres substrats tels que le 2,3-diméthylbutane et le 3-méthylpentane.<sup>156</sup>



Schéma 169 - Amination de liaisons C-H tertiaires d'alcanes avec le sulfonimidamide 1

Récemment, un rare exemple de contrôle de la sélectivité par la paire réactif-catalyseur dans une réaction d'amination C–H d'alcane a été rapporté par l'équipe de Warren.<sup>157</sup> Basée sur un système catalytique présentant une contrainte stérique importante, l'amination C(sp<sup>3</sup>)–H de positions primaires a été réalisée sur divers alcanes linéaires avec de bons rendements compris entre 48 et 53% et des régiosélectivités allant de 3,6:1 à 12,3:1 (Schéma 170). Ces résultats ont été obtenus en utilisant une quantité stœchiométrique d'alcane.



Schéma 170 - Fonctionnalisation de liaisons C-H primaires d'alcanes catalysée au cuivre

<sup>&</sup>lt;sup>156</sup> Á. Beltrán, C. Lescot, M. Mar Díaz-Requejo, P. J. Pérez, P. Dauban, *Tetrahedron* 2013, 69, 4488–4492.

<sup>&</sup>lt;sup>157</sup> A. Bakhoda, Q. Jiang, Y. M. Badiei, J. A. Bertke, T. R. Cundari, T. H. Warren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3421–3425.

# 3. Travaux préliminaires et optimisation

Afin de tester la réactivité et la régiosélectivité des conditions développées dans la première partie sur un alcane, nous avons choisi comme substrat modèle le 2,4-diméthylpentane. Cet alcane disponible commercialement possède trois types de positions potentiellement réactives : deux liaisons C–H tertiaires équivalentes (en rouge), le groupe méthylène central (en violet) et quatre groupes méthyles primaires (en gris) (Figure 18).



Figure 18 - Type de liaisons dans le 2,4-diméthylpentane

Ainsi, la paire de réactifs composée du 4-*tert*-butylphényl sulfamate **21** et du  $Rh_2(S$ -tfpttl)<sub>4</sub>**5** a été choisie, en présence du réactif d'iode hypervalent PhI(OPiv)<sub>2</sub>, pour les premiers essais. Ces derniers ont été réalisés avec une quantité stœchiométrique d'alcane, 2 mol% de catalyseur et une concentration réactionnelle de 0,5M.

### 3.1. Criblage des solvants

Nous avons d'abord étudié l'influence du solvant. Les premiers essais menés dans le benzène, le chlorobenzène, le fluorobenzène, le trifluorobenzène, l'acétone ou encore l'acétate d'éthyle n'ont pas permis l'obtention de quantités détectables de produits d'amination après 48 h de réaction.

En revanche, les solvants tels que le benzonitrile et l'acétonitrile, le trifluoroéthanol et l'acétate d'isopropyle ont permis la formation des produits d'amination tertiaire et secondaire avec des rendements quantifiés en RMN allant de 18 à 51% et des régiosélectivités allant de 8:1 à 15:1 en faveur de l'amine tertiaire. Le meilleur résultat a été obtenu avec le pivalonitrile, en effet, les produits d'amination du 2,4-diméthylpentane ont été isolés avec un bon rendement de 58% et formés avec une régiosélectivité de 16:1. Ces deux régioisomères n'ont pas pu être séparés par colonne sur gel de silice (Schéma 171).



Entrée	Solvants	Rendement RMN	<b>Rapport 3° : 2</b> °
1	TFE	18%	9:1
2	PhCN	22%	9:1
3	MeCN	47%	15 : 1
4	CD <sub>3</sub> CN	49%	15 : 1

5	<i>i</i> -PrOAc	51%	8:1
6	t-BuCN	60% (58%)	16 : 1

Schéma 171 - Criblage du solvant pour l'amination C-H tertiaire du 2,4-diméthylpentane

#### 3.2. Criblage des sulfamates

Nous avons ensuite étudié l'influence du précurseur de nitrène sur la réactivité et la régiosélectivité de la réaction. Les résultats obtenus avec le pentafluorobenzylsulfamate **3** (29% ; rapport tertiaire/secondaire de 10:1), l'ortho-trifluorométhylbenzylsulfamate **8** (32% ; rapport de 9:1) et le trichloroéthylsulfamate **12** (42% ; rapport de 13:1) ont permis de démontrer la supériorité des sulfamates aromatiques pour cette méthodologie d'amination d'alcane. Ces derniers ont permis d'obtenir des rendements supérieurs allant de 44 à 58%. Concernant les régiosélectivités, des ratios de 16:1 en faveur de l'insertion du nitrène dans la liaison C–H tertiaire de l'alcane ont également été obtenus avec le 2,6-difluorophénylsulfamate **23**, précurseur décrit par l'équipe de Du Bois pour l'amination C(sp<sup>3</sup>)–H de positions tertiaires. Cependant, le meilleur rendement reste celui obtenu avec le sulfamate **21** dérivé du 4-*tert*-butylphénol (Schéma 172).



Schéma 172 - Criblage de sulfamates pour l'amination tertiaire du 2,4-diméthylpentane

Nous avons ensuite testé différents sulfamates aromatiques possédant des groupes analogues au *tert*-butyle en position *para*. En plus de leur bonne réactivité, une régiosélectivité similaire en faveur du produit d'insertion tertiaire a été obtenue avec le 4-(triméthylsilyl)phénylsulfamate **31** (Schéma 173). Cependant, le 4-*tert*-butylphényle sulfamate **21** est moins coûteux que le sulfamate silylé.



Schéma 173 - Criblage de sulfamates pour l'amination tertiaire du 2,4-diméthylpentane

#### 3.3. Criblage des complexes bimétalliques de rhodium(II)

La suite de l'optimisation de cette réaction d'amination C(sp<sup>3</sup>)–H tertiaire du 2,4-diméthylpentane a concerné la nature du complexe de rhodium.

Dans un premier temps, la capacité d'autres types de complexes de dirhodium (II) à catalyser cette insertion de nitrène a été évaluée. Ainsi, le Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>, le Rh<sub>2</sub>(tpa)<sub>4</sub>, le Rh<sub>2</sub>(*S*-dosp)<sub>4</sub>, le Rh<sub>2</sub>(*S*-btpcp)<sub>4</sub> et le Rh<sub>2</sub>(*S*-nap)<sub>4</sub> ont été testés mais n'ont pas permis d'obtenir de produits d'amination.

Nous nous sommes ainsi concentrés sur les complexes *tétra*-carboxylates dérivés d'acides aminés en criblant d'abord le groupe protecteur de l'azote. Les complexes **35** et **36** dérivés de la *tert*-leucine possédant un groupe phtaloyle ou *tétra*-chlorophtaloyle ont fourni les produits d'amination tertiaire et secondaire avec des régiosélectivités de 10:1 et 16:1 respectivement. La présence d'halogènes sur le ligand s'est aussi avérée importante pour la réactivité, en effet, les complexes chlorés et fluorés ont permis d'isoler le produit aminé avec un rendement de 58% contre 29% seulement pour le complexe portant des hydrogènes (Schéma 174).



Schéma 174 - Evaluation de la substitution sur le groupement phtaloyle du ligand

Puis nous avons criblé des complexes phtaloyles perfluorés possédant différents groupements sur la chaîne latérale de l'acide aminé correspondant. Alors que les complexes dérivés de l'alanine **45** et de la phénylalanine **47** ne se sont pas avérés réactifs, le complexe dérivé de la valine **46** a permis d'obtenir les produits d'amination avec un rendement correct de 32% et une sélectivité de 12:1. En revanche, un meilleur résultat a été obtenu

avec le complexe portant un groupe adamantyle, en effet, le  $Rh_2(S-tfptad)_4$  4 a permis d'isoler 62% de produit aminé avec une régiosélectivité améliorée de 20:1 toujours en faveur du produit tertiaire (Schéma 175). De plus, la charge catalytique a pu être diminuée à 1 mol% de complexe de rhodium sans érosion du rendement et de la sélectivité\*.



Schéma 175 - Evaluation de la chaîne latérale du ligand

#### 3.4. Criblage des autres paramètres

La suite de l'optimisation pour cette réaction d'amination tertiaire du 2,4-diméthylpentane a concerné le réactif d'iode hypervalent. L'utilisation du PhI(OAc)<sub>2</sub> a entraîné une baisse significative de réactivité puisque le produit d'amination tertiaire a été isolé avec un rendement de 26% seulement (sélectivité inchangée de 20:1). La quantité de PhI(OPiv)<sub>2</sub> a pu être diminuée à 1,4 équivalents sans perte de rendement. Des ajouts goutte à goutte de l'iode hypervalent en solution ont été testés mais n'ont pas permis d'améliorer la réactivité ni la sélectivité de la réaction.

Enfin, la température, la concentration et le temps de réaction ont été évalués. La réaction conduite à 40 °C n'a pas entraîné de hausse de rendement et le produit d'amination a été isolé à hauteur de 58% avec une régiosélectivité inchangée de 20:1.

Un milieu plus dilué (C = 0,1 M) a entraîné une baisse du rendement alors qu'une réaction plus concentrée (C = 1,0 M) a permis d'augmenter l'efficacité du système pour atteindre un rendement isolé de 66%. Pour finir, une concentration de 1,5 M n'a pas permis d'améliorer ce résultat, et un temps de réaction de 24 h a entraîné une légère baisse du rendement (Tableau 8).

Entrée	Concentration	Temps de réaction	Rendement	<b>Rapport 3° : 2°</b>
1	0,1 M	48 h	46%	20:1
2	0,5 M	48 h	62%	20:1
3	1,0 M	48 h	66%	20:1
4	1,5 M	48 h	65%	20:1
5	1,0 M	24 h	56%	20:1

Tableau 8 - Etude de la concentration et du temps de réaction

Pour conclure, les conditions optimales pour l'amination  $C(sp^3)$ –H sélective de la position tertiaire du 2,4diméthylpentane ont été déterminées et reposent sur l'utilisation du 4-*tert*-butylphényle sulfamate **21** comme précurseur de nitrène, du Rh<sub>2</sub>(*S*-tfptad)<sub>4</sub> **4** comme catalyseur et du PhI(OPiv)<sub>2</sub> comme oxydant. Ces conditions reposent sur l'emploi du pivalonitrile comme solvant à température ambiante et à une concentration de 1 molaire pendant 48 heures. Ainsi, l'amination du 2,4-diméthylpentane, utilisé en quantité stœchiométrique, a été réalisée avec un rendement de 66% et une régiosélectivité de 20:1 en faveur du produit tertiaire.

Un test supplémentaire a été réalisé avec 2 équivalents d'alcane pour un équivalent de sulfamate avec l'objectif d'améliorer le rendement. Dans ces conditions, le produit d'amination **142** a été isolé avec un rendement de 77% (basé sur le sulfamate) et une régiosélectivité conservée de 20:1 (Schéma 176).



Schéma 176 - Conditions optimales pour l'amination C-H du 2,4-diméthylpentane

# 4. Étude du champ d'application

Le champ d'application de cette méthodologie d'amination intermoléculaire catalytique et sélective des liaisons C(sp<sup>3</sup>)–H tertiaires d'alcanes a été étudié. Toutes les réactions ont été effectuées sur une échelle de 0,5 mmoles en réactif limitant (l'alcane ou le sulfamate).

Tout d'abord, le système catalytique développé a été testé sur plusieurs types d'alcanes acycliques disponibles commercialement, en commençant par des composés structurellement proches du 2,4-diméthylpentane.

La réaction sur le 2,3-diméthylbutane, alcane possédant des sites tertiaires et primaires, a conduit uniquement au produit aminé tertiaire **143** avec un très bon rendement de 81% en utilisant un rapport alcane/sulfamate de 2:1 (Schéma 177).



Schéma 177 - Amination C-H du 2,3-diméthylbutane

La réaction sur le 2,5-diméthylhexane, analogue supérieur à l'alcane utilisé pour l'optimisation, a conduit à l'isolement du produit d'amination tertiaire **144** avec un bon rendement de 51% et une excellente régiosélectivité de 25:1 par rapport à l'amination secondaire. Ce rendement a été amélioré à 68% en utilisant 2 équivalents d'alcane et le sulfamate comme réactif limitant (Schéma 178).



Schéma 178 - Amination C-H du 2,5-diméthylhexane

L'amine tertiaire **145** issue de l'amination du 2,3,4-triméthylpentane a été obtenue avec un très bon rendement de 81% et une bonne régiosélectivité de 8,3:1 par rapport au site tertiaire central (Schéma 179). Un premier essai en HPLC chirale a été effectué mais n'a pas permis de déterminer un éventuel excès énantiomérique pour ce produit.



Schéma 179 - Amination C-H du 2,3,4-triméthylpentane

Le système catalytique a ensuite été testé sur des alcanes possédant une seule liaison C–H tertiaire en compétition avec plusieurs méthylènes secondaires. D'abord, la réaction sur le 3-méthylpentane a conduit à l'obtention du produit aminé tertiaire **146** avec un bon rendement de 76% et avec une régiosélectivité moyenne de 3:1 par rapport au produit d'amination secondaire (Schéma 180).



Schéma 180 - Amination C-H du 3-méthylpentane

L'amination C–H du 2-méthylbutane a permis d'obtenir le produit tertiaire **147** avec un très bon rendement de 85% et une très bonne régiosélectivité de 15:1 (Schéma 181).



Schéma 181 - Amination C-H du 2-méthylbutane

En revanche, la réaction sur le 2-méthylpentane, analogue supérieur de l'alcane présenté précédemment, a conduit au mélange du produit d'amination tertaire et des deux produits d'amination secondaire avec un rapport respectif de 83:17 et un rendement de 83%. La composition de ce mélange est détaillée ci-dessous (Schéma 182).



Schéma 182 - Amination C-H du 2-méthylpentane

Pour finir, les limites de notre réaction d'amination C–H sélective des liaisons tertiaires ont été observées avec les exemples du 2,2,3-triméthylbutane et du 2,2,4-triméthylpentane. Ces alcanes ont conduit à des aminations sur tous les types de liaisons C–H présents. Les produits d'amination primaire ont pu être identifiés en se basant sur les travaux de l'équipe de Warren présentés dans l'état de l'art (Schéma 170).

D'abord, un mélange de trois produits a été obtenu dans le cas du 2,2,3-triméthylbutane. Le produit d'amination tertiaire **149** a été formé avec des sélectivités de 5,5:1 et 15,3:1 respectivement par rapport à la position primaire du groupement iso-propyle et celle du groupement *tert*-butyle. Néanmoins, ce mélange a été isolé avec un très bon rendement de 81% (Schéma 183).



Schéma 183 - Amination C-H du 2,2,3-triméthylbutane

Dans le cas du 2,2,4-triméthylpentane, la réaction a conduit à un mélange de 4 produits : l'amine tertiaire **150** a été formée avec une sélectivité de 6:1 par rapport au produit d'amination secondaire, de 6:1 par rapport au produit d'amination primaire du *tert*-butyle et de 11:1 par rapport à l'amination primaire du *tert*-butyle (Schéma 184).



#### Schéma 184 - Amination C-H du 2,2,4-triméthylpentane

Afin de compléter l'étude du champ d'application de nos conditions, deux dérivés d'halogénure d'alkyle ont été testés. D'abord, le 1-bromo-2-méthylpropane, possédant une liaison C–H tertiaire en  $\alpha$  du brome, a conduit uniquement au produit d'amination tertiaire **151** avec un bon rendement de 52%. Son analogue supérieur possédant un méthylène supplémentaire a permis l'obtention du produit **152** avec un rendement plus élevé de 68% (Schéma 185). A noter qu'aucun produit d'amination primaire ou secondaire n'a été observé dans ces deux exemples.



Schéma 185 - Amination C-H du 1-bromo-2-méthylpropane et 1-bromo-3-méthylbutane

Enfin, l'application de notre système pour l'amination d'alcanes cycliques a été étudiée. Les cycloalcanes à 6, 7 et 8 chaînons ont été convertis respectivement en produits d'amination secondaire **153**, **154** et **155** avec de bons rendements allant de 74 à 82%. Ces réactions ont été réalisées avec une quantité stœchiométrique de sulfamate afin de diminuer la formation de produits di-aminés.

Pour finir, la réaction sur le 1,3-diméthyladamantane a conduit sélectivement au produit aminé tertiaire **156**, précurseur direct de la mémantine, avec un excellent rendement de 95%. De même, le 1,4-*cis*-diméthylcyclohexane a permis d'isoler uniquement le produit tertiaire **157**, issu de l'amination de la liaison C–H tertiaire équatoriale, avec un très bon rendement de 89% (Schéma 186). Ces deux derniers résultats démontrent la grande réactivité de notre système puisqu'à notre connaissance, ce sont les plus hauts rendements obtenus pour l'amination de ces deux susbtrats.



Schéma 186 - Amination C-H d'alcanes cycliques simples

# 5. Conclusion

Cette seconde partie a décrit le développement d'une réaction d'amination intermoléculaire régiosélective de liaisons  $C(sp^3)$ –H tertiaires d'alcanes linéaires. Ces nouvelles conditions ont également été appliquées à des alcanes cycliques simples. Elles reposent sur la combinaison du 4-*tert*-butylphénylsulfamate **21** et du complexe de dirhodium(II) chiral Rh<sub>2</sub>(*S*-tfptad)<sub>4</sub> **4**. Au total, 16 produits d'amination ont été synthétisés avec de bons rendements et régiosélectivités. Les limites rencontrées sur quelques alcanes nécessiteraient de tester l'acétonitrile comme solvant. Ce dernier permettrait de conduire la réaction à une plus basse température dans le but d'améliorer la régiosélectivité de ces conditions.

CHAPITRE 3 - Réactions de transferts de nitrènes intra- et intermoléculaires : Fonctionnalisation tardive de dérivés d'acide fislatifolique

# Introduction

La fonctionnalisation directe de liaisons C–H est une transformation unique offrant de nouvelles possibilités en synthèse organique. En plus de conférer à la liaison C–H la propriété de groupement fonctionnel utile pour simplifier les schémas rétrosynthétiques, la fonctionnalisation C–H s'impose comme une stratégie de choix dans une perspective de complexité et diversité moléculaire.<sup>158</sup>

Ces dernières années ont vu le développement de méthodologies efficaces basées sur la mise au point de nouvelles conditions réactionnelles et de nouveaux complexes de métaux de transition. Ces réactions de fonctionnalisation sélectives et efficaces font maintenant partie intégrante de la boîte à outil des chimistes organiciens. Toutefois, l'application de ces réactions à la fonctionnalisation de molécules complexes, possédant plusieurs liaisons C–H et autres groupes fonctionnels variés, demeure un véritable défi en matière de chimio- et régiosélectivité.

Contrairement aux schémas multi-étapes classiques de chimie médicinale, la fonctionnalisation tardive de produits naturels ou de molécules biologiquement actives permet un accès rapide et efficace à une librairie de nouveaux analogues.<sup>159</sup> Ces dérivés présentent l'avantage de posséder tous les groupes fonctionnels présents initialement sur le « lead », ce qui multiplie les chances de conserver une activité. En chimie médicinale, ces dérivés sont indispensables pour mener des études de relation structure-activité et servent également à étudier le mode d'action de la molécule sur sa cible biologique.

La fonctionnalisation tardive de composés bioactifs est d'autant plus attrayante lorsqu'elle permet l'introduction directe d'un atome d'azote, élément présent dans plus de 80% de médicaments approuvés par la U.S. Food and Drug Administration.<sup>160</sup> En effet, l'oxydation d'une liaison C–H en liaison C–N d'un composé bioactif peut impacter ses propriétés physiques (polarité, solubilité) et donc sa biodisponibilité. De plus, la fonction amine installée, capable d'être acceptrice et donneuse de liaison hydrogène, peut accroître l'interaction du composé avec sa cible biologique. En ce sens, les réactions d'amination C(sp<sup>3</sup>)–H et d'aziridination catalytiques par transfert de nitrène offrent l'opportunité unique de transformer une molécule bioactive en nouveaux composés aminés.

# 1. Origine du projet

Dans un objectif de valorisation des conditions d'amination développées au laboratoire et de celles existantes dans la littérature, nous avons effectué différents tests sur des molécules complexes bioactives fournies par l'équipe « Métabolites de plantes et micro-organismes associés : Isolement, synthèse et

<sup>&</sup>lt;sup>158</sup> (a) K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67–72. (b) J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960–9009. (c) M. C. White, *Science* **2012**, *335*, 807–809.

<sup>&</sup>lt;sup>159</sup> (a) J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369–375. (b) R. R. Karimov, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4234–4241. (c) W. Wang, M. M. Lorion, J. Shah, A. R. Kapdi, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14700–14717.

<sup>&</sup>lt;sup>160</sup> E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, J. Med. Chem. 2014, 57, 10257–10274.

bioactivité » dirigée par Fanny Roussi à l'ICSN. Quatre produits ont été placés dans les conditions d'amination  $C(sp^3)$ –H stéréosélective développées au laboratoire utilisant le (*S*)-sulfonimidamide **1**, comme précurseur de nitrène et le Rh<sub>2</sub>(*S*-nta)<sub>4</sub> **2** comme catalyseur. Alors que les composés PMA2-154-19 et XC-14-7 ont conduit à de la dégradation et que le composé PMA2-154-6 n'a pas réagi, l'acide (+)–fislatifolique **158** a donné un résultat intéressant. En effet, cette paire de réactifs a permis d'isoler l'unique produit d'amination **159** issu de l'insertion du nitrène dans la liaison C<sup>8</sup>–H allylique avec un bon rendement de 55% et une excellente diastéréosélectivité de 95:5 (Schéma 187).



Schéma 187 - Tests d'amination C(sp<sup>3</sup>)-H tardive de produits complexes bioactifs

Cet excellent résultat sur l'acide (+)-fislatifolique **158** nous a conduits à envisager la synthèse d'analogues aminés à partir de cette famille de composés qui possèdent des propriétés anti-apoptotiques intéressantes. Avant de décrire nos résultats sur la fonctionnalisation de ces composés, quelques exemples d'application des transferts de nitrène à la fonctionnalisation tardive de produits naturels seront présentés. Puis, les travaux de l'équipe collaboratrice sur l'acide fislatifolique, et plus précisément son extraction, ses propriétés biologiques et sa synthèse, seront abordés.

# 2. État de l'art

Parmi les exemples d'amination C–H tardive de produits naturels décrits dans la littérature, le laboratoire d'accueil a appliqué des réactions d'amination intra- et intermoléculaires catalysées au rhodium(II) pour la dérivatisation de diterpènes de la famille des abiétanes.<sup>161</sup>

Tout d'abord, les conditions d'amination  $C(sp^3)$ –H intermoléculaire développées par l'équipe de Du Bois ont été appliquées sur des dérivés d'acide déhydroabiétique **160** et d'acide podocarpique **161**. Ces réactions ont conduit à la fonctionnalisation sélective de la position benzylique C<sup>7</sup> avec de très bons rendements et une parfaite diastéréosélectivité pour les dérivés d'acide podocarpique (Schéma 188).



Schéma 188 - Amination C(sp<sup>3</sup>)-H intermoléculaire de dérivés d'acide déhydroabiétique et podocarpique

Les conditions d'amination intermoléculaire impliquant les sulfonimidamides ont été testées sur deux dérivés d'acide abiétique **162** et ont conduit à la fonctionnalisation sélective de la liaison C–H allylique tertiaire en C<sup>15</sup>. De meilleurs rendements ont été obtenus avec la paire de réactifs de configuration (R) (Schéma 189).



Schéma 189 - Amination C(sp<sup>3</sup>)-H intermoléculaire de dérivés d'acide abiétique

<sup>&</sup>lt;sup>161</sup> M. I. Lapuh, A. Dana, P. H. D. Chenna, B. Darses, F. J. Durán, P. Dauban, Org. Biomol. Chem. 2019, 17, 4736–4746.

Enfin, dans le but d'accroître la divsersité moléculaire, des aminations intramoléculaires à partir de sulfamates ont été réalisées. La réaction sur le sulfamate **163** dérivé d'acide déhydroabiétique a conduit à l'amination sélective de la liaison C–H axiale en C<sup>3</sup> avec un très bon rendement de 71%. Cette même fonction sulfamate sur le dérivé d'acide abiétique **164** a permis la fonctionnalisation de la liaison C–H allylique en C<sup>6</sup> avec un rendement correct de 29%. Ce changement de régiosélectivité avec la formation du cycle à 7 chaînons peut être expliqué par le caractère électronique enrichi de cette liaison allylique. Enfin, après conversion du phénol en sulfamate, l'amination intramoléculaire du composé **165** a été effectuée sur la position tertiaire benzylique C<sup>15</sup> avec un excellent rendement de 76% (Schéma 190).



Schéma 190 - Amination C(sp<sup>3</sup>)-H intramoléculaire à partir de sulfamates complexes

Dans le cadre d'un projet à l'interface chimie-biologie, l'équipe de Romo a décrit la fonctionnalisation tardive de produits naturels et de composés bioactifs par des réactions d'amination C–H et d'aziridination utilisant un sulfamate dérivé du TcesNH<sub>2</sub> possédant une fonction alcyne.<sup>162</sup> Dans les conditions décrites par Du Bois, l'amination C(sp<sup>3</sup>)–H de positions allyliques a été effectuée sur l'acétate d'Eupalmérine et l'Eupalmérolide avec des rendements de 28 et 52% respectivement. Bien que le sulfamate soit chiral et énantiopur, aucune diastéréosélectivité n'a été observée dans ces deux exemples.

Sur la Parthénine, les conditions ont conduit au produit d'aziridination sur la double liaison externe avec un rendement faible de 8% sous la forme d'un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères. Concernant le dérivé

<sup>&</sup>lt;sup>162</sup> J. Li, J. S. Cisar, C.-Y. Zhou, B. Vera, H. Williams, A. D. Rodríguez, B. F. Cravatt, D. Romo, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 510–517.

de l'acide Gibbérellique, un produit aminé a été isolé avec un bon rendement de 55%. Ce dernier est issu d'un réarrangement pinacolique-1,2 de l'hétérocycle azoté préalablement formé (Schéma 191).

En plus d'études de relations structure-activité, l'introduction de l'amine possédant une fonction alcyne a permis, dans une seconde étape, d'installer une sonde fluorescente par cycloaddition. Plus précisément, la sonde dérivée de l'amination de l'acétate d'eupalmérine a permis de révéler les cibles biologiques du produit naturel.



Schéma 191 - Amination C(sp<sup>3</sup>)–H et aziridination de molécules complexes à l'aide d'un dérivé alcyne du TcesNH<sub>2</sub>

Très récemment, l'équipe d'Elmann a décrit la fonctionnalisation tardive du Thiostrepton, un thiopeptide cyclique naturel qui possède des propriétés antibiotiques intéressantes.<sup>163</sup> Cependant, son utilisation en médecine est limitée par sa faible solubilité en milieu aqueux (Figure 19).

<sup>&</sup>lt;sup>163</sup> R. J. Scamp, E. deRamon, E. K. Paulson, S. J. Miller, J. A. Ellman, Angew. Chem. Int. Ed. 2020, 59, 890–895.


Figure 19 - Structure du Thiostrepton

En vue de produire des dérivés possédant des propriétés physico-chimiques améliorées, l'amidation C(sp<sup>2</sup>)– H Z-sélective du résidu déhydroalanine 1 (Dha1) du Thiostrepton a été réalisée à l'aide d'un complexe de cobalt(III) et de dioxazolones comme source d'azote. Plusieurs dioxazolones aryliques et aliphatiques ont été utilisées et ont permis la production d'analogues aminés avec de bons rendements allant de 36 à 71% et des ratios régioisomériques allant de 3:1 à >20:1 en faveur de l'amidation du résidu Dha1 par rapport au résidu Dha2 (Schéma 192). De plus, la réaction avec une dioxazolone possèdant une fonction aldéhyde a été réalisée et a permis, dans une seconde étape, l'introduction de divers groupes fonctionnels par la formation d'oximes. Concernant les propriétés des analogues aminés synthétisés, l'activité antibactérienne est généralement maintenue et huit dérivés possèdent une solubilité en milieu aqueux améliorée (jusqu'à 28 fois supérieure à celle du Thiostepton).



Schéma 192 - Amidation C(sp<sup>2</sup>)-H Z-sélective du Thiostrepton

# 3. Présentation de l'acide fislatifolique et de ses propriétés

Un des principaux axes de recherche de l'équipe dirigée par Fanny Roussi est la découverte et l'élaboration de nouveaux composés anti-tumoraux, et plus précisément, d'inhibiteurs des protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2.

Les protéines de la famille Bcl-2 jouent un rôle central dans la voie mitochondriale de l'apoptose et sont divisibles en deux groupes :

- Les protéines anti-apoptotiques, parmi lesquelles figurent Bcl-xL, Mcl-1 et Bcl-2, possèdent en commun trois domaines d'homologie Bcl-2 appelés BH1, BH2 et BH3. Cette caractéristique leur confère une structure tridimensionnelle proche. Elles ont pour fonction d'inhiber le déclenchement de l'apoptose.
- Les protéines pro-apoptotiques sont elles-mêmes divisées en deux sous-groupes :
  - Les protéines pro-apoptotiques multi-domaines dont font partie **BAK** et BAX, partagent les trois domaines d'homologie BH1, BH2 et BH3.
  - Les protéines pro-apoptotiques « BH3-only », incluant **BIM** et **BID**, ne possèdent qu'un seul domaine d'homologie BH3.

Dans des conditions physiologiques normales, les protéines anti-apoptotiques séquestrent les protéines proapoptotiques en formant des hétérodimères stables *via* une intéraction impliquant le domaine BH3. Suite à un stress cellulaire, l'apoptose se déclenche *via* l'activation des protéines « BH3-only ». Elles vont complexer les protéines anti-apoptotiques, ce qui entraîne leur désactivation et l'initiation de la mort cellulaire suite à la libération des protéines pro-apoptotiques multidomaines Bax et Bak qui forment des homodimères.

La surexpression des protéines anti-apoptotiques ou la sous-expression des protéines pro-apoptotiques contribue à l'inhibition de l'apoptose. Ce dérèglement est l'une des causes principales de la prolifération des cellules tumorales et de l'apparition des résistances aux traitements anticancéreux. Ainsi, en vue de restaurer l'apoptose, une nouvelle approche thérapeutique consiste à développer des petites molécules mimant le motif BH3 des protéines pro-apoptotiques.

Parmi ces molécules appelées « BH3 mimétiques », il existe des inhibiteurs sélectifs d'une seule protéine anti-apoptotique ou des inhibiteurs multiples. Par exemple, l'ABT199, appelé Vénétoclax, est un inhibiteur sélectif de Bcl-2 et est utilisé pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (Figure 20).



Figure 20 - Structure du composé ABT-199, inhibiteur sélectif de BcL-2

Dans l'objectif de trouver de nouvelles structures originales actives sur les protéines Bcl-xL et Mcl-1, des évaluations biologiques d'extraits de plantes de diverses régions du monde ont été menées par l'équipe de Fanny Roussi. Parmi les extraits les plus actifs, l'extrait à l'acétate d'éthyle obtenu à partir de l'écorce de *Fissistigma latifolium* var. *ovoideum* (Annonaceae), plante endémique de la Malaisie, a conduit à l'isolement et à la caractérisation de quatre nouveaux composés sous leur forme racémique : la ( $\pm$ )-écarlottone, l'acide ( $\pm$ )-fislatifolique, la ( $\pm$ )-fislatifolione et la ( $\pm$ )-isofislatifolione.<sup>164</sup> Ce sont des chalcones cyclohexènyles prénylées à la structure très proches, pour lesquelles seul diffère le groupement en C<sup>2</sup> (Schéma 193).



Schéma 193 - Extraction de nouveaux composés à partir d'écorces de Fissistigma latifolium

<sup>&</sup>lt;sup>164</sup> C. Gény, A. Abou Samra, P. Retailleau, B. I. Iorga, H. Nedev, K. Awang, F. Roussi, M. Litaudon, V. Dumontet, J. Nat. Prod. 2017, 80, 3179–3185.

La biosynthèse de cette famille de composés possédant un motif cyclohexène pourrait impliquer une cycloaddition de Diels-Alder entre le myrcène comme diène et des dérivés de chalcone comme diénophile (Schéma 194).



Schéma 194 - Rétrosynthèse bio-inspirée des chalcones prénylées

En s'inspirant de cette hypothèse, l'équipe collaboratrice a mise au point une synthèse asymétrique de l'acide fislatifolique et de la fislatifolione.<sup>165</sup> A partir de l'acide *trans*-cinnamique, un couplage peptidique a été réalisé permettant l'introduction d'une oxazolidinone chirale d'Evans. Ce dérivé a ensuite été mis en jeu dans une cycloaddition de Diels-Alder avec le myrcène. En présence de chlorure de diméthylaluminium, l'adduit **166** a été isolé avec un excellent rendement (82-85%) et une complète régio-, diastéréo- et *endo/exo*-sélectivité. Après coupure de la copule chirale par hydrolyse, l'acide fislatifolique **158** a été obtenu avec un rendement global de 54-57% en 3 étapes sur l'échelle de 5 grammes. Ensuite, la fislatifolione a été synthétisée après addition du bromure de méthylmagnésium sur l'intermédiaire amide de Weinreb **167** préalablement préparé (40-44% sur 5 étapes). La synthèse des énantiomères dextrogyres (+) utilisant l'oxazolidinone d'Evans de configuration (*S*) est présentée ci-dessous (Schéma 195).



Schéma 195 - Synthèse totale asymétrique de l'acide (+)-fislatifolique et de la (+)-fislatifolione

<sup>&</sup>lt;sup>165</sup> S. G. Tiamas, F. Audet, A. A. Samra, J. Bignon, M. Litaudon, C. Fourneau, A. Ariffin, K. Awang, S. Desrat, F. Roussi, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 5830–5835.

L'affinité des produits naturels et des intermédiaires synthétiques pour les protéines anti-apoptotiques BclxL, McL-1 et Bcl-2 a été évaluée par des essais de compétition par polarisation de fluorescence avec les protéines pro-apoptotiques Bak, Bid et Bim marquées.

Alors que la fislatifolione s'est révélée inactive, l'acide (+)–fislatifolique **158** a montré une bonne affinité envers les protéines Bcl-xL et Mcl-1 avec un K<sub>i</sub> compris entre 4 et 6  $\mu$ m. Concernant les intermédiaires synthétiques, le dérivé (+)-amide de Weinreb **167** s'est avéré être un excellent inhibiteur dual des protéines Mcl-1 et Bcl-2 avec une activité de l'ordre du sub-micromolaire. Elément intéressant, son énantiomère lévogyre (–) n'a pas montré d'interaction. Enfin, le dérivé oxazolidone **166** a montré une activité sélective de la protéine Mcl-1 avec un K<sub>i</sub> de 8,3  $\mu$ m. (Tableau 9).

Entrée	Composés	Bcl-xL/Bak	Mcl-1/Bid	Bcl-2/Bim
1	(+)-oxazolidinone <b>166</b>	>23	8,3 ± 0,5	>33
2	Acide (+)–fislatifolique 158	$5,7\pm0,7$	$4,0 \pm 0,5$	>23
3	(+)-amide de Weinreb 167	>23	$0,9 \pm 0,1$	0,3 ± 0,1
4	(–)–amide de Weinreb	>23	>33	>23
5	(+)–fislatifolione	>23	>33	>23

Tableau 9 - Activités des composés sur les protéines Bcl-xL, Mcl-1 et Bcl-2

Récemment, des travaux de pharmacomodulation ont été réalisés par l'équipe collaboratrice avec la synthèse d'une librairie d'analogues carboxamides dérivés de l'acide fislatifolique.<sup>166</sup> Des réactifs proches de la *N*,*O*-diméthylhydroxylamine, utilisée pour la synthèse de l'amide de Weinreb **167** décrite ci-dessus, ainsi que des anilines ou des amines aliphatiques possédant une longue chaîne, ont été employés. Cependant, ces analogues n'ont pas montré d'activité supérieure à celle du composé **167** (Schéma 196).



Schéma 196 - Modification du groupement carbonyle de l'acide fislatifolique

<sup>&</sup>lt;sup>166</sup> S. Gapil Tiamas, F. Daressy, A. Abou Samra, J. Bignon, V. Steinmetz, M. Litaudon, C. Fourneau, K. Hoong Leong, A. Ariffin, K. Awang, S. Desrat, F. Roussi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127003.

### 4. Application des réactions de transferts de nitrènes

Dans la continuité des travaux de pharmacomodulation effectués par l'équipe de Fanny Roussi, l'application des réactions de transfert de nitrène catalytique sur cette famille de chalcones prénylées pourrait permettre d'accéder à de nouveaux analogues aminés dont l'activité biologique serait évaluée.

Présentée en préambule, l'amination  $C(sp^3)$ –H intermoléculaire à l'aide des sulfonimidamides a permis, sur l'acide fislatifolique, l'introduction sélective d'une fonction azotée sur le C<sup>8</sup> de la chaîne prénylée. D'une part, la double liaison carbonée C<sup>9</sup>–C<sup>10</sup> de la chaîne prényle pourrait réagir dans les conditions d'aziridination intermoléculaire développées au premier chapitre. D'autre part, le groupement acide carboxylique présent sur l'acide fislatifolique pourrait être transformé en une fonction sulfamate. Ce nouveau dérivé pourrait conduire de manière intramoléculaire à une amination en C<sup>1</sup> ou en C<sup>3</sup> de la partie cyclohexène (Schéma 197).



Schéma 197 - Application de la chimie des nitrènes sur les chalcones prénylées

# 4.1. <u>Amination C(sp<sup>3</sup>)–H intermoléculaire diastéréosélective</u>

Tout d'abord, nous nous sommes concentrés sur l'application de la réaction d'amination C(sp<sup>3</sup>)–H intermoléculaire stéréosélective développée au laboratoire d'accueil. Toutes les réactions ont été réalisées en utilisant le dérivé de l'acide fislatifolique comme réactif limitant.

Dans un premier temps, nous avons reproduits la réaction sur l'acide (+)–fislatifolique **158** en le purifiant au préalable sur colonne gel de silice. Malgré la présence de 5 autres type de liaison C–H allylique et d'une liaison C–H benzylique potentiellement réactives, la combinaison du sulfonimidamide (*S*) **1** avec le Rh<sub>2</sub>(*S*nta)<sub>4</sub> **2** a permis l'amination sélective de la liaison C<sup>8</sup>–H allylique secondaire avec un excellent ratio diastéréomérique de 95:5. Sur l'échelle de 0,2 mmole d'acide fislatifolique fraîchement purifié, un excellent rendement de 90% a été obtenu. Conduite sur une échelle de 0,5 mmole, la réaction sur le dérivé aminé **159** a donné un rendement plus faible de 74% (Schéma 198). Lors de cette dernière, une deuxième purification sur gel de silice, avec un éluant DCM/MeCN, a été nécessaire afin d'éliminer les traces de rhodium contenues dans le produit aminé.



Schéma 198 - Amination C(sp<sup>3</sup>)-H de l'acide fislatifolique avec la paire de réactifs (S)

L'utilisation du sulfonimidamide (R) optiquement pur, en présence du complexe de rhodium de configuration (R), permet l'obtention du produit aminé **168** avec la configuration inverse sur le C<sup>8</sup>. Ce dernier a été isolé avec d'excellents rendements de 72 et de 86%, sur une échelle de 0,5 et 0,2 mmole respectivement, et avec un ratio diastéréomérique légèrement supérieur de 96:4 (Schéma 199).



Schéma 199 - Amination C(sp<sup>3</sup>)–H de l'acide fislatifolique avec la paire de réactifs (*R*)

Ce système catalytique a ensuite été appliqué sur le dérivé amide de Weinreb **167** qui possède une meilleure activité biologique. De manière similaire à la réaction sur l'acide (+)–fislatifolique, l'insertion du métallanitrène chiral a eu lieu de manière sélective sur la liaison C<sup>8</sup>–H allylique. La paire de réactifs de configuration (*S*) a conduit à l'analogue aminé **169** avec d'excellents rendements allant de 81 à 88% et une stéréosélectivité inchangée (Schéma 200).



Schéma 200 - Amination C(sp<sup>3</sup>)–H de l'amide de Weinreb 167 avec la paire de réactifs (S)

Le diastéréoisomère 170, de configuration (*S*) en C<sup>8</sup>, a été synthétisé à l'aide du couple de réactifs de configuration (*R*) avec de très bons rendements et une diastéréosélectivité conservée de 96:4 (Schéma 201).



Schéma 201 - Amination C(sp<sup>3</sup>)–H de l'amide de Weinreb 167 avec la paire de réactifs (R)

Enfin, cette méthodologie efficace de formation stéréosélective d'amines allyliques a été appliquée à l'oxazolidinone **166**, seul produit d'intérêt possèdant une affinité sélective pour une seule protéine antiapoptotique. Malgré la présence d'une position benzylique secondaire supplémentaire potentiellement réactive sur la copule chirale, le système catalytique sulfonimidamide/ $Rh_2(nta)_4$  a permis d'isoler les mêmes régioisomères d'amination. Avec la paire « match » de confiuration (*S*), le produit d'amination **171** a été obtenu avec un rendement 74% et un ratio diastéréomérique de 95:5 (Schéma 202).



Schéma 202 - Amination C(sp<sup>3</sup>)–H du dérivé oxazolidinone 166 avec la paire de réactifs (S)

De même, le stéréoisomère **172** de configuration inverse en C<sup>8</sup> a été synthétisé à l'aide du sulfonimidamide **1** (*R*) et du Rh<sub>2</sub>(*R*-nta)<sub>4</sub> avec un rendement de 71% et une sélectivité identique à celle obtenue avec l'autre couple de réactifs (Schéma 203).



Schéma 203 - Amination C(sp<sup>3</sup>)-H du dérivé oxazolidinone 166 avec la paire de réactifs (R)

Nous nous sommes ensuite intéressés au retrait du groupement sulfonimidoyle des analogues aminés synthétisés. Parmi les méthodes développées au laboratoire, l'une consiste en une séquence de deux étapes.

D'abord, l'addition d'un groupement Boc sur l'atome d'azote permet l'activation de la liaison N–S. Puis, en présence de magnésium et d'une quantité catalytique d'iode, dans le méthanol et sous ultrasons, a lieu la coupure de la copule et le composé sous forme NHBoc est récupéré. Bien qu'elle n'ait été réalisée que sur des produits aminés dérivés d'hydrocarbures simples tels que l'indane, nous avons tenté d'appliquer ces conditions sur le dérivé aminé de l'amide de Weinreb **170**.

Le composé **170** a d'abord été placé en présence d'un excès de Boc<sub>2</sub>O et d'une quantité catalytique de DMAP. Après 18 h de réaction, le produit protégé **173** a été isolé avec un rendement satisfaisant de 61%, une partie du substrat n'ayant pas réagi sûrement à cause d'un encombrement stérique important (Schéma 204).



Schéma 204 - Protection du dérivé aminé de l'amide de Weinreb

Mis en jeu dans les conditions réductrices présentées précédemment, le dérivé protégé **173** a conduit à l'obtention de l'analogue aminé **174** déprotégé de son groupement sulfonimidoyle avec un bon rendement de 78%. Il est à préciser qu'aucun produit de dégradation n'a été constaté dans cette réaction, démontrant la compatibilité de ces conditions avec la fonction amide de Weinreb (Schéma 205).



Schéma 205 - Clivage du groupe sulfonimidolyle à partir de l'analogue aminé 173

#### 4.2. <u>Amination C(sp<sup>3</sup>)–H intramoléculaire</u>

Dans le but d'augmenter le nombre de positions fonctionnalisables et de permettre la modification de la partie cyclohexène de cette famille de composés, nous avons testé les réactions d'amination intramoléculaire catalysées au rhodium développées par l'équipe de Du Bois.

Ainsi, le groupe acide carboxylique de l'acide (+)–fislatifolique **158** a été réduit à l'aide de LAH, conduisant au dérivé alcool **175**. Ce dernier a ensuite été converti en dérivé carbamate **176** avec un rendement global de 67% sur deux étapes (Schéma 206).



Schéma 206 - Réduction et carbamoylation de l'acide (+)-fislatifolique

En présence de PhI(OAc)<sub>2</sub> comme oxydant et du Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> comme catalyseur, dans le benzène après quatre heures de réaction, l'unique produit **177** issu de l'amination intramoléculaire de la liaison C<sup>3</sup>–H allylique est obtenu avec un bon rendement de 64% (Schéma 207).



Schéma 207 - Amination C-H intramoléculaire du dérivé carbamate 176

#### 4.3. Aziridination intermoléculaire

Nous avons ensuite tenté d'appliquer les conditions d'aziridination intermoléculaire, développées au cours de cette thèse, basées sur l'utilisation du 4-*tert*-butylphénylsulfamate **21** comme précurseur de nitrène et du Rh<sub>2</sub>(*S*-tfpttl)<sub>4</sub>**5** comme catalyseur.

Ainsi, le dérivé amide de Weinreb **167** a été mis en jeu dans les conditions optimales en utilisant le toluèned<sub>8</sub> comme solvant afin d'obtenir la meilleure conversion possible. Après 48 h de réaction, l'aziridine **178** issue de l'oxydation de la double liaison carbonée de la chaîne prényle a été isolée avec un bon rendement de 62% (Schéma 208). Il est à noter que des traces de produits d'amination ont été détectées en analysant le brut réactionnel par RMN (<10% comparé au produit d'aziridination).



Schéma 208 - Aziridination tardive du dérivé amide de Weinreb

L'analyse RMN n'a pas permis de déterminer le ratio diastéréomérique de la réaction. Nous avons ainsi utilisé le complexe de rhodium de configuration (R) en réaction sur ce même dérivé **167** mais l'aziridine isolée a présenté des spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C identiques au produit **178** obtenu avec le complexe (S). Des tentatives par HPLC chirale ont été menées mais aucune condition pour la séparation de ce mélange n'a été trouvée.

Dans la continuité des travaux réalisés sur le champ d'application de la réaction d'aziridination présentée au premier chapitre, nous avons introduit le motif 4-(2-méthylpropényl)phénol sur l'acide (+)–fislatifolique **158**. Ainsi, en présence d'EDCI et d'une quantité catalytique de DMAP, le dérivé ester **179** a été isolé avec un excellent rendement de 91% (Schéma 209).



Schéma 209 - Estérification de l'acide (+)-fislatifolique

Dans les conditions d'aziridination utilisant le toluène comme solvant, la réaction sur ce dérivé **179** possédant deux doubles liaisons potentiellement réactives a eu lieu de manière chimiosélective sur celle de type styrénique. L'aziridine **180** a été isolée avec un bon rendement de 58% sous la forme d'un unique diastéréoisomère (Schéma 210).



Schéma 210 - Aziridination chimiosélective du dérivé estérifié de l'acide (+)-fislatifolique

#### 4.4. Amination C(sp<sup>3</sup>)–H intermoléculaire de liaisons tertiaires

Dans l'objectif d'accroître le nombre de positions fonctionnalisables avec les réactions d'amination par transferts de nitrène, nous avons souhaité réduire les doubles liaisons présentes dans cette famille de composés. De plus, il serait intéressant de connaître l'effet de ce changement structural sur l'activité biologique de ces composés.

Ainsi, l'amide de Weinreb **167** a été placé en présence de palladium sur charbon dans le méthanol sous un ballon d'hydrogène. Nous avons d'abord voulu savoir s'il était possible d'isoler un produit de monohydrogénation, avec par exemple, la conservation du motif cyclohexène. Bien qu'en testant la réaction à basse température, sous une pression faible d'hydrogène et avec un temps de réaction court, il n'a été possible d'isoler que le produit entièrement hydrogéné. Cependant, les deux diastéréoisomères formés ont pû être obtenus séparéments de manière pure avec de bons rendements (Schéma 211).



Schéma 211 - Hydrogénation de l'amide de Weinreb 167

Sans avoir identifié et caractérisé les deux diastéréoisomères hydrogénés, nous les avons testés dans les conditions d'amination chimiosélective de liaisons C–H tertiaires décrites au deuxième chapitre. Malgré la convertion totale de chacun de ces deux dérivés, les conditions réactionnelles ont conduit à des mélanges de produits aminés non séparables et non caractérisables (Schéma 212).



Schéma 212 - Tentative d'amination C(sp<sup>3</sup>)-H des dérivés hydrogénés de l'amide de Weinreb

### 5. Tests d'activités biologiques des dérivés aminés synthétisés

L'évaluation biologique *in vitro* des analogues aminés synthétisés a été réalisée par l'équipe de Fanny Roussi. Plus précisément, les activités inhibitrices sur les interactions entre Bcl-xL/Bak, Mcl-1/Bid et Bcl-2/Bim ont été évaluées par polarisation de fluorescence. Les résultats sont exprimés en K*i* ( $\mu$ m), constante d'inhibition qui est directement proportionnelle à l'IC<sub>50</sub> (concentration de ligand qui inhibe 50% de la liaison spécifique de la protéine pro-apoptotique marquée). Plus cette valeur est faible, plus le composé possède une forte affinité pour la protéine ciblée. Un K*i* supérieur à 23 signifie que le composé est inactif.

Ces tests ont conduit à des résultats mitigés. Les analogues aminés de l'amide de Weinreb (les composés 169, 170, 173 et 174) ainsi que les analogues aminés du dérivé oxazolidinone (les composés 171 et 172) sont inactifs. Le constat est similaire pour le dérivé alcool et carbamate de l'acide (+)-fislatifolique (composé 175 et 176), mais aussi pour le produit issu de l'amination intramoléculaire du dérivé carbamate (composé 177). De même, l'aziridine dérivée de l'amide de Weinreb (composé 178), le dérivé ester (composé 179) et son homologue aziridiné (composé 180), ainsi que les analogues hydrogénés de l'amide de Weinreb n'ont pas révélé d'activité.

En revanche, les analogues issus de l'amination C–H allylique de l'acide (+)–fislatifolique ont donné des résultats intéressants. En effet, alors que l'acide (+)–fislatifolique est un inhibiteur dual des protéines antiapoptotiques Bcl-xL et Mcl-1, les composés aminés sur la chaîne prényle possèdent une activité sur les protéines Mcl-1 et Bcl-2. Plus précisément, l'affinité avec Mcl-1 est conservée avec un K*i* similaire pour le composé aminé **168** avec le sulfonimidamide (*R*) (5,8  $\mu$ m contre 4,0  $\mu$ m pour le produit naturel). Concernant leur affinité avec Bcl-2, elle est de l'ordre du sub-micromolaire (0,7  $\mu$ m pour le composé **159** issu du couple de réactifs (*S*) et 0,6  $\mu$ m pour le composé **168** issu des réactifs (*R*)) (Tableau 10).

Entrée	Composés	Bcl-xL/Bak	Mcl-1/Bid	Bcl-2/Bim
1	ОН 158 О	5,7 ± 0,7	4,0 ± 0,5	>23
2	NHS* 0H 159 0	>23	13 ± 1,1	0,7 ± 0,01
3	<u>.</u> ., , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	>23	5,8 ± 0,2	0,6 ± 0,06

Tableau 10 - Activités inhibitrices des dérivés d'acide (+)-fislatifolique

# 6. Conclusion

Dans le cadre d'un projet collaboratif interdisciplinaire, l'application des réactions de transferts de nitrène catalytique pour la fonctionnalisation tardive de dérivés d'acide fislatifolique, produit naturel de la famille des chalcones cyclohexényles prénylées aux propriétés pro-apoptotiques, a permis de préparer 16 nouveaux analogues, dont 11 composés aminés. Ils ont été isolés avec des rendements allant de 58 à 90% et avec de hauts niveaux de chimio-, régio- et stéréosélectivités.

L'utilisation de complexes de dirhodium(II), de réactifs de l'iode hypervalent, de sulfonimidamides et de sulfamates comme précurseurs de nitrène dans des réactions intermoléculaires, a permis l'introduction sélective d'un atome d'azote en C<sup>8</sup> par amination C–H, ainsi qu'en C<sup>9</sup> et C<sup>10</sup> par aziridination. Sur le dérivé amide de Weinreb, le groupe sulfonimidoyle a pu être déprotégé de manière efficace.

La fonctionnalisation de la partie cyclohexényle de cette famille de composés a été effectuée à l'aide d'une réaction intramoléculaire par l'intermédiaire d'un groupe carbamate. Cette dernière a permis une amination sélective en C<sup>3</sup>.

L'activité pro-apoptotique de ces analogues aminés a été évaluée. Alors que l'acide (+)-fislatifolique est un inhibiteur dual des protéines Bcl-xL/Mcl-1, les dérivés aminés avec le sulfonimidamide se sont révélés actifs sur les protéines Mcl-1 et Bcl-2.

# CONCLUSION GÉNÉRALE

Cette thèse s'inscrit dans la recherche de nouvelles conditions visant le développement de réactions efficaces et sélectives de transfert de nitrène intermoléculaire. Ces nouvelles transformations catalytiques reposent sur la combinaison de sulfamates, de réactifs d'iode hypervalent(III) et de complexes bimétalliques de rhodium(II) dérivés d'acides aminés. Leur intérêt synthétique a été illustré par des synthèses à l'échelle du gramme et des applications à la fonctionnalisation tardive de produits complexes.

#### Aziridination énantiosélective d'alcènes

Une réaction d'aziridination intermoléculaire énantiosélective d'alcènes a d'abord été mise au point. Elle met en jeu le sulfamate aromatique dérivé du 4-tert-butylphénol et le complexe de dirhodium(II) dérivé de la *tert*-leucine protégée par un groupement tétrafluorophtaloyle. Ce système a été appliqué dans l'aziridination d'une large gamme d'oléfines styrèniques et aliphatiques (mono-, di- et tri-substituées). Au total, 42 aziridines ont été synthétisées avec des rendements allant jusque 95% et des excès énantiomériques pouvant atteindre 99%.



En perspective, il serait intéressant de tester en réaction des oléfines-β-disubstituées par deux groupements différents. Si l'efficacité des conditions est maintenue, cela permettrait la création de deux centres stéréogènes contigûs avec un excellent stéréocontrôle. De même, il serait utile de comprendre l'effet positif de l'acide pentafluorobenzoïque sur l'énantiosélectivité. L'utilisation d'additifs acides pourrait alors être étendue à d'autres réactions asymétriques de transfert de nitrène.

#### Amination C(sp<sup>3</sup>)–H intermoléculaire sélective de liaisons tertiaires

Une première réaction d'amination intermoléculaire chimiosélective de liaisons C–H tertiaires en présence de sites benzyliques secondaires a été développée. Cette sélectivité inversée par rapport aux méthodes décrites jusqu'à présent repose sur la combinaison du 4-*tert*-butyl-phenylsulfamate et du Rh<sub>2</sub>(*S*-tfpttl)<sub>4</sub>. Au total, 24 produits d'amination tertiaire ont été synthétisés avec des rendements pouvant atteindre 96% et des sélectivités tertiaire/benzylique souvant supérieures à 25:1. La réaction sur l'*iso*-butylbenzène a été réalisée à l'échelle de 50 mmoles avec seulement 100 ppm de catalyseur.



Une seconde réaction d'amination sélective de liaisons C–H tertiaires d'alcanes linéaires a été développée. Elle repose sur l'utilisation du complexe de rhodium dérivé de l'adamantylglycine et du même précurseur de nitrène. Plusieurs alcanes ont été convertis avec de bonnes sélectivités et avec des rendements pouvant atteindre 85%



Il serait intéressant de continuer l'étude du champ d'application, et notamment de tester l'acétonitrile à une plus basse température afin d'améliorer la sélectivité dans quelques substrats. Enfin, les perspectives de ce travail incluent le développement d'une version asymétrique pour l'amination de positions secondaires d'alcanes.

#### Fonctionnalisation tardive de dérivés d'acide fislatifolique

Les réactions de transferts de nitrènes développés au laboratoire d'accueil ont été appliquées à la fonctionnalisation tardive de dérivés d'acide fislatifolique. Au total, 11 analogues aminés ont été synthétisés avec des rendements allant jusque 90%. Des réactions intermoléculaires ont permis l'introduction sélective d'un atome d'azote en C<sup>8</sup> par amination C–H et en C<sup>9</sup> et C<sup>10</sup> par aziridination. Une réaction d'amination C–H intramoléculaire à l'aide d'un groupement carbamate a permis la fonctionnalisation du carbone 3.

L'activité pro-apoptotique de ces analogues aminés a été évaluée. Alors que l'acide (+)-fislatifolique est un inhibiteur dual des protéines Bcl-xL/Mcl-1, les dérivés aminés avec le sulfonimidamide se sont révélés actifs sur les protéines Mcl-1 et Bcl-2.



Il serait intéressant de poursuivre les études de relation structure-activité avec la synthèse d'analogues de l'acide fislatifolique. La déprotection de ces composés, mais aussi l'aziridination puis l'ouverture par différents nucléophiles permettraient d'accéder à de nombreux dérivés potentiellement actifs.

# PARTIE EXPÉRIMENTALE

# **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 (13C) 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 (13C) 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<sub>3</sub>), MeOH- $d_4$ , or DMSO- $d_6$ . Chemical shifts ( $\delta$ ) are reported in parts per million (ppm) with reference to tetramethylsilane (TMS) for <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra or trifluorotoluene for <sup>19</sup>F NMR spectra. The following abbreviations are used for the proton spectra multiplicities: s: singulet, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet, quint: quintuplet, sept: septet, app.: 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 basic KMnO4, 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). The enantiomeric excesses were determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IA-5 column or a Daicel Chiralpak IC-5 column.

All reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and are used without additional purification.

# CHAPITRE 1 – Aziridination énantiosélective d'alcènes

#### Preparation of 4-(*tert*-butyl)phenylsulfamate (21):



In a flask under argon was added chlorosulfonyl isocyanate (11.6 mL, 133 mmol, 2.00 eq.). The flask was cooled to 0 °C, and HCO<sub>2</sub>H (5.02 mL, 133 mmol, 2.00 eq.) was added slowly with vigorous stirring, while intense gas evolution was observed. The mixture solidified within 5 min. Anhydrous MeCN (5.00 mL) was added and the resulting solution was stirred for 30 minutes before the ice bath was removed. After 3 h, the mixture was cooled again to 0 °C, then a solution of 4-(*tert*-butyl)phenol (10.0 g, 66.6 mmol, 1.00 eq.) in anhydrous DMA (10.0 mL) was added slowly over 10 minutes. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes then the ice bath was removed. After 16 h at room temperature, 20.0 ml of water were added. The solution was extracted 3 times with AcOEt and the combined organic phases were washed with water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/AcOEt = 70:30) to afford the expected product as a white solid (11.4 g, 75%).

M.p. = 103-105 °C

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 1.31 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.7, 147.9, 127.0 (2C), 121.7 (2C), 34.8, 31.6 (3C) ppm.

IR (neat) 3379, 3293, 2963, 2902, 2867, 1546, 1504, 1410, 1375, 1309, 1266, 1208, 1177, 1158, 1107, 1018, 970, 950, 927, 875, 849, 838, 775, 738, 677 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(-)]: m/z [M - H]<sup>-</sup> calculated for  $[C_{10}H_{14}NO_3S]^- = 228.0673$  found: 228.0682.

#### **Preparation of Rh**<sub>2</sub>(*S*-tfpttl)<sub>4</sub> (5):



A mixture of *L-tert*-Leucine (800 mg, 3.26 mmol, 1.00 eq.) and tetrafluorophthalic anhydride (1.08 g, 3.26 mmol, 1.00 eq.) in glacial acetic acid (15.0 mL) was stirred at room temperature for 4 h, and then heated to

reflux for 4 h. The mixture was cooled down to r.t. and concentrated under reduced pressure to give a sticky brown oil. 4M HCl (15.0 mL) was added and the resulting grey solid was then triturated, filtered and washed with water to provide (*S*)-tfpttl as a white solid (1.10 g, 82%).

M.p. =  $172-174 \degree C$ 

 $[\alpha]_{p}^{20} = -13.9 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.69 (s, 1H), 1.18 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.6, 162.3 (2C), 113.7-113.4 (m, 2C), 60.7, 35.8, 28.1 ppm.

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -135.6 - -136.0 (m, 2F), -142.4 - -142.8 (m, 2F) ppm.

IR (neat) v = 2964, 2921, 1789, 1763, 1715, 1646, 1512, 1500, 1410, 1368, 1316, 1300, 1258, 1157, 1093, 947, 863, 793, 758, 726 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 334.0724, found: 334.0712.



To a mixture of (*S*)-tfpttl (1.02 g, 3.05 mmol, 4.50 eq.) and  $Rh_2(OAc)_4$  (300 mg, 0.679 mmol, 1.00 eq.) was added chlorobenzene (20.0 mL). The flask was equipped with a home-made acid-trapping apparatus before the reaction mixture was heated up to 140 °C for 16 h. The mixture was then cooled down to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Heptane/EtOAc = 90:10) to provide the title product as a green solid (878 mg, 84%).

 $[\alpha]_{p}^{20} = +651.1 \ (c \ 1.00, \ CHCl_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.70 (s, 4H), 1.08 (s, 36H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  186.9 (4C), 162.0 (8C), 113.6 (d, J = 9.8 Hz, 8C), 62.0 (4C), 36.0 (4C), 27.9 (12C) ppm.

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -135.8 - -137.1 (m, 8F), -142.2 - -144.2 (m, 8F) ppm.

IR (neat)  $v = 3676, 2971, 1787, 1728, 1611, 1513, 1501, 1404, 1341, 1315, 1160, 1095, 1051, 951, 781 \text{ cm}^{-1}$ .

# 1. Preparation of substrates

#### **Preparation of 4-phenylstyrene (72a):**



To a suspension of NaH (144 mg, 3.60 mmol, 1.20 eq.) in anhydrous THF (10 mL) under argon was added methyltriphenylphosphonium iodide (1.21 g, 3.00 mmol, 1.00 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 1 h. Then, the mixture was cooled to 0 °C and biphenyl-4-carboxaldehyde (547 mg, 3.00 mmol, 1.00 eq.) in 1.50 mL of THF was added dropwise via a syringe. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and the resulting solution was extracted 3 times with MTBE. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether) affording the title product as a white solid (422 mg, 78%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 10.9 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 140.9, 140.7, 136.7, 136.5, 128.9 (2C), 127.5, 127.4 (2C), 127.1 (2C), 126.8 (2C), 114.0 ppm.

#### General procedure A for Wittig olefination :



To a suspension of NaH (144 mg, 3.60 mmol, 1.20 eq.) in anhydrous THF (10 mL) under argon was added isopropyltriphenylphosphonium iodide (1.30 g, 3.00 mmol, 1.00 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 1 h. Then, the mixture was cooled to 0  $^{\circ}$ C and the corresponding aldehyde (3.00 mmol, 1.00

eq.) in 1.50 mL of THF was added dropwise via a syringe. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous  $NH_4Cl$  and the resulting solution was extracted 3 times with MTBE. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel affording the desired product.

#### Preparation of 1-chloro-4-(2-methylpropenyl)benzene (78a):



Compound **78a** was prepared following the general procedure A from 4-chlorobenzaldehyde (422 mg, 3.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the title product as a colorless oil (420 mg, 84%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 1.89 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.83 (d, J = 1.0 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137.2, 136.4, 131.5, 130.1 (2C), 128.3 (2C), 124.1, 30.0, 19.5 ppm.

#### Preparation of 4-(2-methylpropenyl)-1,1'-biphenyl (79a):



Compound **79a** was prepared following the general procedure A from biphenyl-4-carboxaldehyde (547 mg, 3.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the title product as a white solid (556 mg, 89%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.60 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.91 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141.1, 138.6, 137.9, 135.9, 129.3 (2C), 128.9 (2C), 127.2, 127.1 (2C), 126.9 (2C), 124.9, 27.1, 19.7 ppm.

Preparation of 1-ethyl-4-(2-methylpropenyl)benzene (80a):



Compound **80a** was prepared following the general procedure A from 4-ethylbenzaldehyde (402 mg, 3.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the title product as a colorless oil (341 mg, 71%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.16-7.11 (m, 4H), 6.24 (app. sept., *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.63 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.89 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.86 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141.8, 136.2, 134.8, 128.8 (2C), 127.6 (2C), 125.1, 28.7, 27.0, 19.5, 15.7 ppm.

**Preparation of** (*E*)-3-(4-(2-methylpropenyl)phenyl)acrylate (81a):



Compound **81a** was prepared following the general procedure A from methyl 4-formylcinnamate (571 mg, 3.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether/AcOEt = 97:3) yielding the title product as a white solid (369 mg, 57%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.41 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.89 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.7, 144.8, 141.1, 137.3, 131.9, 129.3 (2C), 128.0 (2C), 124.7, 117.0, 51.7, 27.2, 19.7 ppm.

#### Preparation of 1-fluoro-3-(2-methylpropenyl)benzene (82a):



Compound **82a** was prepared following the general procedure A from 3-fluorobenzaldehyde (372 mg, 3.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the title product as a colorless oil (279 mg, 62%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31-7.19 (m, 1H), 7.02-6.80 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.86 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162.8 (d, J = 244 Hz, 1C), 141.1 (d, J = 8.0 Hz, 1C), 136.9, 129.5 (d, J = 8.5 Hz, 1C), 124.6 (d, J = 2.7 Hz, 1C), 124.3 (d, J = 1.8 Hz, 1C), 115.5 (d, J = 21.6 Hz, 1C), 112.7 (d, J = 21.6 Hz, 1C), 27.0, 19.5 ppm.

#### Preparation of 1-methyl-3-(2-methylpropenyl)benzene (83a):



Compound **83a** was prepared following the general procedure A from 3-methylbenzaldehyde (360 mg, 3.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the title product as a colorless oil (237 mg, 54%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.23-7.14 (m, 1H), 7.07-6.94 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.85 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.8, 137.6, 135.4, 129.6, 128.0, 126.7, 125.9, 125.3, 27.0, 21.6, 19.5 ppm.

#### Preparation of 2-(2-methylpropenyl)naphthalene (84a):



Compound **84a** was prepared following the general procedure A from 2-naphthaldehyde (468 mg, 3.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the title product as a colorless oil (470 mg, 86%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.87-7.77 (m, 3H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.44-7..37 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 136.4, 136.2, 133.6, 132.0, 127.9, 127.7 (2C), 127.6, 127.2, 126.0, 125.5, 125.3, 27.1, 19.7 ppm.

#### Preparation of 1-fluoro-2-(2-methylpropenyl)benzene (85a):



Compound **85a** was prepared following the general procedure A from 2-fluorobenzaldehyde (372 mg, 3.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the title product as a colorless oil (315 mg, 70%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27-7.20 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.12-6.97 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.79 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.2 (d, J = 245 Hz, 1C), 138.0, 130.9 (d, J = 3.8 Hz, 1C), 127.8 (d, J = 8.2 Hz, 1C), 126.4 (d, J = 15.0 Hz, 1C), 123.5 (d, J = 3.3 Hz, 1C), 117.9 (d, J = 2.2 Hz, 1C), 115.3 (d, J = 22.6 Hz, 1C), 26.6, 19.7 ppm.

#### Preparation of 1-methoxy-2-(2-methylpropenyl)benzene (86a):



Compound **86a** was prepared following the general procedure A from 2-methoxybenzaldehyde (408 mg, 3.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether/MTBE = 95:5) yielding the title product as a colorless oil (209 mg, 42%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.24-7.15 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.81 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.1, 135.6, 130.6, 127.6, 127.5, 120.6, 120.1, 110.4, 55.5, 26.8, 19.7 ppm.

General procedure B for Wittig olefination :



A solution of *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.88 mL, 3.00 mmol) was added slowly at 0 °C to a suspension of benzyltriphenylphosphonium bromide (1.30 g, 3.00 mmol) in dry THF (15 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min then warmed to room temperature for 1 h. The reaction flask was then cooled back to 0 °C and the corresponding ketone (3.00 mmol) was added dropwise. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 16 h. The suspension was quenched by addition of dry methanol and the solvent was removed under reduced pressure to afford a yellow oil. The residue was purified by column chromatography on silica gel affording the desired product.

#### Preparation of (cyclohexylidenemethyl)benzene (87a):



Compound **87a** was prepared following the general procedure B from cyclohexanone (294 mg, 3.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the title product as a colorless oil (248 mg, 48%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.22-7.13 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 2.37 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.25 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.70-1.50 (m, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 143.6, 138.6, 129.0 (2C), 128.1 (2C), 125.9, 122.1, 37.8, 29.6, 28.8, 28.0, 26.8 ppm.

#### Preparation of benzylidenecycloheptane (88a):



Compound **88a** was prepared following the general procedure B from cycloheptanone (336 mg, 3.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the title product as a colorless oil (285 mg, 51%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.70-1.61 (m, 4H), 1.61-1.52 (m, 4H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 145.4, 138.9, 128.8 (2C), 128.1 (2C), 125.8, 125.5, 38.9, 31.6, 29.7, 29.6, 29.4, 27.5 ppm.

#### Preparation of ethyl 4-benzylidenepiperidine-1-carboxylate (89a):



Compound **89a** was prepared following the general procedure B from ethyl 4-oxo-1piperidinecarboxylate (513 mg, 3.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether/AcOEt = 90:10) yielding the title product as a colorless oil (456 mg, 62%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.25-7.16 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (dd, *J* = 6.3, 5.3 Hz, 2H), 3.45 (dd, *J* = 6.3, 5.3 Hz, 2H), 2.47 (dd, *J* = 6.3, 5.3 Hz, 2H), 2.35 (dd, *J* = 6.3, 5.3 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

#### General procedure for the silvlation of alcohols :

R-OH Imidazole (2.0 eq.) TBDMSCI (1.2 eq.) DCM, 0 °C to r.t., 16 h

To a solution of alcohol (1.00 eq.) in anhydrous DCM under argon was added imidazole (2.00 eq.). The mixture was cooled to 0 °C before TBDMSCl (1.20 eq.) was added. After 1h, the ice bath was removed and the mixture was allowed to stir at room temperature overnight.  $NH_4Cl_{sat}$  was added and the resulting solution was extracted 3 times with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel affording the desired product.

#### Preparation of *tert*-butyl(hex-5-en-1-yloxy)dimethylsilane (90a):



Compound **90a** was prepared following the general procedure from 5-hexen-1-ol (200 mg, 2.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the title product as a colorless oil (412 mg, 96%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.89-5.74 (m, 1 H), 5.06-4.91 (m, 2 H), 3.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 2.11-2.01 (m, 2 H), 1.60-1.36 (m, 4 H), 0.89 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 139.1, 114.5, 63.2, 33.7, 32.5, 26.1 (3C), 25.3, 18.5, -5.1 (2C) ppm.

#### Preparation of *tert*-butyl(but-3-en-1-yloxy)dimethylsilane (91a):



Compound **91a** was prepared following the general procedure from 3-buten-1-ol (144 mg, 2.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the title product as a colorless oil (339 mg, 91%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.84-5.76 (m, 1H), 5.08-5.00 (m, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.26 (q, *J* = 6.8, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135.3, 116.2, 62.7, 37.4, 25.9 (3C), 18.2, -5.4 (2C) ppm.

#### Preparation of *tert*-butyldimethyl((3-methylbut-3-en-1-yl)oxy)silane (98a):



Compound **98a** was prepared following the general procedure from 3-methyl-3-buten-1-ol (172 mg, 2.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the title product as a colorless oil (373 mg, 93%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.75 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.71 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 143.2, 111.6, 62.3, 41.3, 26.1 (3C), 23.0, 18.5, -5.1 (2C) ppm.

#### Preparation of 1-(1-(pent-4-en-1-yl)-1H-indol-3-yl)ethan-1-one (93a):



To a solution of 3-acetylindole (300 mg, 1.88 mmol, 1.00 eq.) in anhydrous THF (10 mL) under argon was added NaH (90.9 mg, 2.26 mmol, 1.20 eq.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. 4-pentenyl tosylate was added drowise and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature, then heated to 60 °C for 16 h. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. was added and the resulting solution was extracted 3 times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO4 and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether/AcOEt = 70:30) affording the title product as a colorless oil (374 mg, 88%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.42-8.34 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 5.88-5.72 (m, 1H), 5.12-5.02 (m, 2H), 4.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.16-2.05 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193.0, 137.0, 136.8, 134.9, 126.5, 123.3, 122.8, 122.6, 117.1, 116.3, 109.9, 46.4, 30.8, 28.9, 27.7 ppm.

#### Preparation of 4-propylidenepiperidine-1-carboxylate (103a):



To a suspension of NaH (144 mg, 3.60 mmol, 1.20 eq.) in anhydrous THF (10 mL) under argon was added propyltriphenylphosphonium bromide (1.15 g, 3.00 mmol, 1.00 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 1 h. Then, the mixture was cooled to 0 °C and ethyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (513 mg, 3.00 mmol, 1.00 eq.) in 1.50 mL of THF was added dropwise via a syringe. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and the resulting solution was extracted 3 times with MTBE. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/AcOEt : 90:10) affording the title product as a colorless oil (462 mg, 84%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.23 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.48-3.39 (m, 4H), 2.21 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.13 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.02 (app. quint., J = 7.5 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155.7, 134.1, 126.2, 61.3, 45.9, 45.0, 35.8, 28.3, 20.5, 14.9, 14.8 ppm.

#### Preparation of 4-(2-methylpropenyl)benzoic acid:



Methyl 4-(2-methylpropenyl)benzoate was prepared following the general procedure A from methyl 4formylbenzoate (821 mg, 5.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether/MTBE = 95:5) yielding the desired product as a colorless oil (751 mg, 79%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.88 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.1, 143.5, 138.1, 129.4, 128.6 (2C), 127.3 (2C), 124.5, 52.0, 27.1, 19.6 ppm.

To a solution of methyl 4-(2-methylpropenyl)benzoate (600 mg, 3.15 mmol, 1.00 eq.) in MeOH (10.5 mL) was added a 6M aqueous NaOH solution (10.5 mL, 63.0 mmol, 20 eq.). The solution was stirred overnight at room temperature. The reaction was then acidified with HCl solution until pH 1 and extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with MgSO4, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure yielding **4-(2-methylpropenyl)benzoic acid** as a white solid (544 mg, 98%).
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.90 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.8, 144.3, 138.4, 130.0, 128.6 (2C), 126.3 (2C), 124.5, 27.3, 19.8 ppm.

#### **Procedure for the preparation of 4-(2-methylpropenyl)phenol:**



The title compound was prepared following the general procedure A from 4-Hydroxybenzaldehyde (821 mg, 5.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether/MTBE = 85:15) yielding the title compound as a colorless oil (751 mg, 79%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.83 (s, 3H) ppm.

#### General procedure C for the coupling reaction with 4-(2-methylpropenyl)phenol:



A mixture of substrate (2.00 mmol, 1.00 eq.) and 4-(2-methylpropenyl)phenol (2.20 mmol, 1.10 eq.) was dissolved in anhydrous DCM (10 mL) under argon. 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC) (3.00 mmol, 1.50 eq.) and DMAP (0.40 mmol, 0.20 eq.) were added sequentially. The resulting mixture was stirred to room temperature for 16 h. The reaction mixture was diluted with DCM and H<sub>2</sub>O. The layers were separated and the aqueous layer was extracted 2 times with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel affording the desired product.

#### Preparation of 4-(2-methylpropenyl)phenyl (S)-2-(4 isobutylphenyl)propanoate (104a):



Compound **104a** was prepared following the general procedure from (*S*)-Ibuprofen (210 mg, 1.02 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether/AcOEt = 90:10) yielding the title product as a colorless oil (288 mg, 84%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.96 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.94-1.78 (m, 1H), 1.88 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.82 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.60 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.4, 148.9, 140.9, 137.4, 136.4, 135.8, 129.7 (2C), 129.6 (2C), 127.4 (2C),

124.4, 121.0 (2C), 45.4, 45.2, 30.3, 26.9, 22.5 (2C), 19.4, 18.7 ppm

IR (neat)  $v = 2955, 2869, 1756, 1505, 1453, 1377, 1333, 1201, 1166, 1139, 1072, 1017, 898, 850 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $[C_{23}H_{29}O_2]^+ = 337.2189$ , found: 337.2172.

 $[\alpha]_{p}^{20} = +89.1 \ (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

Preparation of 4-(2-methylpropenyl)phenyl (2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1 azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate 4,4-dioxide (105a):



Compound **105a** was prepared following the general procedure from Sulbactam (214 mg, 0.92 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether/AcOEt = 80:20) yielding the title product as a colorless oil (288 mg, 84%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.68 (dd, J = 3.9, 2.5 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.54-3.49 (m, 2H), 1.91 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.85 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.59 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.8, 165.7, 147.7, 137.5, 136.6, 130.0 (2C), 124.0, 120.5 (2C), 63.3, 62.9, 61.3, 38.5, 26.9, 20.6, 19.4, 18.9 ppm

IR (neat)  $v = 2977, 2914, 2260, 1793, 1504, 1463, 1355, 1321, 1287, 1179, 1155, 1118, 1016, 950, 910, 868, 730 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>S]<sup>+</sup> = 364.1240, found: 364.1225.

 $[\alpha]_{p}^{20} = +119.4 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

#### General procedure for the coupling reaction with 4-(2-methylpropenyl)benzoic acid:



A mixture of substrate (2.00 mmol, 1.00 eq.) and 4-(2-methylpropenyl)benzoic acid (2.20 mmol, 1.10 eq.) was dissolved in anhydrous DCM (10 mL) under argon. 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC) (3.00 mmol, 1.50 eq.) and DMAP (0.40 mmol, 0.20 eq.) were added sequentially. The resulting mixture was stirred to room temperature for 16 h. The reaction mixture was diluted with DCM and H<sub>2</sub>O. The layers were separated and the aqueous layer was extracted 2 times with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel affording the desired product.

# Preparation of (1*S*,2*R*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl 4-(2-methylpropenyl)benzoate (106a):



Compound **106a** was prepared following the general procedure from (+)-isomenthol (213 mg, 1.36 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether/AcOEt = 98:02) yielding the title product as a white solid (286 mg, 67%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.35-5.25 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.54-1.54 (m, 2H), 1.34-1.19 (m, 1H), 0.98 (app. t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.0, 143.3, 137.9, 129.5 (2C), 128.7 (2C), 128.4, 124.7, 72.3, 45.9, 35.9, 30.1, 27.8, 27.2, 26.5, 21.4, 21.1, 20.9, 19.7, 19.5 ppm.

IR (neat) v = 2960, 2925, 1713, 1607, 1448, 1408, 1379, 1335, 1259, 1178, 1099, 1018, 875, 799, 759, 705 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $[C_{21}H_{31}O_2]^+ = 315.2346$ , found: 315.2337.

m.p. = 69-70 °C.

 $[\alpha]_{p}^{20} = +13.5 (c \ 0.10, \text{CHCl}_3).$ 

Preparation of (3*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-dimethyl-17-((*R*)-6-methylheptan-2yl)hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl 4-(2-methylpropenyl)benzoate (107a):



Compound **107a** was prepared following the general procedure from dihydrocholesterol (311 mg, 0.80 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether/AcOEt = 98:02) yielding the title product as a white solid (363 mg, 82%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.00-4.86 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 3H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.36-1.29 (m, 4H), 1.29-1.21 (m, 4H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 5H), 1.05-0.95 (m, 3H), 0..95-0.91 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.89-0.83 (m, 9H), 0.73-0.67 (m, 1H), 0.66 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.3, 143.3, 137.9, 129.5 (2C), 128.6 (2C), 128.3, 124.8, 74.3, 56.6, 56.4, 54.4, 44.9, 42.7, 40.1, 39.7, 37.0, 36.3, 36.0, 35.7 (2C), 34.3, 32.2, 28.8, 28.4, 28.2, 27.8, 27.2, 24.4, 24.0, 23.0, 22.7, 21.4, 19.7, 18.8, 12.4, 12.2 ppm.

IR (neat) v = 2928, 2851, 1709, 1607, 1467, 1449, 1378, 1312, 1274, 1181, 1105, 1016, 874, 801, 761, 703 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>38</sub>H<sub>59</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 547.4537, found: 547.4531.

m.p. = 132-133 °C.

 $[\alpha]_{p}^{20} = +17.3 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

Preparation of (*R*)-1-((1*S*,3*S*,5*S*)-3,5-dimethyl-2-oxocyclohexyl)-2-(2,6-dioxopiperidin-4-yl)ethyl 4-(2 methylpropenyl)benzoate (108a):



Compound **108a** was prepared following the general procedure from cycloheximide (400 mg, 1.42 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (DCM/AcOEt = 80:20) yielding the title product as a white solid (462 mg, 74%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (brs, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.64-5.53 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.88-2.74 (m, 1H), 2.70-2.53 (m, 2H), 2.51-2.37 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.25-2.08 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 212.3, 172.1, 171.9, 166.0, 144.0, 138.4, 129.7 (2C), 128.8 (2C), 126.8, 124.5, 70.0, 49.7, 42.9, 40.9, 39.2, 38.6, 37.0, 36.8, 27.4, 27.2, 26.9, 19.7, 18.3, 14.3 ppm.

IR (neat) v = 3213, 2963, 2925, 1699, 1606, 1408, 1377, 1259, 1179, 1096, 1015, 875, 797, 735, 704 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> = 440.2459, found: 440.2446.

m.p. = 73-74 °C.

 $[\alpha]_{p}^{20} = +8.00 (c \ 0.10, \text{CHCl}_3).$ 

## 2. <u>General procedure for the aziridination reaction and characterization</u> of the resulting products

A tube containing the substrate (0.50 mmol, 1.00 eq.) was charged with  $Rh_2(S-tfpttl)_4$  (5) (7.80 mg, 5.00 µmol, 1.00 mol%), 4-(*tert*-butyl)phenyl sulfamate (21) (138 mg, 0.60 mmol, 1.20 eq.) and pentafluorobenzoic acid (57) (106 mg, 0.50 mmol, 1.00 eq.). 1.00 mL of toluene was added and the resulting mixture was cooled to -78 °C. PhI(OPiv)<sub>2</sub> (406 mg, 1.00 mmol, 2.00 eq.) was then added in one portion and the mixture was stirred overnight at -15 °C. 1.00 mL of a saturated aqueous solution of thiourea were added followed by 3.00 mL of DCM. The color changed to dark brown and the mixture was stirred vigorously for 15 minutes. The content was transferred to a separatory funnel, and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic extracts were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub>, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford the expected product from the aziridination reaction.

#### Product (48):



The product was synthesized according to the general procedure using styrene (52.0 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a white solid (143 mg, 87% yield, 90:10 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 259.6 nm: T<sub>R</sub> Major = 16.1 min, T<sub>R</sub> Minor = 17.8 min.

M.p. = 76.5–78.5 °C

 $[\alpha]_{p}^{20} = -27.5 \ (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.37-7.33 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 7.2, 4.6 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 150.4, 148.1, 134.2, 128.8 (3C), 126.7 (4C), 121.4 (2C), 43.1, 37.5, 34.7, 31.4 (3C) ppm.

IR (neat)  $v = 2963, 2870, 1505, 1367, 1268, 1178, 1151, 1110, 1086, 1016, 919, 880, 838, 783, 755 cm^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 332.1342, found: 332.1345.

#### Product (66):



The product was synthesized according to the general procedure using 4-fluorostyrene (61.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 90:10) yielding the title compound as a white solid (150 mg, 86% yield, 92:08 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 90:10 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 264.4 nm: T<sub>R</sub> Major = 11.5 min, T<sub>R</sub> Minor = 12.3 min.

#### M.p. = 77.0-79.0 °C

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 7.2, 4.6 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.7, 161.4, 150.6, 148.1, 128.5 (d, *J* = 8.5 Hz, 2C), 126.8 (2C), 121.3 (2C), 115.9 (d, *J* = 21.9 Hz, 2C), 42.4, 37.5, 34.7, 31.4 (3C) ppm.

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -113.71 ppm.

IR (neat) v = 2964, 2870, 1514, 1505, 1372, 1238, 1201, 1179, 1152, 1111, 1016, 985, 920, 883, 839, 778, 699 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FNO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 350.1248, found: 350.1239.

#### Product (67):



The product was synthesized according to the general procedure using 4-bromostyrene (91.5 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a white solid (182 mg, 89% yield, 90.5:9.5 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 217.1 nm: T<sub>R</sub> Major = 15.3 min, T<sub>R</sub> Minor = 16.9 min.

M.p. = 85.0–87.0 °C

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 7.2, 4.6 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.6, 148.1, 133.4, 132.0 (2C), 128.3 (2C), 126.8 (2C), 122.9, 121.3 (2C), 42.4, 37.4, 34.7, 31.4 (3C) ppm.

IR (neat) v = 2964, 1504, 1491, 1373, 1201, 1179, 1150, 1110, 1072, 1012, 984, 884, 847, 777, 729 cm<sup>-1</sup>.

 $[ESI(+)]: m/z [M + H]^+$  calculated for  $[C_{18}H_{21}BrNO_3S]^+ = 410.0447$ , found: 410.0443.

Product (68):



The product was synthesized according to the general procedure using 4-nitrostyrene (74.6 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 90:10) yielding the title compound as a grey solid (125 mg, 68% yield, 90:10 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 90:10 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 262.0 nm: T<sub>R</sub> Major = 32.5 min, T<sub>R</sub> Minor = 39.9 min.

M.p. = 80.5–82.5 °C

 $[\alpha]_{p}^{20} = -33.1 \ (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.8, 148.2, 148.0, 141.7, 127.6 (2C), 126.8 (2C), 124.0 (2C), 121.1 (2C), 41.7, 37.9, 34.7, 31.4 (3C) ppm.

IR (neat) v = 2963, 1524, 1505, 1376, 1347, 1260, 1180, 1151, 1086, 1016, 886, 848, 797, 716, 689 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H - MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S]<sup>+</sup> = 418.1393, found: 418.1405.

Product (69):



The product was synthesized according to the general procedure using 4-trifluoromethylstyrene (86.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 90:10) yielding the title compound as a colorless oil (155 mg, 77% yield, 90:10 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 264.4 nm: T<sub>R</sub> Major = 11.2 min, T<sub>R</sub> Minor = 12.3 min.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J f = 8.8 Hz, 2H), 3.81 (dd, J = 7.2, 4.5 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.7, 148.1, 138.5, 130.9 (q, *J* = 32.6 Hz), 127.1 (2C), 126.8 (2C), 125.8 (q, *J* = 3.6 Hz), 122.2, 121.2 (2C), 42.2, 37.7, 34.7, 31.4 (3C) ppm.

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -63.61 ppm.

IR (neat)  $v = 2964, 1505, 1460, 1375, 1324, 1259, 1201, 1179, 1151, 1067, 1016, 919, 883, 846, 790 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + MeCN + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S]<sup>-</sup> = 441.1416, found: 441.1436.

#### Product (70):



The product was synthesized according to the general procedure using 4-acetoxystyrene (81.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 90:10 to 85:15) yielding the title compound as a white solid (177 mg, 91% yield, 88:12 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 90:10 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda = 262.0$  nm: T<sub>R</sub> Major = 28.0 min, T<sub>R</sub> Minor = 30.3 min.

M.p. = 106-108 °C

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 7.2, 4.6 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.4, 151.1, 150.5, 148.2, 131.9, 127.8 (2C), 126.8 (2C), 122.1 (2C), 121.3 (2C), 42.5, 37.5, 34.7, 31.4 (3C), 21.2 ppm.

IR (neat) v = 2964, 2870, 1764, 1505, 1368, 1191, 1179, 1151, 1111, 985, 911, 882, 847, 777, 736, 700 cm<sup>-1</sup>. HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>S]<sup>+</sup> = 390.1397, found: 390.1377.

#### Product (71):



The product was synthesized according to the general procedure using 2-fluorostyrene (61.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a colorless oil (99 mg, 57% yield, 71.5:28.5 e.r). The enantiomeric excess was

determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 90:10 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 264.4 nm: T<sub>R</sub> Major = 10.1 min, T<sub>R</sub> Minor = 10.9 min.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.27 (m, 3H), 7.24-7.11 (m, 4H), 7.11-7.01 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 7.2, 4.5 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  161.5 (d, J = 249 Hz, 1C), 150.5, 148.1, 130.2 (d, J = 8.1 Hz, 1C), 127.2 (d, J = 2.8 Hz, 1C), 126.8 (2C), 124.4 (d, J = 3.8 Hz, 1C), 121.7 (d, J = 12.4 Hz, 1C), 121.3 (2C), 115.5 (d, J = 21.0 Hz, 1C), 37.3 (d, J = 5.6 Hz, 1C), 36.9, 34.7, 31.4 (3C) ppm.

IR (neat) v = 2963, 1505, 1459, 1376, 1260, 1216, 1202, 1180, 1149, 1096, 1017, 923, 839, 805, 702 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FNO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 350.1248, found: 350.1246.

#### **Product (72):**



The product was synthesized according to the general procedure using **72a** (90.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 92:08) yielding the title compound as a white solid (145 mg, 71% yield, 87.5:12.5 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 254.9 nm: T<sub>R</sub> Major = 19.0 min, T<sub>R</sub> Minor = 21.8 min.

M.p. = 103-105 °C

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62-7.54 (m, 4H), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.82 (dd, *J* = 7.2, 4.6 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.5, 148.2, 141.9, 140.5, 133.3, 129.0 (2C), 127.8 (2C), 127.5 (2C), 127.2 (2C), 127.1 (2C), 126.8 (2C), 121.4 (2C), 42.9, 37.5, 34.7, 31.5 (3C) ppm.

IR (neat) v = 2963, 1505, 1488, 1371, 1265, 1200, 1178, 1150, 1109, 1016, 919, 882, 846, 776, 766, 736cm<sup>-1</sup>. HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 408.1655 found: 408.1649. Product (73):



The product was synthesized according to the general procedure using 4-methylstyrene (59.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a white solid (90 mg, 55% yield, 87:13 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 264.4 nm: T<sub>R</sub> Major = 16.0 min, T<sub>R</sub> Minor = 17.7 min.

M.p. = 85.0-87.0 °C

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20-7.09 (m, 6H), 3.75 (dd, J = 7.2, 4.7 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.29 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.4, 148.2, 138.8, 131.2, 129.5 (2C), 126.7 (2C), 126.6 (2C), 121.4 (2C), 43.1, 37.4, 34.7, 31.5 (3C), 21.3 ppm.

IR (neat) v = 2963, 1505, 1461, 1372, 1259, 1201, 1178, 1152, 1080, 1015, 882, 847, 791, 777, 734 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 346.1499 found: 346.1483.

#### Product (75):



The product was synthesized according to the general procedure using 1,2-dihydronaphtalene (65.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 90:10) yielding the title compound as a white solid (125 mg, 70% yield, 87.5:12.5 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 90:10 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 262.0 nm: T<sub>R</sub> Major = 13.7 min, T<sub>R</sub> Minor = 14.7 min.

M.p. = 108-110 °C

 $[\alpha]_{p}^{20} = +42.9 \ (c \ 1.00, \ CHCl_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.60 (ddd, J = 7.0, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 2.78 (td, J = 14.5, 6.6 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 15.6, 5.3 Hz, 1H), 2.39 (dddd, J = 14.4, 6.6, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 1.72 (tdd, J = 15.6, 5.2, 2.0 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.3, 148.2, 136.6, 130.0, 129.2, 129.0, 128.8, 126.7 (2C), 126.5, 121.5 (2C), 43.9, 43.6, 34.7, 31.5 (3C), 24.8, 20.1 ppm.

IR (neat) v = 2961, 2869, 1505, 1366, 1268, 1199, 1176, 1151, 1110, 1016, 991, 948, 875, 846, 816, 752, 731, 712 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $[C_{20}H_{24}NO_3S]^+ = 358.1471$ , found: 358.1474.

#### Product (76):



The product was synthesized according to the general procedure using *trans*- $\beta$ -methylstyrene (59.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a colorless oil (115 mg, 67% yield, 95:5 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 90:10 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 259.6 nm: T<sub>R</sub> Major = 10.0 min, T<sub>R</sub> Minor = 9.3 min.

 $[\alpha]_{p}^{20} = +30.3 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38 – 7.30 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.02 – 2.90 (m, 1H), 1.74 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.2, 148.2, 134.8, 128.7 (2C), 126.7 (2C), 126.5 (2C), 121.6 (2C), 51.0, 48.5, 34.6, 31.4 (3C), 13.7 ppm.

IR (neat) v = 2965, 1504, 1371, 1202, 1179, 1153, 1064, 1040, 880, 847, 772, 695 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $[C_{19}H_{24}NO_3S]^+ = 346.1499$ , found: 346.1487.

Product (77):



The product was synthesized according to the general procedure using 2-methyl-1-phenyl-1-propene (66.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a colorless oil (156 mg, 87% yield, 99.75:0.25 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda = 210.0$  nm: T<sub>R</sub> Major = 12.3 min, T<sub>R</sub> Minor = 9.81 min.

 $[\alpha]_{p}^{20} = +2.00 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 4 H), 7.27-7.20 (m, 3H), 4.02 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.12 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.0, 148.5, 133.5, 128.4 (2C), 128.1, 127.4 (2C), 126.6 (2C), 121.1 (2C), 55.5, 53.6, 34.7, 34.7, 31.5 (3C), 21.1, 20.5 ppm.

IR (neat) v = 2964, 2870, 1504, 1457, 1367, 1246, 1201, 1177, 1152, 1111, 1048, 961, 941, 867, 838, 775, 698 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 360.1655, found: 360.1644.

Product (78):



The product was synthesized according to the general procedure using **78a** (83.3 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a white solid (177 mg, 90% yield, 99.75:0.25 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 219.4 nm: T<sub>R</sub> Major = 10.0 min, T<sub>R</sub> Minor = 8.51 min.

M.p. = 111-113 °C

 $[\alpha]_{p}^{20} = -7.10 \ (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.10 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.2, 148.4, 134.1, 132.2, 128.8 (2C), 128.7 (2C), 126.7 (2C), 121.0 (2C), 54.8, 53.7, 34.7, 31.5 (3C), 21.0, 20.4 ppm.

IR (neat) v = 2964, 2870, 1505, 1495, 1368, 1268, 1201, 1179, 1152, 1089, 1015, 962, 942, 869, 838, 770, 680 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClNO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 394.1265, found: 394.1253.

Product (79):



The product was synthesized according to the general procedure using **79a** (104 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a sticky white solid (198 mg, 91% yield, 99.5:0.5 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 257.5 nm: T<sub>R</sub> Major = 16.6 min, T<sub>R</sub> Minor = 13.0 min.

 $M.p. = 78.0-80.0 \degree C$ 

 $[\alpha]_{p}^{20} = +13.8 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62-7.52 (m, 4H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.34-7.26 (m, 4H), 4.06 (s, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.16 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.1, 148.5, 141.1, 140.6, 132.6, 129.0 (2C), 127.9 (2C), 127.7, 127.2 (2C), 127.1 (2C), 126.7 (2C), 121.1 (2C), 55.4, 53.7, 34.7, 31.5 (3C), 21.1, 20.6 ppm.

IR (neat) v = 2964, 2870, 1505, 1488, 1366, 1267, 1201, 1177, 1151, 1110, 1049, 961, 940, 868, 837, 765, 736, 697 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 436.1968, found: 436.1952.

Product (80):



The product was synthesized according to the general procedure using **80a** (80.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a white solid (150 mg, 77% yield, 99.5:0.5 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 217.1 nm: T<sub>R</sub> Major = 11.5 min, T<sub>R</sub> Minor = 9.31 min.

M.p. = 70.0-72.0 °C

 $[\alpha]_{p}^{20} = +8.10 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 4H), 4.02 (s, 1H), 2.67 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.9, 148.5, 144.2, 130.7, 127.9 (2C), 127.4 (2C), 126.6 (2C), 121.1 (2C), 55.6, 53.6, 34.6, 31.5 (3C), 28.6, 21.1, 20.4, 15.6 ppm.

IR (neat) v = 2964, 2872, 1505, 1458, 1368, 1259, 1202, 1178, 1154, 1047, 1016, 962, 871, 845, 794, 771, 702 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $[C_{22}H_{30}NO_3S]^+ = 388.1968$ , found: 388.1948.

Product (81):



The product was synthesized according to the general procedure using **81a** (43.3 mg, 0.20 mmol) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 90:10) yielding the title compound as a sticky oil (84 mg, 95% yield, 99.75:0.25 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 90:10 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 283.5 nm: T<sub>R</sub> Major = 30.9 min, T<sub>R</sub> Minor = 25.1 min.

 $[\alpha]_{p}^{20} = -16.1 \ (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.68 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30-7.22 (m, 4H), 6.44 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.12 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.4, 150.2, 148.4, 144.2, 135.9, 134.4, 128.1 (2C), 128.0 (2C), 126.7 (2C), 121.0 (2C), 118.4, 55.2, 53.8, 51.9, 34.7, 34.7, 31.5 (3C), 21.0, 20.5 ppm.

IR (neat) v = 2963, 1717, 1637, 1505, 1435, 1368, 1323, 1269, 1201, 1172, 1152, 1110, 1046, 1015, 984, 938, 870, 837, 771, 736, 702 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $[C_{24}H_{30}NO_5S]^+ = 444.1866$ , found: 444.1847.

Product (82):



The product was synthesized according to the general procedure using **82a** (75.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a colorless oil (173 mg, 91% yield, 99.75:0.25 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 212.9 nm: T<sub>R</sub> Major = 11.3 min, T<sub>R</sub> Minor = 9.22 min.

 $[\alpha]_{D}^{20} = -7.90 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 7.09-6.94 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.11 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  162.8 (d, J = 247 Hz, 1C), 150.2, 148.4, 136.2 (d, J = 7.6 Hz, 1C), 130.1 (d, J = 8.4 Hz), 126.7 (2C), 123.2 (d, J = 2.9 Hz), 121.0 (2C), 115.2 (d, J = 21.1 Hz), 114.4 (d, J = 22.8 Hz), 54.8 (d, J = 1.7Hz, 1C), 53.8, 34.7, 31.5 (3C), 21.0, 20.4 ppm.

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -113.4 – -113.6 (m, 1F) ppm.

IR (neat) v = 2966, 1722, 1591, 1506, 1451, 1369, 1269, 1244, 1179, 1152, 1110, 1047, 962, 941, 880, 852, 765, 712, 688, 667 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FNO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 378.1561, found: 378.1541.

Product (83):



The product was synthesized according to the general procedure using **83a** (73.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a colorless oil (129 mg, 69% yield, 99.75:0.25 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 264.4 nm: T<sub>R</sub> Major = 11.2 min, T<sub>R</sub> Minor = 8.93 min.

 $[\alpha]_{p}^{20} = +1.20 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 3.99 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.11 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.0, 148.5, 138.1, 133.4, 128.9, 128.3, 128.1, 126.6 (2C), 124.5, 121.1 (2C), 55.5, 53.6, 34.7, 31.5 (3C), 21.5, 21.1, 20.5 ppm.

IR (neat) v = 2963, 1505, 1459, 1368, 1258, 1202, 1179, 1153, 1110, 1049, 1016, 962, 879, 847, 793, 770, 695 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 374.1812, found: 374.1801.

**Product (84):** 



The product was synthesized according to the general procedure using **84a** (91.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a yellow oil (193 mg, 94% yield, 99.5:0.5 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 226.5 nm: T<sub>R</sub> Major = 13.1 min, T<sub>R</sub> Minor = 10.5 min.

 $[\alpha]_{p}^{20} = -26.6 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.88-7.71 (m, 3H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.41-7.27 (m, 5H), 4.17 (s, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.14 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.1, 148.6, 133.2, 133.1, 128.3, 128.1, 128.0, 126.8 (2C), 126.7, 126.6, 126.5, 125.1, 121.1, 55.7, 54.0, 34.7, 31.5 (3C), 21.2, 20.6 ppm.

IR (neat) v = 2963, 1505, 1459, 1367, 1259, 1201, 1178, 1151, 1109, 1087, 1047, 1015, 962, 877, 846, 818, 794, 701, 666 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 410.1812, found: 410.1797.

#### Product (85):



The product was synthesized according to the general procedure using **85a** (75.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a white solid (150 mg, 79% yield, 99.75:0.25 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 210.5 nm: T<sub>R</sub> Major = 9.03 min, T<sub>R</sub> Minor = 7.41 min.

M.p. = 78.0-80.0 °C

 $[\alpha]_{p}^{20} = -53.4 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.12 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.4 (d, J = 247 Hz, 1C), 150.1, 148.5, 129.8 (d, J = 7.9 Hz), 129.2 (d, J = 3.0 Hz), 126.7 (2C), 124.1 (d, J = 3.1 Hz), 121.3 (d, J = 14.4 Hz, 1C), 121.0 (2C), 115.3 (d, J = 20.4 Hz), 53.5, 50.9 (d, J = 5.0 Hz), 34.7, 31.5 (3C), 20.7, 20.6 ppm.

 $^{19}F$  NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -119.4 – -119.6 (m, 1F) ppm.

IR (neat)  $v = 2964, 1587, 1505, 1494, 1457, 1371, 1236, 1202, 1178, 1152, 1111, 1048, 964, 876, 846, 762, 697 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FNO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 378.1561, found: 378.1544.

Product (86):



The product was synthesized according to the general procedure using **86a** (81.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 90:10) yielding the title compound as a colorless oil (100 mg, 51% yield, 99.75:0.25 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda = 214.7$  nm: T<sub>R</sub> Major = 9.6 min, T<sub>R</sub> Minor = 7.2 min.

 $[\alpha]_{p}^{20} = -7.00 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.06 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.0, 149.9, 148.6, 129.2, 128.4, 126.6 (2C), 122.3, 121.0 (2C), 120.3, 110.1, 55.6, 53.7, 52.9, 34.7, 31.5 (3C), 20.8, 20.5 ppm.

IR (neat) v = 2963, 1604, 1589, 1496, 1463, 1367, 1246, 1177, 1153, 1109, 1045, 1025, 963, 871, 838, 772, 755, 699, 665 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>S]<sup>+</sup> = 390.1761, found: 390.1745.

**Product (87):** 



The product was synthesized according to the general procedure using **87a** (86.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a white solid (145 mg, 72% yield, 99.5:0.5 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IF-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 214.7 nm: T<sub>R</sub> Major = 8.11 min, T<sub>R</sub> Minor = 7.44 min.

M.p. = 103-105 °C

 $[\alpha]_{p}^{20} = -16.0 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33 – 7.23 (m, 7H), 4.03 (s, 1H), 2.30 – 2.07 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.69-1.48 (m, 4H), 1.47-1.37 (m, 1H), 1.36-1.21 (m, 10H), 1.19-1.01 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.6, 133.3, 128.3 (2C), 128.0, 127.4 (2C), 126.6 (2C), 121.0 (2C), 59.0, 55.2, 34.7, 31.6, 31.5 (3C), 30.3, 25.9, 25.2, 24.5 ppm.

IR (neat)  $v = 2936, 2860, 1506, 1454, 1374, 1269, 1202, 1179, 1154, 1112, 1006, 944, 875, 775, 704 cm^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $[C_{23}H_{30}NO_3S]^+ = 400.1940$ , found: 400.1943.

#### Product (88):



The product was synthesized according to the general procedure using **88a** (93.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a white solid (145 mg, 70% yield, 99.5:0.5 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak ID-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 214.7 nm: T<sub>R</sub> Major = 7.84 min, T<sub>R</sub> Minor = 7.44 min.

M.p. = 94.0-96.0 °C

 $[\alpha]_{p}^{20} = -16.8 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 3H), 4.03 (s, 1H), 2.47 – 2.32 (m, 1H), 2.31 – 2.17 (m, 1H), 2.02 – 1.82 (m, 1H), 1.75 – 1.55 (m, 5H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.30-1.21 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.9, 148.6, 133.6, 128.4 (2C), 128.0, 127.5 (2C), 126.6 (2C), 121.0 (2C), 61.3, 56.3, 34.7, 33.7, 32.5, 31.5 (3C), 28.7, 28.6, 25.6, 23.6 ppm.

IR (neat) v = 2963, 1506, 1411, 1375, 1258, 1178, 1081, 1014, 864, 794, 701 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>-</sup> = 414.2125, found: 414.2124.

Product (89):



The product was synthesized according to the general procedure using **89a** (123 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 85:15) yielding the title compound as a colorless oil (210 mg, 89% yield, 99.5:0.5 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 80:20 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 207.6 nm: T<sub>R</sub> Major = 22.5 min, T<sub>R</sub> Minor = 30.3 min.

 $[\alpha]_{p}^{20} = -20.5 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 3H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.96 (ddd, J = 13.7, 7.0, 3.8 Hz, 1H), 3.60-3.46 (m, 2H), 3.17 (ddd, J = 13.5, 8.2, 3.7 Hz, 1H), 2.37 (ddd, J = 13.8, 8.0, 3.7 Hz, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 1.61 (ddd, J = 13.8, 8.0, 3.7 Hz, 1H), 1.41-1.33 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 155.5, 150.2, 148.3, 132.4, 128.6 (2C), 128.4, 127.3 (2C), 126.7 (2C), 120.9 (2C), 61.6, 56.3, 54.3, 43.1, 42.3, 34.7, 31.5 (3C), 30.7, 29.9, 14.8 δ ppm.

IR (neat) v = 2963, 2869, 1696, 1505, 1432, 1371, 1258, 1233, 1178, 1150, 1119, 1009, 877, 846, 779, 737, 703, 669 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S]<sup>+</sup> = 473.2132, found: 473.2129.

Product (90):



The product was synthesized according to the general procedure using **90a** (107 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a colorless oil (168 mg, 76% yield, 94.5:5.5 e.r). The enantiomeric excess was determined by

HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda = 259.6$  nm: T<sub>R</sub> Major = 8.93 min, T<sub>R</sub> Minor = 8.28 min.

 $[\alpha]_{p}^{20} = -12.3 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.92 – 2.81 (m, 1H), 2.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.24 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.66-1.45 (m, 6H), 1.32 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.3, 148.3, 126.8 (2C), 121.2 (2C), 62.9, 42.2, 35.5, 34.7, 32.3, 31.5 (3C), 31.0, 26.1 (3C), 23.0, 18.5, -5.2 (2C) ppm.

IR (neat)  $v = 2954, 2858, 1506, 1462, 1372, 1250, 1203, 1179, 1153, 1098, 939, 883, 866, 836, 774 cm^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>4</sub>SSi]<sup>+</sup> = 442.2469, found: 442.2458.

#### Product (91):



The product was synthesized according to the general procedure using **91a** (93.2 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a colorless oil (120 mg, 58% yield, 83.5:16.5 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IA-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 259.6 nm: T<sub>R</sub> Major = 4.26 min, T<sub>R</sub> Minor = 4.62 min.

 $[\alpha]_{p}^{20} = -20.5 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.3, 148.3, 126.8 (2C), 121.2 (2C), 60.2, 40.0, 35.5, 34.7, 34.5, 31.5 (3C), 26.0 (3C), 18.3, -5.3 (2C) ppm.

IR (neat) v = 2959, 2929, 2857, 1506, 1463, 1374, 1258, 1203, 1180, 1154, 1093, 1015, 882, 837, 778, 704, 661 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>4</sub>SSi]<sup>+</sup> = 414.2156, found: 414.2140.

Product (92):



The product was synthesized according to the general procedure using 5-bromo-1-pentene (74.5 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 90:10) yielding the title compound as a colorless oil (139 mg, 74% yield, 93:7 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 262.2 nm: T<sub>R</sub> Major = 21.8 min, T<sub>R</sub> Minor = 17.6 min.

 $[\alpha]_{p}^{20} = +3.50 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.49 – 3.39 (m, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.71 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.93 – 1.81 (m, 1H), 1.69 – 1.54 (m, 1H), 1.32 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.4, 148.2, 126.8 (2C), 121.1 (2C), 41.0, 35.4, 34.7, 32.7, 31.4 (3C), 29.5 (2C) ppm.

IR (neat) v = 2963, 1505, 1460, 1369, 1258, 1202, 1177, 1152, 1110, 1072, 1015, 941, 870, 837, 776 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>BrNO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 376.0604, found: 376.0606.

Product (93):



The product was synthesized according to the general procedure using **93a** (114 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 60:40) yielding the title compound as a brown sticky oil (116 mg, 51% yield, 91:9 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 70:30 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 300.1 nm: T<sub>R</sub> Major = 55.4 min, T<sub>R</sub> Minor = 49.1 min.

 $[\alpha]_{p}^{20} = -23.1 \ (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.41 – 8.33 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.33 – 4.13 (m, 2H), 2.93 – 2.80 (m, 1H), 2.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.23 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.16 – 1.99 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.45-1.32 (m, 1H), 1.28 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 193.1, 150.6, 148.1, 136.8, 134.9, 126.9 (2C), 126.5, 123.5, 122.8, 122.7, 121.1 (2C), 117.3, 109.8 46.0, 41.0, 35.5, 34.7, 31.4 (3C), 28.1, 27.7, 27.2 ppm.

IR (neat) v = 2962, 1643, 1613, 1527, 1505, 1465, 1389, 1365, 1224, 1201, 1171, 1151, 1110, 1014, 930, 877, 847, 776, 747, 703 cm<sup>1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N2O<sub>4</sub>S]<sup>+</sup> = 455.2026, found: 455.2014.

Product (94):



The product was synthesized according to the general procedure using 1-heptene (49.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a colorless oil (138 mg, 85% yield, 94.5:5.5 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 262.2 nm: T<sub>R</sub> Major = 14.6 min, T<sub>R</sub> Minor = 13.1 min.

 $[\alpha]_{p}^{20} = -7.80 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.91fz – 2.79 (m, 1H), 2.69 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 2H), 1.38-1.21 (m, 13H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.2, 148.3, 126.7 (2C), 121.2 (2C), 42.3, 35.5, 34.7, 31.5 (3C), 31.4, 31.1, 26.1, 22.5, 14.0 ppm.

IR (neat)  $v = 2961, 2861, 1506, 1373, 1258, 1180, 1154, 1082, 1014, 881, 792, 704, 662 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $[C_{17}H_{28}NO_3S]^+ = 326.1812$ , found: 326.1792.

Product (95):



The product was synthesized according to the general procedure using 1-dodecene (84.2 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a colorless oil (172 mg, 87% yield, 94.5:5.5 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 259.6 nm: T<sub>R</sub> Major = 6.95 min, T<sub>R</sub> Minor = 6.45 min.

 $[\alpha]_{p}^{20} = -5.90 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.91 – 2.80 (m, 1H), 2.69 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.62 – 1.51 (m, 2H), 1.51 – 1.38 (m, 2H), 1.37 – 1.30 (m, 11H), 1.30 – 1.18 (m, 12H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.3, 148.3, 126.8 (2C), 121.2 (2C), 42.4, 35.5, 34.7, 32.0, 31.5 (3C), 31.2, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 26.5, 22.8, 14.2 ppm.

IR (neat) v = 2924, 2855, 1505, 1462, 1372, 1237, 1203, 1179, 1153, 1110, 1016, 941, 882, 846, 775 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 396.2594, found: 396.2574.

Product (96):



The product was synthesized according to the general procedure using 1-pentadecene (105 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a colorless oil (168 mg, 77% yield, 95:5 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 259.6 nm: T<sub>R</sub> Major = 9.10 min, T<sub>R</sub> Minor = 8.28 min.

 $[\alpha]_{p}^{20} = +13.3 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.69 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.33-1.30 (m, 11H), 1.29-1.23 (m, 18H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.3, 148.3, 126.8 (2C), 121.2 (2C), 42.4, 35.5, 34.7, 32.1, 31.5 (3C), 31.2, 29.82, 29.79 (2C), 29.76, 29.6, 29.55, 29.5, 29.2, 26.5, 22.8, 14.3 ppm.

IR (neat) v = 2961, 2923, 2854, 1506, 1463, 1374, 1259, 1203, 1180, 1154, 1016, 882, 791, 704, 662 cm<sup>-1</sup>. HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 438.3064, found: 438.3072.

#### Product (97):



The product was synthesized according to the general procedure using (R)-(-)-5-hexen-2-ol (50.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (DCM/AcOEt = 85:15) yielding the title compound as a white solid (85 mg, 52% yield, 14.5:1 d.r).

M.p. = 66.0-68.0 °C

 $[\alpha]_{p}^{20} = +7.30 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 5.28 (t, J = 5.7 Hz, 1H, NH), 4.20-4.13 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 4.10-4.02 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.37 (app. ddd, J = 13.0, 6.8, 3.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.17 (app. ddd, J = 13.0, 6.8, 4.7 Hz, H<sub>6</sub>), 2.10-2.00 (m, 2H, H<sub>3</sub> and H<sub>4</sub>), 1.74-1.63 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 1.55-1.45 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1.31 (s, 9H, H<sub>12</sub>), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H<sub>1</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.1 (C<sub>10</sub>), 147.9 (C<sub>7</sub>), 126.8 (2C, C<sub>9</sub>), 121.4 (2C, C<sub>8</sub>), 76.5 (C<sub>5</sub>), 75.6 (C<sub>2</sub>), 48.0 (C<sub>6</sub>), 34.7 (C<sub>11</sub>), 33.8 (C<sub>3</sub>), 31.5 (3C, C<sub>12</sub>), 29.2 (C<sub>4</sub>), 21.0 (C<sub>1</sub>) ppm.

IR (neat)  $v = 3156, 2965, 1506, 1461, 1366, 1268, 1205, 1181, 1160, 1086, 1016, 947, 869, 754, 734 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $[C_{16}H_{26}NO_4S]^+ = 328.1604$ , found: 328.1586.

Product (98):



The product was synthesized according to the general procedure using **98a** (100 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a colorless oil (107 mg, 50% yield, 80:20 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 210.0 nm: T<sub>R</sub> Major = 9.31 min, T<sub>R</sub> Minor = 8.29 min.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.81-3.64 (m, 2H), 2.70 – 2.58 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.0, 148.5, 126.6 (2C), 121.4 (2C), 59.6, 48.7, 43.4, 39.7, 34.7, 31.5 (3C), 26.0 (3C), 19.1, 18.2, -5.3 (2C) ppm.

IR (neat) v = 2957, 2929, 2857, 1507, 1463, 1371, 1257, 1203, 1179, 1156, 1089, 1013, 945, 879, 791, 780, 683 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>4</sub>SSi]<sup>+</sup> = 428.2313, found: 428.2298.

Product (99):



The product was synthesized according to the general procedure using methyl oleate (148 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a colorless oil (247 mg, 94% yield, 51.5:48.5 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 210.0 nm: T<sub>R</sub> Major = 24.6 min, T<sub>R</sub> Minor = 37.3 min.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.69-1.40 (m, 9H), 1.40-1.28 (m, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.28-1.19 (m, 8H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.4, 150.1, 148.4, 126.8 (2C), 121.2 (2C), 51.6, 47.4, 47.3, 34.8, 34.2, 32.0, 31.6 (3C), 29.6, 29.5, 29.4, 29.3 (2C), 29.2, 27.3, 27.2, 26.8 (2C), 25.1, 22.9, 14.3 ppm.

IR (neat)  $v = 2926, 2856, 1739, 1506, 1463, 1371, 1258, 1202, 1177, 1154, 1016, 880, 846, 793, 664 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $[C_{29}H_{50}NO_5S]^+ = 524.3431$ , found: 524.3420.

#### **Product (100):**



The product was synthesized according to the general procedure using **100a** (107 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a colorless oil (101 mg, 46% yield, n.d. e.r).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 7.1, 5.6 Hz, 2H), 3.07 (td, J = 7.4, 5.7 Hz, 1H), 2.88 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.0, 148.3, 126.7 (2C), 121.1 (2C), 60.7, 48.3, 44.7, 34.7, 31.5 (3C), 30.2, 26.0 (3C), 20.4, 18.4, 11.5, -5.3 (2C) ppm.

IR (neat)  $v = 2957, 2921, 2854, 1504, 1468, 1375, 1200, 1177, 1083, 1013, 965, 882, 780, 683 \text{ cm}^{-1}$ .

#### **Product (101):**



The product was synthesized according to the general procedure using trans-3-octene (56.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a colorless oil (71 mg, 42% yield, n.d. e.r).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.51-1.34 (m, 4H), 1.31 (s, 9H), 1.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.1, 148.5, 126.6 (2C), 121.4 (2C), 51.5, 50.0, 34.7, 31.5 (3C), 29.2 (2C), 23.1, 22.4, 14.0, 11.3 ppm.

IR (neat)  $v = 2981, 2861, 1508, 1383, 1261, 1188, 1154, 1080, 1024, 881, 796, 709, 662 \text{ cm}^{-1}$ .

**Product (102):** 



The product was synthesized according to the general procedure using geranyl acetate (98.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 90:10 to 85:15) yielding the title compound as a colorless oil (147 mg, 64% yield, 78.5:21.5 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 90:10 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda = 202.9$  nm: T<sub>R</sub> Major = 25.2 min, T<sub>R</sub> Minor = 34.7 min.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.21-2.08 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.65-1.58 (m, 4H), 1.31 (s, 9H), 1.29 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.1, 149.9, 148.3, 140.3, 126.5 (2C), 121.4 (2C), 119.7, 61.2, 54.2, 51.6, 36.6, 34.6, 31.4 (3C), 26.0, 21.1 (2C), 20.7, 16.5 ppm.

IR (neat) v = 2963, 1736, 1505, 1461, 1364, 1258, 1232, 1176, 1154, 1109, 1016, 938, 877, 847, 797, 770, 692 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>NaS]<sup>+</sup> = 446.1979, found: 446.1973.

**Product (103):** 



The product was synthesized according to the general procedure using **103a** (98.6 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 80:20) yielding the title compound as a colorless oil (165 mg, 66% yield, 84:16 e.r). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IA-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 210.5 nm: T<sub>R</sub> Major = 14.1 min, T<sub>R</sub> Minor = 19.8 min.

 $[\alpha]_{p}^{20} = +6.00 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.69-3.45 (m, 3H), 2.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.5, 150.1, 148.3, 126.6 (2C), 121.2 (2C), 61.6, 55.0, 54.7, 42.7, 42.6, 34.7, 31.4 (3C), 30.8, 30.6, 20.6, 14.7, 11.4 ppm.

IR (neat) v = 2963, 1697, 1505, 1431, 1367, 1258, 1233, 1201, 1176, 1151, 1072, 1010, 872, 787, 686 cm<sup>-1</sup>. HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S]<sup>+</sup> = 425.2132, found: 425.2137.

**Product (104):** 



The product was synthesized according to the general procedure using **104a** (67.3 mg, 0.20 mmol) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 90:10 to 85:15) yielding the title compound as a colorless oil (80 mg, 71% yield, 99:1 < d.r).

 $[\alpha]_{p}^{20} = +91.0 (c \ 0.10, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.09 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.2, 150.8, 150.1, 148.4, 141.0, 137.2, 131.0, 129.7, (2C), 128.4 (2C), 127.3 (2C), 126.7 (2C), 121.5 (2C), 121.0 (2C), 55.0, 53.6, 45.4, 45.2, 34.7, 31.5 (3C), 30.3, 22.5, 21.0, 20.5, 18.6 ppm.

IR (neat) v = 2961, 1758, 1507, 1460, 1370, 1260, 1200, 1179, 1153, 1111, 1017, 963, 874, 847, 798, 771, 703 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $[C_{33}H_{42}NO_5S]^+ = 564.2805$ , found: 564.2788.

**Product (105):** 



The product was synthesized according to the general procedure using **105a** (72.7 mg, 0.20 mmol) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 70:30) yielding the title compound as a white solid (103 mg, 87% yield, 99:1 < d.r).

M.p. = 59.0-61.0 °C

 $[\alpha]_{p}^{20} = +80.2 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.68 (dd, J = 3.9, 2.4 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.53 (dd, J = 3.9, 2.4 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.12 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.7, 165.5, 150.2, 149.6, 148.4, 132.3, 128.8 (2C), 126.7 (2C), 121.1 (2C), 121.0 (2C), 63.4, 63.0, 61.4, 54.7, 53.7, 38.7, 34.7, 31.5 (3C), 21.0, 20.7, 20.5, 19.0 ppm.

IR (neat) v = 2963, 1798, 1506, 1463, 1367, 1322, 1260, 1177, 1151, 1118, 1016, 943, 869, 846, 797, 735, 703 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(-)]: m/z [M - H]<sup>-</sup> calculated for  $[C_{28}H_{35}N_2O_8S_2]^- = 591.1857$ , found: 591.1849.

**Product (106):** 



The product was synthesized according to the general procedure using **106a** (126 mg, 0.40 mmol) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a colorless oil (182 mg, 84% yield, 99:1 < d.r).

 $[\alpha]_{p}^{20} = -1.70 (c \ 0.10, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 4H), 5.31 (app. td, J = 6.2, 3.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 4H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.29-1.24 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.6, 150.2, 148.4, 138.3, 131.0, 129.6 (2C), 127.4 (2C), 126.7 (2C), 121.0 (2C), 72.8, 55.1, 53.8, 45.9, 35.8, 34.7, 31.5 (3C), 30.1, 27.8, 26.5, 21.4, 21.1 (2C), 20.9, 20.5, 19.5 ppm.

IR (neat) v = 2959, 2927, 2871, 1712, 1614, 1505, 1459, 1370, 1272, 1201, 1178, 1154, 1110, 1018, 961, 870, 847, 778, 737, 702 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>5</sub>S]<sup>+</sup> = 542.2962, found: 542.2950.

**Product (107):** 



The product was synthesized according to the general procedure using **107a** (109 mg, 0.20 mmol) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a white solid (140 mg, 90% yield, 99:1 < d.r).

M.p. = 149-150 °C

 $[\alpha]_{p}^{20} = +6.00 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31-7.24 (m, 4H), 5.02-4.87 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 4H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 4H), 1.43-1.32 (m, 4H), 1.32-1.27 (m, 11H), 1.27-1.19 (m, 3H), 1.19-1.10 (m, 4H), 1.10-1.05 (m, 5H), 1.05-0.95 (m, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89-0.86 (m, 6H), 0.85 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.75-0.67 (m, 1H), 0.66 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.8, 150.2, 148.4, 138.3, 130.9, 129.7 (2C), 127.3 (2C), 126.7 (2C), 121.0 (2C), 74.7, 56.6, 56.4, 55.1, 54.4, 53.8, 44.9, 42.7, 40.1, 39.7, 36.9, 36.3, 35.9, 36.7 (2C), 34.3, 32.1, 31.5 (3C), 28.8, 28.4, 28.2, 27.7, 24.4, 24.0, 22.9, 22.7, 21.4, 21.1, 20.5, 18.8, 12.4, 12.2 ppm.

IR (neat) v = 2926, 2867, 1715, 1505, 1465, 1373, 1273, 1202, 1179, 1154, 1111, 1018, 962, 872, 846, 779, 737 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $[C_{48}H_{72}NO_5S]^+ = 774.5153$ , found: 774.5150.

**Product (108):** 



The product was synthesized according to the general procedure using **108a** (87.9 mg, 0.20 mmol) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (DCM/AcOEt = 85:15) yielding the title compound as a white solid (95 mg, 71% yield, 99:1 < d.r).

M.p. = 56.0-58.0 °C

 $[\alpha]_{p}^{20} = +1.60 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.11 (brs, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.66-5.55 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 2H), 2.43 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 2.36-2.11 (m, 3H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 4H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.63 (td, J = 13.1, 4.2 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 212.2, 171.9, 171.8, 165.6, 150.2, 148.3, 139.1, 129.8 (2C), 129.4, 127.6 (2C), 126.7 (2C), 120.9 (2C), 70.3, 54.9, 53.8, 49.6, 42.8, 40.9, 39.1, 38.5, 37.0, 36.6, 34.7, 31.5 (3C), 27.5, 26.9, 21.0, 20.5, 18.3, 14.3 ppm.

IR (neat) v = 2963, 2926, 1702, 1505, 1459, 1368, 1259, 1178, 1151, 1091, 1016, 869, 793, 735, 701 cm<sup>-1</sup>. HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $[C_{36}H_{47}N_2O_8S]^+$  = 667.3075, found: 667.3072.

### 3. Post-functionalization :

#### **Preparation of product (109):**



The product was synthesized according to a litterature procedure<sup>167</sup> using **80** (77.5 mg, 0.20 mmol) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 80:20 to 75:25) yielding the title compound as a colorless oil (109 mg, 51% yield, 99:1 < d.r).

 $[\alpha]_{p}^{20} = +24.8 \ (c \ 1.00, \ CHCl_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 4H), 5.16-5.06 (m, 2H), 4.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.64 (app. quint, J = 6.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.09 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.2, 148.4, 144.2, 141.5, 133.7, 128.0 (2C), 126.7 (2C), 126.3 (2C), 121.0 (2C), 58.4, 55.0, 54.5, 53.6, 34.7, 31.5 (3C), 23.0, 21.0, 20.5 ppm.

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -142.0 – -142.3 (m, 2F), -151.3 (t, J = 20.7 Hz, 1F), -161.5 – -161.9 (m, 2F) ppm.

IR (neat)  $v = 3299, 2967, 1659, 1523, 1508, 1435, 1363, 1267, 1176, 1152, 1053, 935, 871, 840, 738 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 663.1644, found: 663.1641.

<sup>&</sup>lt;sup>167</sup> A. Nasrallah, V. Boquet, A. Hecker, P. Retailleau, B. Darses, P. Dauban, Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 8192–8196.

#### **Preparation of product (111):**



To a solution of aziridine **79** (248 mg, 0.57 mmol, 1.00 eq.) in DMF (10 mL) was added NaN<sub>3</sub> (1.14 mmol, 2.00 eq.). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. After complete consumption of starting material, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Purification by chormatography on silica gel (petroleum ether/AcOEt = 90:10) afforded the product as a white solid (226 mg, 83%, 99.5:0.5 e.r.). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda = 207.6$  nm: TR Major = 12.7 min, TR Minor = 15.0 min.

M.p. = 122-124 °C

 $[\alpha]_{p}^{20} = +29.4 \ (c \ 1.00, \ CHCl_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.63-7.59 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.18 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.7, 147.7, 141.5, 140.4, 136.2, 129.0 (2C), 128.9 (2C), 127.8, 127.2 (4C), 126.4 (2C), 120.8 (2C), 65.8, 64.4, 34.5, 31.4 (3C), 25.3, 24.2 ppm.

IR (neat) v = 3299, 2965, 2108, 1506, 1432, 1364, 1263, 1203, 1183, 1154, 1072, 1009, 872, 845, 759, 734, 698 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M – N<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 451.2034, found: 451.2041.

#### **Preparation of product (112):**



To a solution of aziridine **79** (317 mg, 0.73 mmol, 1.00 eq.) in THF (10 mL) was added LiAlH<sub>4</sub> (1.46 mmol, 2.00 eq.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred to room temperature for 16 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The reaction medium was quenched with addition of water and the resulting suspension was filtered through a pad of Celite. Crude material was dried over MgSO<sub>4</sub> filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by chormatography on silica gel (petroleum ether/AcOEt = 95:05) afforded the product as a white solid (169 mg, 53%, 99:1 e.r.). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 95:05 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda = 252.5$  nm: TR Major = 14.5 min, TR Minor = 12.9 min.

M.p. = 88-89 °C

 $[\alpha]_{p}^{20} = -11.2 \ (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.63-7.59 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.34 (app. t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.08 (app. oct, J = 6.9 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.7, 147.8, 140.8, 140.6, 139.0, 129.0 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 127.4 (2C), 127.2 (2C), 126.5 (2C), 121.0 (2C), 65.3, 34.5, 31.4 (3C), 29.9, 19.5, 19.2 ppm.

IR (neat) v = 3296, 2963, 2872, 1506, 1488, 1437, 1362, 1265, 1203, 1181, 1154, 1047, 1016, 933, 869, 836, 760, 734, 697 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M – H]<sup>-</sup> calculated for [C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>-</sup> = 436.1925, found: 436.1922.

#### **Preparation of product (110):**



To a solution of aziridine **79** (435 mg, 1.00 mmol) in DCM was added MeOH. The reaction mixture was stirred to room temperature for 3 days. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure. Purification by chormatography on silica gel (petroleum ether/AcOEt = 85:15) afforded the product as a colorless oil (224 mg, 48%, 99.5:0.5 e.r.). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis on a Daicel Chiralpak IC-5 column: 90:10 heptane/IPA, flow rate 1 mL/min,  $\lambda$  = 212.9 nm: TR Major = 12.7 min, TR Minor = 15.0 min.

 $[\alpha]_{p}^{20} = +14.3 \ (c \ 1.00, \ CHCl_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.23 (s, 9H), 0.99 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.4, 147.9, 140.8 (2C), 137.4, 129.5 (2C), 128.9 (2C), 127.5, 127.1 (2C), 126.7 (2C), 126.3 (2C), 120.9 (2C), 77.2, 66.8, 49.5, 34.5, 31.4 (3C), 22.7, 22.0 ppm.

IR (neat)  $v = 3300, 2964, 1506, 1488, 1418, 1363, 1204, 1182, 1153, 1064, 1008, 967, 870, 836, 752 cm^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>4</sub>NaS]<sup>+</sup> = 531.2293, found: 531.2302.
# 4. <u>Removal of the TBPhs-protecting group</u>

# **Preparation of product (113):**



To a solution of **110** (187 mg, 0.40 mmol, 1.00 eq.) in a mixture of acetonitrile-water (2:1, 23.5 mL) was added pyridine (1.61 mL, 20.0 mmol, 20.0 eq.) and the mixture was stirred at 75 °C for 4 h. H<sub>2</sub>O was then added to the mixture followed by 10 ml of AcOEt. The content was transferred to a separatory funnel, and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted twice with AcOEt. The combinated organic extracts were washed with HCl (1M) (3 x 5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and subsequent addition of heptane and concentration was repeated until complete removal of the remaining pyridine. The desired product was obtained sufficiently pure as a white solid (101 mg, 99%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.23 (s, 9H), 1.12 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, MeOD) δ 143.3, 141.3, 134.7, 130.3 (2C), 130.0 (2C), 128.8, 128.2 (2C), 128.0 (2C), 76.5, 64.3, 50.1, 22.6, 20.6 ppm.

# CHAPITRE 2 – Amination intermoléculaire et chimiosélective de liaisons C(sp<sup>3</sup>)–H tertiaires en présence de liaisons C–H benzyliques

# 1. Preparation of substrates

General procedure D for Wittig olefination :



A solution of *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.88 mL, 3.00 mmol) was added slowly at 0 °C to a suspension of isobutyltriphenylphosphonium bromide (1.20 g, 3.00 mmol) in dry THF (15 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min then warmed to room temperature for 1 h. The reaction flask was then cooled back to 0 °C and the corresponding aldehyde (3.00 mmol) in THF was added dropwise. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 16 h. The suspension was quenched by addition of dry methanol and the solvent was removed under reduced pressure to afford a yellow oil. The residue was purified by column chromatography on silica gel affording the desired product.

# General procedure for alkene hydrogenation :

In a flask equipped with a stirring bar were placed substrate, 10 % palladium of carbon (10 mg / 1 mmol substrate) and AcOEt. Using a hydrogen-filled balloon, the flask was evacuated and refilled with hydrogen three times. The reaction was stirred for 16 h under balloon-pressure of hydrogen, after which time the reaction was passed through a pad of celite and concentrated under reduced pressure. The material was deemed pure and used without chromatographic purification.

#### Preparation of 1-isobutyl-4-(trifluoromethyl)benzene (117a):



The general procedure A was followed using 4-trifluoromethylbenzaldehyde (408 mg, 3.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the Wittig product as a colorless oil (456 mg, 76%). Compound **117a** was prepared following the general hydrogenation procedure from the Wittig product.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.89 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  146.1, 129.7 (2C), 125.3 (q, *J* = 3.5 Hz, 2C), 45.5, 30.5, 22.6 (2C) ppm. (The peaks of the trifluomethyl are not listed).

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl3) δ -63.24 (s, 3F) ppm.

# Preparation of methyl 4-isobutylbenzoate (118a):



Compound **118a** was prepared following the general hydrogenation procedure from methyl 4-(2-methylprop-1-en-1-yl)benzoate.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 3.90 (s, 3H), 2.55 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.9, 144.2, 133.7, 129.9 (2C), 128.4 (2C), 51.3, 44.6, 30.1, 22.3 (2C) ppm.

# Preparation of 4-isobutyl-1,1'-biphenyl (119a):



Compound **119a** was prepared following the general hydrogenation procedure from **79a**.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.56 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.5, 141.1, 138.9, 129.9 (2C), 129.0 (2C), 127.3 (2C), 127.3, 127.1 (2C), 45.4, 30.6, 22.8 (2C) ppm.

# Preparation of 2-isobutylnaphthalene (120a):



Compound **120a** was prepared following the general hydrogenation procedure from **84a**.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.6, 135.5, 132.3, 128.3, 127.9 (2C), 127.7, 127.5, 126.1, 125.3, 45.9, 30.5, 22.8 (2C) ppm.

# Preparation of 1-isobutyl-3-methylbenzene (121a):



Compound 121a was prepared following the general hydrogenation procedure from 83a.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 2.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.7, 137.6, 130.0, 128.0, 126.4, 126.2, 45.5, 30.3, 22.5 (2C), 21.5 ppm.

# Preparation of 1-fluoro-2-isobutylbenzene (122a):



122a

Compound **122a** was prepared following the general hydrogenation procedure from **85a**.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.17-7.10 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 2.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.90 (n, *J* = 6.6 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.6Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.5 (d, J = 244.4 Hz), 131.6 (d, J = 5.3 Hz), 128.6 (d, J = 16.1 Hz), 127.5 (d, J = 8.1 Hz), 123.8 (d, J = 3.3 Hz), 115.3 (d, J = 22.5 Hz), 38.3, 29.5, 22.5 (2C) ppm.

# Preparation of 1-isobutyl-2-methylbenzene (123a):



Compound 123a was prepared following the general hydrogenation procedure from 86a.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.06-7.14 (m, 5H), 2.47 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.3, 136.5, 130.5, 130.3, 126.1, 125.9, 42.9, 29.5, 22.9 (2C), 19.9 ppm.

# Preparation of 4-methoxy-isobutylbenzene (124a):



The general procedure A was followed using 4-methoxybenzaldehyde (681 mg, 5.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the Wittig product as a colorless oil (559 mg, 69%). Compound **124a** was prepared following the general hydrogenation procedure from the Wittig product.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.81 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.0, 134.1, 130.3 (2C), 113.8 (2C), 55.5, 44.9, 30.7, 22.6 (2C) ppm.

# Preparation of 1-isobutyl-4-isopropylbenzene (125a):



The general procedure A was followed using 4-isopropylbenzaldehyde (740 mg, 5.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the Wittig product as a colorless oil (661 mg, 76%). Compound **125a** was prepared following the general hydrogenation procedure from the Wittig product.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.87 (n, J = 6.9 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.2, 139.2, 129.1 (2C), 126.2 (2C), 45.2, 33.8, 30.4, 24.2 (2C), 22.6 (2C) ppm.

# Preparation of 4-ethyl-isobutylbenzene (126a):



Compound 126a was prepared following the general hydrogenation procedure from 80a.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.13-7.02 (m, 4H), 2.62 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.8, 139.2, 129.4 (2C), 127.9 (2C), 45.4, 30.6, 28.8, 22.7 (2C), 16.0 ppm.

# Preparation of benzylcycloheptane (128a):



Compound 128a was prepared following the general hydrogenation procedure from 88a.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28-7.23 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 3H), 2.50 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 6H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.21 (dd, J = 2.6, 10.1 Hz, 1H), 1.16 (dd, J = 2.8, 10.1 Hz, 1H), 0.91-0.86 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.0, 129.3 (2C), 128.2 (2C), 125.7, 44.7, 41.5, 34.6 (2C), 28.5 (2C), 26.5 (2C) ppm.

# Preparation of 1-isopentyl-4-(trifluoromethyl)benzene (129a):



The general procedure D was followed using 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (870 mg, 5.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the Wittig product as a colorless oil (899 mg, 84%). Compound **129a** was prepared following the general hydrogenation procedure from the Wittig product.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, *J* = 4.5 Hz, 2H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  147.6, 128.9 (2C), 125.5 (q, *J* = 3.6 Hz, 2C), 43.5, 40.8, 34.0, 28.0, 22.8 (2C) ppm. (The peaks of the trifluomethyl are not listed).

#### Preparation of 1-isopentyl-3-methylbenzene (130a):



The general procedure D was followed using 3-methylbenzaldehyde (600 mg, 5.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the Wittig product as a

colorless oil (552 mg, 69%). Compound **130a** was prepared following the general hydrogenation procedure from the Wittig product.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 2.56 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.58 (n, J = 6.6 Hz, 1H), 1-52-1.45 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.2, 137.9, 129.3, 128.3, 126.4, 125.5, 41.0, 33.9, 27.89, 22.7 (2C), 21.5 ppm.

# Preparation of 1-fluoro-3-isopentylbenzene (131a):



The general procedure D was followed using 3-fluorobenzaldehyde (620 mg, 5.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the Wittig product as a colorless oil (706 mg, 86%). Compound **131a** was prepared following the general hydrogenation procedure from the Wittig product.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.24-7.18 (m, 1H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90-6.82 (m, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.58 (n, J = 6.6 Hz, 1H), 1.53-1.44 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.3 (d, J = 244.4 Hz), 130.6 (d, J = 5.3 Hz), 130.0 (d, J = 15.9 Hz), 127.3 (d, J = 8.1 Hz), 124.0 (d, J = 3.3 Hz), 115.3 (d, J = 22.5 Hz), 39.6, 28.0, 22.6 (2C) ppm.

# Preparation of 1-fluoro-2-isopentylbenzene (132a):



The general procedure D was followed using 2-fluorobenzaldehyde (620 mg, 5.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the Wittig product as a colorless oil (665 mg, 81%). Compound **132a** was prepared following the general hydrogenation procedure from the Wittig product.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18-7.11 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 2H), 2.63 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.59 (n, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.52-1.46 (m, 2H), 0.94 (d, *J* = 6.6Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.3 (d, J = 244.4 Hz), 130.6 (d, J = 5.3 Hz), 129.9 (d, J = 15.9 Hz), 127.3 (d, J = 8.1 Hz), 123.9 (d, J = 3.3 Hz), 115.2 (d, J = 22.5 Hz), 39.5, 27.9, 27.0, 22.61 (2C) ppm.

# Preparation of 1-isopentyl-2-methoxybenzene (133a):



The general procedure D was followed using 2-methoxybenzaldehyde (680 mg, 5.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the Wittig product as a colorless oil (670 mg, 76%). Compound **133a** was prepared following the general hydrogenation procedure from the Wittig product.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.16-7.12 (m, 2H), 6.87 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.60 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.59 (n, J = 6.6 Hz, 1H), 1.48-1.42 (m, 2H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.6, 131.7, 129.7, 126.8, 120.4, 110.4, 55.4, 39.3, 28.0, 22.7 (2C) ppm.

# Preparation of 1-isopentyl-4-methoxybenzene (134a):



The general procedure D was followed using 4-methoxybenzaldehyde (680 mg, 5.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the Wittig product as a colorless oil (793 mg, 90%). Compound **134a** was prepared following the general hydrogenation procedure from the Wittig product.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.55 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.57 (n, J = 6.4 Hz, 1H), 1.50-1.41 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.7, 135.3, 129.3 (2C), 113.8 (2C), 55.4, 41.2, 32.9, 27.7, 22.7 (2C) ppm.

## Preparation of 1-isopentyl-4-isopropylbenzene (135a):



The general procedure D was followed using 4-isopropylbenzaldehyde (740 mg, 5.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the Wittig product as a colorless oil (583 mg, 62%). Compound **135a** was prepared following the general hydrogenation procedure from the Wittig product.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.87 (n, J = 6.9 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.59 (n, J = 6.6 Hz, 1H), 1.49 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.6, 140.6, 128.4 (2C), 126.4 (2C), 41.0, 33.8, 33.5, 27.8, 27.9, 24.2 (2C), 22.7 (2C) ppm.

# Preparation of 1-ethyl-4-isopentylbenzene (136a):



The general procedure D was followed using 4-ethylbenzaldehyde (670 mg, 5.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the Wittig product as a colorless oil (750 mg, 85%). Compound **136a** was prepared following the general hydrogenation procedure from the Wittig product.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.11-7.07 (m, 4H), 2.63-2.56 (m, 4H), 1.58 (n, J = 6.6 Hz, 1H), 1.49 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.5, 140.4, 128.4 (2C), 127.9 (2C), 41.1, 33.5, 28.6, 27.9, 22.7 (2C), 15.8 ppm

# Preparation of 1-methoxy-2-(4-methylpentyl)benzene (137a):



The general procedure D was followed using 3-(2-methoxyphenyl)acrylaldehyde (811 mg, 5.00 mmol). The residue was purified by column chromatography of silica gel (petroleum ether) yielding the Wittig product as a colorless oil (701 mg, 71%). Compound **137a** was prepared following the general hydrogenation procedure from the Wittig product.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.19-7.10 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.64-1.50 (m, 3H), 1.24 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  157.3, 131.6, 129.9, 126.9, 120.5, 110.4, 55.4, 39.1, 30.5, 28.0, 27.9, 22.8 (2C) ppm.

# Preparation of 4-methylpentyl 4-phenylbutanoate (138a):



A mixture of 4-phenylbutanoic acid (164 mg, 1.00 mmol, 1.10), 4-methylpentan-1-ol (112 mg, 1.10 mmol, 1.10 eq.) and *N*-(3-(((ethylimino)methylene)amino)propylidene)-N-methylmethanaminium chloride (287 mg, 1.50 mmol, 1.50 eq.) in DCM 10 mL was stirred at r.t. until completion. The mixture was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl, extracted with DCM 3x10 mL, washed with saturated NaCl, and dried over with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/AcOEt = 95:5) to afford the title product as a colorless oil (199 mg, 80%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.97 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.62 (m, J = 7.5 Hz, 2H), 1.55 (m, J = 5.0 Hz, 1H), 1.22 (m, J = 5.7 Hz, 2H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.7, 141.6, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 126.1, 64.9, 35.3, 35.2, 33.8, 27.8, 26.7 (2C), 22.6 (2C) ppm.

# Preparation of trimethyl(5-methylhex-1-yn-1-yl)silane (139a):



Compound **139a** was synthesized using ethynyltrimethylsilane (491 mg, 5.00 mmol, 1.00 eq.) and *n*-BuLi (336 mg, 5.25 mmol, 1.05 eq.) in THF at 0°C. After 1 h, 1-bromo-3-methylbutane (755 mg, 5.00 mmol, 1.00 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature until completion. The mixture was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl, extracted with DCM, washed with saturated NaCl and dried over with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether) to afford the title product as a colorless oil (547 mg, 65%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.52 (n, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.28 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 107.9, 84.2, 37.8, 27.5, 22.3 (2C), 18.0, 0.33 (3C) ppm.

# 2. <u>General procedure for C(sp<sup>3</sup>)–H amination and characterization of the</u> <u>resulting products</u>

A tube containing the substrate (0.50 mmol, 1.00 eq.) was charged with  $Rh_2(S-tfpttl)_4$  **5** (7.80 mg, 5.00 µmol, 1.00 mol%), 4-(*tert*-butyl)phenylsulfamate **21** (138 mg, 0.60 mmol, 1.20 eq.). 0.50 mL of PivCN was added and the resulting mixture was stirred until complete dissolution. PhI(OAc)<sub>2</sub> (225 mg, 0.70 mmol, 1.40 eq.) was then added in one portion and the mixture was stirred overnight at room temperature. 1.00 mL of a saturated aqueous solution of thiourea were added followed by 3.00 mL of DCM. The color changed to dark brown and the mixture was stirred for 15 minutes. The content was transferred to a separatory funnel, and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic extracts were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub>, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford the expected product from the amination reaction.

#### **Product (115):**



The product was synthesized according to the general procedure using isobutylbenzene (67.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a white solid (172 mg, 95% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 2.94 (s, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.31 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.8, 148.2, 136.4, 130.8 (2C), 128.5 (2C), 127.1, 126.7 (2C), 121.3 (2C), 57.9, 48.3, 34.7, 31.5 (3C), 27.3 (2C) ppm.

IR (neat) v = 3298, 2959, 2871, 1506, 1467, 1426, 1349, 1205, 1153, 1110, 1002, 864, 836, 752, 733 cm<sup>-1</sup>.HRMS [ESI(+)]: <math>m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>NaS]<sup>+</sup> = 425.1875, found: 425.1885. m.p. = 69-70 °C. **Product (116):** 



The product was synthesized according to the general procedure using isoamylbenzene (74.0 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (154 mg, 82% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.66 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.30 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 150.0, 148.4, 141.8, 129.7, 128.8 (2C), 128.7 (2C), 126.9 (2C), 126.3, 121.4 (2C), 58.3, 44.6, 34.7, 31.5 (3C), 30.7, 27.8 (2C) ppm.

IR (neat) v = 3294, 2964, 1603, 1505, 1455, 1423, 1389, 1350, 1267, 1154, 1107, 867, 836, 752, 699 cm<sup>-1</sup>. HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>NaS]<sup>+</sup> = 439.2031, found: 439.2045.

## **Product (117):**



The product was synthesized according to the general procedure using 1-isobutyl-4-(trifluoromethyl)benzene (101 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a white solid (200 mg, 93% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.03 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.30 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 150.2, 148.3, 140.9, 131.4 (2C), 126.9 (2C), 125.5 (q, *J* = 3.5 Hz, 2C), 121.4 (2C), 58.0, 47.8, 34.8, 31.6 (3C), 27.6 (2C) ppm. (The peaks of the trifluomethyl are not listed).

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl3) δ -63.4 ppm.

IR (neat)  $v = 3295, 2968, 1620, 1505, 1419, 1362, 1326, 1159, 1227, 1068, 874, 754 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M - H]<sup>-</sup> calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 428.1507, found: 428.1500.

m.p. = 78-79 °C.

**Product (118):** 



The product was synthesized according to the general procedure using methyl 4-isobutylbenzoate (96 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 90:10) yielding the title compound as a colorless oil (187 mg, 89% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.58 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.30 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.0, 149.9, 148.0, 142.0, 130.9 (2C), 129.7 (2C), 128.9, 126.7 (2C), 121.2, 57.8, 52.2, 47.9, 34.6, 31.4 (3C), 27.4 (2C) ppm

IR (neat)  $v = 3245, 2969, 1721, 1506, 1364, 1281, 1157, 1066, 870, 750 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NaNO<sub>5</sub>S]<sup>+</sup> = 442.1664, found: 442.1654.

# **Product (119):**



The product was synthesized according to the general procedure using 4-isobutyl-1,1'-biphenyl (105 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a white solid (195 mg, 89% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 2.98 (s, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.27 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 150.1, 148.4, 140.9, 140.2, 135.6, 131.5 (2C), 129.2 (2C), 127.7, 127.4 (2C), 127.3 (2C), 126.9 (2C), 121.5 (2C), 58.1, 48.2, 34.7, 31.5 (3C), 27.6 (2C) ppm.

IR (neat) v = 3296, 3029, 2964, 1599, 1505, 1421, 1384, 1356, 1177, 1153, 1006, 870, 845, 757, 733 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>NaS]<sup>+</sup> = 501.2188, found: 501.2195.

m.p. = 88-89 °C.

**Product (120):** 



The product was synthesized according to the general procedure using 2-isobutylnaphthalene (92.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a white solid (191 mg, 93% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.11 (s, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.27 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 150.0, 148.3, 134.1, 133.7, 132.7, 129.7, 129.2, 128.3, 128.10, 127.9, 126.8 (2C), 126.5, 126.2, 121.4 (2C), 58.2, 48.7, 34.8, 31.6 (3C), 27.7 (2C) ppm.

IR (neat)  $v = 3300, 2965, 1506, 1356, 1152, 871, 753 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>NaS]<sup>+</sup> = 475.2031, found: 475.2029. m.p. = 82-83 °C.

#### **Product (121):**



The product was synthesized according to the general procedure using 1-isobutyl-3-methylbenzene (74.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (155 mg, 83% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.31 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  149.8, 148.2, 138.1, 136.2, 131.6, 128.4, 127.9, 127.8, 126.6 (2C), 121.3 (2C), 57.8, 48.3, 34.6, 31.5 (3C), 27.3 (2C), 21.5 ppm.

IR (neat)  $v = 3300, 1691, 1607, 1505, 1356, 1202, 1179, 1154, 1002, 867, 752 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>NaS]<sup>+</sup> = 439.2031, found: 439.2037.

**Product (122):** 



The product was synthesized according to the general procedure using 1-fluoro-2-isobutylbenzene (76.0 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (182 mg, 96% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.00 (s, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.30 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.5 (d, J = 244.9 Hz), 149.8, 148.1, 133.2 (d, J = 4.2 Hz), 128.9 (d, J = 8.3 Hz), 126.6 (2C), 124.3 (d, J = 3.2 Hz), 123.6 (d, J = 15.6 Hz), 121.2 (2C), 115.6 (d, J = 23.0 Hz), 58.4, 40.9, 34.6, 31.5 (3C), 27.2 (2C) ppm.

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -115.4 – -115.6 (m, 1F) ppm.

IR (neat)  $v = 3300, 2965, 1506, 1505, 1455, 1362, 1179, 1156, 1005, 873, 845, 757 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 443.1781, found: 443.1774.

**Product (123):** 



The product was synthesized according to the general procedure using 1-isobutyl-2-methylbenzene (74.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a white solid (154 mg, 82% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20-7.12 (m, 6H), 4.43 (s, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.31 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.9, 148.2, 137.5, 134.8, 131.8, 131.1, 127.3, 126.7 (2C), 126.1, 121.3 (2C), 58.9, 44.6, 34.7, 31.5 (3C), 27.4 (2C), 20.5 ppm.

IR (neat)  $v = 3300, 2966, 1506, 1362, 1155, 1022, 871, 743 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>NaS]<sup>+</sup> = 439.2031, found: 439.2041.

## m.p. = 69-70 °C.

#### **Product (124):**



The product was synthesized according to the general procedure using 1-isobutyl-4-methoxybenzene (82.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a white solid (176 mg, 90% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.31 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158.8, 149.9, 148.4, 131.8 (2C), 128.3, 126.6 (2C), 121.3 (2C), 114.0 (2C), 57.9, 55.3, 47.5, 34.6, 31.5 (3C), 27.3 (2C) ppm.

IR (neat)  $v = 3300, 2969, 1512, 1156, 1038, 872 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub>NaS]<sup>+</sup> = 455.1980, found: 455.1998. m.p. = 74-76 °C.

# **Product (125):**



The product was synthesized according to the general procedure using 1-isobutyl-4-isopropylbenzene (88.0 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (180 mg, 89% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.18-7.15 (m, 4H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.86 (s, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.30 (s, 9H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.8, 148.2, 147.6, 133.5, 130.8 (2C), 126.6 (2C), 126.5 (2C), 121.3 (2C), 57.9, 48.0, 34.6, 33.8, 31.5 (3C), 27.3 (2C), 24.1 (2C) ppm.

IR (neat) v = 3294, 2962, 1506, 1462, 1387, 1361, 1178, 1155, 1004, 975, 871, 845, 753, 733 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 467.2344, found: 467.2326.

# **Product (126):**



The product was synthesized according to the general procedure using 1-ethyl-4-isobutylbenzene (81.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a white solid (165 mg, 82% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.18-7.12 (m, 4H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.64 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.30 (s, 9H), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.8, 148.2, 143.1, 133.4, 130.8 (2C), 128.1 (2C), 126.7 (2C), 121.3 (2C), 57.8, 48.0, 34.7, 31.5 (3C), 28.6, 27.4 (2C), 15.7 ppm.

IR (neat)  $v = 3289, 2964, 1735, 1505, 1434, 1361, 1203, 1155, 1005, 867, 836, 751, 733, 633 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>NaS]<sup>+</sup> = 453.2188, found: 453.2188. m.p. = 88-89 °C.

# **Product (128):**



The product was synthesized according to the general procedure using benzylcycloheptane (94.0 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (114 mg, 55% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.32-7.21 (m, 7H), 4.26 (s, 1H), 3.10 (s, 2H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.78-1.50 (m, 7H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.30 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.8, 148.3, 136.6, 131.1 (2C), 128.4 (2C), 126.9, 126.7 (2C), 121.1 (2C), 64.7, 46.1, 38.5 (2C), 34.7, 31.5 (3C), 30.4 (2C), 22.4 (2C) ppm.

IR (neat)  $v = 3288, 2929, 2860, 1602, 1505, 1453, 1431, 1343, 1268, 1199, 1151, 1033, 977, 837, 756 cm^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 416.2259, found: 416.2259.

# **Product (129):**



The product was synthesized according to the general procedure using 1-isopentyl-4-(trifluoromethyl)benzene (108 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a white solid (184 mg, 83% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.56 (s, 1H), 2.74 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 1.98 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.30 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 150.0, 148.1, 145.9, 128.8 (2C), 126.7 (2C), 125.5 (q, *J* = 3.7 Hz, 2C), 121.2 (2C), 58.0, 43.7, 34.7, 31.5 (3C), 30.5, 27.7 (2C) ppm. (the peak of the trifluomethyl are not listed).

 $^{19}F$  NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -63.3 ppm.

IR (neat)  $v = 3296, 2968, 1619, 1506, 1325, 1201, 1158, 1123, 1067, 1018, 871, 845, 757 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M - H]<sup>-</sup> calculated for [C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 442.1664, found: 442.1661.

m.p. = 61-62 °C.

# **Product (130):**



The product was synthesized according to the general procedure using 1-isopentyl-3-methylbenzene (81 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (138 mg, 71% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 3H) 4.57 (s, 1H), 2.64 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.95 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.30 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.8, 148.2, 141.5, 138.2, 129.3, 128.5, 126.9, 126.7 (2C), 125.5, 121.3 (2C), 58.2, 44.5, 34.7, 31.5 (3C), 30.5, 27.6 (2C), 21.5 ppm.

IR (neat)  $v = 3291, 2961, 1521, 1351, 1172, 1013, 875, 853, 781, 682 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 390.2103, found: 390.2108.

## **Product (131):**



The product was synthesized according to the general procedure using 1-fluoro-3-isopentylbenzene (83.0 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (142 mg, 72% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90-9.85 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 2.67 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.96 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.30 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163.0 (d, J = 245.5 Hz), 149.8, 148.2, 144.3 (d, J = 7.1 Hz), 129.9 (d, J = 8.4 Hz), 126.7 (2C), 124.2 (d, J = 2.1 Hz), 121.1 (2C), 115.3 (d, J = 20.9 Hz), 112.9 (d, J = 21.1 Hz), 58.0, 43.8, 34.6, 31.4 (3C), 30.3, 27.6 (2C) ppm.

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -113.4 – -113.6 (m, 1F) ppm.

IR (neat) v = 3292, 2965, 1357, 2163, 1590, 1506, 1352, 1201, 1180, 1156, 1009, 869, 845, 779, 691 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 457.1937, found: 457.1941.

# **Product (132):**



The product was synthesized according to the general procedure using 1-fluoro-2-isopentylbenzene (83.0 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (159 mg, 81% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 2.69 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.93 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.29 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.2 (d, J = 244.6 Hz, 1C), 149.8, 148.2, 130.7 (d, J = 4.8 Hz, 1C), 128.5 (d, J = 15.6 Hz, 1C), 127.9 (d, J = 8.2 Hz, 1C), 126.7 (2C), 124.3 (d, J = 3.3 Hz, 1C), 121.2 (2C), 115.4 (d, J = 22.1 Hz, 1C), 58.1, 42.8, 34.7, 31.5 (3C), 27.4 (2C), 23.9 ppm.

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -119.1 – -119.2 (m, 1F) ppm.

IR (neat)  $v = 3298, 2965, 1506, 1493, 1353, 1201, 1181, 1156, 1009, 869, 845, 756, 734 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 457.1937, found: 457.1931.

# **Product (133):**



The product was synthesized according to the general procedure using 1-isopentyl-2-methoxybenzene (89.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 90:10) yielding the title compound as a colorless oil (106 mg, 52% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.65 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.83 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.30 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.0, 149.7, 148.3, 130.1, 129.9, 127.5, 126.6 (2C), 121.4 (2C), 120.9, 110.5, 58.3, 55.3, 43.5, 34.6, 31.5 (3C), 27.1 (2C), 25.1 ppm.

IR (neat) v = 3294, 2965n 1495, 1464, 1364, 1243, 1202, 1181, 1156, 1104, 1051, 868, 845, 753 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>NaS]<sup>+</sup> = 469.2137, found: 469.2141.

# **Product (134):**



The product was synthesized according to the general procedure using 1-isopentyl-4-methoxybenzene (89.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 90:10) yielding the title compound as a colorless oil (132 mg, 65% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.62 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 1.92 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.30 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158.0, 149.9, 133.6, 130.4, 129.3 (2C), 126.7 (2C), 121.2 (2C), 114.0 (2C), 58.1, 55.4, 44.6, 34.6, 31.5 (3C), 29.6, 27.5 (2C) ppm.

IR (neat)  $v = 3300, 2966, 1512, 1364, 1247, 1178, 1156, 1037, 870, 754 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>NaS]<sup>+</sup> = 469.2137, found: 469.2121.

**Product (135):** 



The product was synthesized according to the general procedure using 1-isopentyl-4-isopropylbenzene (95.0 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (131 mg, 63% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.49 (s, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.65 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 1.95 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.30 (s, 9H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.8, 148.2, 146.8, 138.8, 128.4 (2C), 126.7 (2C), 126.6 (2C), 121.3 (2C), 58.2, 44.5, 34.6, 33.8, 31.5 (3C), 30.1, 27.6 (2C), 24.2 (2C) ppm.

IR (neat)  $v = 3658, 3292, 2964, 1507, 1364, 1156, 1066, 872 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 418.2416, found: 418.2411.

**Product (137):** 



The product was synthesized according to the general procedure using 1-methoxy-2-(4-methylpentyl)benzene (96.0 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 90:10) yielding the title compound as a colorless oil (83.9 mg, 40% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.61 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.70-1.65 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.30 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.5, 149.7, 148.2, 131.8, 130.1, 127.3, 126.6 (2C), 121.3 (2C), 120.6, 110.5, 58.3, 55.4, 42.5, 34.6, 31.5 (3C), 30.5, 27.3 (2C), 24.4 ppm.

IR (neat)  $v = 3300, 2961, 2345, 1505, 1364, 1243, 1157, 869, 754 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>5</sub>S]<sup>+</sup> = 420.2203, found: 420.2212.

**Product (138):** 



The product was synthesized according to the general procedure using 4-methylpentyl 4-phenylbutanoate (124 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (138 mg, 58% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.19-7.15 (m, 3H), 4.55 (s, 1H), 4.06 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 4H), 1.42 (s, 6H), 1.31 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.6, 149.9, 148.2, 141.5, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 126.7 (2C), 126.2 121.2 (2C), 64.3, 57.8, 38.7, 35.3, 34.7, 33.7, 31.5 (3C), 27.5 (2C), 26.6, 23.6 ppm.

IR (neat)  $v = 3300, 2963, 1732, 1506, 1356, 1157, 1012, 869, 753, 700 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>NNaO<sub>5</sub>S]<sup>+</sup> = 498.2350, found: 498.2362.

#### **Product (139):**



The product was synthesized according to the general procedure using trimethyl(5-methylhex-1-yn-1-yl)silane (84.0 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 90:10) yielding the title compound as a colorless oil (105 mg, 53% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 2.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.19 (s, 9H), 0.00 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.8, 148.2, 126.7 (2C), 121.2 (2C), 106.5, 86,5 57.9, 40.7, 34.7, 31.5 (3C), 27.3 (2C), 15.1, 0.0 (3C) ppm.

IR (neat) v = 3295, 2962, 2176, 1506, 1431, 1364, 1249, 1202, 1157, 1011, 841, 758 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>SSi]+ = 396.2028 found: 396.2027.

**Product (140):** 



The product was synthesized according to the general procedure using methyl (*S*)-2-(4-isobutylphenyl)propanoate (110 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 85:15) yielding the title compound as a colorless oil (206 mg, 92% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H).  $\delta$  4.45 (s, 1H), 3.70 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.31 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 175.0, 149.9, 148.2, 139.4, 135.2, 131.2 (2C), 127.7 (2C), 126.7 (2C), 121.3 (2C), 57.8, 52.2, 47.8, 45.2, 34.7, 31.5 (3C), 27.4 (2C), 18.8 ppm.

IR (neat)  $v = 3289, 2964, 1735, 1505, 1434, 1361, 1203, 1155, 1005, 867, 836, 751, 733, 633 cm^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>NaS]<sup>+</sup> = 470.1977, found: 470.1989.

#### **Product (141):**



To a solution of **115** (2.66 g, 7.37 mmol, 1.00 eq.) in a mixture of acetonitrile-water (2:1, 25.0 mL) was added pyridine (11.9 mL, 147 mmol, 20.0 eq.) and the mixture was stirred at 75 °C for 4 h. H<sub>2</sub>O was then added to the mixture followed by 20 ml of AcOEt. The content was transferred to a separatory funnel, and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted twice with AcOEt. The combinated organic extracts were washed with HCl (1M) (3 x 5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and subsequent addition of heptane and concentration was repeated until complete removal of the remaining pyridine. The desired product was obtained sufficiently pure as a white solid (1.01 g, 89%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.67 (s, 2H), 1.26 (brs, 2H), 1.13 (s, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.6, 130.6 (2C), 128.1 (2C), 126.4, 51.2, 50.2, 30.5 (2C) ppm.

# CHAPITRE 2 - Amination intermoléculaire et catalytique de liaisons C(sp<sup>3</sup>)–H tertiaires d'alcanes

# 1. <u>General procedure for C(sp<sup>3</sup>)–H amination and characterization of the</u> <u>resulting products</u>

A tube containing the substrate (0.50 mmol, 1.00 eq.) was charged with  $Rh_2(S-tfptad)_4 4$  (9.24 mg, 5.00 µmol, 1.00 mol%), 4-(*tert*-butyl)phenylsulfamate **21** (138 mg, 0.60 mmol, 1.20 eq.). 0.50 mL of PivCN was added and the resulting mixture was stirred until complete dissolution. PhI(OPiv)<sub>2</sub> (284 mg, 0.70 mmol, 1.40 eq.) was then added in one portion and the mixture was stirred overnight at room temperature. 1.00 mL of a saturated aqueous solution of thiourea were added followed by 3.00 mL of DCM. The color changed to dark brown and the mixture was stirred for 15 minutes. The content was transferred to a separatory funnel, and the organic layer was collected. The aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic extracts were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub>, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford the expected product from the amination reaction.

## **Product (142):**



The product was synthesized according to the general procedure using 2,4-dimethylpentane (50.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (108 mg, 66% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.31 (s, 9H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.7, 148.3, 126.6 (2C), 121.2 (2C), 58.7, 51.4, 34.6, 31.5 (3C), 27.9 (2C), 25.0 (2C), 24.3 ppm.

IR (neat) v = 3298, 2959, 2871, 1506, 1467, 1426, 1349, 1205, 1153, 1110, 1002, 864, 836, 752, 733 cm<sup>-1</sup>.HRMS [ESI(+)]: <math>m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>NaS]<sup>+</sup> = 391.2031, found: 391.2024. **Product (143):** 



The product was synthesized according to the general procedure using 2,3-dimethylbutane (86.2 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/MTBE = 95:5) yielding the title compound as a white solid (130 mg, 81% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 1.92 (sept., J = 7.0 Hz, 1H), 1.39 (s, 6H), 1.31 (s, 9H), 0.94 (d, J = 7.0 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.7, 148.3, 126.6 (2C), 121.2 (2C), 61.2, 37.8, 34.6, 31.5 (3C), 24.1 (2C), 17.4 (2C) ppm.

IR (neat) v = 3299, 2964, 1506, 1429, 1395, 1354, 1268, 1188, 1153, 1012, 994, 865, 837, 753, 733 cm<sup>-1</sup>. HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>NaS]<sup>+</sup> = 377.1875, found: 377.1876. m.p. = 82-83 °C.

# **Product (144):**



The product was synthesized according to the general procedure using 2,5-dimethylhexane (57.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (87.0 mg, 51% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.49 (s, 1H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.31 (s, 9H), (dd, *J* = 7.2, 4.6 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.24-1.17 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.7, 148.3, 126.6 (2C), 121.2 (2C), 58.3, 40.6, 34.7, 33.0, 31.5 (3C), 28.4, 27.4 (2C), 22.7 (2C) ppm.

IR (neat)  $v = 3299, 2957, 2870, 1506, 1467, 1425, 1352, 1268, 1204, 1154, 1002, 866, 836, 754, 733 cm^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub>NaS]<sup>+</sup> = 405.2188, found: 405.2179.

# **Product (145):**



The product was synthesized according to the general procedure using 2,3,4-trimethylpentane (114 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/MTBE = 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (138 mg, 81% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 2.04 (sept. d, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 1.65 (qd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.7, 148.3, 126.7 (2C), 121.1 (2C), 62.3, 47.8, 34.7, 31.5 (3C), 26.8, 25.9, 24.8, 24.5, 17.6, 8.6 ppm.

IR (neat) v = 3295, 2961, 2872, 1506, 1460, 1362, 1341, 1206, 1183, 1153, 1003, 984, 844, 754, 734 cm<sup>-1</sup>.HRMS [ESI(+)]: <math>m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub>NaS]<sup>+</sup> = 405.2188, found: 405.2180.

#### **Product (146):**



The product was synthesized according to the general procedure using 3-methylpentane (86.2 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (117 mg, 76% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 1.67 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.7, 148.3, 126.6 (2C), 121.2 (2C), 61.5, 34.6, 31.9 (2C), 31.5 (3C), 23.5, 8.0 (2C) ppm.

IR (neat) v = 3298, 2966, 2881, 1056, 1460, 1428, 1357, 1205, 1184, 1152, 1110, 1014, 969, 869, 836, 754, 734 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 314.1790, found: 314.1782.

# **Product (147):**



The product was synthesized according to the general procedure using 2-methylbutane (72.2 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/MTBE = 95:5) yielding the title compound as a white solid (127 mg, 85% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 1.68 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.31 (s, 9H), 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.8, 148.3, 126.7 (2C), 121.3 (2C), 58.5, 35.3, 34.7, 31.5 (3C), 26.9 (2C), 8.4 ppm.

IR (neat)  $v = 3298, 2966, 1056, 1427, 1354, 1206, 1153, 1111, 1004, 867, 836, 755, 733, 667 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>NaS]<sup>+</sup> = 363.1718, found: 363.1726. m.p. = 104-105 °C.

## **Product (148):**



The product was synthesized according to the general procedure using 2-methylpentane (86.2 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/MTBE = 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (130 mg, 83% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.38-1.32 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.7, 148.3, 126.6 (2C), 121.2 (2C), 58.3, 45.0, 34.6, 31.5 (3C), 27.3 (2C), 17.3, 14.4 ppm.

IR (neat) v = 3297, 2962, 2873, 1506, 1426, 1351, 1267, 1205, 1153, 1067, 1012, 865, 836, 753, 733 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 314.1790, found: 314.1787.

**Product (149):** 



The product was synthesized according to the general procedure using 2,2,3-trimethylbutane (100 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/MTBE = 95:5) yielding the title compound as a white solid (133 mg, 81% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.31 (s, 9H), 0.96 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.7, 148.3, 126.6 (2C), 121.1 (2C), 63.4, 38.3, 34.7, 31.5 (3C), 25.3 (3C), 22.4 (2C) ppm.

IR (neat) v = 3287, 2963, 1503, 1465, 1387, 1340, 1266, 1203, 1179, 1146, 1039, 1026, 866, 835, 753, 731 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>NaS]<sup>+</sup> = 391.2028, found: 391.2031. m.p. = 143-144 °C.

# **Product (150):**



The product was synthesized according to the general procedure using 2,2,4-trimethylpentane (114 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/MTBE = 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (135 mg, 79% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 1.67 (s, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.31 (s, 9H), 1.03 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.7, 148.3, 126.7 (2C), 121.2 (2C), 59.6, 54.8, 34.7, 31.8, 31.7 (3C), 31.5 (3C), 29.3 (2C) ppm.

IR (neat) v = 3302, 2957, 2903, 1506, 1467, 1362, 1268, 1201, 1179, 1155, 1014, 865, 844, 753, 733 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub>NaS]<sup>+</sup> = 405.2188, found: 405.2182.

**Product (151):** 



The product was synthesized according to the general procedure using 1-bromo-2-methylpropane (68.5 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/MTBE = 85:15) yielding the title compound as a colorless oil (95 mg, 52% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.31 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 150.1, 148.0, 126.8 (2C), 121.2 (2C), 56.8, 43.6, 34.7, 31.5 (3C), 26.1 (2C) ppm.

IR (neat) v = 3294, 2964, 1507, 1429, 1384, 1199, 1177, 1152, 1001, 864, 852, 763, 741 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 364.0582, found: 364.0572.

## **Product (152):**



The product was synthesized according to the general procedure using 1-bromo-3-methylbutane (75.5 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/MTBE = 85:15) yielding the title compound as a colorless oil (128 mg, 68% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.40 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.31 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 150.0, 148.0, 126.8 (2C), 121.1 (2C), 58.2, 45.1, 34.7, 31.5 (3C), 27.6 (2C), 27.0 ppm.

IR (neat) v = 3294, 2966, 1505, 1429, 1392, 1355, 1198, 1177, 1152, 1110, 1005, 864, 835, 755, 733 cm<sup>-1</sup>. HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>BrNO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 378.0738, found: 378.0725. **Product (153):** 



The product was synthesized according to the general procedure using cyclohexane (42.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a white solid (128 mg, 82% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.40-1.35 (m, 1H), 1.35-1.32 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.9, 148.1, 126.7 (2C), 121.4 (2C), 54.3, 34.7, 33.7 (2C), 31.5 (3C), 25.3, 24.8 (2C) ppm.

IR (neat) v = 3295, 2934, 2858, 1506, 1452, 1363, 1266, 1180, 1156, 1074, 1000, 888, 836, 753, 733 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 312.1633, found: 312.1631.

m.p. = 81-82 °C.

# **Product (154):**



The product was synthesized according to the general procedure using cycloheptane (49.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a white solid (126 mg, 77% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.67-1.45 (m, 10H), 1.31 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 150.0, 148.1, 126.7 (2C), 121.4 (2C), 56.6, 35.7 (2C), 34.7, 31.5 (3C), 28.0 (2C), 23.7 (2C) ppm.

IR (neat) v = 3299, 2928, 2961, 1506, 1461, 1432, 1363, 1268, 1203, 1178, 1156, 1046, 955, 866, 836, 753 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 326.1790, found: 326.1790.

m.p. = 84-85 °C.

**Product (155):** 



The product was synthesized according to the general procedure using cyclooctane (56.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a white solid (126 mg, 74% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 4H), 1.60-1.47 (m, 8H), 1.31 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.9, 148.1, 126.7 (2C), 121.4 (2C), 55.8, 34.7, 32.6 (2C), 31.5 (3C), 27.2 (2C), 25.5, 23.4 (2C) ppm.

IR (neat)  $v = 3296, 2921, 2867, 1506, 1431, 1361, 1203, 1180, 1156, 1058, 1014, 958, 865, 835, 753 cm^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 340.1946, found: 340.1945.

m.p. = 85-86 °C.

# **Product (156):**



The product was synthesized according to the general procedure using 1,3-dimethyladamantane (82.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (186 mg, 95% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.62 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.17 (s, 2H), 0.88 (s, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.5, 148.2, 126.5 (2C), 121.2 (2C), 57.4, 50.3, 48.5 (2C), 42.3 (2C), 41.0, 34.6, 32.8 (2C), 31.5 (3C), 30.2, 30.0 (2C) ppm.

IR (neat) v = 3287, 2947, 2903, 2865, 1507, 1456, 1358, 1268, 1206, 1175, 1157, 1039, 982, 867, 844, 753 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>3</sub>NaS]<sup>+</sup> = 455.2344, found: 455.2353.

# **Product (157):**



The product was synthesized according to the general procedure using 1,4-*cis*-dimethylcyclohexane (56.1 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a white solid (151 mg, 89% yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.45-1.39 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.18-1.07 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.8, 148.3, 126.7 (2C), 121.3 (2C), 58.4, 37.8 (2C), 34.7, 31.7, 31.5 (3C), 31.1 (2C), 23.1, 21.8 ppm.

IR (neat) v = 3293, 2952, 2868, 1506, 1446, 1353, 1267, 1205, 1155, 1125, 1015, 984, 868, 836, 754 cm<sup>-1</sup>. HRMS [ESI(+)]: m/z [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>NaS]<sup>+</sup> = 403.2031, found: 403.2021. m.p. = 115-116 °C.

# CHAPITRE 3 – Fonctionnalisation tardive de dérivés d'acide fislatifolique

# 1. <u>General procedure for the stereoselective C(sp<sup>3</sup>)–H amination with</u> <u>sulfonimidamides, characterization of the substrates and the resulting</u> <u>products</u>

In an oven-dried sealable tube equipped with a stirring bar were introduced activated 4A molecular sieves (100 mg),  $Rh_2(S-nta)_4$  or  $Rh_2(R-nta)_4$  **2** (7.67 mg, 0.006 mmol, 3.00 mol%) and *N*-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidamide (-)-(*S*)-(**1**) or (+)-(*R*)-(**1**) (77.9 mg, 0.24 mmol, 1.20 equiv.) and the substrate (0.20 mmol, 1.00 equiv.). The tube was covered with a rubber septum and flushed (vacuum/argon). Anhydrous and degassed 1,1,2,2-tetrachloroethane (0.75 mL) and methanol (0.25 mL) were added with a syringe under argon, and the mixture was stirred for 5 min until complete dissolution of the solids. The tube was then cooled to -78 °C, and the *bis(tert*-butylcarbonyloxy)iodo benzene (114 mg, 0.28 mmol, 1.40 equiv.) was added in one portion. The septum was quickly replaced and the mixture was stirred at -35 °C for 72 h. The tube was then allowed to warm up to room temperature. the resulting mixture was then diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), filtered over coton and the filtrate was concentrated under dryness under reduced pressure. The oily residue was purified by column chromatography affording the expected product. Diastereomeric ratios of the products were determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopic analysis.

# **Product (158):**



 $[\alpha]_{D}^{20} = +74.4 \ (c \ 1.00, \ CHCl_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.27-7.24 (m, 2H, H<sub>15</sub>), 7.19-7.18 (m, 3H, H<sub>14</sub> and H<sub>16</sub>), 5.44 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 5.09-5.05 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 3.04-2.99 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 2.83-2.78 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2.39-2.37 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 2.20-2.12 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 2.10-2.03 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 1.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 1.67 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 1.58 (s, 3H, H<sub>11</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.7 (C<sub>17</sub>), 143.9 (C<sub>13</sub>), 137.4 (C<sub>5</sub>), 131.6 (C<sub>10</sub>), 128.4 (C<sub>15</sub>), 127.3 (C<sub>14</sub>), 126.5 (C<sub>16</sub>), 124.0 (C<sub>9</sub>), 118.2 (C<sub>4</sub>), 45.6 (C<sub>1</sub>), 42.5 (C<sub>2</sub>), 37.2 (C<sub>7</sub>), 36.6 (C<sub>6</sub>), 29.1 (C<sub>3</sub>), 26.2 (C<sub>8</sub>), 25.6 (C<sub>12</sub>), 17.6 (C<sub>11</sub>) ppm.

IR (neat)  $v = 3671, 2971, 2902, 1702, 1412, 1286 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $[C_{19}H_{25}O_2]^+ = 285.1849$ , found: 285.1848.

# **Product (159):**



The product was synthesized according to the general procedure using Sulfonimidamide (*S*),  $Rh_2(S-nta)_4$ and **158** (57.0 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (DCM/MeCN + 1% AcOH = 95:5) yielding the title compound as a white solid (109 mg, 90% yield, d.r. = 95.5).

M.p. = 94-96 °C

 $[\alpha]_{p}^{20} = +38.0 (c \ 0.10, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>15</sub>), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H<sub>16</sub>), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H<sub>14</sub>), 5.81 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, N-H), 5.48-5.43 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.05-3.96 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 2.84 (td, *J* = 10.1, 7.0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.56 (td, *J* = 10.5, 5.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.41 (s, 3H, H<sub>Tol</sub>), 2.38 (s, 3H, H<sub>Tol</sub>), 2.34-2.26 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 2.10 (dd, *J* = 13.5, 8.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 1.97 (dd, *J* = 13.9, 4.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 1.94-1.88 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.55 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 1.48 (s, 3H, H<sub>11</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  180.3 (C<sub>17</sub>), 144.7 (C<sub>Ar</sub>), 143.4 (C<sub>13</sub>), 142.8 (C<sub>Ar</sub>), 140.6 (C<sub>Ar</sub>), 136.7 (C<sub>Ar</sub>), 135.1 (C<sub>10</sub>), 133.0 (C<sub>5</sub>), 129.7 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.3 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.5 (2C, C<sub>15</sub>), 127.9 (2C, C<sub>Ar</sub>), 127.4 (2C, C<sub>14</sub>), 126.9 (2C, C<sub>Ar</sub>), 126.8 (C<sub>16</sub>), 124.8 (C<sub>9</sub>), 123.3 (C<sub>4</sub>), 51.0 (C<sub>8</sub>), 45.2 (C<sub>2</sub>), 44.4 (C<sub>7</sub>), 42.5 (C<sub>1</sub>), 36.5 (C<sub>6</sub>), 29.6 (C<sub>3</sub>), 25.7 (C<sub>12</sub>), 21.7 (C<sub>Tol</sub>), 21.6 (C<sub>Tol</sub>), 18.2 (C<sub>11</sub>) ppm.

IR (neat) v = 3216, 2913, 1704, 1597, 1495, 1439, 1286, 1264, 1149, 1105, 1088, 1016, 812, 734, 700 cm<sup>-1</sup>.HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 607.2322, found: 607.2325. **Product (168):** 



The product was synthesized according to the general procedure using Sulfonimidamide (*R*),  $Rh_2(R-nta)_4$ and **158** (57.0 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (DCM/MeCN + 1% AcOH = 95:5) yielding the title compound as a white solid (104 mg, 86% yield, d.r. = 96:4).

M.p. = 90-92  $^{\circ}$ C

 $[\alpha]_{p}^{20} = -11.5 (c \ 0.10, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>) 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>15</sub>), 7.23-7.18 (m, 3H, H<sub>Ar</sub> and H<sub>16</sub>), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H<sub>14</sub>), 5.83 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, N-H), 5.48 – 5.44 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.05-3.96 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 2.73 (td, *J* = 10.5, 5.5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.65 (td, *J* = 10.5, 6.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.39 (s, 3H, H<sub>Tol</sub>), 2.38 (s, 3H, H<sub>Tol</sub>), 2.32 - 2.25 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 2.09 (dd, *J* = 13.5, 8.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.02-1.92 (m, 2H, H<sub>7</sub> and H<sub>6</sub>), 1.92 – 1.83 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 1.57 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 1.48 (s, 3H, H<sub>11</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  180.2 (C<sub>17</sub>), 144.7 (C<sub>Ar</sub>), 143.6 (C<sub>13</sub>), 142.8 (C<sub>Ar</sub>), 140.6 (C<sub>Ar</sub>), 136.5 (C<sub>Ar</sub>), 135.3 (C<sub>10</sub>), 132.9 (C<sub>5</sub>), 129.7 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.3 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.6 (2C, C<sub>15</sub>), 128.0 (2C, C<sub>Ar</sub>), 127.3 (2C, C<sub>14</sub>), 126.9 (2C, C<sub>Ar</sub>), 126.8 (C<sub>16</sub>), 124.7 (C<sub>9</sub>), 123.5 (C<sub>4</sub>), 51.0 (C<sub>8</sub>), 45.3 (C<sub>2</sub>), 43.6 (C<sub>7</sub>), 42.0 (C<sub>1</sub>), 36.1 (C<sub>6</sub>), 29.1 (C<sub>3</sub>), 25.7 (C<sub>12</sub>), 21.7 (C<sub>Tol</sub>), 21.6 (C<sub>Tol</sub>), 18.2 (C<sub>11</sub>) ppm.

IR (neat) v = 3219, 2913, 1704, 1597, 1495, 1440, 1286, 1264, 1149, 1089, 1016, 812, 734, 700, 656 cm<sup>-1</sup>.HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 607.2322, found: 607.2318.

**Product (167):** 


$[\alpha]_{p}^{20} = +56.0 \ (c \ 1.00, \ CHCl_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.22 (m, 4H, H<sub>14</sub> and H<sub>15</sub>), 7.19-7.14 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 5.51-5.47 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 5.14-5.09 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 3.57 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 3.41-3.29 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.17-3.09 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 2.92 (s, 3H, H<sub>18</sub>), 2.47-2.36 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2.30 (dt, *J* = 17.0, 4.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 2.14-2.07 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 2.03-1.97 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.69 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 1.61 (s, 3H, H<sub>11</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.5 (C<sub>17</sub>), 144.7 (C<sub>13</sub>), 137.5 (C<sub>5</sub>), 131.7 (C<sub>10</sub>), 128.4 (C<sub>15</sub>), 127.8 (C<sub>14</sub>), 126.4 (C<sub>16</sub>), 124.3 (C<sub>9</sub>), 119.1 (C<sub>4</sub>), 61.7 (C<sub>19</sub>), 42.9 (C<sub>1</sub>), 41.5 (C<sub>2</sub>), 37.4 (C<sub>7</sub>), 37.1 (C<sub>6</sub>), 32.2 (C<sub>18</sub>), 30.1 (C<sub>3</sub>), 26.5 (C<sub>8</sub>), 25.8 (C<sub>12</sub>), 17.8 (C<sub>11</sub>) ppm.

IR (neat) v = 3061, 2964, 2910, 1658, 1604, 1493, 1383 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 328.2271, found: 328.2277.

**Product (169):** 



The product was synthesized according to the general procedure using Sulfonimidamide (*S*),  $Rh_2(S-nta)_4$  and **167** (65.5 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (Heptane/AcOEt = 60:40) yielding the title compound as a white solid (114 mg, 88% yield, d.r. = 95:5).

M.p. = 87-89 °C

 $[\alpha]_{p}^{20} = +6.00 (c \ 0.10, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.31-7.22 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>, H<sub>14</sub> and H<sub>15</sub>), 7.21-7.16 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 5.74 (s, 1H, NH), 5.64-5.58 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.08-3.94 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 3.59 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 3.52-3.39 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.05 (td, J = 11.4, 5.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.92 (s, 3H, H<sub>18</sub>), 2.41 (s, 3H, H<sub>Tol</sub>), 2.39 (s, 3H, H<sub>Tol</sub>), 2.39-2.34 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 2.27-2.19 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 2.14 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.08-1.94 (m, 2H, H<sub>6</sub> and H<sub>7</sub>), 1.50 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 1.43 (s, 3H, H<sub>11</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.2 (C<sub>17</sub>), 144.7 (C<sub>Ar</sub>), 144.2 (C<sub>13</sub>), 142.8 (C<sub>Ar</sub>), 140.9 (C<sub>Ar</sub>), 136.1 (C<sub>Ar</sub>), 135.2 (C<sub>10</sub>), 132.8 (C<sub>5</sub>), 129.6 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.3 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.4 (2C, C<sub>15</sub>), 128.1 (2C, C<sub>Ar</sub>), 127.9 (2C, C<sub>14</sub>), 126.8 (2C, C<sub>Ar</sub>), 126.5 (C<sub>16</sub>), 125.0 (C<sub>4</sub>), 124.6 (C<sub>9</sub>), 61.9 (C<sub>19</sub>), 51.0 (C<sub>8</sub>), 44.5 (C<sub>7</sub>), 42.8 (C<sub>1</sub>), 40.9 (C<sub>2</sub>), 36.6 (C<sub>6</sub>), 32.1 (C<sub>18</sub>), 30.2 (C<sub>3</sub>), 25.7 (C<sub>12</sub>), 21.7 (C<sub>Tol</sub>), 21.6 (C<sub>Tol</sub>), 18.1 (C<sub>11</sub>) ppm.

IR (neat) v = 2912, 1635, 1598, 1494, 1439, 1386, 1302, 1250, 1151, 1105, 1089, 1016, 812, 734, 702, 664 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 650.2744, found: 650.2744.

#### **Product (170):**



The product was synthesized according to the general procedure using Sulfonimidamide (*R*),  $Rh_2(R-nta)_4$  and **167** (65.5 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (Heptane/AcOEt = 60:40) yielding the title compound as a white solid (106 mg, 82% yield, d.r. = 96:4).

M.p. = 66-68 °C

 $[\alpha]_{p}^{20} = -15.0 (c \ 0.10, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.25 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H<sub>15</sub>), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.16 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H<sub>16</sub>), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H<sub>14</sub>), 5.74 (s, 1H, NH), 5.53-5.49 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.05-3.96 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 3.55 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 3.25 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2.92 (s, 3H, H<sub>18</sub>), 2.84 (td, J = 11.0, 6.0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.44 (s, 3H, H<sub>Tol</sub>), 2.39 (s, 3H, H<sub>Tol</sub>), 2.37-2.30 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2.30-2.21 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2.12 (dd, J = 13.7, 8.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.07-1.92 (m, 3H, H<sub>7</sub> and H<sub>6</sub>), 1.61 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 1.51 (s, 3H, H<sub>11</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.0 (C<sub>17</sub>), 144.8 (C<sub>Ar</sub>), 144.2 (C<sub>13</sub>), 142.8 (C<sub>Ar</sub>), 140.7 (C<sub>Ar</sub>), 136.3 (C<sub>Ar</sub>), 135.1 (C<sub>10</sub>), 132.8 (C<sub>5</sub>), 129.8 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.3 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.4 (2C, C<sub>15</sub>), 128.0 (2C, C<sub>Ar</sub>), 127.7 (2C, C<sub>14</sub>), 126.9 (2C, C<sub>Ar</sub>), 126.6 (C<sub>16</sub>), 124.9 (C<sub>9</sub>), 124.2 (C<sub>4</sub>), 61.7 (C<sub>19</sub>), 51.0 (C<sub>8</sub>), 43.6 (C<sub>7</sub>), 42.3 (C<sub>1</sub>), 41.0 (C<sub>2</sub>), 36.6 (C<sub>6</sub>), 32.1 (C<sub>18</sub>), 29.8 (C<sub>3</sub>), 25.7 (C<sub>12</sub>), 21.7 (C<sub>Tol</sub>), 21.6 (C<sub>Tol</sub>), 18.3 (C<sub>11</sub>) ppm.

IR (neat) v = 2912, 1635, 1598, 1494, 1439, 1302, 1263, 1151, 1105, 1090, 1016, 812, 757, 734, 701 cm<sup>-1</sup>. HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 650.2744, found: 650.2736. **Product (166):** 



 $[\alpha]_{p}^{20} = +93.2 (c \ 1.00, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl3)  $\delta$  = 7.31–7.27 (m, 3H), 7.30–7.26 (m, 4H), 7.19–7.16 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.14–5.11 (m, 1H), 4.30 (ddd, *J* = 11.5, 9.5, 6.3 Hz, 1H), 4.13–4.10 (m, 1H), 3.90 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 1H), 3.08 (td, *J* = 11.5, 5.7 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 13.3, 10.0 Hz, 1H), 2.52–2.43 (m, 2H), 2.37–2.30 (m, 1H), 2.23 (dd, *J* = 18.2, 5.7 Hz, 1H), 2.14–2.10 (m, 2H), 2.04–2.01 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl3) δ = 176.1, 153.3, 144.2, 137.5, 135.6, 131.9, 129.6 (2C), 129.1 (2C), 128.6 (2C), 127.8 (2C), 127.5, 126.8, 124.3, 118.8, 66.0, 55.7, 44.7, 43.6, 38.1, 37.5, 36.9, 29.4, 26.6, 25.9, 18.0 ppm.

IR (neat)  $v = 3028, 2912, 1776, 1694, 1604, 1382, 1348 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> = 444.2533, found: 444.2539.

**Product (171):** 



The product was synthesized according to the general procedure using Sulfonimidamide (*S*),  $Rh_2(S-nta)_4$  and **166** (88.7 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (Heptane/AcOEt = 60:40) yielding the title compound as a white solid (115 mg, 74% yield, d.r. = 95:5).

 $M.p.=78\text{--}80\ ^{\circ}C$ 

$$[\alpha]_{p}^{20} = +29.5 (c \ 0.20, \text{CHCl}_3).$$

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl3)  $\delta$  7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.32-7.27 (m, 4H, H<sub>Ar</sub> and H<sub>24</sub>), 7.27-7.23 (m, 3H, H<sub>15</sub> and H<sub>25</sub>), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.20-7.16 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 7.16-7.12

(m, 4H, H<sub>23</sub> and H<sub>14</sub>), 5.63 (d, J = 4.6 Hz, 1H, NH), 5.58-5.54 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.22-4.13 (m, 2H, H<sub>20</sub> and H<sub>2</sub>), 4.12-4.04 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 3.90 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 3.54 (t, J = 8.3 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 3.13 (dd, J = 13.3, 3.2 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 2.92-2.84 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 2.64 (dd, J = 13.3, 9.8 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 2.43 (s, 3H, H<sub>Tol</sub>), 2.41-2.37 (m, 5H, H<sub>Tol</sub> and H<sub>3</sub>), 2.13 (dd, J = 13.7, 8.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.09-2.04 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 2.00 (dd, J = 13.7, 5.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 1.58 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 1.55 (s, 3H, H<sub>11</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl3)  $\delta$  175.4 (C<sub>17</sub>), 153.2 (C<sub>18</sub>), 144.6 (C<sub>Ar</sub>), 143.6 (C<sub>13</sub>), 142.8 (C<sub>Ar</sub>), 140.8 (C<sub>Ar</sub>), 136.7 (C<sub>Ar</sub>), 135.6 (C<sub>10</sub>), 135.4 (C<sub>22</sub>), 132.7 (C<sub>5</sub>), 129.7 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.5 (2C, C<sub>23</sub>), 129.3 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.0 (2C, C<sub>24</sub>), 128.6 (2C, C<sub>15</sub>), 128.0 (2C, C<sub>Ar</sub>), 127.6 (2C, C<sub>14</sub>), 127.4 (C<sub>25</sub>), 126.9 (2C, C<sub>Ar</sub>), 126.8 (C<sub>16</sub>), 124.6 (C<sub>9</sub>), 124.1 (C<sub>4</sub>), 66.0 (C<sub>19</sub>), 55.6 (C<sub>20</sub>), 51.1 (C<sub>8</sub>), 43.8 (C<sub>7</sub>), 43.7 (C<sub>1</sub>), 43.1 (C<sub>2</sub>), 38.0 (C<sub>21</sub>), 35.7 (C<sub>6</sub>), 28.9 (C<sub>3</sub>), 25.7 (C<sub>12</sub>), 21.7 (C<sub>Tol</sub>), 21.6 (C<sub>Tol</sub>), 18.3 (C<sub>11</sub>) ppm.

IR (neat) v = 3239, 2915, 1775, 1694, 1494, 1385, 1302, 1235, 1208, 1151, 1104, 1090, 1016, 813, 734 cm<sup>-1</sup>.HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>43</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 766.3006, found: 766.3009.

### **Product (172):**



The product was synthesized according to the general procedure using Sulfonimidamide (*R*),  $Rh_2(R-nta)_4$ and **166** (266 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (Heptane/AcOEt = 65:35) yielding the title compound as a white solid (327 mg, 71% yield, d.r. = 95:5).

M.p. = 88-90 °C

 $[\alpha]_{p}^{20} = +40.0 (c \ 0.20, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl3)  $\delta$  7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.32-7.27 (m, 2H, H<sub>24</sub>), 7.26-7.20 (m, 5H; H<sub>25</sub>, H<sub>23</sub> and H<sub>Ar</sub>), 7.20-7.16 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 7.15-7.07 (m, 4H, H<sub>14</sub> and H<sub>23</sub>), 5.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H, NH), 5.56-5.50 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.21 (td, J = 10.4, 6.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.14-4.05 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 4.05-3.96 (m, 1H<sub>20</sub>), 3.90 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 3.51 (t, J = 8.2 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 3.12 (dd, J = 13.3, 3.2 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 2.93 (td, J = 10.9, 5.9 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.64 (dd, J = 13.9 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 3.90 (dd, J = 10.9 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 3.90 (dd, J = 8.9 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 3.51 (dd, J = 13.9 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 3.90 (dd, J = 10.9 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 3.51 (dd, J = 13.9 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 3.90 (dd, J = 10.9 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 3.51 (dd, J = 13.9 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 3.91 (dd, J = 10.9 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 3.51 (dd, J = 13.9 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 3.92 (dd, J = 10.9 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 3.51 (dd, J = 13.9 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 3.92 (dd, J = 10.9 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 3.51 (dd, J = 13.9 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 3.92 (dd, J = 10.9 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 3.51 (dd, J = 13.9 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 3.92 (dd, J = 10.9 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 3.51 (dd, J = 13.9 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 3.92 (dd, J = 10.9 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 3.51 (dd, J = 13.9 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 3.92 (dd, J = 10.9 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 3.51 (dd, J = 13.9 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 3.93 (dd, J = 10.9 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 3.51 (dd, J = 13.9 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 3.93 (dd, J = 10.9 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 3.94 (dd, J = 10.9 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 3.94 (dd, J = 10.9 Hz, 1H, H<sub>10</sub>)

J = 13.4, 9.7 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 2.49-2.40 (m, 5H, H<sub>Tol</sub> and H<sub>3</sub>), 2.39 (s, 3H, H<sub>Tol</sub>), 2.13 (dd, J = 13.6, 8.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.05-2.00 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.00-1.92 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.62 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 1.53 (s, 3H, H<sub>11</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl3)  $\delta$  175.7 (C<sub>17</sub>), 153.1 (C<sub>18</sub>), 144.7 (C<sub>Ar</sub>), 143.4 (C<sub>13</sub>), 142.8 (C<sub>Ar</sub>), 140.7 (C<sub>Ar</sub>), 136.4 (C<sub>Ar</sub>), 135.5 (C<sub>10</sub>), 135.4 (C<sub>22</sub>), 132.8 (C<sub>5</sub>), 129.9 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.5 (2C, C<sub>23</sub>), 129.3 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.0 (2C, C<sub>24</sub>), 128.6 (2C, C<sub>15</sub>), 128.0 (2C, C<sub>Ar</sub>), 127.7 (2C, C<sub>14</sub>), 127.4 (C<sub>25</sub>), 127.0 (2C, C<sub>Ar</sub>), 126.9 (C<sub>16</sub>), 124.8 (C<sub>9</sub>), 123.7 (C<sub>4</sub>), 66.0 (C<sub>19</sub>), 55.6 (C<sub>20</sub>), 51.1 (C<sub>8</sub>), 44.4 (C<sub>1</sub>), 44.2 (C<sub>7</sub>), 43.1 (C<sub>2</sub>), 38.0 (C<sub>21</sub>), 36.5 (C<sub>6</sub>), 29.3 (C<sub>3</sub>), 25.7 (C<sub>12</sub>), 21.7 (C<sub>Tol</sub>), 21.6 (C<sub>Tol</sub>), 18.3 (C<sub>11</sub>) ppm.

IR (neat) v = 3249, 2921, 1775, 1694, 1494, 1385, 1261, 1208, 1151, 1090, 1015, 812, 735, 701, 659 cm<sup>-1</sup>.HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>43</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 766.3006, found: 766.3014.

# 2. <u>Removal of the sulfonimydoyl-protecting group</u>

**Preparation of product (173):** 



Anhyd N<sub>2</sub>-purged DCM (5.00 mL) and Boc<sub>2</sub>O (328 mg, 1.50 mmol) were added sequentially to a roundbottomed flask containing **170** (325 mg, 0.50 mmol) and DMAP (30.5 mg, 0.25 mmol) under argon, and the mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solvent was removed in vacuo and the crude product was purified by column chromatography (DCM/AcOEt = 90:10) on silica gel affording the desired product as a white solid (229 mg, 61% yield).

 $M.p. = 84-86 \ ^{\circ}C$ 

 $[\alpha]_{D}^{20} = +40.0 \ (c \ 0.10, \ \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl3) 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H<sub>15</sub>), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H<sub>14</sub>), 7.20-7.17 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 5.68 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 5.56-5.52 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 5.45 (q, J = 8.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 3.57 (brs, 3H, H<sub>19</sub>), 3.38-3.25 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.10 (td, J = 11.2, 5.5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.92 (brs, 3H, H<sub>18</sub>), 2.85 (dd, J = 13.7, 7.2 Hz,

1H, H<sub>7</sub>), 2.47 (dd, J = 13.7, 8.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.44 (s, 3H, H<sub>Tol</sub>), 2.36 (s, 3H, H<sub>tol</sub>), 2.35-2.28 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 2.28-2.19 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.78 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 1.63 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 1.33 (s, 9H, H<sub>Boc</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl3)  $\delta$  176.4 (C<sub>17</sub>), 150.1 (C<sub>Boc</sub>), 144.6 (C<sub>Ar</sub>), 142.7 (C<sub>Ar</sub>), 141.0 (C<sub>Ar</sub>), 137.9 (C<sub>Ar</sub>), 136.6 (C<sub>10</sub>), 134.2 (C<sub>5</sub>), 129.4 (2C, C<sub>Ar</sub>), 129.2 (2C, C<sub>Ar</sub>), 128.4 (2C, C<sub>15</sub>), 128.0 (2C, C<sub>14</sub>), 127.9 (2C, C<sub>Ar</sub>), 126.8 (2C, C<sub>Ar</sub>), 126.5 (C<sub>16</sub>), 124.0 (C<sub>9</sub>), 123.1 (C<sub>4</sub>), 85.5 (C<sub>Boc</sub>), 61.8 (C<sub>19</sub>), 58.4 (C<sub>8</sub>), 42.8 (C<sub>1</sub>), 41.9 (C<sub>7</sub>), 41.2 (C<sub>2</sub>), 37.3 (C<sub>6</sub>), 32.1 (C<sub>18</sub>), 30.1 (C<sub>3</sub>), 28.0 (3C, C<sub>Boc</sub>), 25.9 (C<sub>12</sub>), 21.7 (C<sub>Tol</sub>), 21.6 (C<sub>Tol</sub>), 18.5 (C<sub>11</sub>) ppm.

IR (neat) v = 3448, 2965, 2924, 1732, 1653, 1598, 1454, 1370, 1324, 1260, 1156, 1107, 1089, 1072, 1016, 803, 758, 736, 700, 677, 658 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $[C_{40}H_{52}N_3O_7S_2]^+ = 750.3268$ , found: 750.3274.

### **Preparation of product (174):**



Mg (48.6 mg, 2.00 mmol) and  $I_2$  (10.1 mg, 0.04 mmol) were added to a solution of **173** (150 mg, 0.20 mmol) in MeOH and the resulting suspension was sonicated. After 1 h, the mixture was filtered through Celite, which was then washed with MeOH. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure and then purified by column chromatography (DCM/AcOEt = 90:10) on silica gel to afford the desired product as a white solid (69.0 mg, 78%).

M.p. = 70-72  $^{\circ}$ C

 $[\alpha]_{p}^{20} = -1.00 (c \ 0.10, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl3)  $\delta$  7.26-7.19 (m, 4H, H<sub>14</sub> and H<sub>15</sub>), 7.16 (t, J = 6.7 Hz, 1H, H<sub>16</sub>), 5.56-5.50 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.47-4.30 (m, 2H, NH and H<sub>8</sub>), 3.57 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 3.41-3.26 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.10 (td, J = 11.5, 5.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.92 (s, 3H, H<sub>18</sub>), 2.47-2.26 (m, 3H, H<sub>3</sub> and H<sub>6</sub>), 2.25-2.15 (m, 2H, H<sub>7</sub> and H<sub>6</sub>), 2.11-2.02 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 1.70 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 1.69 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 1.44 (s, 9H, H<sub>22</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl3) *δ* 176.3 (C<sub>17</sub>), 155.3 (C<sub>20</sub>), 144.5 (C<sub>13</sub>), 134.3 (2C, C<sub>10</sub> and C<sub>5</sub>), 128.3 (2C, C<sub>15</sub>), 127.8 (2C, C<sub>14</sub>), 126.4 (C<sub>16</sub>), 126.2 (C<sub>9</sub>), 122.3 (C<sub>4</sub>), 79.2 (C<sub>21</sub>), 61.7 (C<sub>19</sub>), 47.9 (C<sub>8</sub>), 44.2 (C<sub>7</sub>), 42.9 (C<sub>1</sub>), 41.2 (C<sub>2</sub>), 37.2 (C<sub>6</sub>), 32.1 (C<sub>18</sub>), 30.2 (C<sub>3</sub>), 28.6 (3C, C<sub>22</sub>), 25.7 (C<sub>12</sub>), 18.5 (C<sub>11</sub>) ppm.

IR (neat) v = 2923, 2867, 1726, 1658, 1574, 1453, 1414, 1384, 1174, 1074, 996, 756, 699 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $[C_{26}H_{39}N_2O_4]^+ = 442.2832$ , found: 442.2841.

# 3. <u>Intramolecular C(sp<sup>3</sup>)–H Amination, characterization of the substrates</u> and the resulting product

**Preparation of product (175):** 



To a suspension of LiAlH<sub>4</sub> (22.8 mg, 0.60 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (2.00 mL) was added dropwise a solution of **158** (114 mg, 0.40 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O at 0 °C under argon. The resulting solution was stirred 10 minutes at 0 °C then 16 h at room temperature. The reaction medium was quenched with addition of water and NaOH 5M. The resulting suspension was filtered through a pad of Celite. Crude material was dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The corresponding alcohol was purified by chromatography on silica gel (heptane/EtOAc = 85:15) and isolated as a colorless oil (90.9 mg, 84%).

 $[\alpha]_{D}^{20} = +59.0 (c \ 0.10, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34-7.27 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 5.49-5.43 (m, 1H), 5.11 (app. tt, *J* = 6.6, 1.4 Hz, 1H), 4.45 (brs, 2H), 3.89 (dd, *J* = 10.6, 4.2 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 10.6, 7.2 Hz, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.34-1.93 (m, 9H), 1.69 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.60 (brs, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.0, 144.8, 137.5, 136.3, 131.7, 128.7 (2C), 127.6 (2C), 126.5, 124.3, 119.6, 68.2, 43.4, 38.3, 37.5 (2C), 29.2, 26.6, 25.9, 17.9 ppm.

IR (neat)  $v = 3263, 2922, 1700, 1476, 1426, 1378, 1262, 1165, 1067, 883, 765, 702 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>O]<sup>+</sup> = 271.2084, found: 271.2092.

**Preparation of product (176):** 



Trichloroacetyl isocyanate (42.9  $\mu$ l, 0.36 mmol) was added slowly to a solution of **175** (81.1 mg, 0.30 mmol) in 3.00 mL of DCM at 0 °C. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 1 h. The resulting mixture was then evaporated under reduced pressure. The unpurified material was dissolved in 2.00 mL of MeOH to which solid K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.1 mg, 0.03 mmol) was added. The solution was stirred for 2 h, then

DCM and saturated aqueous  $NH_4Cl$  were added. The organic phase was collected, and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic phase were washed with water, dried over MgSO4, filtrated and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (DCM/AcOEt = 90:10) on silica gel to afford the desired product as a colorless oil (75 mg, 80%).

 $[\alpha]_{D}^{20} = +83.0 (c \ 0.10, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-7.28 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 5.52-5.46 (m, 1H), 5.11 (app. tt, *J* = 6.6, 1.4 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 2.67 (td, *J* = 10.1, 6.2 Hz, 1H), 2.32-2.17 (m, 3H), 2.15-2.04 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.69 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.60 (brs, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.3, 137.4, 136.3, 131.6, 128.8 (2C), 127.7 (2C), 126.6, 124.4, 120.0, 66.1, 43.7, 41.2, 37.7, 37.5, 29.2, 26.6, 25.8, 17.9 ppm.

IR (neat)  $v = 3338, 2966, 2901, 1601, 1493, 1452, 1435, 1376, 1045, 906, 758, 699 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 314.2142, found: 314.2138.

### **Preparation of product (177):**



Substrate **176** (62.7 mg, 0.20 mmol),  $Rh_2(esp)_2$  (4.55 mg, 6.00 µmol) and MgO (19.3 mg, 0.48 mmol) were charged in a sealed tube. Anhydrous Benzene (1.0 mL) was then added, followed by PhI(OAc)<sub>2</sub> (83.7 mg, 0.26 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h, filtered through a pad of Celite and washed with EtOAc. After concentration under reduced pressure, the brown residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt = 85:15) to afford the title compound as a colorless oil (40 mg, 64%).

 $[\alpha]_{D}^{20} = +31.0 \ (c \ 0.10, \ \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38-7.31 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 3H), 5.45 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.34 (brs, 1H), 5.08 (app. tt, J = 6.6, 1.4 Hz, 1H), 4.45 (brs, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 5H), 1.69 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.61 (brs, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.6, 143.1, 142.4, 132.4, 129.0 (2C), 127.9 (2C), 127.2, 123.5, 119.0, 67.2, 49.7, 37.3, 36.9, 36.5, 36.0, 26.2, 25.8, 17.9 ppm.

IR (neat)  $v = 3266, 2923, 1699, 1476, 1425, 1378, 1263, 1165, 1067, 885, 765, 702 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 312.1985, found: 312.1980.

# 4. <u>Intermolecular Aziridination, characterization of the substrates and the</u> <u>resulting products</u>

**Product (178):** 



The product was synthesized according to the general aziridination procedure using **167** (131 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 70:30) yielding the title compound as a colorless oil (172 mg, 62% yield, r.d. = n.d.).

 $[\alpha]_{p}^{20} = +5.60 \ (c \ 1.00, \ \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.30-7.22 (m, 6H), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.56-5.49 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.43-3.28 (m, 1H), 3.20-3.07 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.48-2.31 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 2.03-1.70-1.64 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.5, 150.0, 148.4, 144.3, 135.9, 128.4, 127.8, 126.6, 126.5, 121.4, 120.4, 61.7, 54.5, 51.6, 42.8, 41.3, 37.0, 34.7, 34.5, 32.1, 31.5, 29.9, 26.3, 21.2, 20.8 ppm.

IR (neat) v = 2964, 1639, 1505, 1455, 1365, 1267, 1203, 1177, 1155, 1110, 1000, 877, 846, 757, 733 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $[C_{31}H_{43}N_2O_5S]^+$  = 555.2892, found: 555.2901.

## **Preparation of product (179):**



The product was synthesized according to the general **C** procedure using **158** (131 mg) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:5) yielding the title compound as a colorless oil (172 mg, 91% yield).

 $[\alpha]_{D}^{20} = +89.0 (c \ 0.10, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.30 (m, 4H), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.57-5.48 (m, 1H), 5.12 (app. tt, *J* = 6.6, 1.4 Hz, 1H), 3.21-2.96 (m, 2H), 2.68-2.47 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.19-2.07 (m, 2H), 2.07-1.97 (2H), 1.85 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.78 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.1, 148.5, 143.8, 137.6, 136.3, 135.5, 131.8, 129.5 (2C), 128.6 (2C), 127.9 (2C), 126.9, 124.4, 124.1, 121.0 (2C), 118.5, 46.5, 43.9, 37.4, 37.1, 29.5, 26.9, 26.5, 25.8, 19.4, 17.8 ppm.

IR (neat)  $v = 3030, 2912, 1752, 1601, 1505, 1454, 1376, 1197, 1165, 1127, 1016, 873, 761, 700 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 415.2659, found: 415.2639.

**Product (180):** 



The product was synthesized according to the general aziridination procedure using **179** (82.9 mg, 0.20 mmol) as the substrate. The purification was performed by column chromatography (petroleum ether/AcOEt = 95:05) yielding the title compound as a colorless oil (75 mg, 58% yield, r.d. > 99:1).

 $[\alpha]_{p}^{20} = +59.0 (c \ 0.10, \text{CHCl}_3).$ 

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.29 (m, 6H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.56-5.49 (m, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.64-2.49 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.05 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.0, 150.4, 150.0, 148.4, 143.8, 137.7, 131.9, 130.8, 128.7 (2C), 128.3 (2C), 127.9 (2C), 127.0, 126.6 (2C), 124.1, 121.5 (2C), 121.0 (2C), 118.4, 54.9, 53.6, 46.5, 44.0, 37.4, 37.1, 34.7, 31.5 (3C), 29.5, 26.5, 25.8, 20.9, 20.5, 17.9 ppm.

IR (neat) v = 2964, 2923, 1754, 1507, 1455, 1369, 1265, 1198, 1179, 1153, 1127, 1048, 1017, 962, 846, 765, 736, 700, 665 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [ESI(+)]: m/z [M + H]<sup>+</sup> calculated for [C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>5</sub>S]<sup>+</sup> = 642.3275, found: 642.3282.

#### ÉCOLE DOCTORALE



Sciences Chimiques: Molécules, Matériaux, Instrumentation et Biosystèmes (2MIB)

**Titre :** Aziridination énantiosélective et Amination C(sp<sup>3</sup>)–H chimiosélective catalysées par des complexes de rhodium(II) : Développements méthodologiques et application à la fonctionnalisation tardive de produits naturels

Mots clés : Aziridination, Fonctionnalisation C-H, Amination, Nitrène, Rhodium, Catalyse, Iode Hypervalent

**Résumé :** Cette thèse est consacrée au développement et à l'application de réactions d'aziridination et d'amination C(sp<sup>3</sup>)–H par transfert de nitrène catalysé au rhodium(II).

Dans le premier chapitre, la mise au point d'une réaction d'aziridination d'alcènes intermoléculaire énantiosélective est décrite. Cette réaction est basée sur l'association du sulfamate dérivé du 4-*tert*butylphénol et d'un complexe bimétallique de rhodium(II) chiral dérivé de la *tert*-leucine. Le champ d'application de cette méthode et quelque exemples d'utilisations des aziridines énantioenrichies synthétisées sont présentés.

Le deuxième chapitre concerne le développement d'une réaction d'amination intermoléculaire chimiosélective de liaisons C(sp<sup>3</sup>)–H tertiaires en présence de liaisons benzyliques.

Cette sélectivité singulière est obtenue par la combinaison des réactifs décrits au premier chapitre. Le champ d'application, incluant des dérivés *iso*-butyl et *iso*-amylbenzène, ainsi que l'intérêt de cette nouvelle réaction sont présentés. Dans une deuxième partie, le développement d'une réaction d'amination C(sp<sup>3</sup>)–H régiosélective d'alcanes est décrit. Cette méthode permet la synthèse efficace d'amines tertiaires en utilisant une quantité stœchiométrique d'alcane.

Le troisième chapitre concerne la fonctionnalisation tardive de dérivés de l'acide fislatifolique à l'aide des réactions de transfert de nitrène. L'application des méthodologies développées au laboratoire d'accueil a permis la synthèse de 11 analogues aminés avec de bons rendements et sélectivités.

**Title :** Rhodium(II)-catalyzed enantioselective aziridination and chemoselective C(sp<sup>3</sup>)–H Amination. Method development and application to the late-stage functionalization of natural products

Keywords : Aziridination, C–H Functionalization, Amination, Nitrene, Rhodium, Catalysis, Hypervalent Iodine

**Abstract :** This thesis describes the development and application of aziridination and C(sp<sup>3</sup>)–H amination reactions involving rhodium(II) catalyzed nitrene transfers.

In the first chapter, the development of an enantioselective intermolecular alkene aziridination reaction is reported. This reaction is based on the use of sulfamate derived from 4-*tert*-butylphenol as the nitrene precursor, and a chiral dirhodium(II) complexe derived from *tert*-leucine. The scope of this transformation and the some synthetic modifications of the enantioenriched aziridines are presented.

The second chapter is centered on the development of a catalyst-controlled selective  $C(sp^3)$ –H amination of tertiary C–H bonds in the presence of benzylic C– H bonds. This peculiar selectivity is obtained with the combinaison of the same reagents used in the first chapter. The scope, involving isobutyl and isoamylbenzene derivatives, and the interest of this new reaction are described. In a second part, the development of a regioselective  $C(sp^3)$ –H amination of alkanes is described. This method enables the efficient synthesis of tertiary amines by using alkanes as the limiting components.

The third part presents the late-stage functionalization of fislatifolic acid derivatives via catalytic nitrene transfer reactions. Application of methods developped in our team has lead to the synthesis of 11 aminated analogues with good yields, selectivities, and interesting biological properties.