



HAL
open science

Etude de la sélectivité dans la réaction de Buchner

Bich Tuyen Phung

► **To cite this version:**

Bich Tuyen Phung. Etude de la sélectivité dans la réaction de Buchner. Autre. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2024. Français. NNT : 2024GRALV004 . tel-04651531

HAL Id: tel-04651531

<https://theses.hal.science/tel-04651531v1>

Submitted on 17 Jul 2024

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

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

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

École doctorale : CSV- Chimie et Sciences du Vivant

Spécialité : Chimie organique

Unité de recherche : Département de Chimie Moléculaire

Etude de la sélectivité dans la réaction de Buchner

Selectivity study of the Buchner reaction

Présentée par :

Bich Tuyen PHUNG

Direction de thèse :

Bernard BESSIERES

MAITRE DE CONFERENCES, Université Grenoble Alpes

Directeur de thèse

BENJAMIN DARSEES

Université Grenoble Alpes

Co-encadrant de thèse

Rapporteurs :

Thomas LECOURT

PROFESSEUR DES UNIVERSITES, INSA Rouen

Renata MARCIA DE FIGUEIREDO

DIRECTRICE DE RECHERCHE, CNRS délégation Occitanie Est

Thèse soutenue publiquement le **30 janvier 2024**, devant le jury composé de :

Frédérique LOISEAU,

PROFESSEURE DES UNIVERSITES, Université Grenoble Alpes

Présidente

Bernard BESSIERES,

MAITRE DE CONFERENCES HDR, Université Grenoble Alpes

Directeur de thèse

Thomas LECOURT,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES, INSA Rouen

Rapporteur

Renata MARCIA DE FIGUEIREDO,

DIRECTRICE DE RECHERCHE, CNRS délégation Occitanie Est

Rapporteure

Invités :

Benjamin DARSEES

Chargé de Recherche, CNRS délégation Alpes



REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je souhaite de remercier les **Pr. Thomas Lecourt** et **Dr. Renata Marcia de Figueiredo** d'être rapporteurs de ce travail. Mes sincères remerciements vont également au **Pr. Frédérique Loiseau** et **Dr. Isabelle Bonnamour** d'avoir accepté en tant que membre du jury de thèse, malgré le début des vacances.

En arrivant à la fin de la thèse, il n'est pas facile de dire au revoir au tout le monde, car cela signifie que je vais vous quitter bientôt. Pour tout ce que vous m'avez apporté durant ces trois années et plus, je ne pourrai pas tous exprimer en quelques mots ...

En premier lieu, je tiens à remercier le **Pr. Jean-François Poisson** de m'avoir accepté pour effectuer un M2 à l'Université Grenoble Alpes. Tous les cours que vous m'avez dispensés sont extrêmement intéressants et utiles ; je n'oublierai pas ces enseignements tout au long de ma vie, en particulier si je décide de poursuivre ma carrière dans le domaine de la Chimie. De plus, l'ensemble de vos conseils m'ont grandement aidé à accomplir mes travaux pendant le temps où j'étais membre de l'équipe SeRCO

Ensuite, bien sûr, je tiens à remercier mes directeurs de thèse, le **Dr. Bessières Bernard** et le **Dr. Darses Benjamin**, de m'avoir acceptée, de m'avoir fait confiance et de m'avoir accompagnée depuis le début de mon stage de M2 jusqu'à la fin de ma thèse, même si je ne me considère pas comme une bonne étudiante. Vous avez toujours répondu à mes questions, m'avez aidée à lancer mes expériences au laboratoire et m'avez formée aux techniques nécessaires pour devenir une véritable chimiste. Votre disponibilité m'a rassurée tous les matins lorsque je commence ma journée au laboratoire et m'a donné la force de ne pas penser à arrêter ma thèse pour mille raisons futiles qui ont traversé mon esprit.

Pour monsieur **Darses Benjamin**, je considère tu es comme l'homme de ma vie ici. Tous ce que tu as fait à la fois pour ma vie professionnelle et ma vie personnel, je ne sais pas comment je peux te dire remercie. Le temps que j'aie passé à travailler avec toi est le plus beau moment de ma carrière en chimie. Tu es l'homme le plus talentueux et le plus gentil que j'ai eu la chance de rencontrer. Tu es toujours là pour moi, ainsi que pour les autres qui ont besoin de ton aide. Comment un homme comme toi peut-il exister sur Terre ? Tu vis et travailles toujours avec ton cœur, ce qui est extrêmement rare. Je suis aussi te dire désolé d'avoir pris ton temps pour toutes les fois que j'étais dans les état hyper sensibles, hyper fragiles, hyper déstabilisé. Tu étais là, tu es passé de temps pour m'écouter, pour me reconforter et pour m'assurer. Je suis désolé que je n'étais pas assez douée pour te donner les meilleurs résultats et les superbes idées. J'espère que au moins je ne suis pas la pire étudiante que tu as eue. J'espère dans le futur j'ai encore la chance de travailler avec toi et on peut se retrouver pour parler et discuter,

Je tiens de remercier mes **Pascale Cividino** et **Dr. Sébastien Carret** pour tous les temps nous avons passé ensemble. Je ne vais jamais oublier nos discussions à la fois la chimie et la vie. Vous m'avez appris beaucoup de chose et je les apprécié beaucoup. Vous avez donné les joies et vous m'avez aidé énormément. Avec vous, je ne me suis jamais senti seul au laboratoire, même lorsque je n'étais pas en bon état avec les autres. Vous allez me manquer beaucoup et j'espère que je vais avoir la chance de vous retrouver dans le futur.

Je tiens de remercier **Dr. Minessan Frédéric** et **Dr. Berthiol Florian** qui sont créé les bons moments au labo et m'ont aidé quand j'ai eu besoins.

En passant aux mes collègue, les jeune qui étaient là avec moi, je vous remercie d'être sympa avec moi.

Isabelle m'apprit certains choses que je n'avais pas connaît avant. Tu étais comme un pont pour me lier avec les autres et j'ai bien apprécié. Les temps on est passé au labo, au bureau, et aussi hors de travail je ne vais jamais oublier.

Je veux dire aussi merci à **Rayhanne** pour tous les choses sympas que tu m'as donnés. Tu m'aidé beaucoup au labo et aussi tu as eu crée des bons moments au bureau. J'espère que tu vas avoir une bonne carrière en chimie.

J'oublie pas mon **Michael**, you are the someone I did not think I could be your friend. Thank you for coming to here, with me, listening to me, giving me the best time. Thank you for your kindness, your heart is warm, and I really want to see you again at least one time in my life.

I want to give thank you to **Funmi** and **Arbar** for their kindness with me even when I was not a good colleague for them. Thanks to give a chance to meet you at the end of my thesis.

Merci à tous mes collègues, **Thibault, Laura, Anestis**, pour ses conseils en chimie et pour tous les choses on a eu pendant le temps je travaillais au DCM.

Merci **Clara** pour ta présence, tu es une fille douée et formidable et je suis sûre que tu vas avoir les bons temps au DCM avec tout le monde. Bonne courage à toi.

Merci les stagiaires qui ont travaillais avec moi. Merci tous les gens au DCM.

Merci ma famille, mes parents, ma sœur et mon frère, qui sont toujours dernier pour me soutenir. Sans eux, je n'ai pas capable d'avancer ma carrière en France. Je vous aime.

Merci à tous mes chers amis vietnamiens au Vietnam (**Thu, Hué, Trúc, Huy, Khang, Sang, Sang, Thoa**) et en France (**Giang, Mai, Huyên, Duy, Trung, Vi**), et en particulier à **Nhur**, qui est comme une sœur pour moi, et qui a été à mes côtés dès le premier jour en France. Et bien sûr, un immense merci à **Tài**, mon meilleur ami, avec qui je me suis disputé tout le temps. Ils me soutiennent

toujours, ne me lâchent jamais, même lorsque mon comportement était très mauvais. Je vous aime énormément.

Merci à toi, mon copain, **Corentin**, qui est arrivée un peu tard mais au bon moment (la période la plus difficile de ma vie). Merci d'être patient de m'écouter quotidiennement.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	9
AVANT-PROPOS	13
INTRODUCTION.....	15
I.1. Les produits naturels contenant un carbocycle à sept chaînons :	17
I.2. Méthodes d'accès aux cycles à sept chaînons :	19
I.2.a. Métathèse :	19
I.2.b. Cycloaddition [4+3] :	21
I.2.c. Cycloaddition [5+2] :	23
I.2.d. Cyclisation :	25
I.2.e. Expansion de cycle :	26
I.3. Carbène :	27
I.4. Métallacarbènes :	29
CHAPITRE 1	35
ETUDE DE LA CHIMIOSELECTIVITE DANS LA REACTION DE TRANSFERT DE CARBENE INTRAMOLECULAIRE.....	35
II.1. La réaction de Buchner :	37
II.1.a. Généralités :	37
II.1.b. La réaction de Buchner intramoléculaire et le problème de chimiosélectivité :	44
II.2. Les composés diazo :	51
II.2.a. Propriétés générales :	52
II.2.b. Synthèses existantes :	53
II.3. Résultats expérimentaux obtenus :	61
II.3.a. Synthèse des diazo portant un groupement électroattracteur	62
II.3.c. Synthèse du composé diazo non substitué :	66
II.3.e. Etude d'alcynyldiazoacétamides benzyliques	69
II.4. Calculs DFT :	72
II.4.b. Calculs DFT précédents pour la réaction de Buchner :	72
II.4.c. Résultats de DFT obtenus :	76
II.5. Exemple de tests d'application :	79
II.6. Conclusion :	85
CHAPITRE 2	87
N-SULFONYL-1,2,3-TRIAZOLES ET TRANSFERT DE CARBENE SUR DES AROMATIQUES	87
III.1. Généralités sur les 1,2,3-triazoles :	89
III.1.a. Structure et activité biologique :	89
III.1.b. Méthodes de synthèse :	90

III.1.c. Formation de 1,4-triazoles par CuAAC :	94
III.1.d. Etude du mécanisme et conditions améliorées :	94
III.1.e. Inversion de la régiosélectivité :	100
III.1.f. Dérivés de triazoles comme précurseurs de carbènes :	101
III.2. Utilisation des <i>N</i> -sulfonyl-1,2,3-triazoles en tant que source de carbènes :	102
III.2.a. Cyclopropanation avec les alcènes/allènes :	103
III.2.b. Réaction d'insertion C(sp ³)-H :	105
III.2.c. Réaction d'insertion C(sp ²)-H :	106
III.2.d. Cyclopropanation avec des hétérocycles :	108
III.2.e. Cycloaddition avec des aryles neutres :	112
III.3. Résultats obtenus :	113
III.3.a. Synthèse des <i>N</i> -sulfonyl-1,2,3-triazoles :	114
III.3.b. Préparation des catalyseurs au dirhodium(II) :	115
III.3.c. Transferts de carbène à partir des <i>N</i> -sulfonyl-1,2,3-triazoles catalysés par le Rh(II) :	119
III.3.d. Modification du triazole :	122
III.3.c. Etude préliminaire du champ d'application :	127
III.4. Conclusion et perspectives :	129
III.4.a. Conclusion :	129
III.4.b. Perspectives :	129
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	133
IV.1. Conclusion :	135
IV.2. Autre perspective :	137
PARTIE EXPERIMENTALE	145

ABBREVIATIONS

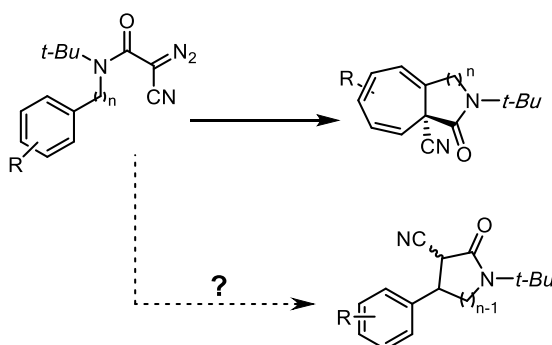
Ac	acétyle
acac	acétylacétonate
BNAZ	2-oxaazétidine-4-carboxylate de benzyle
BPTV	<i>N</i> -benzène[<i>f</i>]phthaloyl-valinate
Bpttl	<i>N</i> -2,3-naphthaloyl- <i>tert</i> -leucinate
BTPCP	bromophényl-2,2-diphénylcyclopropanecarboxylate
Bu	butyle
Cat.	catalytique
CHT	cycloheptatriène
coll.	collaborateur
CuAAC	cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre(I)
CuTC	thiophène-2-carboxylate de cuivre
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
e.e.	excès énantiomérique
esp	tétraméthyle-1,3-benzènedipropionate
GEA	groupement électroattracteur
GED	groupement électrodonneur

GI	Growth inhibition
h	heure
IBAZ	2-oxaazétidine-4-carboxylate d'isobutyle
L-selectride	tri- <i>sec</i> -butylborohydrure de lithium
MEAZ	2-oxaazétidine-4-carboxylate de méthyle
MEOX	2-oxazolidone-4-carboxylate de méthyle
MEPY	2-oxopyrrolidine- 5-carboxylate de méthyle
Mes	mésityle
min	minute
MPPIM	2-oxo-3-(3-phenylpropanoyl)imidazolidine-4-carboxylate de méthyle
Ms	mésyle
MW	micro-onde
NCD	norcaradiène
NHC	carbènes <i>N</i> -hétérocycliques
NTA	naphtoyle-alaninate
NTTL	naphtoyle- <i>tert</i> -leucinate
Oct	octanoate
Ph	phényle
Pht	phtaloyle
Piv	pyruvate
<i>p</i> -ABSA	azoture de 4-acétamidobenzènesulfonyle
PTA	phtaloylalaninate
PTAD	phtaloyladamanthylglycine
PTTL	phtaloyl- <i>tert</i> -leucinate
RCM	métathèse cyclisante
r.d.	ratio diastéréomérique

Rdt	rendement
RMN	résonnance magnétique nucléaire
RX	rayon X
s	seconde
t.a.	température ambiante
TBAB	bromure de tétrabutylammonium
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TC	thiophène carboxylate
TCPPL	tétrachlorophtaloyl- <i>tert</i> -leucine
TCPTA	tétrachlorophtaloyl alaninate
Tf	trifluorométhanesulfonate (triflate)
tfa	trifluoroacétate
TFTTL	tétrafluorophtaloyl- <i>tert</i> -leucine
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle
tpa	triphénylacétate
Troc	2,2,2-trichloroéthoxycarbonyl
Ts	tolylsulfonyle (tosyle)
TS	état de transition
VCP	vinylcyclopropane

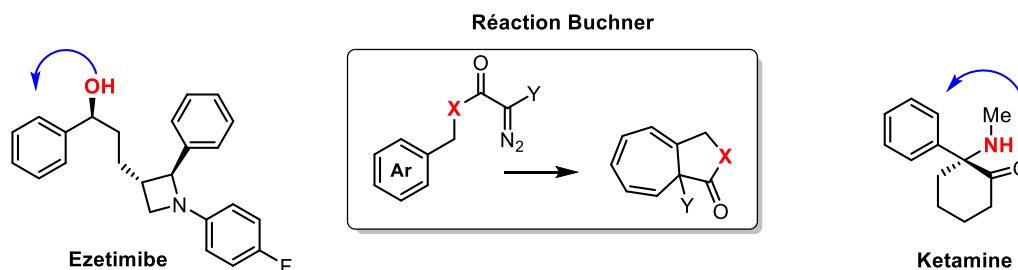
AVANT-PROPOS

La réaction de Buchner est une réaction étudiée par notre équipe qui nous a permis de synthétiser différents produits contenant un cycle à sept chaîons. Cette réaction implique un processus d'expansion d'un cycle aromatique par addition d'un carbène, catalysé par exemple par un complexe de rhodium chiral. Pendant ces études, nous avons rencontré un problème de chimiosélectivité conduisant à la formation de produits d'insertion C-H en plus du cycloheptatriène attendu.



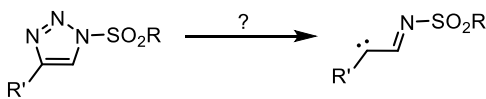
Ainsi, nous avons décidé de lancer une étude méthodologique visant à expliquer la sélectivité qui existe au cours de la réaction de Buchner, afin de pouvoir appliquer cette réaction dans la synthèse de produits contenant un cycle à sept chaîons.

Dans ce mémoire, nous présenterons dans un premier temps l'importance des molécules contenant un cycle à sept chaîons et les méthodes de synthèse existantes pour les obtenir. Ensuite, la réaction de Buchner sera présentée comme une méthode utile pour générer cette structure, notamment pour modifier le squelette des produits commerciaux ou naturels.



De plus, dès le début de la thèse, nous avons été confrontés à la difficulté à manipuler les composés diazo en raison de leur instabilité, de leur toxicité et de leur potentiel explosif. Par conséquent, dans la deuxième partie de la thèse, nous avons cherché d'autres moyens de générer des espèces de carbènes ayant une réactivité similaire à celle des composés diazo, mais qui sont plus

stables. Les *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles sont connus comme précurseurs de carbènes plus faciles à manipuler. Nous décrivons donc des applications rapportées dans la littérature dans lesquelles ils ont été utilisés puis nos résultats.



INTRODUCTION

INTRODUCTION

I.1. Les produits naturels contenant un carbocycle à sept chaîons :

Les cycles carbonés à sept chaîons se trouvent au sein de nombreuses molécules d'origine naturelle provenant de sources variées. Certaines possèdent par ailleurs des activités biologiques intéressantes et ont donc pu être étudiées dans le domaine de la chimie médicinale. Quelques exemples de produits naturels seront présentés ici afin d'illustrer le type de squelette pouvant contenir ces carbocycles, leur origine ainsi que leur activité biologique le cas échéant. Ces cycles à sept chaîons se retrouvent par exemple au sein de la famille des terpénoïdes.¹

Le guanacastépène A a été identifié en 2000 par Clardy et coll.,² dans un champignon poussant sur les branches de *Daphnopsis americana*, un arbre originaire du Costa Rica (**Figure 1**). Il possède une structure tricyclique contenant des cycles à cinq, sept et six chaîons alignés. Ce composé démontre une activité antibiotique contre une souche de *Staphylococcus aureus* résistant à méticilline, mais aussi contre une souche de *Enterococcus faecalis* résistant à la vancomycine.

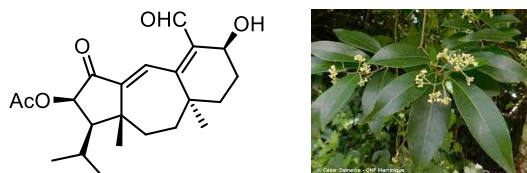


Figure 1 : Le guanacastépène A (1) et *Daphnopsis americana*

L'englérine A est un sesquiterpène contenant un bicycle carboné avec un cycle à sept chaîons et un pont éther (**Figure 2**). Elle possède une activité inhibitrice contre des cellules cancéreuses rénales avec un GI50 de 1-87 nM, et a été isolée de l'écorce de *Phyllanthus engleri*, un petit arbre poussant en Tanzanie.³

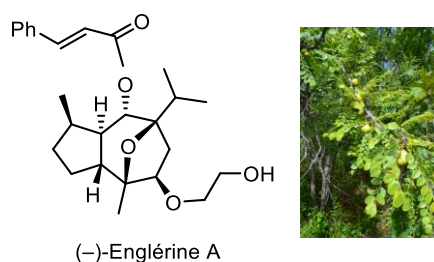


Figure 2 : (-)-Englérine A (2) et *Phyllanthus engleri*

¹ de Oliveira, K. T.; Servilha, B. M.; Alves, L. d. C.; Desidera, A. L.; Brocksom, T. J. The synthesis of seven-membered rings in natural products. In *Studies in Natural Products Chemistry*, Elsevier: 2014; Vol. 42, pp 421.

² Brady, S. F.; Singh, M. P.; Janso, J. E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2116.

³ Ratnayake, R.; Covell, D.; Ransom, T. T.; Gustafson, K. R.; Beutler, J. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 57.

INTRODUCTION

Le longifolène est aussi un sesquiterpène. Il possède une structure tricyclique et est présent dans la sève de certains résineux. Le (+)-longifolène **3** a par exemple été isolé à partir de différentes espèces de pins, notamment *Pinus roxburghii* ainsi que d'autres plantes (**Figure 3**). Le (-)-longifolène se trouve en revanche en plus faibles quantités chez certains champignons et aussi des hépatiques qui sont des plantes souvent associées à des mycorhizes.⁴



Figure 3 : Le (+)-Longifolène **3** et *Pinus roxburghii*

Le spathuléol (**4**) est un alcool sesquiterpénique tricyclique de la famille des guaïanes qui a été isolé pour la première fois en 1975 à partir de *Artemisia vulgaris* et de *Artemisia dracunculus*.⁵ Ce composé présente un effet immunosuppresseur qui démontre qu'en plus de la variété de structures, les carbocycles à sept chaîons sont contenus dans des produits naturels aux activités diverses (**Figure 4**).



Figure 4 : Le spathuléol **4**, *Artemisia vulgaris* et *Artemisia dracunculus*

Outre la présence de cycles à sept chaîons dans les terpénoïdes, ce type de motif se retrouve également au sein de produits naturels de la famille des alcaloïdes. Certains sont commercialisés en tant que médicaments, par exemple la colchicine, un produit d'origine naturelle relativement important, qui a été utilisé contre la crise de goutte.⁶

Les cytochalasanes sont également une grande famille de composés naturels polycétides, et parmi eux l'aspergilline PZ est un alcaloïde isoindolide montrant des propriétés anti-tumorales (**Figure 5**).⁷

⁴ Simonsen, J. L. *J. Chem. Soc.* **1920**, 117, 570.

⁵ Juell, S. M. K.; Hansen, R.; Jork, H. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1976**, 309, 458.

⁶ Graening, T.; Schmalz, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3230.

⁷ Reyes, J. R.; Winter, N.; Spessert, L.; Trauner, D. *Angew. Chem.* **2018**, 130, 15813.

INTRODUCTION

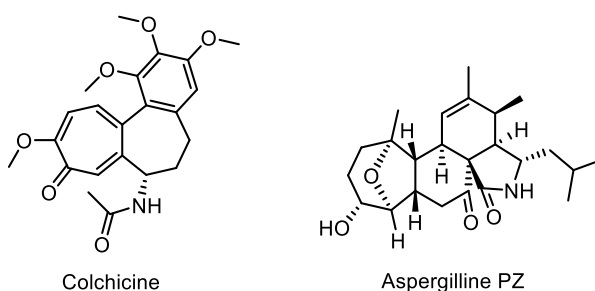


Figure 5 : Exemples d'alcaloïdes

L'intérêt que présentent donc ces différentes familles de produits naturels bioactifs a nécessité le développement de méthodes de synthèse des éléments qui les constituent et notamment des carbocycles à sept chaîons.

I.2. Méthodes d'accès aux cycles à sept chaîons :

Les briques élémentaires contenant ce type de cycles à sept chaîons et commercialement disponibles, naturelles ou synthétiques ne sont pas courantes et ont rarement été utilisées en synthèse. Contrairement aux cycles à cinq ou six chaîons qui peuvent être construits aisément grâce à des protocoles de cyclisation classiques, les cyclisations visant à accéder aux cycles à sept chaîons et à leurs dérivés sont moins favorables en raison de l'entropie.⁸ La plupart des méthodes actuellement utilisées sont donc des réactions de la cycloaddition et de métathèse cyclisante (**Figure 6**).

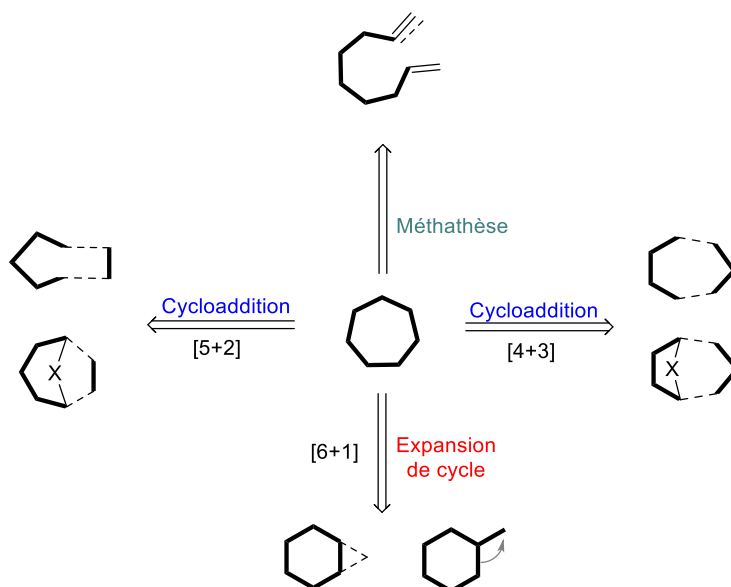


Figure 6 : Résumé des méthodes d'accès aux cycles à sept chaîons

I.2.a. Métathèse :

⁸ Molander, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 603.

INTRODUCTION

Les réactions de métathèse ont été parmi les plus fréquemment utilisées pour former des cycles au cours des deux dernières décennies. La métathèse cyclisante (Ring-Closing Metathesis en anglais et RCM en abrégé) repose sur l'utilisation de catalyseurs spécifiques. Ces complexes organométalliques facilitent la réorganisation des liaisons dans un substrat contenant deux doubles liaisons (métathèse ène – ène), deux triples liaisons (métathèse yne – yne) ou une double liaison et une triple liaison (métathèse ène – yne) (**Schéma 1**).⁹

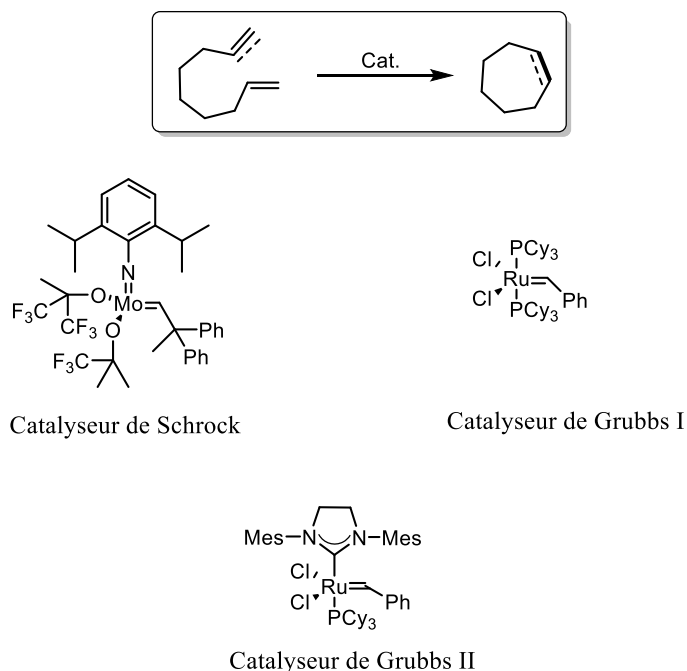


Schéma 1 : Réaction générale de RCM et exemples de catalyseurs

Une synthèse de structure du cœur tricyclique de la colchicine via une métathèse cyclisante a été décrite par Boyer en 2007. Un effet de Thorpe-Ingold¹⁰ a été impliqué pour faciliter la RCM ène-ène conduisant au produit tricyclique **7** souhaité (**Schéma 2**).¹¹

⁹ Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490.

¹⁰ Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107*, 1080.

¹¹ Boyer, F.-D.; Hanna, I. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2293.

INTRODUCTION

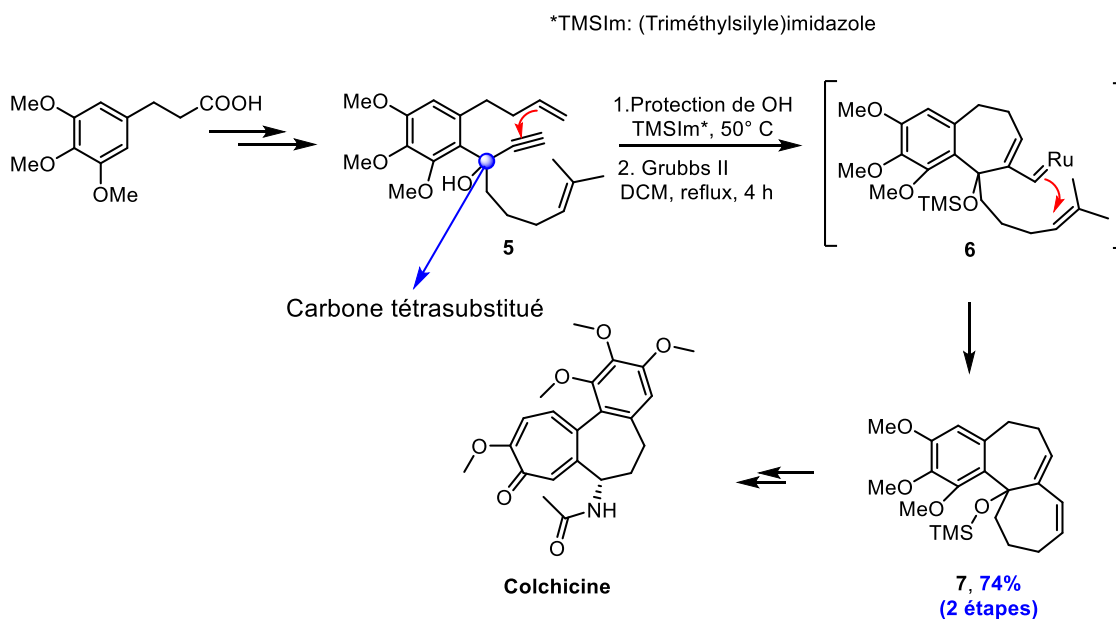


Schéma 2 : Synthèse de la colchicine par Boyer

I.2.b. Cycloaddition [4+3] :

Les réactions de cycloaddition sont considérées comme des outils synthétiques incontournables pour construire les squelettes cycliques de produits d'origine naturelle de façon efficace et avec une économie d'atomes.¹² Les cycloadditions [4+3] représentent une méthode de choix pour la construction de cycloheptanoïdes. Une stratégie classiquement utilisée implique des cations allyliques qui réagissent avec un diène (**Figure 7**).¹³

¹² Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703.

¹³ Fort, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4979.

INTRODUCTION

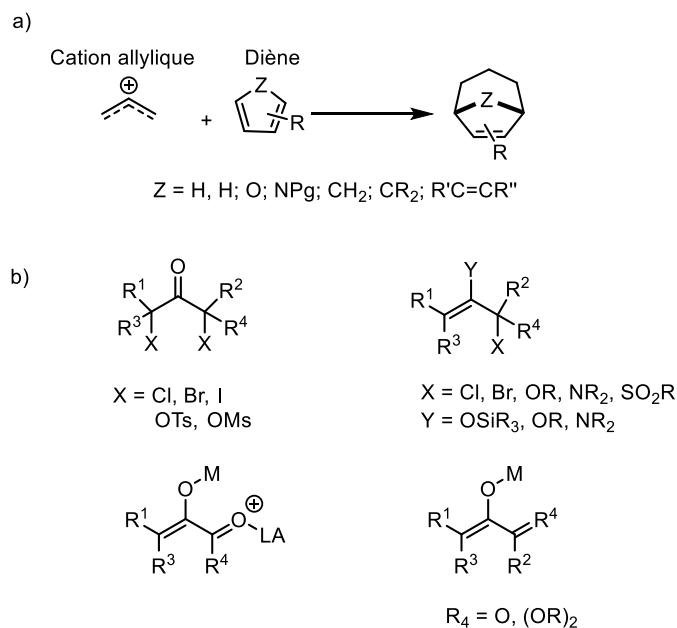
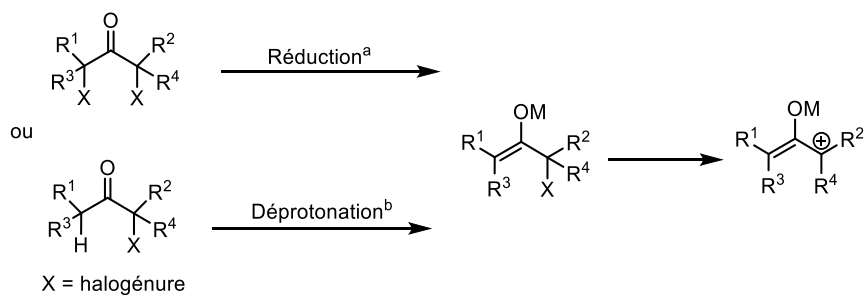


Figure 7 : a) Réaction [4+3] générale b) Précurseurs de cations allyliques à 3 atomes de carbone

Il existe différentes méthodes pour générer des cations allyliques. L'une de ces méthodes implique l'utilisation de cétones polyhalogénées, soit par un processus de réduction, soit par déprotonation. Les dérivés énolate se forment, suivis de l'expulsion d'un halogénure, ce qui conduit à la formation de cations allyliques (**Schéma 3**).



^a Zn/Cu, Zn/Ag, Zn/CuCl/TMSCl, NaI/Cu

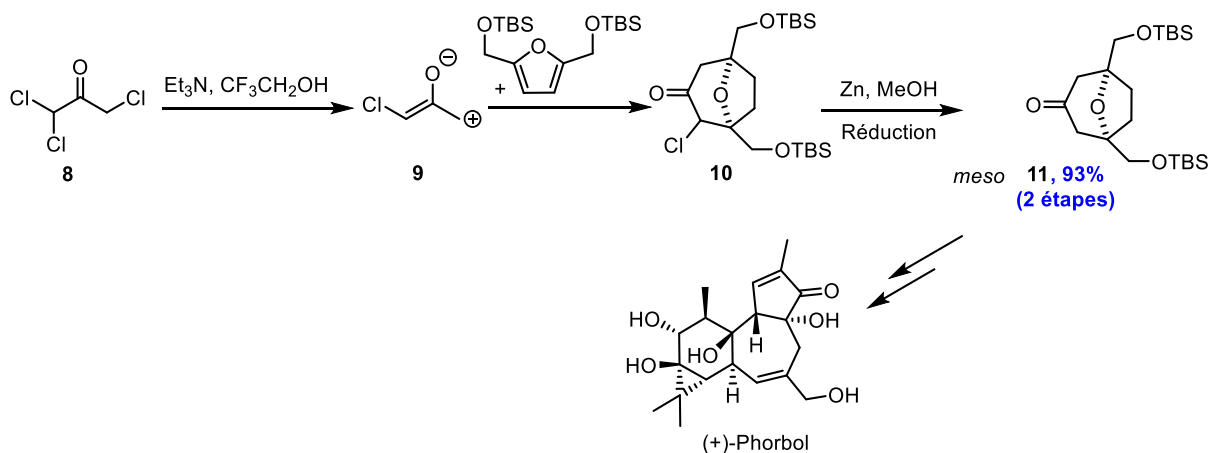
^b LiClO₄/Et₃N, Et₃N/CF₃CH₂OH, Et₃N/(CF₃)₂CHOH

Schéma 3 : Formation des cations allyliques

Cette méthode a été appliquée par Cha en 2001 lors de sa synthèse totale du (+)-phorbol, au cours de laquelle un cation allylique **9** a été formé par la déprotonation d'un substrat trichloré **8**. La

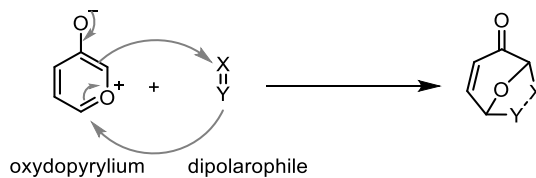
INTRODUCTION

cycloaddition subséquente avec un furane substitué a généré **10** contenant un cycle à sept chaîons (**Schéma 4**).¹⁴



I.2.c. Cycloaddition [5+2] :

Les cycloadditions [5+2] contribuent également de façon importante à la synthèse de cycloheptanoïdes. Parmi celles-ci, la cycloaddition d'oxydopyryliums permet un accès rapide et stéréosélectif à des bicycles (**Schéma 5**).¹⁵



Les oxydopyryliums ont été décrits pour la première fois par Charles Price à partir de thiabenzène par la formation d'un intermédiaire peroxyde bicyclique instable sous atmosphère d'oxygène.¹⁶ Cependant, la méthode d'accès la plus largement utilisée passe par la réaction d'Achmatowicz (**Schéma 6**).¹⁷

¹⁴ Lee, K.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5590.

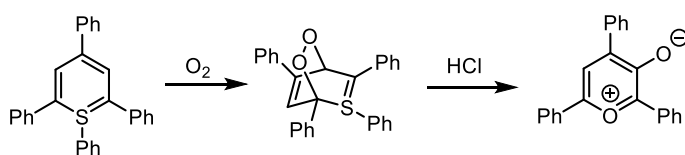
¹⁵ Bejcek, L. P.; Murelli, R. P. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2501.

¹⁶ Suld, G; Price, C.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1770.

¹⁷ Achmatowicz Jr, O.; Bukowski, P.; Szechner, B.; Zwierzchowska, Z.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973.

INTRODUCTION

A partir un thiabenzène



Par la réaction d'Achmatowicz

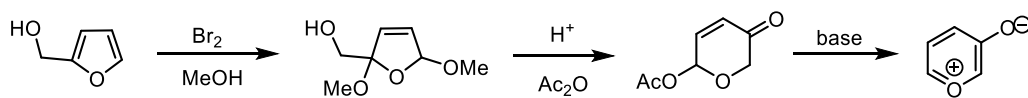


Schéma 6 : Méthodes de formation d'oxydopyryliums

En 2018, Suga et coll. ont développé une voie d'accès vers la famille des poligalolides en utilisant cette cycloaddition à partir d'un oxydopyrylium,¹⁸ selon une méthode qui avait été décrite par l'équipe de Snider en 2007.¹⁹ Dans l'étude de Suga, cette cycloaddition a été réalisée en présence d'un catalyseur de palladium, améliorant ainsi le rendement par rapport au cas précédent (**Schéma 7**).

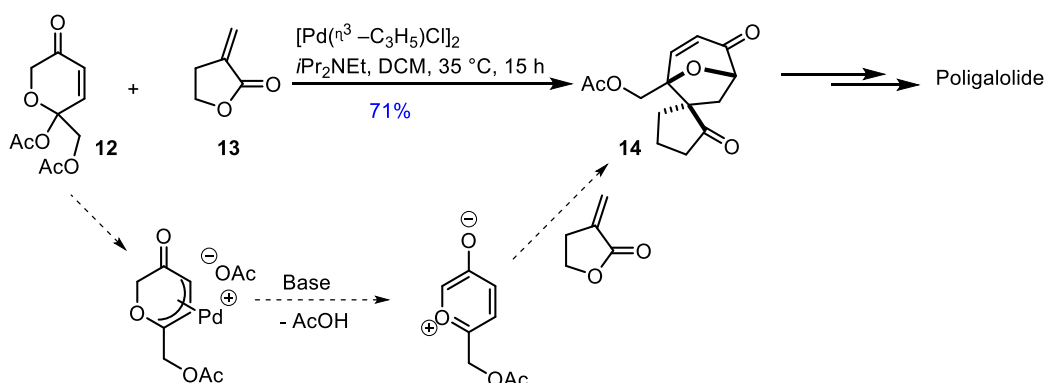


Schéma 7 : Voie d'accès vers la famille des poligalolides par Suga

Wender et coll., en 1995, ont également décrit une cycloaddition [5+2] catalytique utilisant des vinylcyclopropanes (VCP) pour accéder aux cycles à sept chaîons.²⁰ Le clivage du cyclopropane a lieu *via* l'insertion d'un catalyseur (ML_n) pour générer le métalla-cyclohexène correspondant. Ensuite, l'insertion d'une double ou d'une triple liaison forme un métalla-cyclooctène qui, après élimination- réductrice, génère un cycloheptène (**Schéma 8**).

¹⁸ Suga, H.; Iwai, T.; Shimizu, M.; Takahashi, K.; Toda, Y. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 1109.

¹⁹ Snider, B. B.; Wu, X.; Nakamura, S.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 873.

²⁰ Wender, P. A.; Takahashi, H.; Witulski, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4720.

INTRODUCTION

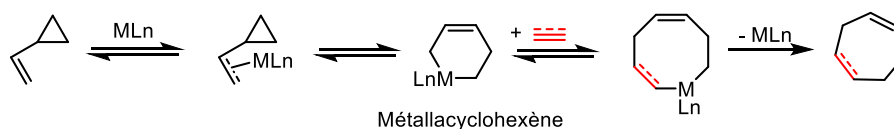


Schéma 8 : Cycloaddition à partir d'un vinylcyclopropane

Les premiers exemples de cette cycloaddition [5+2] utilisaient le catalyseur de Wilkinson et ont permis d'accéder à des structures bicycliques contenant un cycle à sept chaînons en une seule étape (**Schéma 9**).

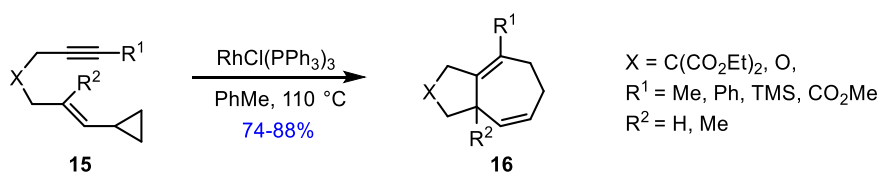


Schéma 9 : Exemple de cycloaddition [5+2] par Wender et coll.

Ce groupe a utilisé cette méthode pour la synthèse totale du (+)-aphanamol I en partant de (*R*)-(+)-limonène. La cycloaddition est réalisée entre un VCP et une double liaison d'allène en présence d'un catalyseur de rhodium. Un unique diastéréoisomère est obtenu avec un rendement excellent (**Schéma 10**).²¹

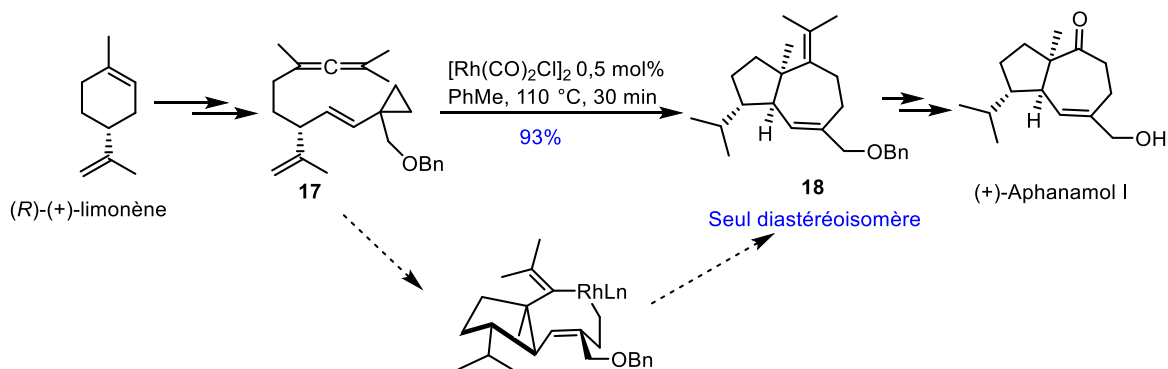


Schéma 10 : Synthèse totale du (+)-aphanamol I

I.2.d. Cyclisation :

Une autre voie d'accès aux carbocycles à sept chaînons impliquant des vinylcyclopropanes consiste tout d'abord en une cyclopropanation entre un vinylcarbone et une des doubles liaisons d'un

²¹ Wender, P. A.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2323.

INTRODUCTION

diène. L'intermédiaire *cis*-divinylcyclopropane subit ensuite un réarrangement de Cope pour donner le cycle attendu (**Schéma 11**).²² Le développement de systèmes stéréosélectifs qui créent d'abord un *cis*-divinylcyclopropane est au cœur de cette stratégie. Celui-ci doit permettre un état de transition de type bateau qui aboutit alors à une cascade cyclopropanation/réarrangement de Cope.²³

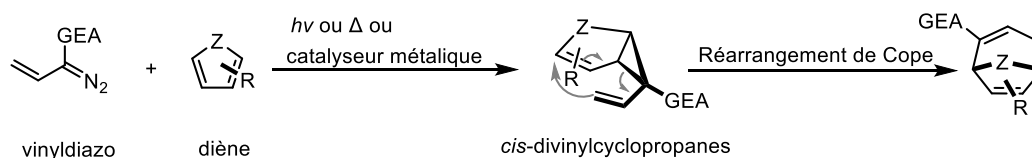


Schéma 11 : Cyclopropanation de vinylcarbène/réarrangement de Cope

Cette stratégie a permis d'accéder au noyau de l'inéleganolide **20**, dans la synthèse totale qui a été décrite par Stoltz en 2016 (**Schéma 12**).²⁴

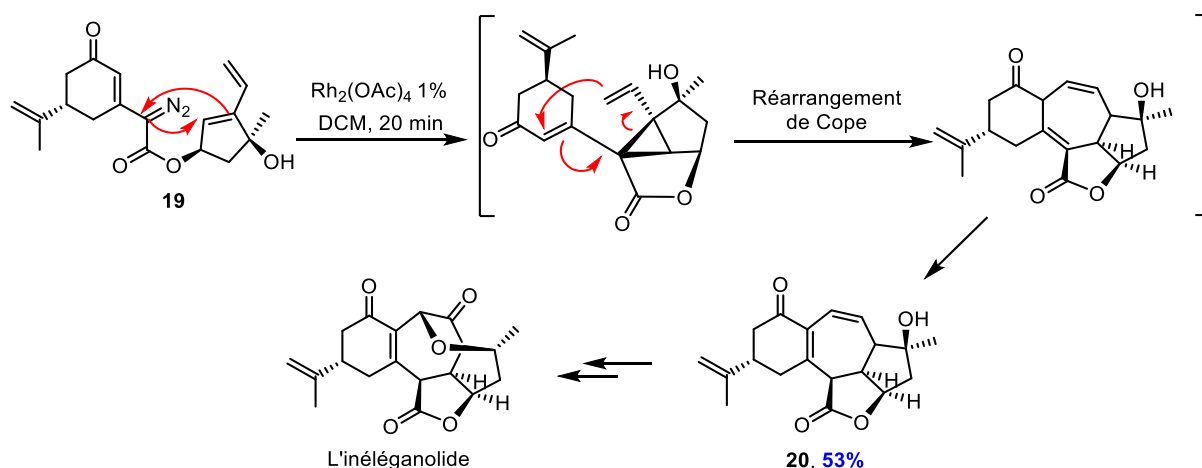


Schéma 12 : Synthèse du noyau de l'inéleganolide

I.2.e. Expansion de cycle :

L'expansion de cycle par un atome de carbone, à partir des nombreux précurseurs à six chaînons commercialement disponibles, est évidemment une stratégie intéressante. La réaction de Buchner a été découverte par Buchner et Curtius en 1885.²⁵ Il s'agit d'une cyclopropanation entre un

²² Davies, H. M. L. *Tetrahedron* **1993**, 49, 5203.

²³ Yin, Z.; He, Y.; Chiu, P. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 8881.

²⁴ Craig, R. A.; Roizen, J. L.; Smith, R. C.; Jones, A. C.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Chem. Sci.* **2016**, 8, 507.

²⁵ Buchner, E.; Curtius, T. *J. Ber. Deutsch. Chem.* **1885**, 18, 2377.

INTRODUCTION

aromatique et un carbène (qui sera présentée par la suite), historiquement généré par la décomposition d'un composé diazo dans des conditions thermiques ou photochimiques. Le produit bicyclique initialement formé, un norcaradiène (NCD), existe en équilibre avec le cycloheptatriène correspondant (CHT) *via* un réarrangement sigmatropique (**Schéma 13**).²⁶

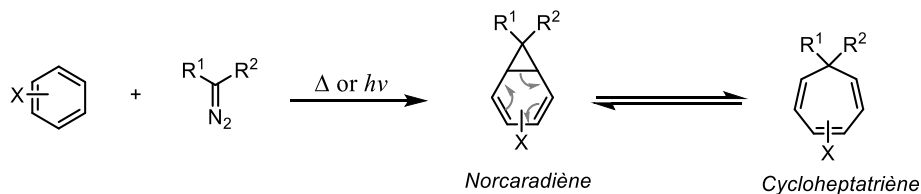


Schéma 13 : Expansion de Buchner

Cette transformation étant au cœur du premier chapitre de ce manuscrit, la nature et la réactivité des carbènes sera un peu plus détaillée dans le paragraphe suivant.

I.3. Carbène :

Un carbène est une espèce neutre centrée sur un atome de carbone divalent avec seulement six électrons dans sa couche de valence. Il peut être représenté de plusieurs façon plus au moins schématiques faisant apparaître les deux substituants R¹, R², et deux électrons non-impliqués dans des liaisons (**Figure 8**).²⁷

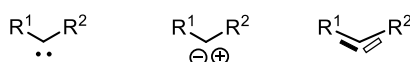


Figure 8 : Représentations de carbène

La plupart des carbènes sont couvés et leurs orbitales frontières sont de type σ et ρ_π . Il existe deux principaux types de carbènes, en fonction de la répartition des électrons : les carbènes triplets et les carbènes singulets. Dans le cas des carbènes triplets, les deux électrons non liants sont dans deux orbitales différentes et ont des spins parallèles. Ils sont considérés comme des espèces di-radicalaires. En revanche, à l'état singulet, les deux électrons qui n'interviennent pas dans les liaisons sont généralement dans la même orbitale σ avec des spins antiparallèles. Par conséquent, dans cet état, le carbène est à la fois électrophile et nucléophile par ses orbitales ρ_π et σ respectivement (**Figure 9**).

²⁶ von E. Doering, W.; Laber, G.; Vonderwahl, R.; Chamberlain, N.; Williams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5448.

²⁷ Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 39.

INTRODUCTION

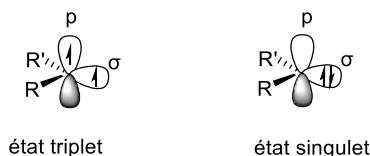


Figure 9 : Configuration électronique d'un carbène

La multiplicité de l'état fondamental du carbène est influencée par la nature des substituants en termes électronique et stérique. Les groupements attracteurs d'électrons favorisent par exemple l'état singulet par rapport à l'état triplet.²⁸

Depuis, des carbènes stables ont été découverts et isolés, tels que les NHC, mais ces espèces particulières n'entrent pas dans le cadre de cette thèse et ne seront pas davantage détaillées.

Depuis leur découverte en 1885 et pendant plus d'un siècle, les carbènes ont été considérés comme des espèces transitoires et très réactives. L'addition des carbènes sur les doubles liaisons pour former des cyclopropanes était une réaction classique avec ces espèces (**Schéma 14**).²⁹

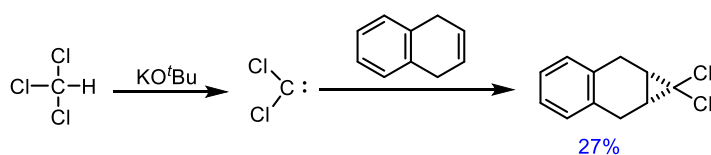


Schéma 14 : Cyclopropanation du dichlorocarbène

Les carbènes réagissent également avec eux-mêmes dans une réaction de dimérisation. Cette dernière est considérée comme une réaction secondaire non désirée, cependant, elle peut aussi être un outil synthétique utile pour accéder sélectivement à des dérivés de type fumarate ou maléate (**Schéma 15**).³⁰

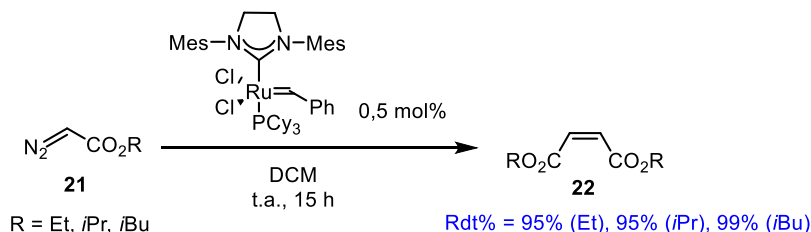


Schéma 15 : Dimérisation du carbène catalysée par le catalyseur de Grubbs II

²⁸ Hoffmann, R. ; Zeiss, G. D. ; Van Dine, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1485.

²⁹ Billups, W. E.; Chow, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4099.

³⁰ Hodgson, D. M.; Angrish, D. *Chem. Commun.* **2005**, 4902.

INTRODUCTION

Cette dimérisation est également présente dans l'équilibre de Wanzlick pour décrire la forme monomérique d'un carbène stable et de son dimère (**Schéma 16**).

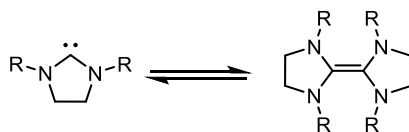


Schéma 16 : L'équilibre de Wanzlick

Afin de moduler la réactivité des carbènes et d'obtenir de meilleures sélectivités dans les réactions les impliquant, leur association avec des catalyseurs métalliques est généralement utilisée.

I.4. Métallacarbènes :

Les carbènes peuvent interagir avec des métaux de transition pour former des complexes et générer ainsi des métallacarbènes. Un complexe de platine a par exemple été préparé par Chugaev en traitant du tétrakis(méthylisocyanuro)platine (II) avec de l'hydrazine dès 1915 (**Schéma 17**).³¹ Néanmoins, à l'époque, les techniques nécessaires pour confirmer qu'il s'agissait du premier métallacarbène synthétisé n'étaient pas disponibles.

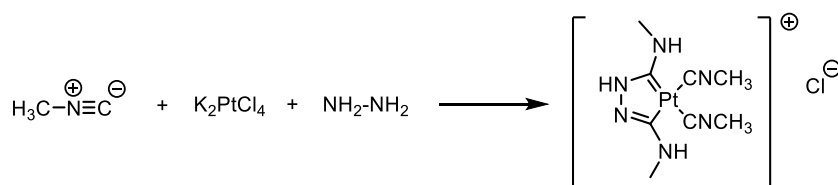


Schéma 17 : Synthèse du complexe de Chugaev

Ensuite, pendant les années 1960s, Fischer a rapporté et caractérisé un complexe de tungstène qui était alors considéré comme le premier métallacarbène, le méthoxyphénylméthylène tungstène(0) pentacarbonyle (**Figure 10**).³²

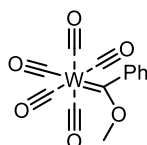


Figure 10 : Premier complexe de Fischer

³¹ Chugaev, L.; Grigorizeva, M. *J. Russ. Chem. Soc.* **1915**, 47, 776.

³² Fischer, E.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, 3, 580.

INTRODUCTION

A l'heure actuelle, les métallacarbènes sont classés en deux catégories : les carbènes de Fischer qui tirent leur nom de Ernst Otto Fischer, et les carbènes de Schrock qui tirent leur nom de Richard Schrock (**Figure 11**). Les carbènes de Schrock sont caractérisés par des métaux à un degré d'oxydation élevé (Ti(V), Ta(V), ...) situés sur la gauche du bloc d, et des ligands non π -accepteurs. Ils ont un caractère nucléophile et peuvent donner une réaction de type Wittig. En revanche, les carbènes de Fischer impliquent des métaux à faible degré d'oxydation qui se situent plus à droite du bloc d (Fe(0), Mo(0), Cr(0), ...) ainsi que ligands π -accepteurs.³³

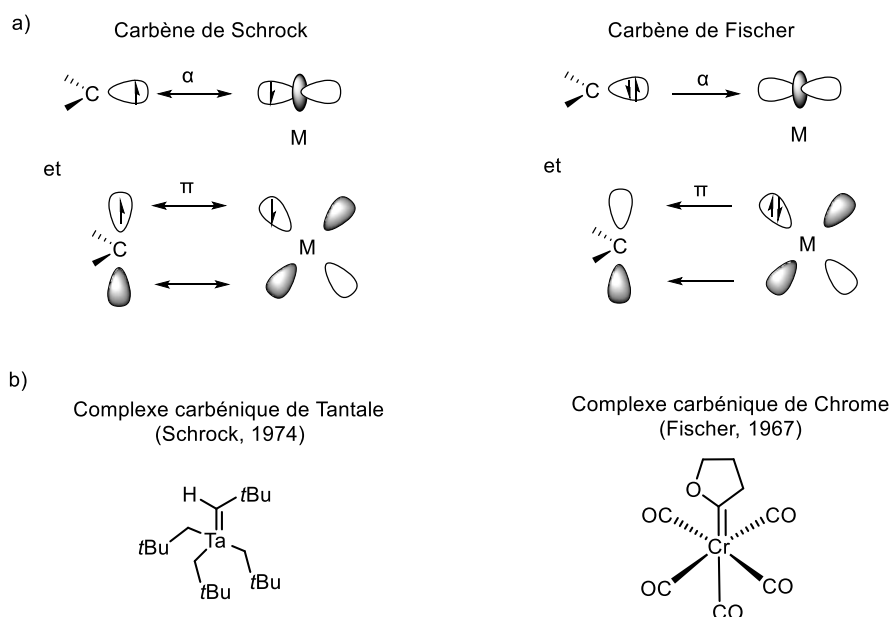


Figure 11 : a) Interactions électroniques dans les carbènes de Schrock et de Fischer b) Exemples de métallacarbènes correspondants

Ces métallacarbènes peuvent être formés par la décomposition de composés diazo par un complexe organométallique (**Schéma 18**). Le composé diazo s'additionne donc sur le complexe métallique, et par rétrodonation du métal vers le carbone, de l'azote gazeux est alors libéré. Un métallacarbène est ainsi généré *in-situ* et peut ensuite réagir par exemple avec un réactif riche en électrons dans le cas qui va nous intéresser.

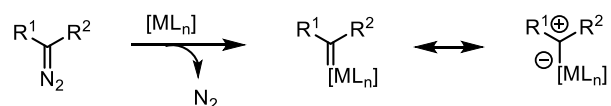


Schéma 18 : Décomposition des composé diazo

³³ Santamaría, J.; Aguilar, E. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1561.

INTRODUCTION

Les métallacarbènes sont classifiés selon la nature électronique des substituants, ce qui permet d'évaluer leur réactivité et les sélectivités attendues (**Figure 12**).³⁴

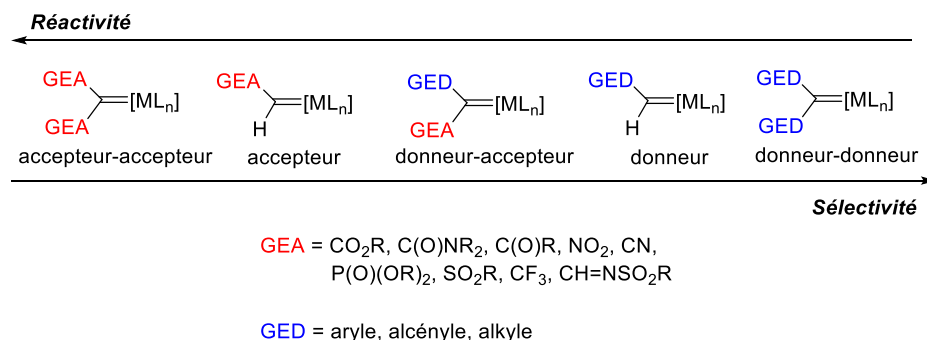


Figure 12 : Différentes catégories de métallacarbènes

Parmi les différents complexes de métaux de transition capables de décomposer les composés diazo et former des métallacarbènes, les catalyseurs de rhodium sont apparus comme très efficaces pour effectuer des transferts de carbène et ont donc été largement utilisés. En 1973, le tétraacétate de dirhodium (Rh₂(OAc)₄) a été le premier catalyseur de rhodium(II) à être utilisé par Teyssié dans une réaction d'insertion O–H (**Schéma 19**).³⁵

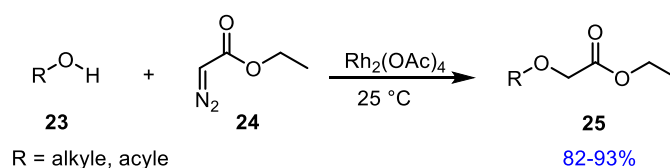


Schéma 19 : Insertion O–H catalysée par Rh₂(OAc)₄

Le complexe Rh₂(OAc)₄ possède quatre ligands pontants positionnés symétriquement autour du noyau de dirhodium pour fournir une structure dimérique de type ‘roue à aubes’ (paddle wheel en anglais).³⁶ Depuis lors, de nombreux catalyseurs de type tetracarboxylate de dirhodium(II) et carboxamidate de dirhodium(II) ont été développés et utilisés dans le domaine de la catalyse organométallique asymétrique (**Figure 13**).

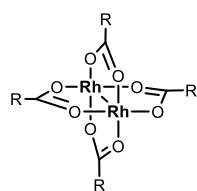
³⁴ Davies, H. M. L.; Panaro, S. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4871.

³⁵ Paulissen, R.; Reimlinger, H.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. *Tetrahedron lett.* **1973**, *14*, 2233.

³⁶ Cotton, F. A.; Murillo, C. A.; Walton, R. A. *Multiple Bonds Between Metal Atoms, Third Edition*. Springer: **2005**, 818.

INTRODUCTION

(a) Tétracarboxylate de Rh(II)

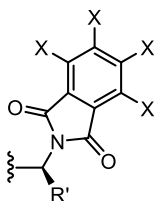


avec ligand achiral

R = Me	Rh ₂ (OAc) ₄
R = <i>n</i> -C ₇ H ₁₅	Rh ₂ (Oct) ₄
R = CPh ₃	Rh ₂ (tpa) ₄
R = <i>t</i> Bu	Rh ₂ (OPiv) ₄
R = CF ₃	Rh ₂ (tfa) ₄

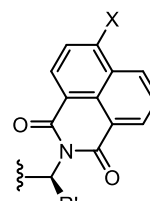
avec ligand chiral

Famille de phthaloyle

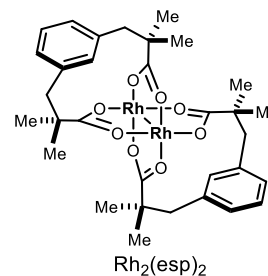


Rh ₂ (S-PTTL) ₄	X = H
Rh ₂ (S-TFPTTL) ₄	X = F, R = <i>t</i> Bu
Rh ₂ (S-TCPTTL) ₄	X = Cl, R = <i>t</i> Bu
Rh ₂ (S-TCPTA) ₄	X = Cl, R = Me

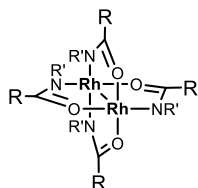
Famille de naphthoyle



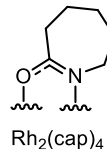
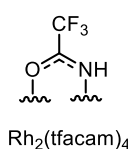
Rh ₂ (S-NTTL) ₄	X = H, R = <i>t</i> Bu
Rh ₂ (S-Br-NTTL) ₄	X = Br, R = <i>t</i> Bu
Rh ₂ (S-NTA) ₄	X = H, R = Me



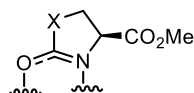
(b) Tétracarboxamidate de Rh(II)



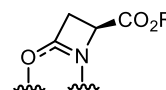
avec ligand achiral



avec ligand chiral



X = CH ₂	Rh ₂ (5S-MEPY) ₄
X = O	Rh ₂ (4S-MEOX) ₄
X = NC(O)CH ₂ CH ₂ Ph	Rh ₂ (4S-MPPIM) ₄



R = Me	Rh ₂ (4S-MEAZ) ₄
R = Bn	Rh ₂ (4S-BNAZ) ₄
R = <i>i</i> -Bu	Rh ₂ (4S-IBAZ) ₄

Figure 13 : Différents types de catalyseurs de rhodium(II)

Les catalyseurs de dirhodium (II) sont largement utilisés en synthèse organique pour effectuer des réactions de transfert de carbène telles que des cyclopropanations, cyclopropénations, des réactions de fonctionnalisation de liaisons C–H ou X–H ou des formation d'ylures (**Schéma 20**).^{37, 38,}

39

³⁷ Davies, H. M.L.; Hopper, D. W.; Hansen, T.; Liu, Q.; Childers, S. R. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1799.

³⁸ Davies, H. M. L.; Ni, A. *Chem. Commun.* **2006**, *29*, 3110.

³⁹ Reddy, R. P.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10312.

INTRODUCTION

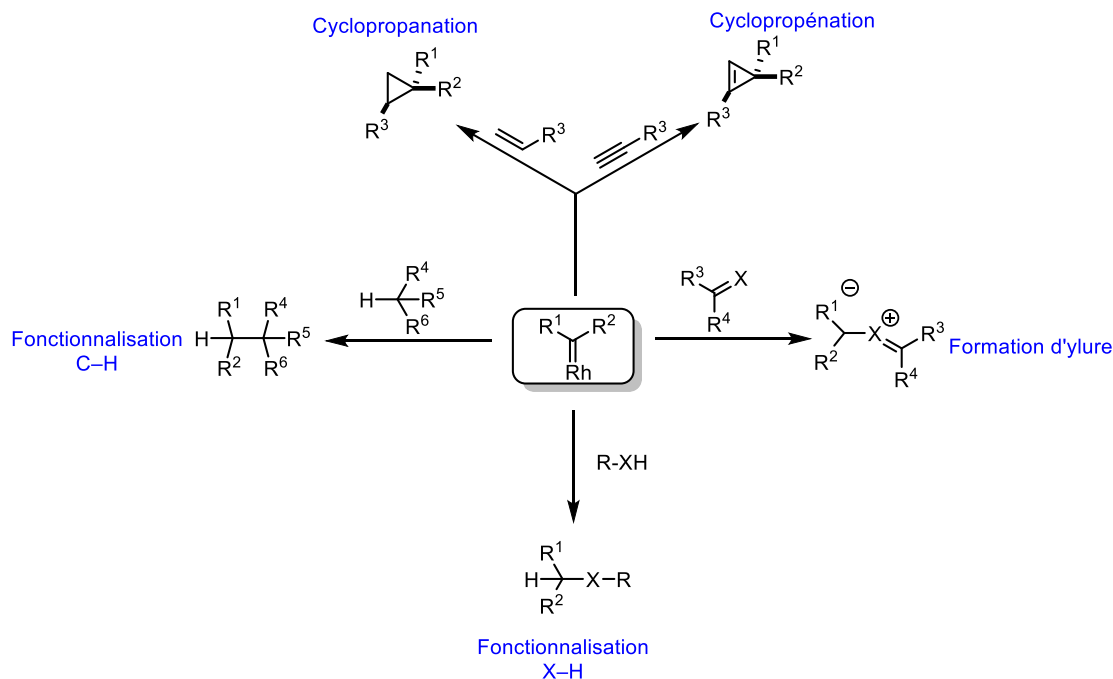


Schéma 20 : Réactivité des métallacarbènes

Les réactions de transfert de carbène catalysées par des catalyseurs de Rh(II) peuvent donc mener à une grande variété de structures intéressantes. Elles peuvent être effectuées de façon intermoléculaire ou intramoléculaire afin d'améliorer la sélectivité des transformations.

Le premier chapitre de ce mémoire présentera l'étude des facteurs influençant la chimiosélectivité de la réaction de Buchner intramoléculaire. En effet, le ratio entre les produits obtenus au cours de la réaction intramoléculaire de transfert de carbène avec des substrats possédant à la fois un noyau benzénique et des positions benzyliques est influencé par des facteurs pas clairement définis. Nous essayerons donc de mieux comprendre cette chimiosélectivité (**Schéma 21**).

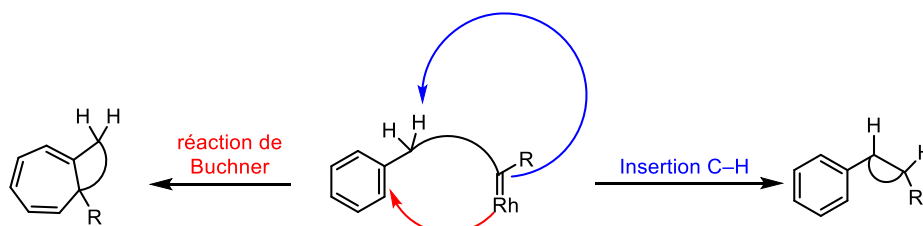


Schéma 21 : Compétition dans le transfert intramoléculaire de carbène

Au cours du deuxième chapitre, l'utilisation de *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles comme précurseurs de carbènes sera étudiée pour des additions asymétriques sur des composés aromatiques (**Schéma 22**).

INTRODUCTION

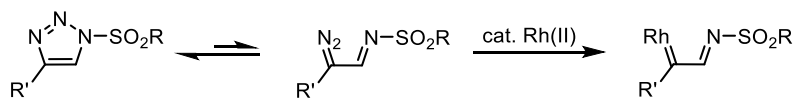


Schéma 22 : Formation de métallacarbène à partir de *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles

CHAPITRE 1

ETUDE DE LA CHIMIOSELECTIVITE DANS LA REACTION DE TRANSFERT DE CARBENE INTRAMOLECULAIRE

II.1. La réaction de Buchner :

II.1.a. Généralités :

La réaction de Buchner déjà présentée dans l'introduction, est une réaction permettant l'accès aux cycles à sept chaînons, et qui a été décrite pour la première fois en 1885 par Buchner et Curtius (**Schéma 23**).⁴⁰

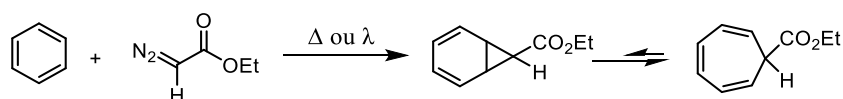


Schéma 23 : Première réaction de Buchner

La première étape est une cyclopropanation entre un composé aromatique et le carbène formé par décomposition d'un composé diazo, pour mener à un norcaradiène (NCD) en équilibre avec un cycloheptatriène (CHT), généralement plus stable, *via* un réarrangement électrocyclique.

La réaction de Buchner dans des conditions thermiques ou photochimiques conduit à de faibles rendements et à de nombreux sous-produits difficiles à séparer, en raison de la réactivité élevée du carbène libre. Cependant, il a été découvert que les métaux de transition pouvaient servir de catalyseurs pour la décomposition des composés diazo et pour médier des réactions de transfert de carbène et notamment des cyclopropanations. Julia et Linstumelle ont été les premiers à rapporter la cyclopropanation aromatique intramoléculaire d' α -diazocétone, catalysée par le cuivre métallique à température élevée, mais toujours avec un faible rendement (**Schéma 24**).⁴¹ Le produit initialement obtenu subit une reconjugaison spontanée du triène avec le carbonyle.

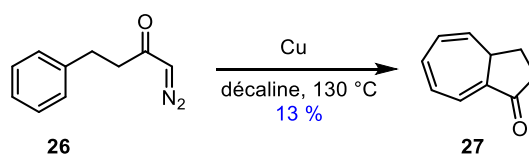


Schéma 24 : Premier exemple de réaction de Buchner catalytique

En 1970, Linstumelle et Julia ont également étudiée des réactions de Buchner en présence de sels de cuivre (CuBr, CuO, CuSO₄, CuCl), au reflux de cyclohexane. Le meilleur rendement d'environ 55% est obtenu avec CuBr (**Schéma 25**).⁴²

⁴⁰ Buchner, E.; Curtius, T. *J. Ber. Deutsch. Chem.* **1885**, *18*, 2377.

⁴¹ Ledon, H.; Cannic, G.; Linstumelle, G.; Julia, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3971.

⁴² Constantino, A.; Linstumelle, G.; Julia, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 912.

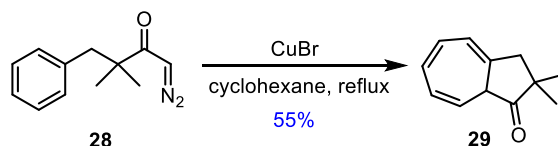


Schéma 25 : Exemple de réaction de Buchner catalysée par un sel de cuivre

En 1980, Noels, Hubert et coll. ont décrit le premier exemple d'une réaction de Buchner catalysée par un complexe de rhodium (II). La réaction s'est avérée plus efficace que celle catalysée par le cuivre, avec un rendement quantitatif à température ambiante (**Schéma 26**).⁴³

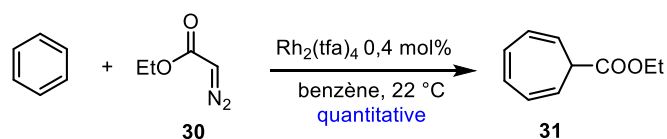


Schéma 26 : Réaction de Buchner intramoléculaire catalysée par $\text{Rh}_2(\text{tfa})_4$

La plus grande efficacité des catalyseurs de rhodium a donc ouvert la voie à des applications synthétiques. Un exemple de réaction de Buchner intramoléculaire utilisant une diazocétone (**32**) a été décrit par Mander lors de la synthèse de l'hainanolidol (**Schéma 27**).⁴⁴ Le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{mandélate})_4$ a été utilisé, mais aucune précision sur la pureté énantiomérique du ligand chiral n'est donnée.

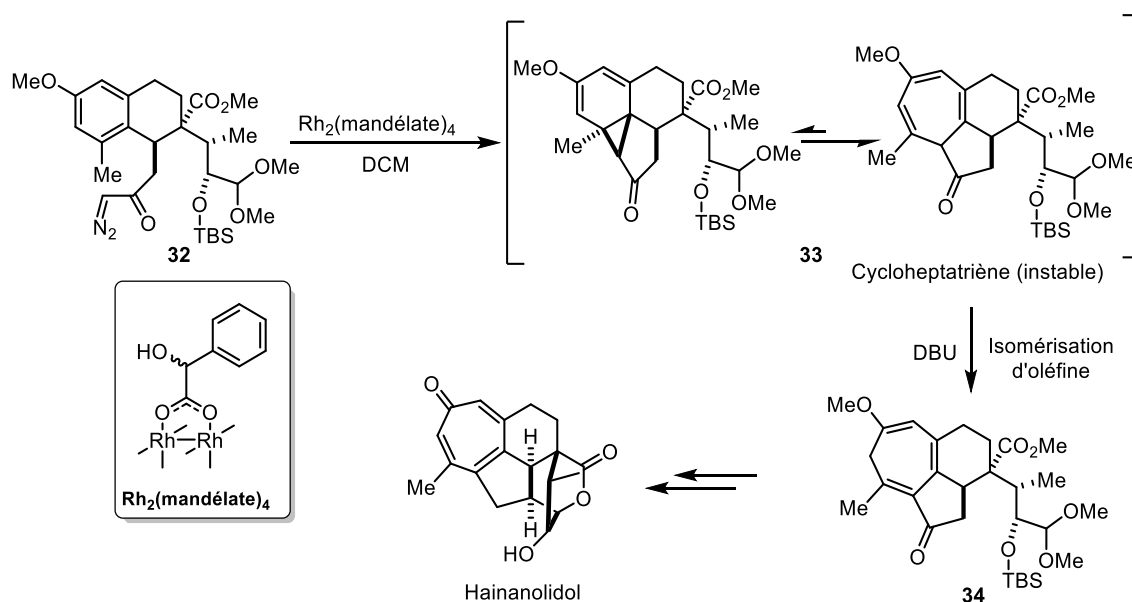


Schéma 27 : Synthèse de l'Hainanolidol

⁴³ Anciaux, A. J.; Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Petinot, N.; Teyssie, P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 695.

⁴⁴ Frey, B.; Wells, A. P.; Roden, F.; Au, T. D.; Hockless, D. C.; Willis, A. C.; Mander, L. N. *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 819.

L'existence du produit sous la forme de NCD, de CHT ou de l'équilibre entre NCD et CHT était une source de débat et a conduit à plusieurs études théoriques, jusqu'aux années 1950. La nature des produits alors a été déterminée grâce au travail de Meerwein. En 1957, ce dernier a en effet décrit les produits de décomposition d'un composé diazo en utilisant le benzène comme solvant. Par hydrogénation, il a pu être prouvé que le produit formé par cette réaction était en équilibre entre deux formes NCD et CHT.⁴⁵ L'analyse de l'équilibre NCD-CHT est basée sur la spectroscopie RMN ¹H, en observant le déplacement chimique des protons H1 et H6 et le déplacement chimique RMN ¹³C de C1 et C6.⁴⁶ Dans le cas du NCD, les protons H1 et H6 possèdent un caractère de proton allylique. En revanche, dans le cas du CHT, ces deux protons ont des caractères de proton oléfinique.

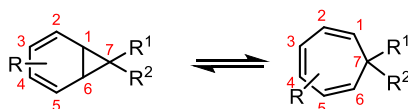


Figure 14 : Équilibre NCD-CHT

Plusieurs études élégantes ont déterminé qu'une variété de facteurs stériques et électroniques induits par des substituants présents sur les produits peuvent modifier l'équilibre entre les deux isomères. Dans les années 1960, l'un des premiers rapports a été publié par Ciganek sur l'isolement du composé **35** portant un motif dicyano en position C7, et existant uniquement sous la forme de NCD.⁴⁷ Les travaux portaient sur la modification du substrat dans le but d'isoler un NCD stable (**Figure 14**).

A partir des travaux de Ciganek, de nombreuses études tentant de synthétiser uniquement un isomère, soit le NCD ou soit le CHT ont été rapportées. Contrairement au rapport de Ciganek, en remplaçant les deux groupements cyano par deux groupements CF₃, Gale a obtenu le produit **36** qui existe exclusivement sous la forme de CHT (**Figure 15**).⁴⁸



Figure 15 : Exemples de Ciganek et Gale

⁴⁵ Meerwein, H.; Disselnkötter, H.; Rappen, F.; Rintelen, H.; van de Vloed, H. *Liebigs Ann.* **1957**, 604, 151.

⁴⁶ McNamara, O. A.; Maguire, A. R. *Tetrahedron* **2011**, 67, 9.

⁴⁷ a) Ciganek, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1149; b) Ciganek, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 652; c) Ciganek, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1454.

⁴⁸ a) Gale, D. M.; Middleton, W. J.; Krespan, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 657; b) Gale, D. M.; Middleton, W. J.; Krespan, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3617.

Les termes π -accepteurs/donneurs et σ -accepteurs/donneurs, utilisés dans la revue de Maguire pour décrire les types de substituants portés en position C7,⁴⁶ seront ici remplacés par les termes mésomères accepteurs/donneurs et inductifs accepteurs/donneurs respectivement. Grâce aux différentes études réalisées sur le sujet et résumées dans la revue mentionnée ci-dessus, quelques paramètres ont été identifiés comme pouvant déplacer l'équilibre vers le NCD.

- (a) Un ou deux substituants mésomères accepteurs sur C7 ;
- (b) Extension de la conjugaison aux positions 2 et 5 dans le NCD ;
- (c) Raccourcissement de la liaison entre C1-C6 en pontant ces positions avec une chaîne d'atomes de carbone ou par incorporation du NCD dans un système ponté ;
- (d) C1 et C6 substitués par des groupes volumineux.

Des travaux de Stanley, Cairncross et Kollmar ont tenté de rationaliser ces résultats. Kollmar et coll. ont montré que les substituants mésomères donneurs d'électron en C7 sont susceptibles de stabiliser le NCD, tandis que les substituants mésomères attracteurs d'électrons le déstabilisent. Cela est étonnant par rapport au cas du dicyano présenté ci-dessus mais cohérent avec le cas bistrifluorométhyle.⁴⁹ En outre, Cairncross a rapporté qu'alors que les groupements de type mésomères accepteurs d'électrons stabilisent fortement le cyclopropane, ceux de type mésomères donneurs d'électrons contribuent beaucoup moins à la stabilisation.⁵⁰ En 1984, une étude théorique a été publiée par von Ragué Schleyer en accord avec les résultats de Kollmar sur les effets stabilisants de divers substituants sur le cyclopropane. Un tableau a ainsi été créé pour résumer ces travaux même si de nombreux contre-exemples sont présents dans la littérature (**Tableau 1**).⁵¹

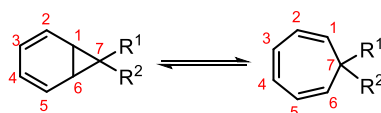
Dans ce tableau, les substituants inductifs attracteurs semblent favoriser la forme cycloheptatriène, ce qui est en accord avec l'effet des CF₃ présents dans **36**. En revanche, les autres types de substituants conduiraient à la forme norcaradiène ce qui diffère de plusieurs exemples présentés précédemment, ainsi que des résultats que nous avons obtenus en version intramoléculaire (*vide infra*).

⁴⁹ Durmaz, S.; Kollmar, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6942.

⁵⁰ Staley, S. W.; Fox, M. A.; Cairncross, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4524.

⁵¹ Clark, T.; Spitznagel, G. W.; Klose, R.; von Ragué Schleyer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4412.

Tableau 1 : Effets des substituants en C(7) sur l'équilibre NCD-CHT



Type de substituant	C1-C7	C1-C6	Forme majoritaire
Mésomère accepteur	Plus longue	Plus courte	NCD
Mésomère donneur	Plus longue	Plus courte	NCD
Inductif accepteur	Plus courte	Plus longue	CHT
Inductif donneur	Plus longue	Plus courte	NCD

Le substituant initialement présent sur l'aromatique a aussi un effet significatif sur l'équilibre NCD-CHT. Par exemple, alors que l'analogue substitué par un diester en C7 (**37**), et décrit par Görlitz et Günther, existe sous une forme de CHT,⁵² le composé possédant en plus deux chlores en positions 2 et 5 existe complètement sous forme de NCD (**Schéma 28**).⁵³

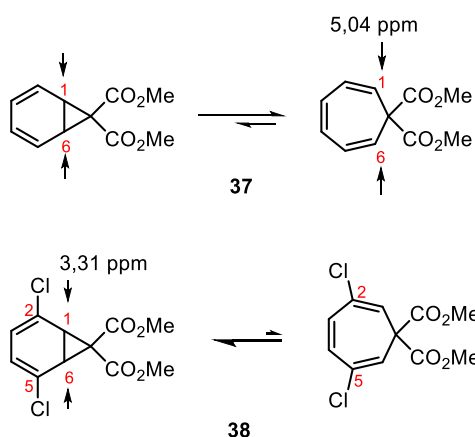


Schéma 28 : Modification de l'équilibre par des chlores en positions 2 et 5

Il est également intéressant d'observer le résultat de la réaction de Buchner entre le benzo [d][1,3]dioxole et le diazoacétate d'éthyle. Deux régioisomères **40** et **41** ont été obtenus et existent exclusivement sous la forme de CHT. Aucun produit avec un caractère de NCD n'a été observée. En revanche, le remplacement du pont méthylènedioxy par deux groupes méthoxy conduit également à la formation de deux régioisomères **43** et **44** d'addition du carbène, mais le produit **43** a un fort caractère NCD cette fois (**Schéma 29**).^{54,55}

⁵² Görlitz, M.; Günther, H. *Tetrahedron* **1969**, 25, 4467.

⁵³ Maas, G.; Regitz, M. *Chem. Ber.* **1976**, 109, 2039.

⁵⁴ Matsumoto, M.; Shiono, T.; Mutoh, H.; Amano, M.; Arimitsu S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 101.

⁵⁵ Dastan, A.; Saracoglu, N.; Balci, M., *Eur. J. Chem.* **2001**, 2001, 3519.

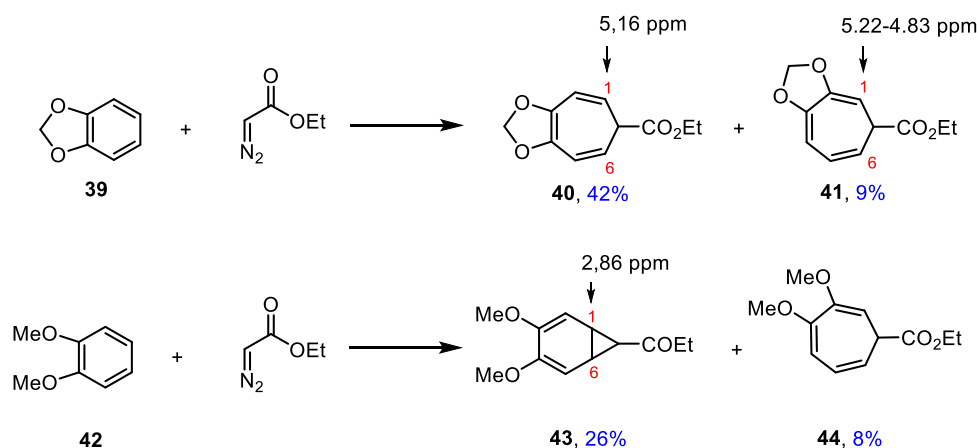


Schéma 29 : Différence selon la nature des fonctions oxygénées

Ce déplacement de l'équilibre peut aussi dépendre de la position des substituants présents sur l'aromatique. Woo a par exemple décrit l'addition de carbènes formés par décomposition du 2-phényldiazoacetate (**45**) à l'aide d'un catalyseur de porphyrine de fer sur des arènes. Il a été observé que pour le régioisomère portant un chlore ou un méthyle en C2, l'équilibre est légèrement plus déplacé vers le NCD que pour celui portant ces substituants en C3. En revanche, ce phénomène est inversé dans le cas d'une substitution par OMe (**Schéma 30**).⁵⁶

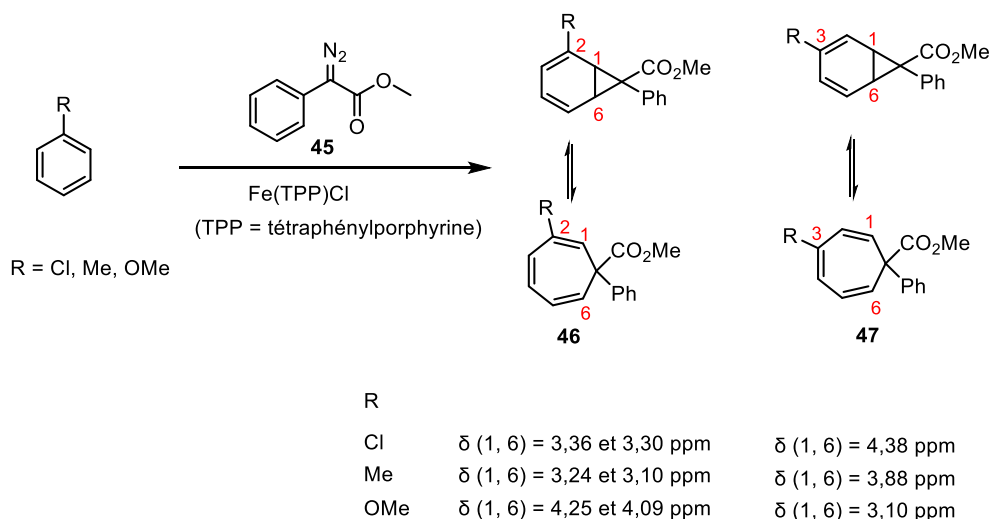


Schéma 30 : Déplacement de l'équilibre selon la position et la nature du substituant

La forme de NCD peut aussi être contrainte quand C1 et C6 sont liés par un pont, donc raccourcissant la liaison C1-C6. En 1963, Eschenmoser et coll. ont rapporté la formation d'un

⁵⁶ Mbuvi, H. M.; Woo, L. K. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2009**, *13*, 136.

intermédiaire NCD (**48**) stable lors de leur synthèse de la colchicine (**Figure 16**).⁵⁷ Ensuite, Vogel et Radlick ont tous deux décrit la préparation d'un système ponté similaire et ont remarqué que ces produits existaient entièrement sous la forme de NCD (**49**).^{58,59}

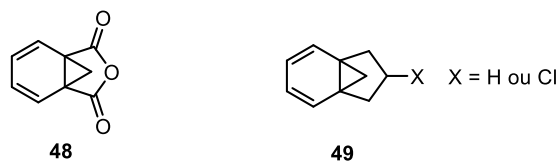


Figure 16 : Exemples de NCD contraints

Dans ces exemples, l'ouverture sous forme de CHT formerait des produits pontés avec deux doubles liaisons en têtes de ponts contredisant la règle de Bredt.

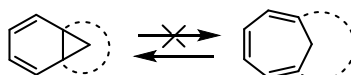


Schéma 31

Grâce à cet effet, une variété de NCD **51** ont été préparées par décomposition de diazocétones **50** en présence de complexes de Rh(II) ou de Cu(II) (**Schéma 32**).^{60,61}

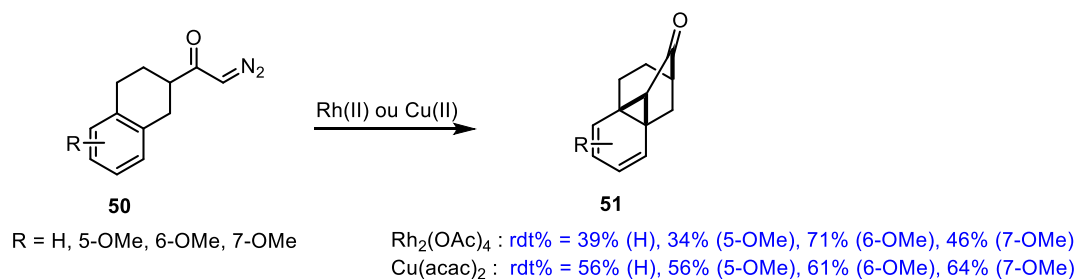


Schéma 32 : Formation de NCD contraints par réaction de Buchner intramoléculaire

L'incorporation de groupes volumineux autour du NCD-CHT démontre une possibilité de déstabiliser le CHT, ainsi déplaçant ainsi le système vers le NCD. En 1966, Prinzbach a préparé le

⁵⁷ Schreiber, J.; Leimgruber, W.; Pesaro, M.; Schudel, P.; Threlfall, T.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1961**, 44, 540.

⁵⁸ Vogel, E.; Wiedemann, W.; Kiefer, H.; Harrison, W. F. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 673.

⁵⁹ Radlick, P.; Rosen, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3461.

⁶⁰ Morris, J. C.; Mander, L. N.; Hockless, D. C. R. *Synthesis* **1998**, 455.

⁶¹ Buttle, L. A.; Morris, J. C.; Mander, L. N. *ARKIVOC* **2003**, 118.

NCD **54** par la réaction entre diméthylindolizocyclopropane **52** et la *N,N*-diéthylbutadiènylamine, suivie d'un chauffage à 160-180 °C sous une pression de 0,1 mmHg (**Schéma 33**).⁶²

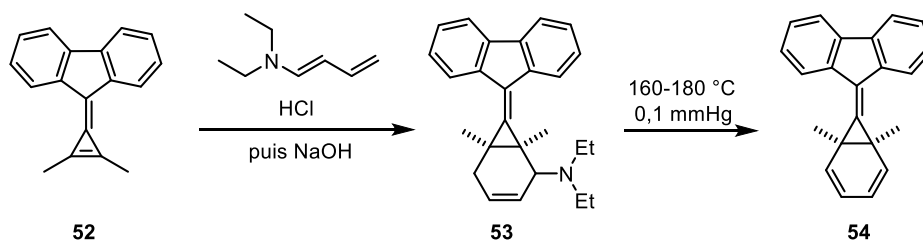


Schéma 33 : Formation du NCD **54** par Prinzbach

En conclusion, dans les systèmes simples, le CHT est plus favorable que le NCD en raison de la tension de cycle. Cependant, la position de l'équilibre peut être significativement modifiée par l'introduction de différents substituants qui induisent des effets de type électronique, stérique ou conformationnel (**Figure 17**).

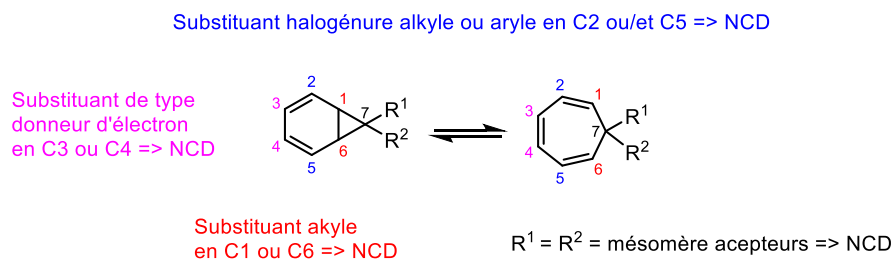


Figure 17 : Résumé des tendances pour l'équilibre NCD-CHT

Ces différentes observations permettent de retenir des tendances observées mais ne sont pas absolues. Un certain nombre de cas peuvent aussi être le résultat de différentes influences qui se combinent ou sont en compétition. Par ailleurs, les raisons exactes de ces modifications d'équilibre ne sont pas clairement définies.

II.1.b. La réaction de Buchner intramoléculaire et le problème de chimiosélectivité :

Comme mentionné précédemment, la grande réactivité des carbènes, y compris les métallacarbènes, conduit fréquemment à des problèmes de chimiosélectivité ou de régiosélectivité. Une solution pour assurer un meilleur contrôle consiste à lier les deux réactifs entre eux et à effectuer

⁶² Prinzbach, H.; Fischer, U.; Cruse, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 251.

une réaction de Buchner intramoléculaire. Au cours des dernières décennies, la réaction de Buchner intramoléculaire est apparue comme une solution pour la préparation de composés complexes contenant un cycle à sept chaînons.

En 1970, Julia a rapporté un exemple de réaction de Buchner intramoléculaire avec un précurseur diazo (**55**) entouré de deux groupements ester (**Schéma 34**).⁶³ Cette réaction, catalysée par le cuivre à 130 °C, impliquait donc un espaceur de type ester entre le diazo et l'aromatique, contrairement aux précédents cas présentés dans ce manuscrit, mais avec un rendement modeste de 20% en produit **56**.

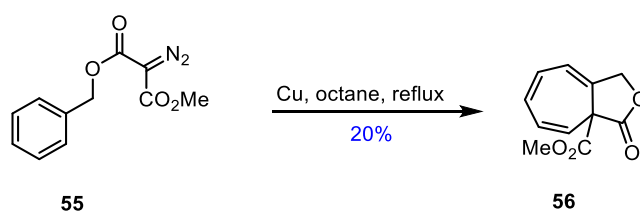


Schéma 34 : Réaction de Buchner intramoléculaire avec un lien ester

Ensuite, en 1988, en utilisant un catalyseur au Rh(II), Doyle a décrit des réactions de Buchner à partir de différents substrats de type diazoacétamide.⁶⁴ Le substituant *tert*-butyle porté par l'azote, *syn*-périplanaire avec le carbonyle, est ici essentiel afin de favoriser la configuration *Z* de l'amide dans laquelle le motif benzyle est accessible pour réagir avec le métallacarbène.

Lorsque le diazo est substitué par un hydrogène (**57**), le cycloheptatriène provenant de l'addition du carbène sur l'aromatique est obtenu de façon quantitative en présence d'acétate de rhodium dans le dichlorométhane à température ambiante.

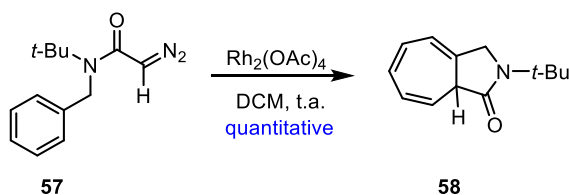


Schéma 35 : Réaction de Buchner intramoléculaire avec un diazoacétamide

Il a également été rapporté que ce type de substrat peut conduire à la formation d'un autre produit résultant de l'insertion du carbène dans une liaison C–H en position benzylique. En effet, dans le cas d'un substrat portant un groupe acétyle au lieu d'un hydrogène au niveau de la fonction diazo

⁶³ Ledon, H.; Cannic, G.; Linstrumelle, G.; Julia, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3971.

⁶⁴ Doyle, M. P.; Shanklin, M. S.; Oon, S. M.; Pho, H. Q.; Van der Heide, F. R.; Veal, W. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3384

(**59**), le chauffage dans le benzène au reflux, conduit au β -lactame **60** correspondant avec un rendement isolé de 98%.

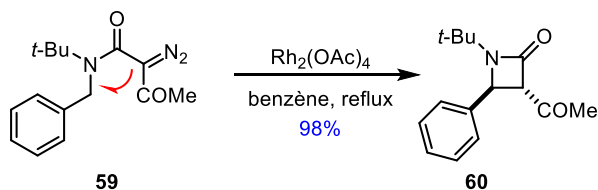
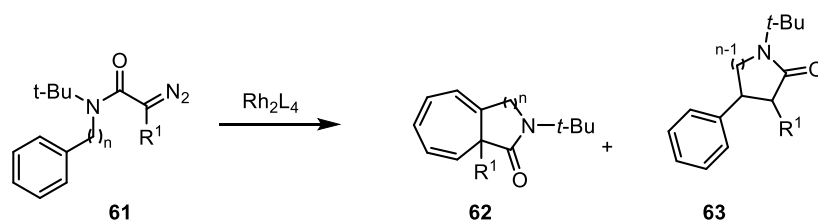


Schéma 36 : Insertion C–H avec un acétyle diazoacétamide

La décomposition du précurseur diazo catalysée par un métal peut donc conduire à la formation du produit de Buchner **62** ou du produit d'insertion C–H **63** selon le substituent du diazo et les conditions de réaction. Ce problème de chimiosélectivité a été décrit par Doyle et coll. avec des diazoacétamides, montrant ainsi l'influence des ligands du catalyseur, de la longueur de l'espaceur et du substituant du carbène sur la distribution des produits obtenus (**Schéma 37**).⁶⁵



	Rdt %	ratio	
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$; n=1; $\text{R}_1=\text{H}$	98	> 99	< 1
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$; n=1; $\text{R}_1=\text{CH}_3\text{CO}$	98	< 1	> 99
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$; n=2; $\text{R}_1=\text{H}$	85	68	32
$\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$; n=2; $\text{R}_1=\text{H}$	80	95	5

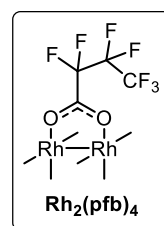


Schéma 37 : Compétition observée entre la cycloaddition aromatique et l'insertion C–H

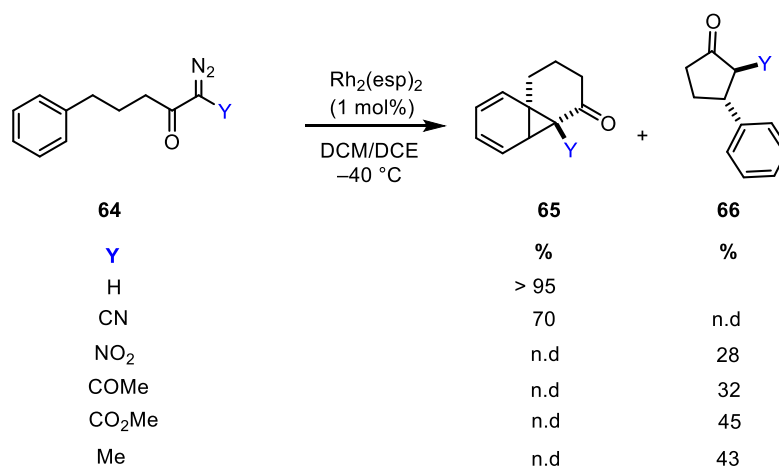
En plus de l'impact significatif des substituants du carbène, la longueur de la chaîne carbonée entre le cycle aromatique et le carbène est également considérée comme un facteur capable de

⁶⁵ Padwa, A.; Austin, D. J.; Price, A. T.; Semones, M. A.; Doyle, M. P.; Protopopova, M. N.; Winchester, W. R.; Tran, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8669.

modifier le ratio des deux produits. L'ajout d'un carbone supplémentaire dans l'espaceur entre l'amide et le cycle aromatique entraîne une augmentation du ratio du produit d'insertion C–H. Cette étude a aussi souligné le rôle crucial de la nature des ligands du catalyseur sur la chimiosélectivité. Un catalyseur à base de rhodium portant des ligands électroattracteurs s'est avéré plus efficace pour favoriser la cyclopropanation aromatique. Cependant, cette étude de chimiosélectivité ne permet pas une comparaison rigoureuse, car ces expériences n'ont pas été réalisées avec des paramètres de solvant ou de températures homogènes.

En 2011, Reisman et coll. ont également observé une influence du substituent du diazo sur la chimiosélectivité de la réaction de transfert de carbène en utilisant des diazocétones et un espaceur de 4 atomes entre le diazo et l'aromatique.⁶⁶ Dans le cas des amides présentés ci-dessus, Doyle avait observé une plus grande tendance à former des produits d'insertion C–H par rapport aux analogues ayant une chaîne plus courte d'un atome.

Reisman a observé que la cyclopropanation se produit de façon exclusive lors de l'utilisation de l' α -diazocétone (Y = H) ou de l' α -diazo- β -cyanocétone (Y = CN), dans un mélange DCM/DCE à -40 °C en présence de $Rh_2(esp)_2$. Il est important de noter que les produits **65** ont été observés sous forme de norcaradiènes et non de cycloheptatriènes. Cependant, tout changement du substituant du composé diazo, impacte considérablement la chimiosélectivité, conduisant uniquement à la formation du produit d'insertion C–H. En effet, les α -diazocétones portant un groupement électroattracteur (Y = NO_2 ; COMe ; CO_2Me) ou un méthyle produisent la cyclopentanone (**66**) correspondante ou le produit de dimérisation du carbène, expliquant a priori les rendements moyens à faibles observés (**Schéma 38**).



n.d. : non détecté

Schéma 38 : Influence de la substitution du diazo sur la chimiosélectivité avec des diazocétones

⁶⁶ Nani, R. R.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7304.

Des analogues α -diazoacétamides homobenzyls **67** ont également été soumis aux mêmes conditions de réaction, conduisant aux NCD **68** correspondants, montrant de nouveau la chimiosélectivité permise par le substituant cyano. Les rendements souvent plus faibles que ceux décrits précédemment par Doyle, et obtenus ici avec des *N*-méthylamides, sont expliqués par une augmentation de la dimérisation des carbènes, mais l'insertion C–H n'est pas mentionnée. En revanche un excellent rendement de 93% est obtenu avec le *N,N*-dibenzylamide, excluant tout problème de configuration de l'amide, et un bon rendement de 80% est aussi observé avec le *N*-tert-butylamide, comme rapporté par Doyle.

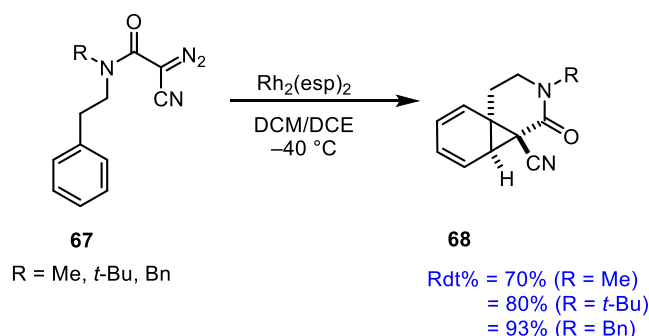


Schéma 39 : Cyclopropanation à partir des α -diazo- β -cyanoacétamides par Reisman

En 2014, Xu et coll. ont aussi publié une étude sur la réaction de Buchner intramoléculaire à partir de α -diazo- β -cyanoacétamides benzyles **69** et une catalyse au cuivre. Comme pour Reisman, ces substrats portant une fonction cyano substituée par un CN conduisent exclusivement au produit de Buchner **70** sans trace d'insertion C–H (**Schéma 40**).⁶⁷

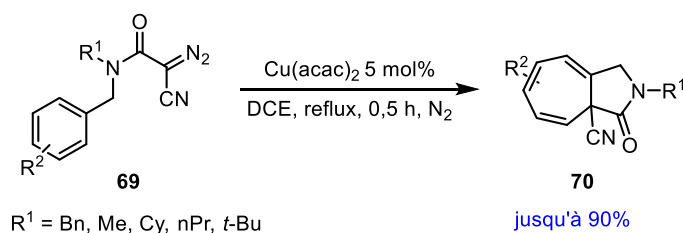


Schéma 40 : Cyclopropanation à partir des α -cyano- β -diazoacétamides par Xu

Afin d'essayer de rationaliser cette chimiosélectivité, Reisman⁶⁶ qui a travaillé avec des cyanodiazoacétamides et des cyanodiazoacétones et un complexe de Rh(II) ($\text{Rh}_2(\text{esp})_2$), et Xu⁶⁷, qui a travaillé avec des cyanodiazoacétamides et un complexe de Cu, ont proposé que les métallacarbènes plus électrophiles favoriseraient la cyclopropanation aromatique par rapport à l'insertion C–H. Cette hypothèse se base sur des travaux de Charette concernant des réactions de cyclopropanation avec des

⁶⁷ Mo, S.; Xu, J. *ChemCatChem* **2014**, 6, 1679.

diazo substitués par un cyano ou un autre groupement électroattracteur,⁶⁸ et une étude précédente sur la conformation de métallacarbènes de Rh(II) issus de composés diazo portant deux groupements électroattracteurs.⁶⁹ Alors que les deux groupements électroattracteurs des métallacarbènes sont disposés hors du plan dans l'état fondamental pour éviter la conformation *in-in* hautement énergétique, la conformation intermédiaire *in-out* est supposée être la conformation réactive (**Schéma 41**).

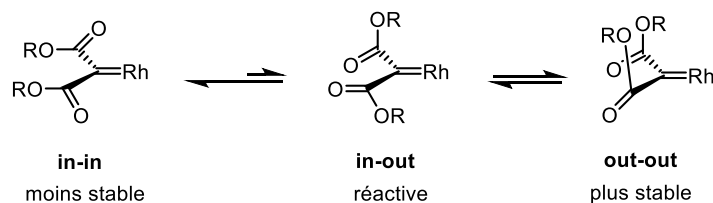


Schéma 41 : L'hypothèse de Charette

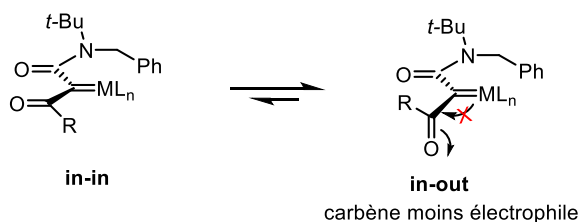
Dans le cas de métallacarbènes générés à partir des α -diazoacétamides benzyliques et un complexe de métal, la réaction intramoléculaire avec le motif benzyle force le fragment amide à se placer au moins partiellement dans le plan avec le carbène. Cependant, le deuxième groupe électroattracteur peut rester en dehors du plan du métallacarbène pour avoir une conformation moins haut en énergie *in-out* ().

Dans ce premier cas (**Schéma 42 a**), le groupe COR n'est donc pas dans le même plan que le métallacarbène, empêchant la conjugaison entre le carbène et le carbonyle. Le métallacarbène moyennement électrophile qui en résulte conduit au produit d'insertion C-H. En revanche, dans le deuxième cas présenté (**Schéma 42 b**), le groupe cyano est contraint d'adopter une conformation *in-in* à cause de sa linéarité, ce qui induit une conjugaison permanente avec le métallacarbène. Cette conformation est donc plus électrophile et favorise la cyclopropanation.

⁶⁸ Lindsay, V. N.; Fiset, D.; Gritsch, P. J.; Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1463.

⁶⁹ Marcoux, D.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10155.

a) R = COR



b) R = CN

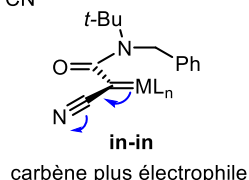


Schéma 42 : Conformation des metallacarbenes issus des diazoacetamides benzyliques

En résumé, il y a été proposé que le facteur électronique soit responsable de la chimiosélectivité observée et qu'un metallacarbeno très électrophile favorise la réaction du Buchner.

Récemment, notre équipe (SeRCO) a utilisé des catalyseurs chiraux au rhodium pour synthétiser des cycloheptatriènes énantiopurs à partir des mêmes cyanodiazooacetamides benzyliques que Xu, obtenant d'excellents rendements et des rapports énantiomériques élevés (**Schéma 43**).⁷⁰

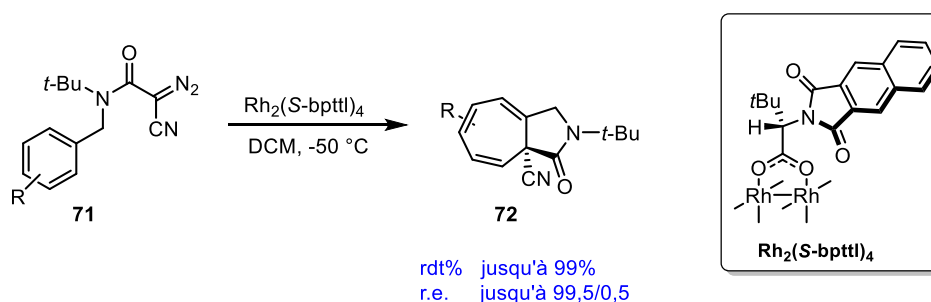


Schéma 43 : Réaction de Buchner intramoléculaire asymétrique par Darses

En revanche, les produits sont décrits sous forme de cycloheptatriènes, même dans le cas d'un substrat homologue, alors que Reisman⁶⁶ décrivait le produit comme un NCD. L'observation du déplacement chimique du proton H6 à 4,58 ppm accrédite plutôt la représentation de Xu.⁶⁷

⁷⁰ Darses, B.; Maldivi, P.; Philouze, C.; Dauban, P.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2021**, 23, 300.

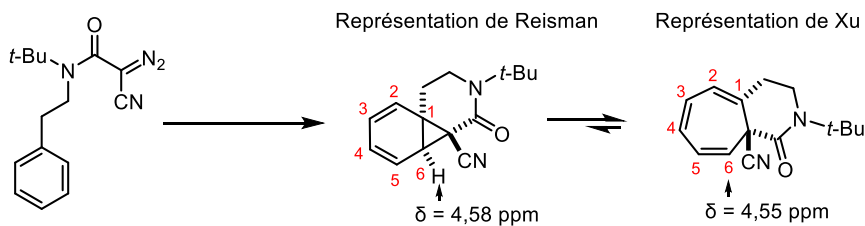


Schéma 44 : Représentation de Reisman vs représentation de Xu

Les différents exemples présents dans la littérature montrent donc que la réaction de Buchner intramoléculaire est très efficace avec les substrats diazo portant un H ou un CN, mais qu'avec un diazo portant par exemple un substituant acétyle, la réaction d'insertion C-H devient exclusive. Cependant, le catalyseur, le solvant ou la température sont souvent différents d'une publication à l'autre. Bien que quelques études aient été réalisées, la compétition entre les deux types des réactions n'a pas encore pu être clairement analysée. Il est donc nécessaire d'effectuer une étude de cette compétition de façon méthodique afin d'essayer de mieux comprendre les paramètres responsables de la modification de la chimiosélectivité. Nous avons décidé d'utiliser des diazoacétamides déjà étudiés au laboratoire comme point de départ et nous avons modifié les substituants R du diazo. Des paramètres homogènes pour toutes les expériences ont été utilisés (**Schéma 45**).

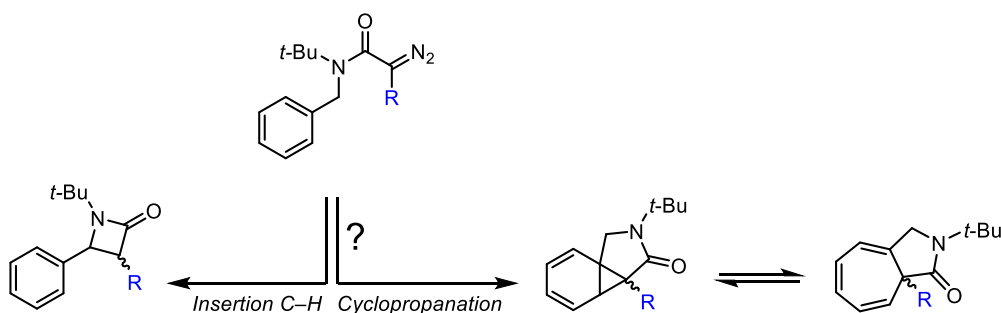


Schéma 45 : Compétition entre l'insertion C-H et la réaction de Buchner

Par conséquent, une bibliothèque de différentes diazoacétamides a été préparée au cours de la première partie de ma thèse.

II.2. Les composés diazo :

Avant de décrire les méthodes de synthèse des composés diazo ainsi que nos travaux, quelques rappels sont présentés sur la fonction diazo.

II.2.a. Propriétés générales :

Un composé diazo est une espèce neutre qui comporte deux atomes d'azote liés à un atome de carbone (**Schéma 46**). Elle est décrite sous la forme R_2CN_2 dans laquelle la nature de R va influencer à la fois sur la stabilité du diazo mais aussi sur celle du carbène qui en découle comme vu précédemment.³⁴

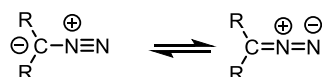


Schéma 46 : Représentation d'un diazo

La structure électronique des composés diazo est caractérisée par une densité électronique π délocalisée sur le carbone α et les deux atomes d'azote, ainsi qu'un système π orthogonal avec une densité électronique délocalisée uniquement sur les atomes d'azote (**Schéma 47**). Grâce aux différentes formes de résonance, les composés diazo font partie de la famille des espèces 1,3-dipolaires.

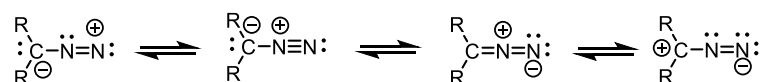


Schéma 47 : Formes mésomères générales d'un diazo

L'exemple le plus simple d'un composé diazo est le diazométhane (CH_2N_2).⁷¹ Ce dernier, ainsi que la plupart des diazoalcanes sans groupement électroattracteur, sont potentiellement explosifs. Néanmoins, la chimie des diazo suscite toujours un grand intérêt en raison de leur caractère polyvalent et de leur utilité pour diverses transformations. Le début de la chimie des diazo est généralement datée de 1858, lorsque Peter Griess a découvert et identifié le premier sel de diazonium aromatique, bien que la chimie associée soit différente de celles des diazo. Le premier composé diazo, le diazoacétate d'éthyle, a été découvert par Curtius 25 ans plus tard (**Schéma 48**).⁷²

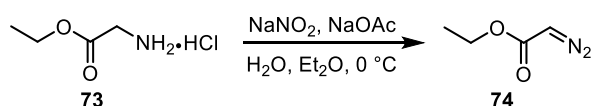


Schéma 48 : Synthèse du diazoacétate d'éthyle

⁷¹ von Pechmann, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 1888.

⁷² Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2230.

Plus de 100 ans après cette découverte, de nouvelles méthodes pour la synthèse de composés diazo continuent d'être publiées dans la littérature.⁷³

Parmi les différentes réactions employant les diazo, ceux-ci peuvent être utilisés pour leurs propriétés de réactifs 1,3-dipolaires, conservant alors tous les atomes. En 1889, Buchner a notamment découvert la formation d'un produit de type pyrazole lors de la réaction entre le diazoacétate de méthyle et l'éthylènedicarboxylate de diméthyle (**Schéma 49**).⁷⁴

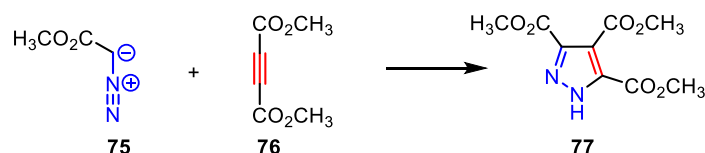


Schéma 49 : Cycloaddition 1,3-dipolaire diazo-alcyne

Contrairement aux sels de diazonium, les diazoalcanes ont été beaucoup moins utilisés en tant qu'intermédiaires industriels. Néanmoins, leur décomposition avec expulsion de diazote offre une série d'applications importantes en synthèse organique. En 1902, Wolff a par exemple rapporté le réarrangement d'une diazocétone en acide carboxylique selon un réarrangement qui porte désormais son nom (**Schéma 50**).⁷⁵

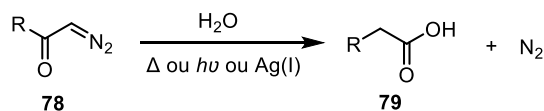


Schéma 50 : Réarrangement de Wolff

La variété des transformations permises par les composés diazo, et en particulier leur utilisation comme précurseurs de carbène a conduit au développement de différentes voies d'accès.

II.2.b. Synthèses existantes :

De nombreuses méthodes permettant d'accéder à des composés diazo ont été décrites dans la littérature à partir de différents groupes fonctionnels (**Schéma 51**).

⁷³ Maas, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8186.

⁷⁴ Griess, P. *Ann. Chem. Pharm.* **1858**, *106*, 123.

⁷⁵ Wolff, L. *Liebigs Ann.* **1902**, *325*, 129.

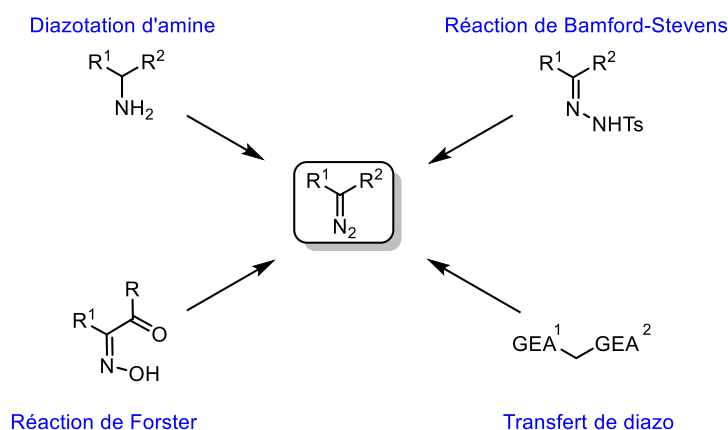


Schéma 51 : Méthodes classiques d'accès aux de composés diazo

Une amine primaire ou secondaire peut conduire à la formation d'un composé diazo aliphatique suite à son oxydation par l'acide nitreux (réaction de diazotation), précurseur de l'ion nitrosonium, à basse température (de 0 à 5 °C). Cette réaction commence par la formation d'un cation diazonium, suivi de l'élimination d'un proton du carbone en α . Comme l'acide nitreux est instable, il est généré *in situ* par la réaction entre le nitrite de sodium et l'acide sulfurique. En raison de la nécessité de perdre un proton, l'applicabilité de cette méthode est favorisée avec les amines qui possèdent un ou deux groupements électroattracteurs tel que COOR, CONR₂, CN ... (**Schéma 52**).

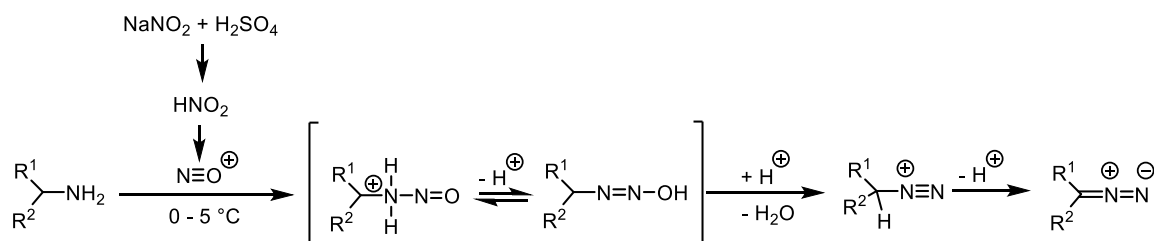


Schéma 52 : Préparation de composés diazo par diazotation

Curtius a rapporté la première synthèse d'un composé diazocarbonyle en utilisant la diazotation de l'éthyle glycine. Plus tard, la même équipe a appliqué cette approche pour synthétiser des dérivés d'esters de di-, tri- et térapeptides correspondants (**Figure 18**).^{76,77}

⁷⁶ Curtius, T.; Darapsky, A.; Müller, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 3776.

⁷⁷ Curtius, T.; Thompson, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 3398.

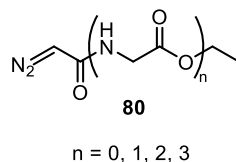


Figure 18 : Diazopeptides formés par Curtius et coll.

La réaction de Bamford-Stevens est une réaction visant à transformer une cétone en alcène. Elle implique la déprotonation d'une sulfonylhydrazone, en présence d'une base forte (telle que NaOMe, NaH, LiH, NaNH₂) afin de générer un composé diazo par élimination d'un sulfinate (Schéma 53).

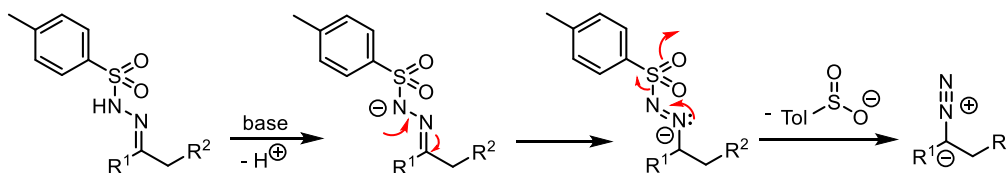
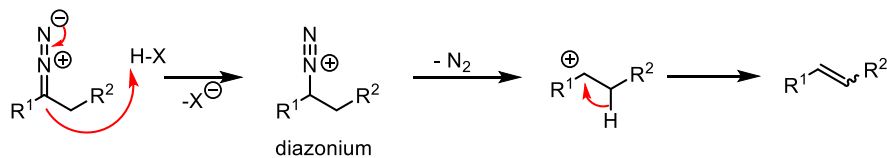


Schéma 53 : Réaction de Bamford-Stevens

La réaction de dédiazotation qui conduit à l'alcène est considérablement influencée par les solvants utilisés. Dans un solvant protique, le diazonium se formera et donnera immédiatement le carbocation correspondant par extrusion d'azote. Après élimination, un mélange d'alcène *E* et *Z* peut être obtenu. En revanche, avec un solvant aprotique, il est possible de former un carbène libre au cours de la réaction, et une migration 1,2 d'hydrogène fournit l'alcène majoritairement *E* (Schéma 54).⁷⁸

⁷⁸ Bamford, W.; Stevens *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 4735.

a) Avec solvant protique



b) Avec solvant aprotique

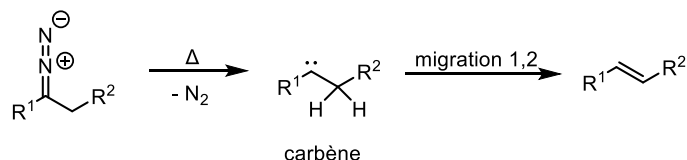


Schéma 54 : Elimination de N₂ dans a) un solvant protique b) un solvant aprotique

Une modification a été effectuée par Jin et coll. en 1992 pour synthétiser le composé diazo du trifluoroéthane (**82**) (**Schéma 55**).

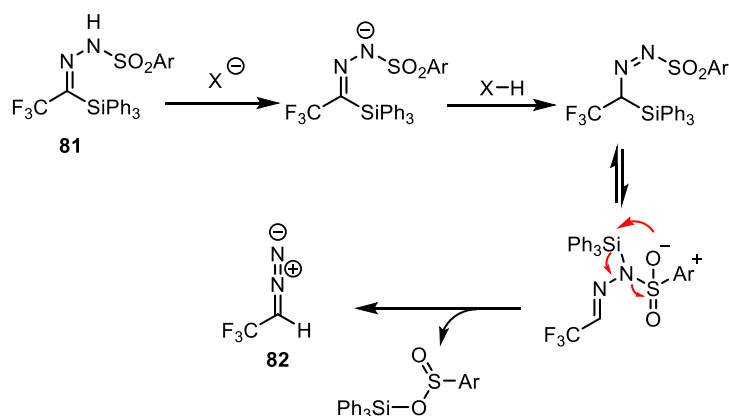


Schéma 55 : Modification de la réaction de Bamford-Stevens par Jin

Une autre méthode qui a été développée pour accéder à des composés diazo est la réaction de Forster. En 1915, ce dernier a décrit une réaction entre une α -hydroxyiminocétone et la chloramine, aboutissant à la formation de la diazocétone correspondante (**Schéma 56**).⁷⁹

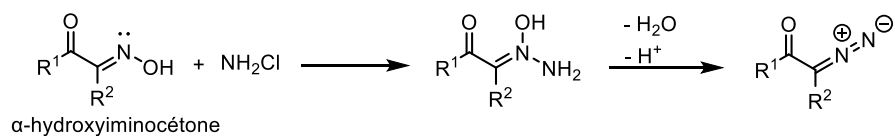


Schéma 56 : Réaction de Forster

⁷⁹ Forster, M. O. *J. Chem. Soc.* **1915**, 107, 260.

Cette méthode avait été ignorée pendant des années jusqu'à ce que les α -diazocétones obtenues apparaissent comme des réactifs intéressants.⁸⁰ Cette réaction a notamment été appliquée, à la synthèse de diazo dérivés de l'indanone et de cétones stéroïdiques et été publié par Cava et coll. en 1958 (Schéma 57).⁸¹

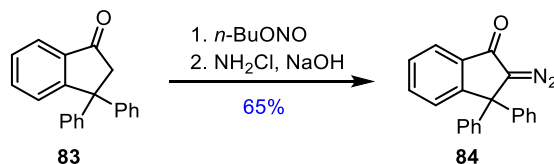


Schéma 57 : Synthèse d'une α -diazoindanone par Cava

Une des méthodes les plus utilisées est le transfert de groupe diazo. Cette stratégie a d'abord été étudiée par Dimroth en 1910.⁸² Cependant, la méthode générale de préparation des composés diazo en utilisant les réactions de transfert de diazo n'a été établie que quelques années plus tard, suite à des études approfondies menées par Regitz et ses collaborateurs.⁸³ En général, celle-ci implique le transfert du groupe diazo d'un donneur, tel qu'un azoture de sulfonyle, à un accepteur qui est normalement un composé 1,3-dicarbonylé ou un analogue ayant des protons relativement acides au niveau de la position α (Schéma 58).⁸⁴

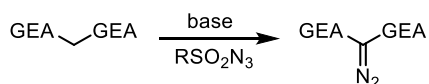


Schéma 58 : Méthode de transfert de diazo par Regitz

Cette méthode implique tout d'abord une étape de déprotonation en position α des groupements électroattracteurs, par exemple par des trialkylamines, puis l'énolate s'additionne sur l'azoture de sulfonyle (Schéma 59). Après une étape de prototropie, le produit diazo est formé par l'expulsion de l'anion du sulfonamide.⁸⁵

⁸⁰ Kirmse, W.; Horner, L.; Hoffmann, H. *Chem. Ber.* **1958**, 614, 19.

⁸¹ Cava, M.; Little, R.; Napier, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2257.

⁸² Dimroth, O. *Liebigs Annalen* **1910**, 373, 336.

⁸³ Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 733.

⁸⁴ Burtoloso, A. C.; Momo, P. B.; Novais, G. L. *An. Acad. Bras. Cienc.* **2018**, 90, 859.

⁸⁵ Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *J. Chem. Educ.* **1999**, 76, 1191.

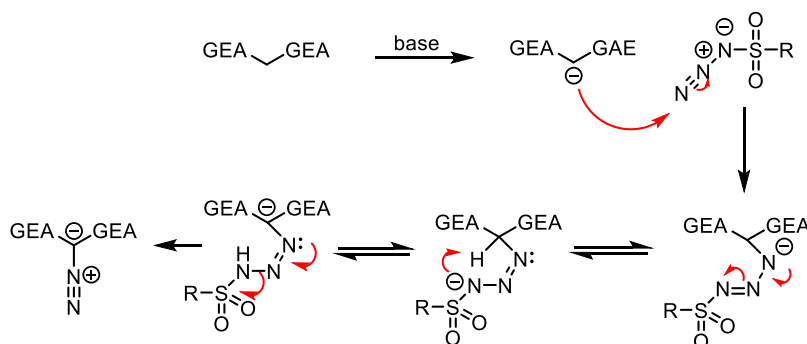


Schéma 59 : Mécanisme proposé pour le transfert de diazo

Cependant, dans les conditions initiales, il n'était pas possible d'utiliser cette méthode pour générer un composé diazo à partir d'un méthylène portant uniquement un groupement électro-attracteur. Regitz et coll. ont développé une stratégie complémentaire pour résoudre ce problème. Dans un premier temps, une réaction de Claisen avec le formate d'éthyle est effectuée afin de générer un produit 1,3 dicarboxylé intermédiaire, puis la fonctionnalisation par l'azoture de sulfonyle est réalisée (**Schéma 60**). Lors de cette deuxième étape, le groupe formyle est également éliminé.

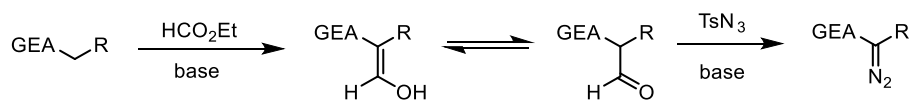


Schéma 60 : Deuxième approche pour le transfert de diazo

Plusieurs types d' α -diazocétone acycliques et cycliques, ainsi que des diazocétone α,β -insaturées, peuvent être synthétisées par cette approche. Cette stratégie en deux étapes est également possible avec différents groupements activant qui subissent une coupure *in situ* avec l'ordre de réactivité suivant : CHO > COR > COCO₂R.

En 1985, Doyle a par exemple introduit l'activation du substrat en utilisant un groupe trifluoroacétyle pour obtenir un transfert de diazo vers une *N*-acyloxazolidinone **83** sensible aux bases (**Schéma 61**).⁸⁶

⁸⁶ Doyle, M. P.; Dorow, R. L.; Terpstra, J. W.; Rodenhouse, R. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1663.

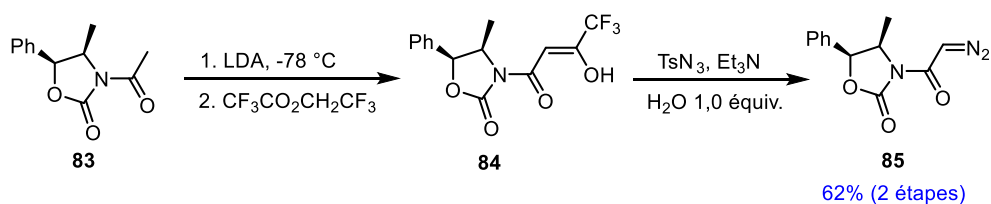


Schéma 61 : Transfert de diazo avec activation par un trifluoroacétyle

Taber et coll. ont utilisé un autre type d'acyle pour activer le substrat. En utilisant la benzoylacétone **86** comme matière de départ, il est possible d'introduire un groupe méthyle par alkylation, puis d'installer la fonction diazo en remplaçant le motif benzoyle (**Schéma 62**).⁸⁷

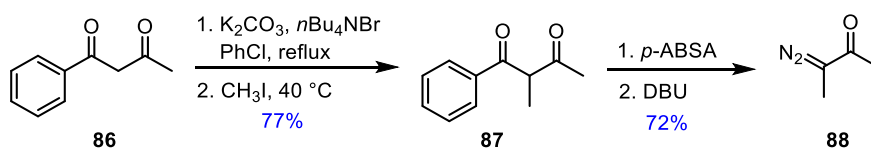


Schéma 62 : Transfer de diazo par activation avec un benzoyle

Bien que le transfert de diazo soit une méthode efficace pour la synthèse de composés diazocarbonylés, la stabilité thermique du réactif de transfert, ainsi que la difficulté d'éliminer le sous-produit sulfonamide, constituent certaines limitations de la méthode de Regitz. Par exemple, l'azoture de tosylo (TsN₃), initialement utilisé par Regitz, demeure le plus fréquemment employé, bien qu'il soit toxique et potentiellement explosif, et pose un problème d'élimination du *p*-tosylamide formé au cours de la réaction. Plusieurs alternatives ont donc été développées pour remplacer et contourner certains de ces problèmes (**Figure 19**).⁸⁸

⁸⁷ Taber, D. F.; Gleave, D. M.; Herr, R. J.; Moody, K.; Hennessy, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2283.

⁸⁸ Presset, M.; Mailhol, D.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Synthesis* **2011**, 2549.

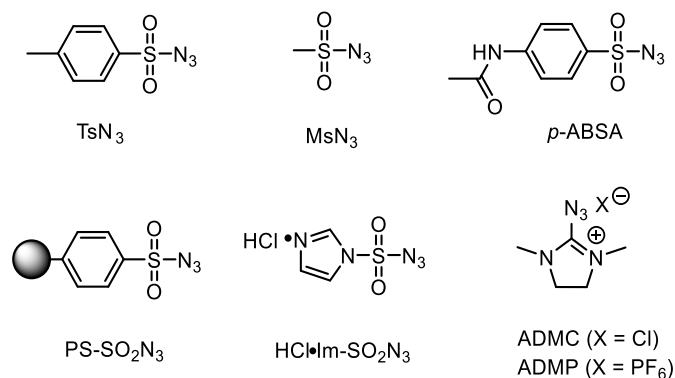


Figure 19 : Réactifs de transfert de diazo

Parmi les analogues du TsN_3 , le MsN_3 ⁸⁹ et le $p\text{-ABSA}$ ⁹⁰ possèdent la même réactivité, mais les problèmes de purification persistent plus ou moins. Un azoture de benzènesulfonyle supporté sur polystyrène ($\text{PS-SO}_2\text{N}_3$)⁹¹ a également été proposé comme alternative plus sûre que TsN_3 . Le problème de purification est ainsi supprimé en éliminant le support en polystyrène avec le benzènesulfonamide par simple filtration, mais son utilisation est prohibitivement coûteuse par rapport aux autres alternatives. Plus récemment, un azoture d'imidazolylsulfonyle utilisé sous forme de chlorhydrate ($\text{HCl}\cdot\text{Im-SO}_2\text{N}_3$) a été rapporté. Le réactif s'est avéré aussi efficace que l'azoture de triflyle (TfN_3) pour la réaction de transfert de diazo vers des amines primaires, mais sa réactivité est modérée avec des méthylènes activés.⁹² Pour identifier des formes plus sûres à manipuler de ce réactif, plusieurs sels d'azoture d'imidazole-1-sulfonyle ont aussi été préparés (**Schéma 63**).⁹³

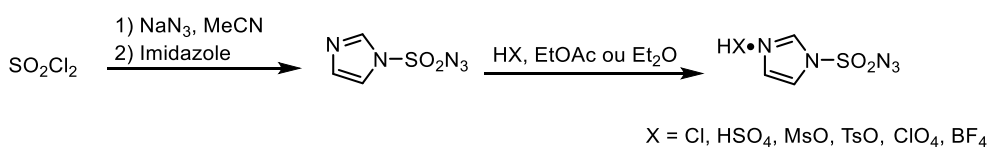


Schéma 63 : Synthèse de sels d'azoture d'imidazole-1-sulfonyle

Parmi ces sels, le sel d'acide sulfurique ($\text{H}_2\text{SO}_4\cdot\text{Im-SO}_2\text{N}_3$) et d'acide tétrafluoroborique ($\text{HBF}_4\cdot\text{Im-SO}_2\text{N}_3$) ont été identifiés comme des réactifs plus sûrs. Le sel d'acide sulfurique est plus facile et moins coûteux à préparer, ce qui en fait une alternative intéressante au $\text{HCl}\cdot\text{Im-SO}_2\text{N}_3$.

Un composé diazo peut parfois être utilisé comme réactif de transfert de diazo vers un autre type de squelette. Lors d'une réaction de cycloaddition entre l'alcyne **89** et le 2-diazopropane **90**

⁸⁹ Taber, D. F.; Ruckle, Jr., R. E.; Hennessy, M. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4077.

⁹⁰ Baum, J. S.; Shook, D. A.; Davies, H. M. L.; Smith, H. D. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1709.

⁹¹ Green, G. M.; Peet, N. P.; Metz, W. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2509.

⁹² Goddard-Borger, E. D.; Stick, R. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3797.

⁹³ Fischer, N.; Goddard-Borger, E. D.; Greiner, R.; Klapötke, T. M.; Skelton, B. W.; Stierstorfer, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1760.

décrite par Pincock en 1973,⁹⁴ un 3*H*-pyrazole (**91**) est tout d'abord obtenu, puis deux produits **92** et **93**, dont le composé diazo **92** ont été obtenus *via* un réarrangement dans des conditions photochimiques.

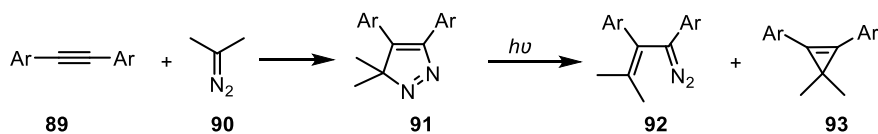


Schéma 64 : Transfert de diazo à partir d'un diazoalcane

Les composés diazo générés par transfert de diazo sont présents dans de nombreux travaux comme précurseurs de carbènes et de métallacarbènes (voir **I.4**). Nous avons en particulier pu synthétiser de nombreux composés diazo par cette méthode afin d'étudier l'influence de la substitution du carbène sur la chimiosélectivité observée dans la réaction de Buchner.

II.3. Résultats expérimentaux obtenus :

L'étude que nous avons menée sur la chimiosélectivité nécessitait donc une chimiothèque de composés diazo différemment substitués. Pour cela, des analogues de l' α -diazoacétamide benzylique, déjà utilisé au laboratoire, ont été synthétisés.

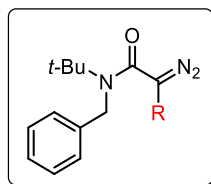


Figure 20 : Structure générale des α -diazoacétamides ciblés

En fonction de la nature des substituants, la stratégie de synthèse utilisée a varié. Dans la structure de base, une fonction amide au caractère électroattracteur est déjà présente. Par conséquent, dans le cas R = GEA, il est possible d'effectuer une réaction de transfert de diazo. En revanche, il n'est pas évident d'appliquer cette stratégie pour la formation de composés diazo portant des groupements électrodonneurs (R = GED) (**Schéma 65**). Dans ce cas, une réaction de Bamford-Stevens a été utilisée (voir **II.2.b**).

⁹⁴ Scott, W. B.; Pincock, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2040.

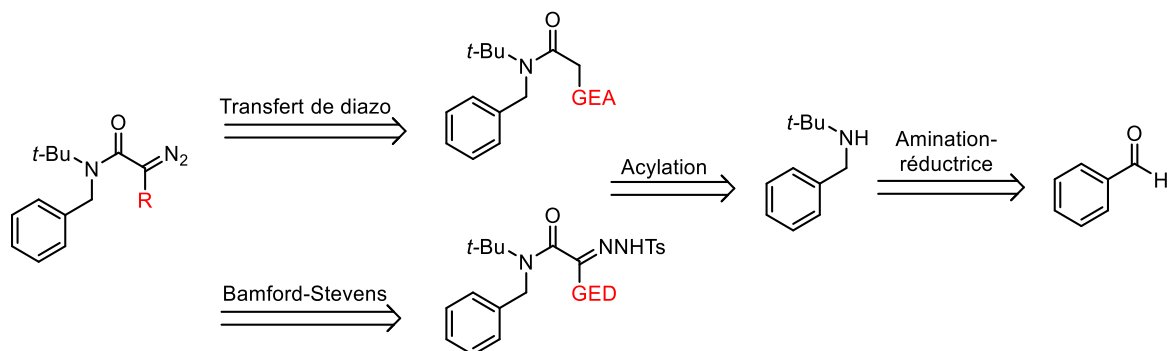


Schéma 65 : Stratégie de synthèse des diazoacétamides fonctionnalisés

II.3.a. Synthèse des diazo portant un groupement électroattracteur

Au cours de la première partie de nos travaux, nous avons synthétisé des substrats portant des groupements électroattracteurs. La *N*-benzyle-*tert*-butylamine, bien que commerciale, a tout d'abord été préparée par amination-réductrice, à partir de *tert*-butylamine et du benzaldéhyde.

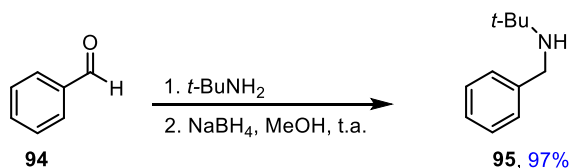


Schéma 66 : Formation de la *N*-benzyle-*tert*-butylamine **95** par amination-réductrice

Le couplage entre l'amine et l'acide cyanoacétique en présence de DCC et de DMAP est ensuite employé pour générer l'amide **97a** substitué par un groupe cyano (**Schéma 67**).

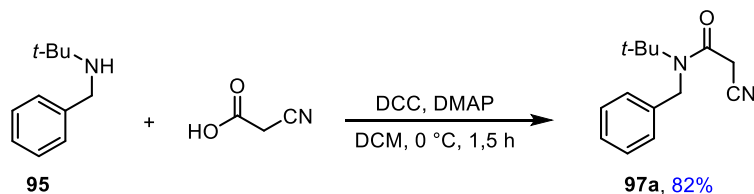


Schéma 67 : Synthèse du **97a**

Le produit **97b** a également été formé *via* ces conditions de couplage mais en utilisant l'acide monoéthylmalonique (**Schéma 68**).

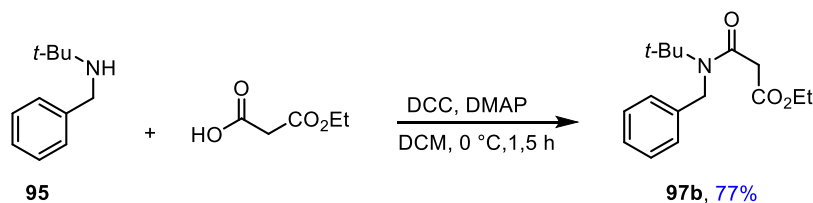


Schéma 68 : Synthèse du **97b**

Le β-cétoamide **97c** a été préparé par la réaction de substitution entre **95** et la 2,2,6-triméthyl-4H-1,3-dioxine-4-one dans le xylène (Schéma 69).

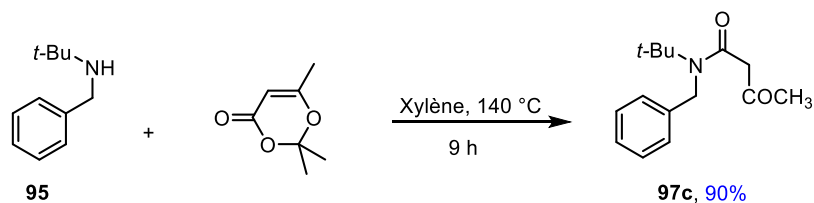


Schéma 69 : Synthèse du **97c**

La formation des composés **97d** et **97e** a nécessité une étape de transformation supplémentaire. Tout d'abord, il a fallu générer un intermédiaire bromoacétamide **96** à l'aide de bromure de bromoacétyle. Les produits ciblés ont ensuite été obtenus *via* une réaction de substitution avec du benzenesulfinate de sodium ou du phosphite de triéthyle (Schéma 70).

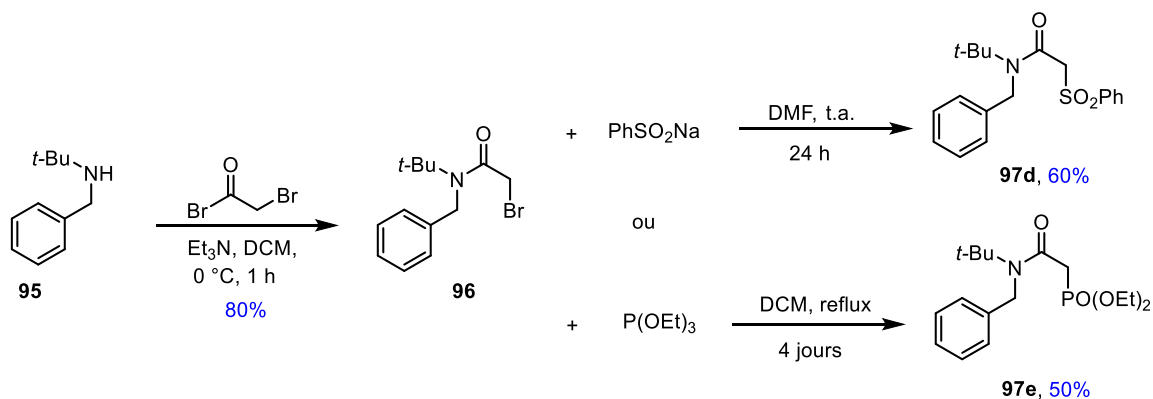
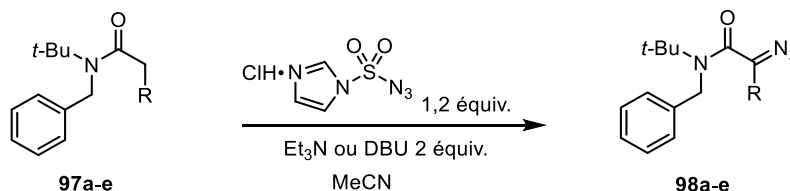


Schéma 70 : Synthèse des produits **97d** et **97e**

Une fois ces produits **97a-97e** doublement activés obtenus, la réaction de transfert de diazo a été utilisée pour les convertir en composés diazo. Nous avons choisi d'utiliser le HCl•Im-SO₂N₃ (voir **II.2.b**), qui avait déjà été synthétisé et employé au sein de notre équipe,⁷⁰ en tant que réactif de transfert de diazo pour cette étude. HCl•Im-SO₂N₃ démontre à la fois une bonne réactivité et une

stabilité dans le temps lorsqu'il est conservé au congélateur. Les composés diazo **98a-98e** correspondants ont été obtenus avec des rendements modérés à bons (**Tableau 2**).

Tableau 2



Entrée	Produit	R	base	T (°C)	Temps	Rdt%
1	98a	CN	Et ₃ N	0	2 h	70
2	98b	CO ₂ Et	Et ₃ N	0	16 h	65
3	98c	COMe	Et ₃ N	0	2 h	52
4	98d	SO ₂ Ph	Et ₃ N	0	16 h	71
5	98e	PO(OEt) ₂	DBU	Reflux	24 h	40

La triéthylamine a été employée dans le cas des substituants CN, CO₂Et, COMe et SO₂Ph, et les produits ont été obtenus avec de bons rendements. Cependant, cette base n'a pas fonctionné avec **98e** (R = PO(OEt)₂, entrée 5, tableau 2), même lorsque la température a été augmentée. Par conséquent, le DBU, qui est une base plus forte que Et₃N a été utilisée, et la réaction a été effectuée au reflux de l'acétonitrile. Cependant, la conversion n'était pas complète après 24 heures, conduisant à un rendement relativement bas.

II.3.b. Synthèse des diazo portant un groupement électrodonneur

Pour générer des composés diazo à partir de substrats portant un groupement électrodonneur, nous avons utilisé la réaction de Bamford-Stevens, sachant que la réaction de transfert de diazo n'était pas applicable pour fonctionnaliser le méthylène ne portant qu'un groupement électroattracteur. Le produit **98f** a ainsi été obtenu en quatre étapes selon une procédure décrite dans la littérature.⁹⁵ Tout d'abord, le chlorure d'acide de l'acide pyruvique est généré à l'aide de chlorure d'oxalyle et l'amine **95** est ensuite condensée sur le produit fraîchement préparé, avec un rendement de 35% sur les deux étapes. L'hydrazone est obtenue par réaction de l'oxoamide précédent **99** avec la tosylhydrazine, puis

⁹⁵ Nakagawa, Y.; Chanthamath, S.; Liang, Y.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2607.

un traitement avec NaOH permet d'obtenir le composé diazo **98f** attendu, avec un rendement de 40% sur les deux étapes (**Schéma 71**).

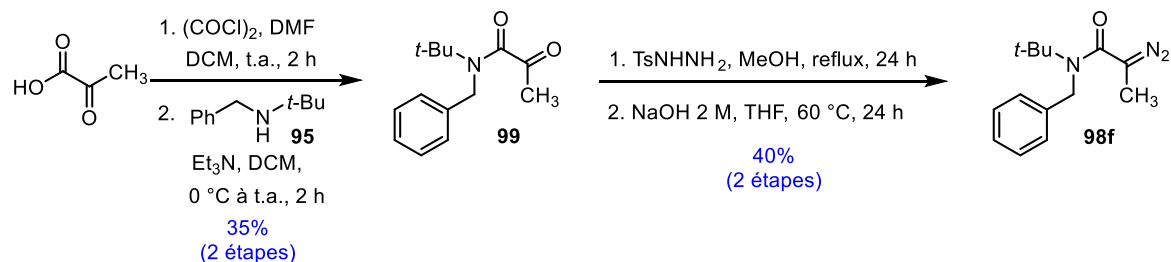


Schéma 71 : Préparation du méthyl-diazoacétamide **98f**

Une stratégie similaire a été testée pour le substrat avec $\text{R} = \text{Ph}$. L'acide phénylglyoxylique a tout d'abord été utilisé pour former l'amide **100** correspondant. Cependant, probablement en raison de l'encombrement stérique, la tosylhydrazone n'a pas pu être formée contrairement au cas précédent (**Schéma 72**).

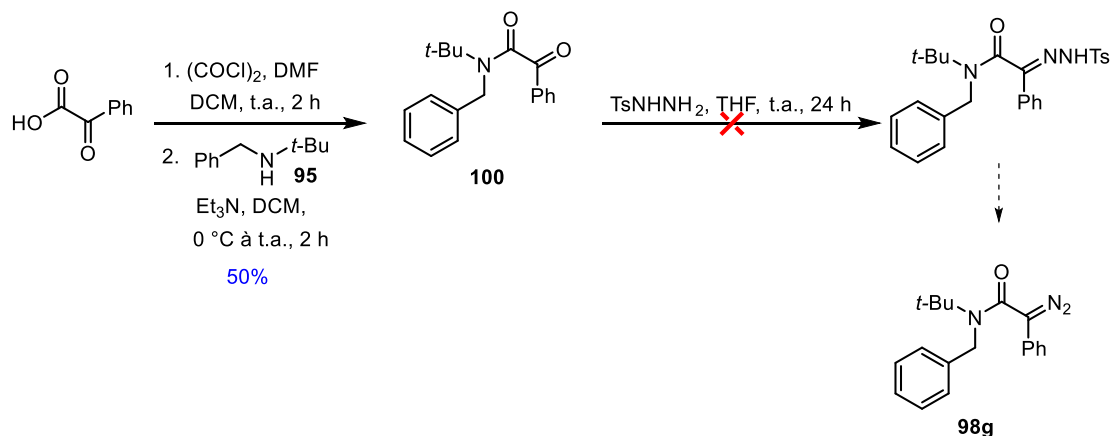


Schéma 72 : Premier essai de former du le phényl-diazoacétamide **98g**

L'acide phénylglyoxylique a donc été préalablement fonctionnalisé en formant la tosylhydrazone correspondante, puis le chlorure d'acide **101** a été préparé par action de SOCl_2 dans le toluène à chaud avec un rendement de 53% sur les deux étapes. La condensation avec l'amine **95** conduit au produit attendu **102** avec un rendement de 30%. Enfin, le composé diazo ciblé **98g** est préparé par action de NaOH, de nouveau avec un rendement faible de 29% (**Schéma 73**).

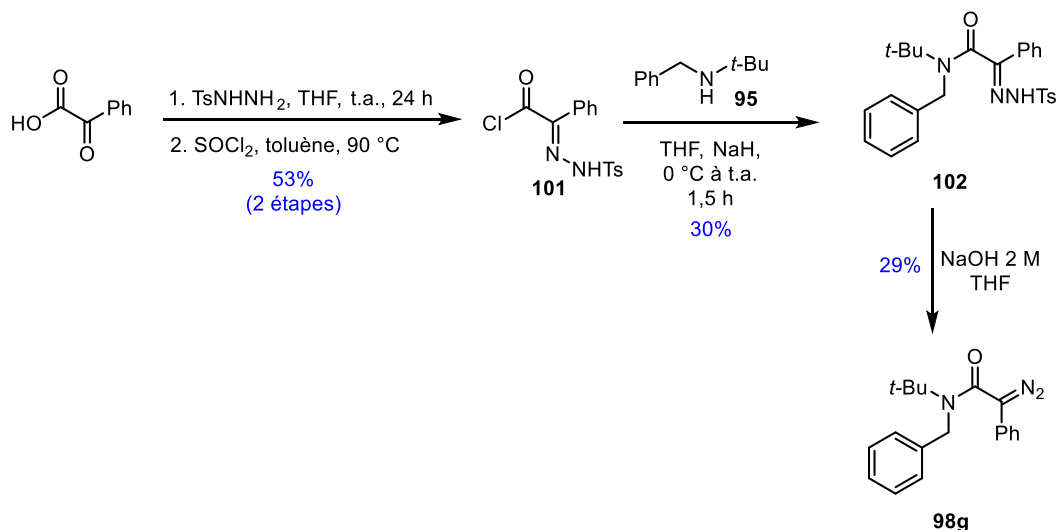


Schéma 73 : Deuxième essai de former du phényl-diazoacétamide **98g**

II.3.c. Synthèse du composé diazo non substitué :

La préparation du diazoacétamide **98h** comportant un hydrogène sur le carbone de la fonction diazo diffère des cas précédents. Une autre méthode basée sur la procédure développée par Tatsuya Toma en 2008 utilise le bromoacétamide **96** déjà employé précédemment pour la synthèse du produit **97d** (**Schéma 70**). Le composé diazo non substitué **98h** a ensuite été obtenu en traitant **96** avec de la *N,N'*-ditosylhydrazine dans des conditions basiques à chaud, avec un rendement de 33% (**Schéma 74**).⁹⁶

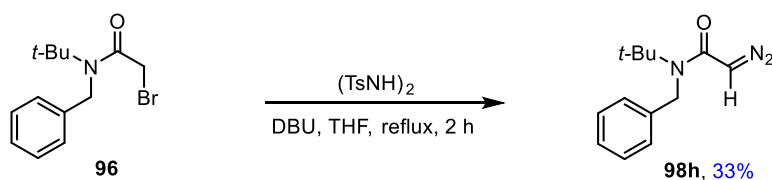


Schéma 74 : Préparation du diazo non-substitué **98h**

⁹⁶ Toma, T.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3195.

Le mécanisme proposé implique une substitution nucléophile du brome par la *N,N'*-ditosylhydrazine, suivie de la déprotonation de l'autre atome d'azote. Le produit diazo non-substitué est alors formé après deux éliminations successives de sulfonates (**Schéma 75**).

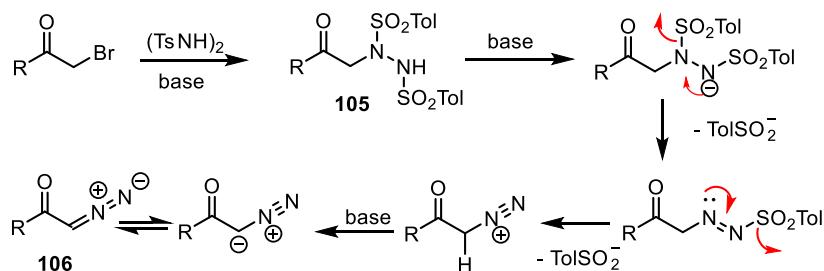


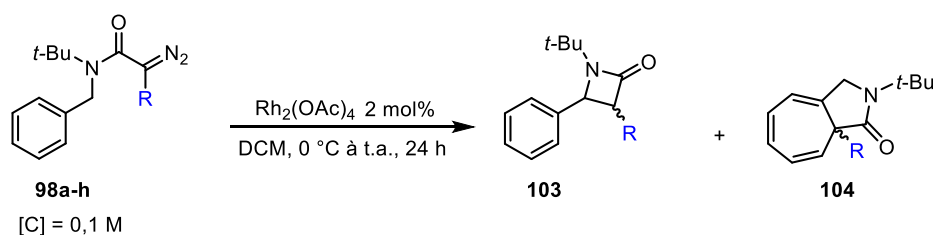
Schéma 75 : Mécanisme proposé par Tatsuya

II.3.d. Transfert de carbène catalysé par un complexe de dirhodium(II) :

Une fois les différents types de composés diazo en main, les réactions de transfert de carbène intramoléculaire catalytique ont été effectuées.

Comme indiqué précédemment, les catalyseurs au Rh(II) sont très efficaces pour générer les métallacarènes et permettre leur transfert (voir **I.4.**). Par conséquent, le complexe le plus simple, achiral et commercialement disponible, Rh₂(OAc)₄ a été choisi. Toutes les réactions ont été réalisées dans le dichlorométhane avec une concentration de 0,1 M en substrat, et à une température allant de 0 °C à température ambiante, pendant 24 h. Le ratio entre les produits a été évalué par RMN ¹H après concentration du brut réactionnel, et les rendements des produits isolés ont été déterminés après chromatographie sur colonne (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Résultats obtenus en présence de Rh₂(OAc)₄



Entrée	Diazo	R	Ratio (103:104) ^a	103 (%) ^b	104 (%) ^b	Autre ^b
1	98a	CN	0:1	-	95	-
2	98h	H	0:1	-	86	-
3	98b	CO ₂ Et	1:0	90	-	-
4	98c	COCH ₃	1:0	86	-	-
5	98d	SO ₂ Ph	1:0	72	-	-
6	98e	PO(OEt) ₂	1:0	50	-	Substrat (50%)
7	98g	Ph	1:0	91	-	-
8	98f	CH ₃	4,5:1	63	18	-

^a Déterminé par RMN ¹H du brut; ^b Rendement isolé

Parmi les composés diazo synthétisés avec différents substituants, seul deux exemples conduisent uniquement à la cyclopropanation aromatique, à savoir le carbène non substitué **98h** (R = H) et le carbène substitué par un cyano **98a** (R = CN). Contrairement au cyano, les autres groupements électroattracteurs n'ont en revanche conduit qu'au β-lactame qui correspond au produit d'insertion C–H en position benzylique.

Par ailleurs, le diazo substitué par un méthyle est le seul cas où un mélange des deux produits a été observé, avec quatre fois plus de produit d'insertion C–H que de produit de Buchner.

Les facteurs influençant la chimiosélectivité de cette transformation ne sont pas vraiment clairs. En effet, alors qu'un groupement mésomère attracteur CO₂Me conduit au produit d'insertion C–H, un CN inverse totalement la sélectivité pour former exclusivement le produit de la réaction de Buchner.

L'hypothèse proposée par Reisman et Xu,^{66,67} pour justifier la totale chimiosélectivité observée avec le cyano par un carbène très électrophile (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**), ne permet pas d'expliquer la formation du produit de Buchner de façon majoritaire lorsque le diazo est non substitué (R = H), ou de façon minoritaire mais notable lorsque que le diazo porte un méthyle (R

= CH₃). Le facteur électronique n'est donc pas le seul responsable de la chimiosélectivité observée. Le fait que les trois substituants les moins encombrants soient les seuls cas dans lesquels la réaction de Buchner est observée semble une autre piste. Reisman avait d'ailleurs noté que le faible profil stérique du cyano minimise probablement les interactions non-liantes défavorables entre le métallacarbène et l'aromatique, lors de la cyclopropanation.

II.3.e. Etude d'alcyndiazoacétamides benzyliques

Pour confirmer cette hypothèse, nous avons décidé de synthétiser un autre type de substituant peu encombrant, qui ne soit pas électroattracteur mais qui soit en revanche linéaire comme le cyano. Nous avons donc essayé de préparer des composés diazo substitués par un motif alcyne en utilisant une méthode rapportée pour la formation d'alcyndiazoacétates.^{97,98}

L'amide **98h** est tout d'abord couplé à un alcyne vrai en présence de CuI catalytique. Le produit **106** a ainsi pu être obtenu à partir du triméthylsilylacétylène (**105**) avec un rendement de 50%. L'étape suivante de transfert de diazo a ensuite été testée avec les conditions précédemment décrites dans la littérature pour les esters. En présence de DBU comme base et de *p*-ABSA comme agent de transfert de diazo, le diazo attendu **107** se forme, mais commence directement à se décomposer dans le brut réactionnel. Une purification sur gel de silice, même basifiée avec Et₃N, ou sur alumine, conduit directement à un mélange de produits d'insertion C–H **108** et de la réaction de Buchner **109** du carbène en position benzylique, sans utiliser de catalyseur. Le ratio de 4 : 1 entre les deux produits démontre que le problème de chimiosélectivité est intrinsèque même sans catalyseur. Nous n'avons cependant pas cherché à comparer ce résultat à une décomposition non catalytique d'autres précurseurs de diazo puisque l'étude portait sur des réactions catalytiques et l'utilisation de catalyseurs au rhodium (**Schéma 76**).

⁹⁷ Suarez, A.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3580.

⁹⁸ Hoshi, T.; Ota, E.; Inokuma, Y.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 10081.

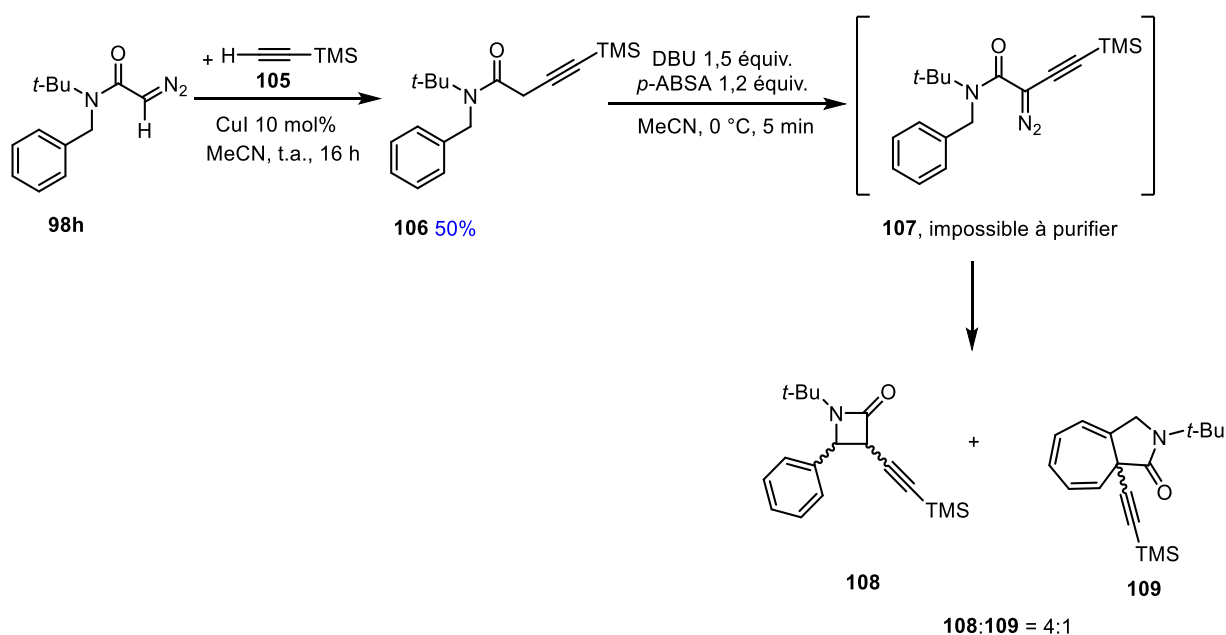


Schéma 76 : Tentative de synthèse de l'alcynyldiazoacétamide **107**

Pour contourner le problème de stabilité des composés diazo sur colonne, nous avons choisi d'en générer un *in situ* à partir de la tosylhydrazone correspondante. La stratégie de synthèse a donc également été modifiée pour utiliser la réaction de Bamford-Stevens. L'oxamate d'éthyle **110** a tout d'abord été préparé par condensation de **96** avec le chlorure de monoéthylalyle avec un rendement de 99%, puis l'addition de l'acétylure lithié du TIPS-acétylène nous a permis d'isoler la cétone propargylique **111** avec un rendement de 96%. La tosylhydrazone **112** est ensuite obtenue avec un rendement de 58% (Schéma 77).

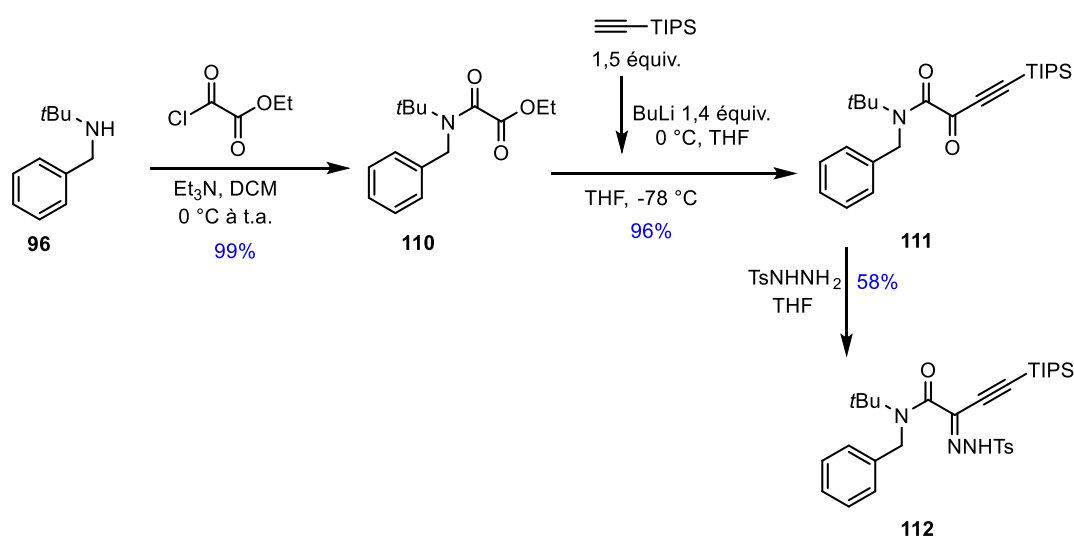
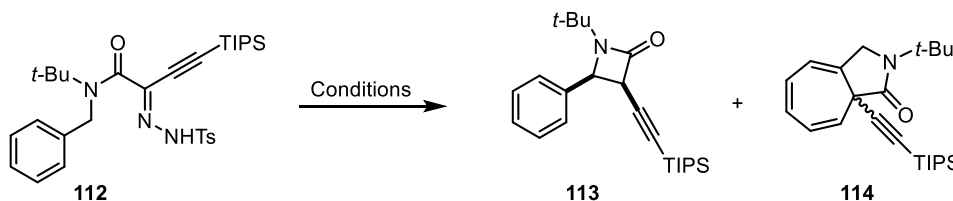


Schéma 77 : Préparation de l'alcynyle tosylhydrazone **112**

Puisque les composés diazo propargyliques ne sont pas assez stables pour être isolés purs, la réaction de transfert de carbène a été testée directement à partir de la tosylhydrazone correspondante, en ajoutant une base aux conditions de réaction évaluées, afin de former *in situ* le composé diazo. Différentes conditions ont été utilisées et le mélange réactionnel a été analysé par RMN ¹H afin de déterminer si la conversion était complète et également le ratio entre le produit d'insertion C–H **113** et le produit de la réaction de Buchner **114** (Tableau 4).

Tableau 4



Entrée	Base	Equiv.	Cat.	T (°C)	Ratio (113/114) ^a	Substrat résiduel
1	Et ₃ N	5	-	0 → t.a.	5 : 1	Oui
2	K ₂ CO ₃	3	-	0 → t.a.	5 : 1	Non
3	K ₂ CO ₃	3	-	0	-	100%
4	K ₂ CO ₃	3	Rh ₂ (OAc) ₄	0	-	100%
5	K ₂ CO ₃	3	Rh ₂ (OAc) ₄	0 → t.a.	5 : 1	Non

^a Déterminé par RMN ¹H du brut

Le K₂CO₃ apparaît comme plus efficace que la triéthylamine pour convertir la tosylhydrazone en composé diazo puisque le substrat est totalement absent du brut réactionnel dans ce cas (entrée 2 vs entrée 1). Cependant, à la fin de la réaction, le composé diazo n'a pas pu être détecté par RMN ¹H, et seul un mélange des deux produits d'insertion C–H et de Buchner est aussi obtenu après retour à température ambiante. En revanche, à 0 °C, le substrat reste inchangé avec ou sans catalyseur. De plus, en présence du catalyseur, les produits sont obtenus avec le même ratio qu'en absence de catalyseur.

Pour confirmer que la réaction ne fait pas intervenir de métallacarbène il aurait été nécessaire de comparer la cinétique des réactions en présence et en absence de catalyseur, mais le très faible rendement de 17% en mélange de produits **113** et **114** ne nous a pas incités à poursuivre cette étude. De plus, seule une partie du mélange a pu être séparé par chromatographie pour isoler le lactame **113**. (Schéma 78).

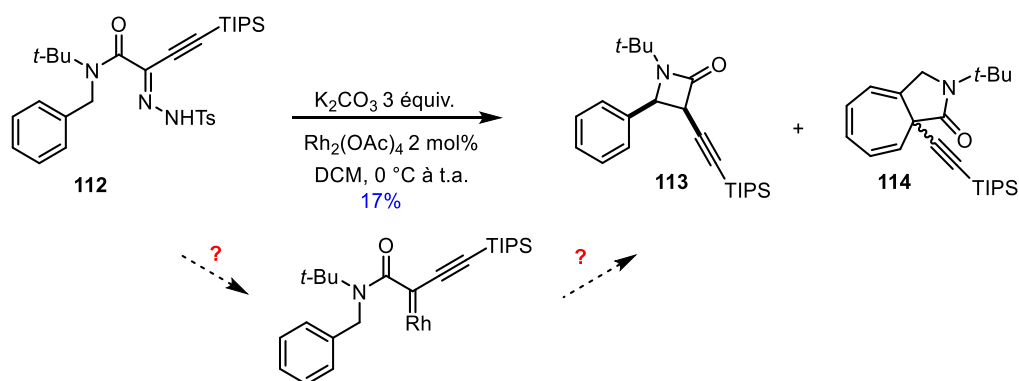


Schéma 78 : Réaction de transfert de carbène à partir de la tosylhydrazone

Malheureusement, l'impossibilité de pouvoir effectuer le transfert de carbène dans des conditions catalytiques avec le dérivé alcyne n'a permis ni de corroborer ni d'infirmer l'hypothèse de l'effet stérique sur la chimiosélectivité observée dans la réaction de Buchner intramoléculaire. Afin d'essayer de mieux comprendre les facteurs régissant cette transformation, une collaboration a été initiée avec le Dr Pascale Maldivi. Cette dernière a réalisé une série de calculs de DFT pour détailler le mécanisme de cette réaction de transfert de carbène.

II.4. Calculs DFT :

II.4.a. Généralités :

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT en abrégé, Density Functional Theory en Anglais) est une méthode de la mécanique quantique (MQ) utilisée en chimie et en physique pour calculer la structure électronique et l'énergie des atomes, des molécules et des solides. Elle appartient à la famille des méthodes du premier principe (*ab initio*), ainsi nommées car elles peuvent prédire les propriétés des matériaux pour des systèmes inconnus sans nécessiter de contributions expérimentales.

Récompensée par un prix Nobel attribué à Walter Kohn en 1998, elle a été l'objet de plus de dix mille publications, dont une part importante concerne des applications en lien avec les expérimentateurs dans des domaines de recherche très variés.

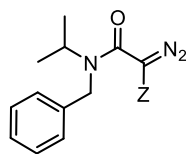
Les calculs DFT des mécanismes de réaction en solution ont toujours constitué un sujet intéressant, particulièrement en ce qui concerne les réactions catalysées par des métaux de transition.⁹⁹

II.4.b. Calculs DFT précédents pour la réaction de Buchner :

⁹⁹ Liu, S.-C.; Zhu, X.-R.; Liu, D.-Y.; Fang, D.-C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2022**.

Les résultats de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) concernant la géométrie, les énergies et les charges des réactifs, des produits et des états de transition de certains diazoacétamides et de leur réaction avec des complexes de rhodium sont discutés dans les paragraphes suivants.

Avant nous, en 2016, Lei et coll. ont tenté d'utiliser des calculs de DFT pour expliquer l'effet des substituants sur la chimiosélectivité de la réaction de Buchner en partant du même type de substrat que celui que nous utilisons mais avec un *isopropyle* sur l'azote au lieu du *tert*-butyle. L'effet des substituants du carbène est étudié de façon théorique uniquement, en prenant en compte cinq groupements différents ($Z = -\text{Me}$, $-\text{OMe}$, $-\text{H}$, $-\text{CN}$ et $-\text{C}(\text{O})\text{Me}$) dans les substrats (**Figure 21**).¹⁰⁰



Z = H, Me, OMe, CN, COMe

Figure 21 : Structure des diazo étudiés par Lei

Un mécanisme pour la réaction de transfert de carbène intramoléculaire a été proposé, montrant l'état de transition qui conduit à chaque produit final. Par rapport au cas qui nous concerne, un produit supplémentaire peut potentiellement être obtenu par une insertion C–H au niveau de la position tertiaire de l'*isopropyle* (**Schéma 79**).

¹⁰⁰ Li, H.; Ma, X.; Lei, M. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 8506.

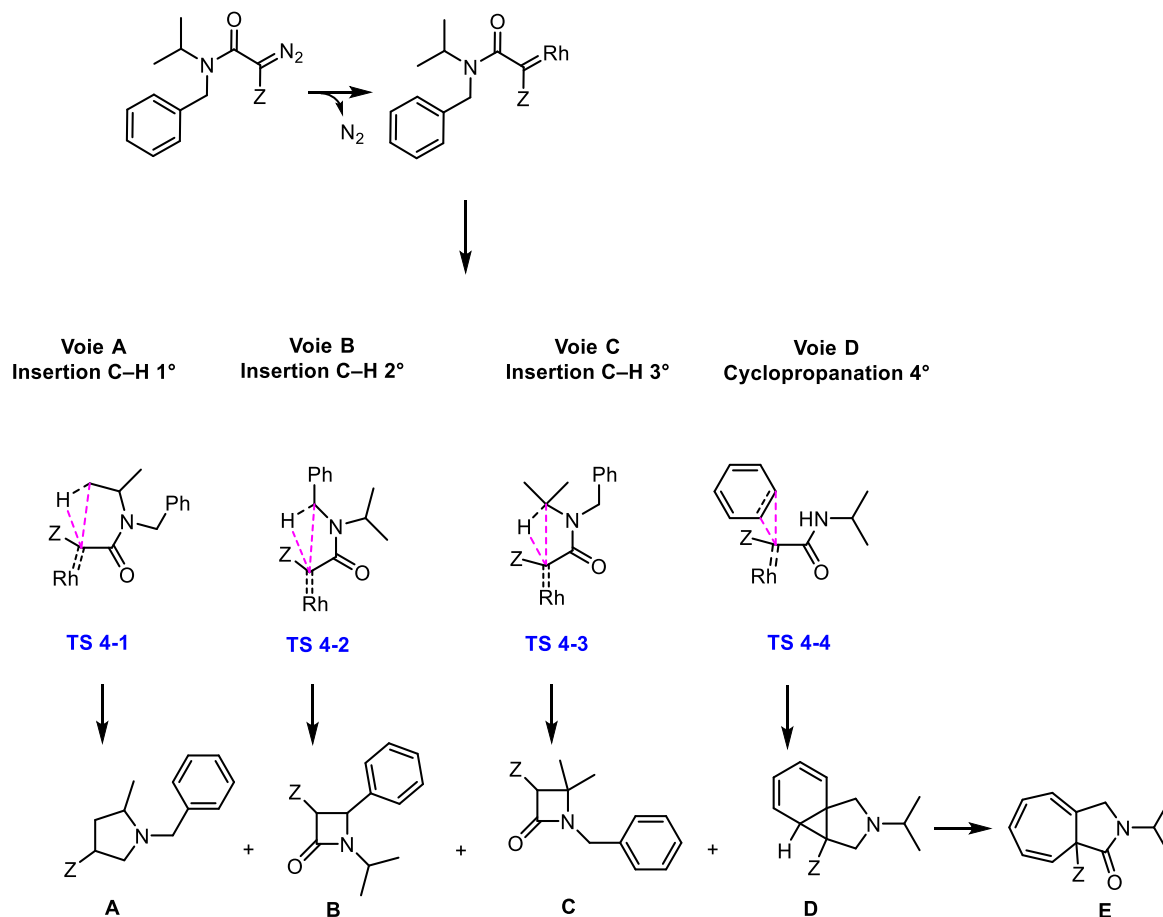


Schéma 79 : Mécanisme de la réaction de transfert de carbène catalysée par $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$

Les voies **A**, **B** et **C** représentent les réactions d'insertion C-H sur des carbones 1°, 2° et 3° respectivement. La voie **D-E** représente la réaction de Buchner avec la cyclopropanation aromatique (**D**) et éventuellement le réarrangement sigmatropique. Un tableau a été créé pour présenter les différentes énergies des états de transition dans chaque cas et pour chaque substituant. La barrière d'énergie de la voie *a priori* la plus favorable est manifestement inférieure à celles des autres voies (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Energies d'activation dans les processus d'insertion C–H / réaction de Buchner (unité : kcal.mol⁻¹)

Entrée	Z	Extrusion de N ₂	A	B	C	D	E
1	H	17,3	8,2	10,9	8,9	2,6	6,3
2	Me	8,0	12,9	13,5	15,6	12,8	7,5
3	OMe	-	33,4	30,8	33,8	25,5	8,4
4	CN	11,4	11,2	12,6	7,0	2,5	9,1
5	COMe	15,3	15,6	13,6	8,0	13,1	6,3

Malheureusement cette étude est impactée par de trop nombreuses incohérences, à la fois du point de vue de la littérature parfois hors sujet ou mal comprise, mais aussi dans l'interprétation des résultats. Certains points notables sont listés ci-dessous :

- Concernant les travaux de Reisman,⁶⁶ il est noté que le produit d'insertion C–H en position benzylique, le γ -lactame, est le seul produit obtenu lorsque le carbène est substitué par un CN alors que seule la cyclopropanation aromatique a en fait été observée.
- Afin de comparer les différents chemins réactionnels, Lei et coll. comparent l'énergie de chacune des trois insertions C–H (A–C) possibles avec celles cumulées de la cyclopropanation aromatique et du réarrangement sigmatropique (D+E). Pourtant, l'étape de cyclopropanation (D) n'étant pas réversible, c'est uniquement l'énergie de cette dernière qu'il faut comparer à celle des insertions C–H. Une fois la cyclopropanation effectuée, il peut y avoir un réarrangement ou pas, mais la voie est définie.
- Puisque Lei et coll. additionnent les énergies des étapes D et E, ils concluent que dans le cas du substituent CN, l'insertion C–H en position tertiaire (voie C) est favorisée par rapport à la réaction de Buchner, et que même les insertions C–H en position benzylique ou primaire sont de l'ordre du niveau d'énergie de la réaction de Buchner.

En se basant sur ces résultats et leur mauvaise interprétation, ainsi que celle de la littérature, il a été conclu que la réaction de Buchner était favorable dans le cas des substituants de H, Me et OMe. Par conséquent, Lei et coll. ont émis l'hypothèse que le carbène porteur de groupements électrodonneurs (H, Me, OMe) favorise le processus de cyclopropanation aromatique. En revanche, le carbène portant des groupements électroattracteurs (COMe, CN) favorise la réaction d'insertion C–H. Cette explication est donc l'opposé du postulat de Reisman et Xu qui se basent sur l'étude de Charette sur les carbènes substitués par un CN pour des réactions de cyclopropanation d'alcènes (voir II.1.b.).

En résumé, les multiples incohérences relevées dans la publication de Lei et coll. concernant l'étude de la chimiosélectivité de la réaction de transfert de carbène intramoléculaire laisse planer des

doutes sur la fiabilité des résultats. Les valeurs calculées pouvaient être bonnes, mais nécessitaient confirmation.

Pour cette raison, nous avons souhaité combiner les résultats expérimentaux obtenus avec ceux des calculs de DFT réalisés par le Dr. Pascale Maldivi, dans l'espoir de pouvoir comprendre plus clairement les effets des substituants du carbènes sur la distribution des produits observés dans la réaction de Buchner intramoléculaire.

II.4.c. Résultats de DFT obtenus :

Nous avons préparé dans un premiers temps plusieurs substrats que nous avons engagé en réaction avec $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ comme catalyseur, et nous avons déterminé les ratios des produits obtenus par RMN ^1H des bruts réactionnels. Ensuite, nous avons calculé les profils énergétiques correspondant à ces substrats pour les comparer aux résultats expérimentaux.

Les substrats diazo portant les groupements H, CN et COMe ont été sélectionnés car ils représentent trois catégories de substituants. En examinant les résultats expérimentaux, avec le substituant -CN qui est un groupement électroattracteur linéaire, nous n'avons obtenu que le cycloheptatriène. Dans le cas du -H qui est globalement neutre électroniquement, nous avons également obtenu uniquement le produit de Buchner, alors que le groupement également électroattracteur -COMe conduit uniquement au produit d'insertion C-H.

Pour chaque substrat, nous avons calculé l'énergie libre de chaque état de transition (TS) conduisant soit au produit final de type Buchner, soit à l'insertion C-H. De plus, le substrat existe sous deux conformations : *syn*-périplanaire et *anti*-périplanaire que nous nommerons *syn-p* et *anti-p* respectivement. La conformation *syn-p* correspond au positionnement du motif N_2 et du C=O de l'amide du même côté et dans le même plan, alors que pour la conformation *anti-p* le N_2 et le C=O sont opposés. Il a été observé que le conformère *syn-p* est significativement plus bas en énergie que le conformère *anti-p*, et que l'extrusion de N_2 est également plus favorable dans le cas *syn-p*. Pour chaque exemple de substituant R, seule la voie *syn-p* sera donc présentée par la suite.

L'extrusion de N_2 est un processus exothermique dans toutes les voies réactionnelles. Ce processus débute par l'interaction entre le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et le composé diazo, formant un complexe diazo-Rh **I**. L'extrusion d'azote se poursuit ensuite *via* un état de transition **ET-II**, qui est suivi de la formation du métallacarbène de Rh(II) **III** (Schéma 80).

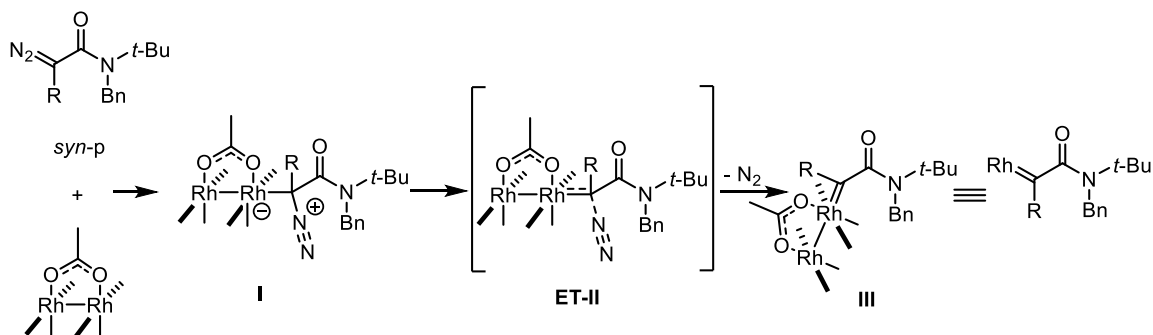


Schéma 80 : Extrusion de N_2 du composé diazo par $Rh_2(OAc)_4$

Dans le cas du $-CN$, le profil énergétique menant au produit d'insertion C–H implique deux états de transition successifs alors qu'un seul est observé pour la cyclopropanation aromatique. Le premier n'est que $1,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ plus élevé que celui de la réaction de Buchner, donc dans la limite de précision des calculs DFT, et pouvant correspondre à un ratio de 5:95 à 10:90 entre les 2 voies. En revanche, la voie menant au produit d'insertion C–H implique une deuxième barrière à $23,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ trop élevée pour être franchie dans les conditions de la réaction. L'intermédiaire entre TS1 et TS2 ne peut donc pas évoluer vers le β -lactame et devrait donc conduire à d'autres sous-produits de dégradation (Figure 22).

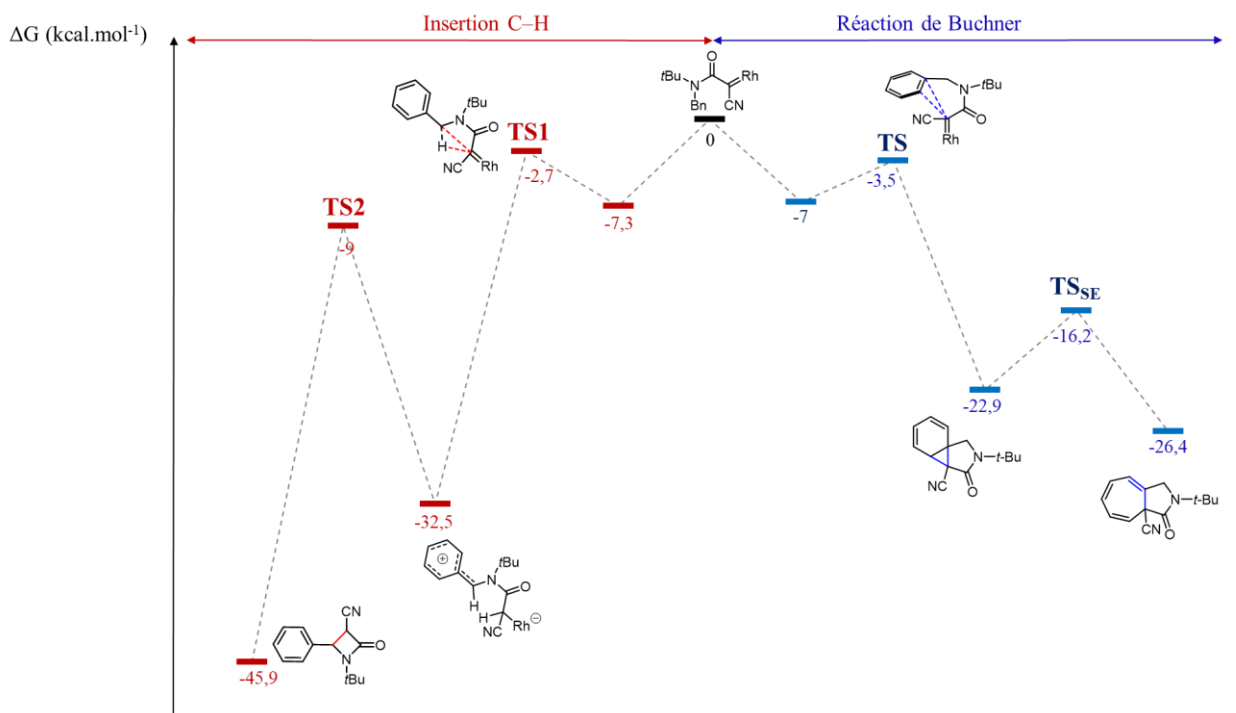


Figure 22 : Profil énergétique de la réaction du cyano-diazoacétamide catalysée par $Rh_2(OAc)_4$

Ce résultat est donc non seulement cohérent avec le résultat expérimental que nous avons obtenu (rendement de 95% en produit de Buchner et pas de produit d'insertion C–H observé), mais aussi avec les études précédentes. Par conséquent, nous avons poursuivi les calculs DFT pour les autres exemples envisagés.

Nous avons poursuivi en calculant la barrière d'activation pour la réaction d'insertion du carbène de l'acétyldiazoacétamide (R = COMe). L'énergie d'activation correspondant à l'état de transition conduisant au β -lactame est de 3,8 kcal.mol⁻¹, ce qui est inférieur à celle menant au produit de Buchner qui nécessite une énergie d'activation de 9,9 kcal.mol⁻¹. Ce résultat confirme également l'observation expérimentale de la formation exclusive du produit d'insertion C–H dans le cas du diazo portant le groupe -COMe (**Figure 23**).

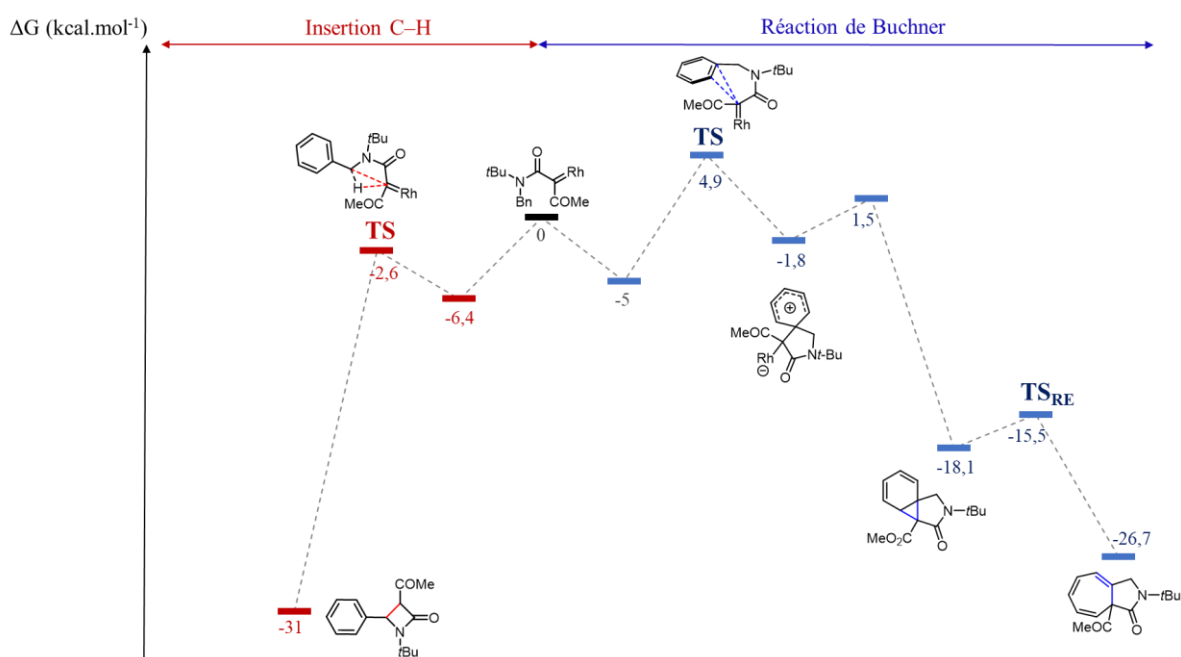


Figure 23 : Profil énergétique de la réaction de l'acétyldiazoacétamide catalysée par Rh₂(OAc)₄

Dans le cas de la réaction avec un diazo non substitué, les valeurs obtenues à partir des calculs ont montré que l'énergie d'activation pour la réaction de Buchner (2,5 kcal.mol⁻¹) était inférieure à celle requise pour l'insertion C–H (5,1 kcal.mol⁻¹) (**Figure 24**). Ces calculs confirment encore une fois les observations expérimentales même si la différence d'énergie entre les deux voies est un peu faible pour exclure totalement l'insertion C–H.

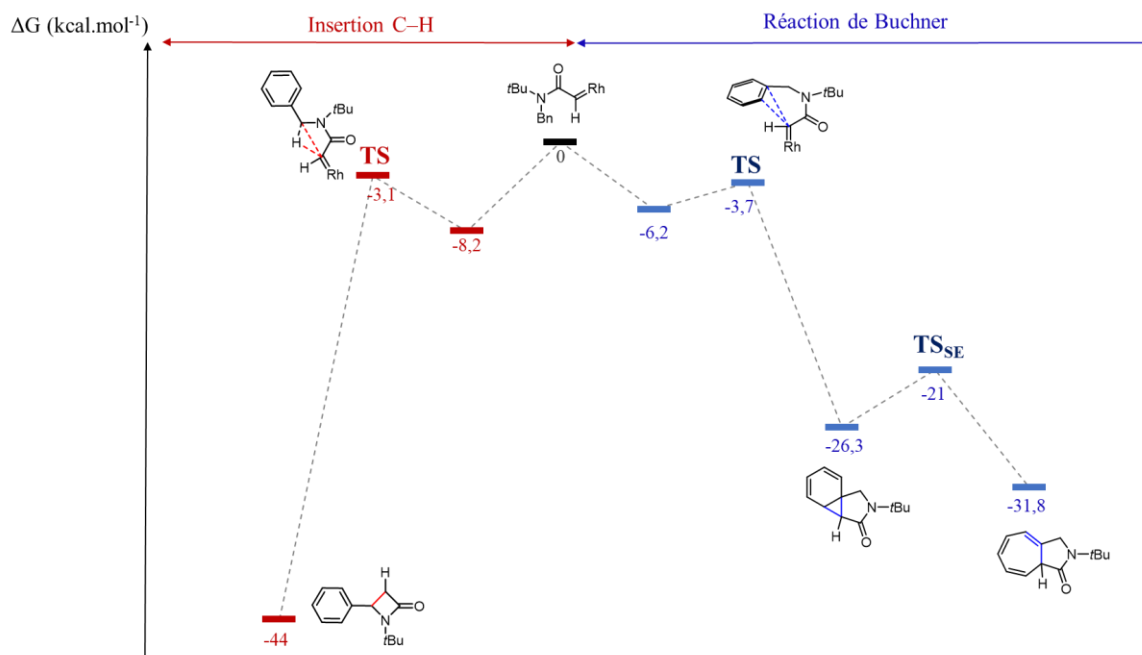


Figure 24 : Profil énergétique de la réaction du diazoacétamide non substitué catalysée par $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$

En définitif, les calculs DFT réalisés par le Dr. Pascale Maldivi sont concordants avec les résultats obtenus à partir des expérimentations, ainsi qu'avec les résultats décrits précédemment dans la littérature par Reisman et Xu.^{66,67} Des profils énergétiques plus bas ont été observés dans le cas des petits substituants (H, CN) pour la formation du produit de cyclopropanation aromatique par rapport au produit d'insertion C–H. Des calculs supplémentaires seront nécessaires pour comparer également le comportement de l'analogue portant un substituant méthyle, ou un alcynyle que nous n'avons pas pu étudier expérimentalement.

II.5. Exemple de tests d'application :

Au cours de l'étude présentée ci-dessus sur la chimiosélectivité du transfert de carbène intramoléculaire, nous avons comme précédemment observé que le diazo portant un groupement cyano conduit exclusivement à la formation du cycloheptatriène. En conséquence, nous avons opté pour ce substituant afin de tester la possibilité d'appliquer la réaction de Buchner intramoléculaire à des substrats plus complexes. Cette méthode pourrait notamment être utilisée afin de préparer des analogues de produits naturels biologiquement actifs dont un cycle aromatique serait transformé en cycloheptatriène. Afin de rapprocher les deux partenaires (carbène et aromatique), un point de fixation (hydroxyle ou amine) à proximité de l'aromatique est nécessaire.

Nous avons initialement sélectionné comme substrat, l'acide abiétique, un composé naturel commercial. Ce diterpène est largement présent dans la résine de divers conifères tels que le sapin, le pin et l'épicéa. L'acide abiétique peut servir de précurseur dans la synthèse de dérivés de l'acide déhydroabiétique, lesquels possèdent des activités biologiques en tant qu'agents antitumoraux, antimycosiques ou encore antiviraux.¹⁰¹ Par conséquent, il serait intéressant de démontrer la faisabilité de la création de nouveaux dérivés dans lesquels le cycle aromatique serait agrandi cycloheptatriène. La stratégie de synthèse envisagée est présentée ci-dessous (**Schéma 81**).

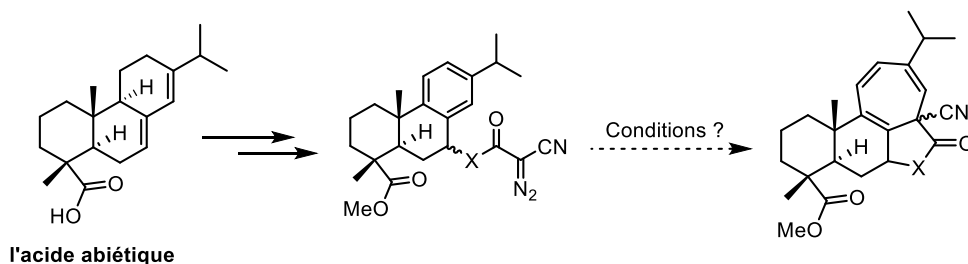


Schéma 81 : Stratégie de synthèse à partir de l'acide abiétique

La voie de synthèse envisagée débute par la déshydrogénation de l'acide abiétique en acide déhydroabiétique **115** à 250 °C par le Pd/C, suivie par la protection du groupe acide carboxylique sous forme d'ester méthylique **116**. Ensuite, afin d'implanter un point d'ancrage pour le fragment contenant le diazo, la position benzylique est oxydée par l'acide chromique pour donner la cétone **117** correspondante. Cette dernière subit ensuite soit une réduction soit une amination-réductrice pour générer l'alcool **118a** ou l'amine **118b** correspondante (**Schéma 82**).¹⁰²

¹⁰¹ Gonzalez, M. A.; Correa-Royero, J.; Agudelo, L.; Mesa, A.; Betancur-Galvis, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2468.

¹⁰² Lv, X.-S.; Cui, Y.-M.; Wang, H.-Y.; Lin, H.-X.; Ni, W.-Y.; Ohwada, T.; Ido, K.; Sawada, K. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 1023.

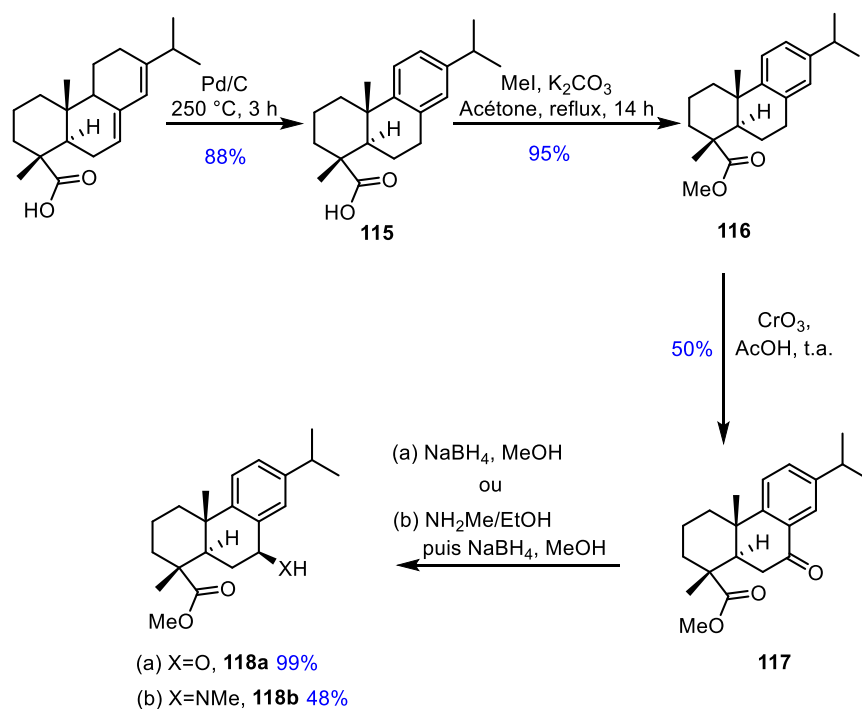


Schéma 82 : Synthèse des substrats **118a** et **118b**

Le couplage avec l'acide cyanoacétique est ensuite effectué en présence de DCC et de DMAP, donnant les intermédiaires **119a** et **119b**, puis par transfert de diazo, les composés **120a** et **120b** sont obtenus avec des rendements de 12% et 77% respectivement.

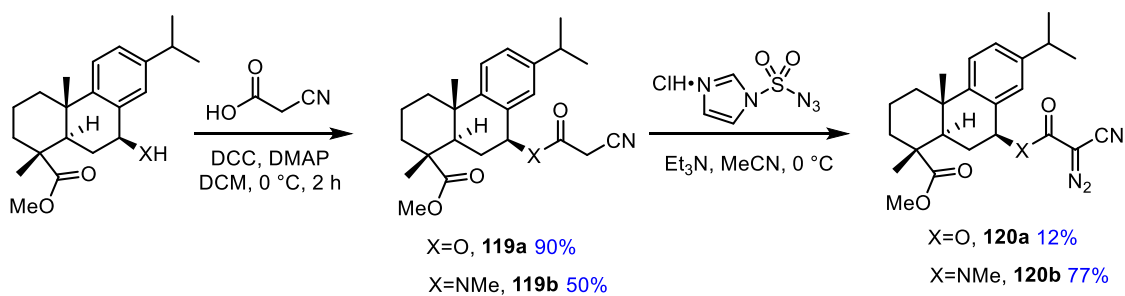
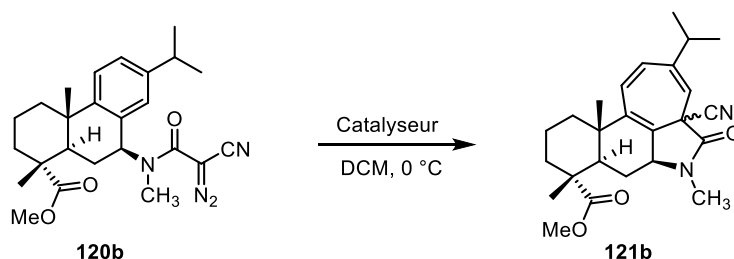


Schéma 83 : Synthèse des composés diazo **120a** et **120b**

Une fois ces composés diazo obtenus, nous avons effectué la réaction de transfert de carbène intramoléculaire dans le but de former un cycle à sept chaînons. Différents catalyseurs ont été testés sur le diazo **120b** dans le DCM à 0 °C (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Optimisation de la réaction de transfert de carbène



Entrée	Catalyseur	Résultat
1	Rh ₂ (OAc) ₄	>=4 produits
2	Rh ₂ (TFA) ₄	>=4 produits
3	Rh ₂ (esp) ₂	>=4 produits
4	Rh ₂ (S-TCPTLL) ₄	>=4 produits

Malheureusement, la décomposition catalysée par le Rh(II) ne conduit pas à la formation unique du produit **121b** mais à un mélange de différents composés. Ce mélange s'est avéré difficile à analyser par RNM ¹H et trop complexe à purifier pour caractériser chaque produit formé. Nous avons aussi testé la décomposition du diazo **120a**, et même à une température assez basse, la réaction se produit de manière non-sélective conduisant à un mélange complexe (**Schéma 84**).

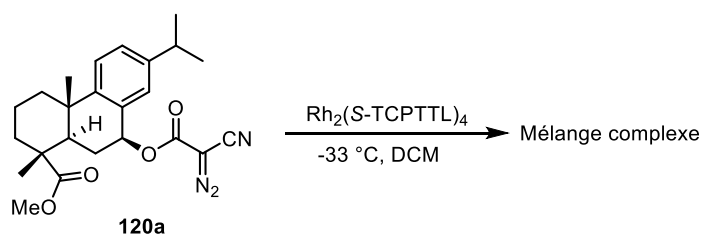


Schéma 84 : Décomposition catalytique du diazo **120a**

Nous pensons que lorsque le groupe hydroxy ou amino se trouve en position pseudo-équatoriale, la conformation du motif polycyclique ne permet pas la cyclopropanation aromatique, le carbène et l'aromatique étant trop éloignés. Par conséquent, la synthèse de l'épimère du produit, dans lequel le groupement diazo est positionné en position pseudo-axiale, pourrait être une solution au problème (**Schéma 85**).

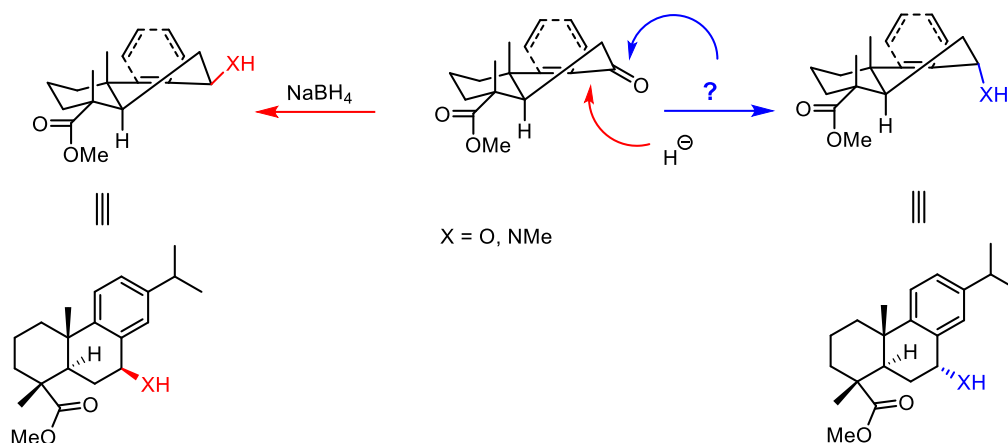
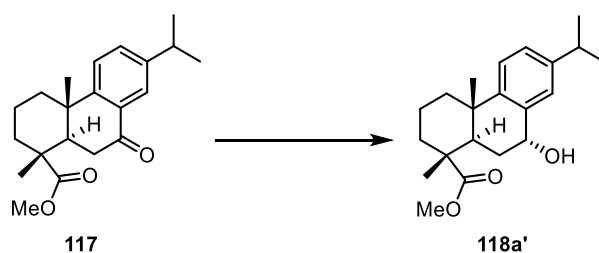


Schéma 85 : Conformations supposées

Le NaBH_4 qui a été utilisé pour effectuer la réduction du carbonyle ou de l'imine est considéré comme un réducteur de petite taille. Il est donc capable d'approcher la fonction à réduire en position pseudo-axiale et donc de former le groupe de XH en position équatoriale. Par conséquent, nous avons testé différents agents réducteurs encombrés, censés favoriser la réduction à partir de la position pseudo-équatoriale.

La réduction de la cétone en alcool a été sélectionnée en premier lieu pour étudier cette étape. Un potentiel problème de chimiosélectivité se pose en raison de la présence d'un ester dans le substrat **117**. Les essais menés avec le DIBAL-H et le $\text{Li}(t\text{-BuO})_3\text{AlH}$ n'ont abouti à aucun produit de réduction. Heureusement, nous avons été agréablement surpris d'observer la formation prédominante du produit de réduction épimérique, par rapport à celui obtenu avec le NaBH_4 , lorsque le L-selectride est utilisé. Le produit de réduction est obtenu avec un rendement de 77%, mais sous la forme d'un mélange inséparable d'isomère α majoritaire et d'isomère β minoritaire, dans un rapport de 70/30 (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Réduction de la cétone



Entrée	Réducteur	Condition	Rdt isolé%	r.d
1	DIBAL-H	-78 °C, THF, 3 h	-	-
2	Li(<i>t</i> -BuO) ₃ AlH	-78 °C, THF, 3 h	-	-
3	L-selectride	-78 °C, THF, 3 h	77%	70/30

Nous avons poursuivi le schéma de synthèse en utilisant le mélange d'alcools et heureusement, après l'estérification, nous avons réussi à séparer les deux produits par chromatographie sur colonne. L'isomère **119a'** souhaité a ainsi été obtenu avec un rendement isolé de 55 %. Par la suite, une tentative de transfert de diazo a été effectuée en vue de former le composé diazo correspondant. Cependant, cela n'a abouti qu'à un rendement très faible de 10% en produit **120a'**. La réaction de transfert de carbène catalysée par le Rh(II) a tout de même été testée et a donné des résultats beaucoup plus encourageants, avec seulement deux produits observés par RMN ¹H. Cependant, nous n'avons pas observé la formation du produit souhaité. En raison de la petite quantité de produits obtenue, la séparation des deux composés n'a pas été tentée et nous n'avons donc pu les identifier, et par manque de temps, cette étude n'a pas été poursuivie pour le moment (**Schéma 86**).

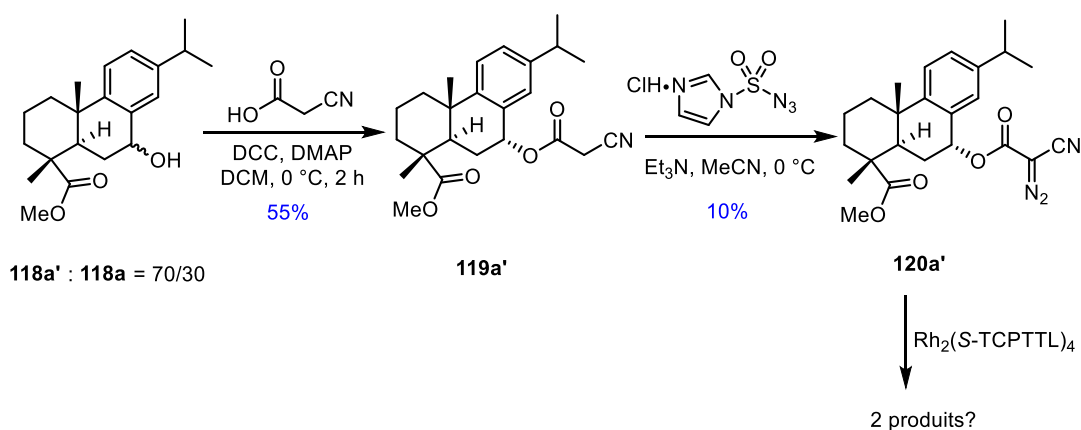


Schéma 86 : Schéma synthétique avec l'isomère α

II.6. Conclusion :

Pour conclure, nous avons mené une étude sur la chimiosélectivité observée au cours de transferts de carbène à partir de diazoacétamides benzyliques en comparant à la fois des résultats expérimentaux et des calculs théoriques. Nous avons tout d'abord synthétisé des composés diazo différemment substitués et la réaction de transfert de carbène a été catalysée par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Les proportions des produits de Buchner et d'insertion C–H dans le brut réactionnel ont ensuite été déterminées pour comparer la chimiosélectivité selon la substitution du carbène. Nous avons ainsi pu observer que la compétition semblait favoriser la réaction de Buchner avec des groupes présentant moins d'exigences stériques. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus par le calcul théorique qui ont également montré des profils énergétiques plus bas dans le cas des petits substituants pour chaque intermédiaire se formant au cours de la réaction. Il pourrait cependant être intéressant de compléter ces données avec d'autres exemples peu encombrés avant de pouvoir tirer des conclusions définitives.

L'application de la réaction de Buchner à la modification d'un produit naturel plus complexe que les exemples précédemment étudiés avec des carbènes portant un cyano a été envisagée. Nous avons pu décrire des étapes de synthèse d'un précurseur de carbène issu de l'acide abiétique, mais il serait nécessaire de synthétiser de plus grosses quantités de substrat pour valider la préparation d'analogues de produits naturels par construction d'un cycle à sept chaînons en utilisant la réaction de Buchner intramoléculaire. Il serait également intéressant d'utiliser un catalyseur achiral ou l'autre énantiomère $\text{Rh}_2(R\text{-TCPTTL})_4$ du catalyseur chiral, pour exclure la possibilité d'un effet « mismatch » entre le substrat et le catalyseur 'S' déjà testé.

CHAPITRE 2

***N*-SULFONYL-1,2,3-TRIAZOLES ET TRANSFERT DE CARBENE SUR DES AROMATIQUES**

Ce deuxième chapitre sera consacré à l'utilisation de précurseurs de carbènes différents des diazo, pour effectuer des additions sur des composés aromatiques. Les composés diazo sont en effet des composés instables, potentiellement explosifs et toxiques. Différentes alternatives ont donc été recherchées par les chimistes organiciens, et parmi celles-ci les triazoles ont commencé à être utilisés depuis une quinzaine d'années.

Quelques généralités sur ces composés et leur réactivité seront donc présentées avant la description des résultats obtenus.

III.1. Généralités sur les 1,2,3-triazoles :

III.1.a. Structure et activité biologique :

La chimie des hétérocycles est un domaine vaste et grandement étudié dans le champ de la chimie médicinale. Parmi ces composés, les azoles, hétérocycles azotés à 5 chaînons et leurs dérivés sont présents dans des molécules possédant une large gamme d'effets biologiques, notamment des activités antibactériennes.¹⁰³ En particulier, les 1,2,3-triazoles qui ne sont pas présents à l'état naturel, font l'objet d'études continues de la part des chimistes de synthèse dans divers domaines.¹⁰⁴ Ils existent sous plusieurs formes isomériques (**Figure 25**). Les 1*H*-1,2,3-triazoles et les 2*H*-1,2,3-triazoles sont des composés insaturés, avec 6 électrons π délocalisés, ce qui leur confère un caractère aromatique. Ils possèdent trois atomes d'azote et deux atomes de carbone, tous les cinq hybridés sp^2 , et les deux formes sont en équilibre. Les 4*H*-1,2,3-triazoles ne sont quant à eux pas aromatiques.

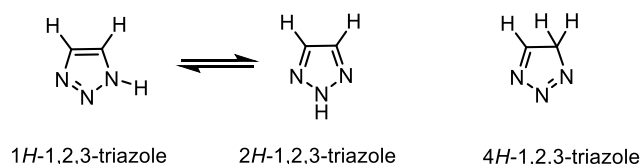


Figure 25 : Isomères du 1,2,3-triazole

Les dérivés du motif 1*H*-1,2,3-triazole sont présents dans des agents thérapeutiques synthétiques tels que le rufinamide **121** (antiépileptique),¹⁰⁵ la cefatrizine **122** (antibiotique contre

¹⁰³ Li, S.; Chen, J.-X.; Xiang, Q.-X.; Zhang, L.-Q.; Zhou, C.-H.; Xie, J.-Q.; Yu, L.; Li, F.-Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 84, 677.

¹⁰⁴ Vala, D. P.; Vala, R. M.; Patel, H. M. *ACS Omega* **2022**, 7, 36945.

¹⁰⁵ Hakimian, S.; Cheng-Hakimian, A.; Anderson, G. D.; Miller, J. W. *Expert Opin. Pharmacother.* **2007**, 8, 193.

Serratia marcescens),¹⁰⁶ ou encore le tazobactam **123** (antibiotique contre *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, et *Klebsiella pneumoniae*) (**Figure 26**).¹⁰⁷

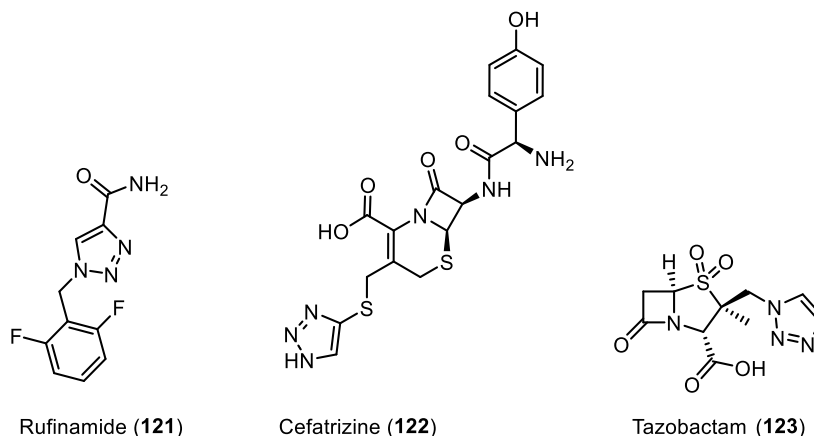


Figure 26 : Agents thérapeutiques contenant un motif dérivé de 1*H*-1,2,3-triazoles

III.1.b. Méthodes de synthèse :

Une méthode permettant de générer les 1*H*-1,2,3-triazoles est la condensation entre un composé possédant un méthylène acide et un azoture en présence d'une base. Le mécanisme décrit consiste en l'attaque d'un carbanion sur l'azote terminal de l'azoture d'aryle, suivie d'une cyclisation et d'une ré-aromatisation par élimination d'eau spontanée (**Schéma 87**).¹⁰⁸

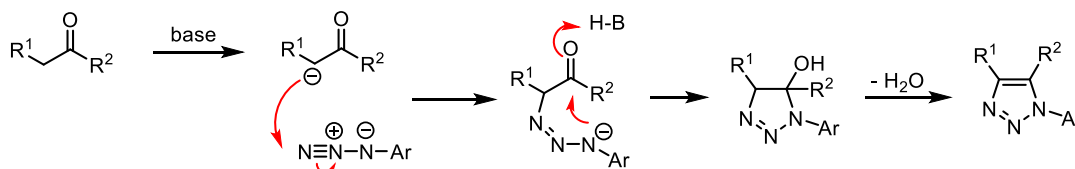


Schéma 87 : Cyclisation entre un méthylène acide et un azoture

Cependant, cette réaction ne fonctionne pas avec les azotures de sulfonyle. Dans ce cas, l'addition nucléophile du carbanion forme d'abord un triazène, habituellement suivie d'une perte de l'anion sulfonamidure, ce qui conduit à la formation d'un composé diazo. Cette réaction est d'ailleurs une des réactions de formation de composés diazo déjà utilisée dans notre travail (voir **II.2.b**).

Une autre voie d'accès aux triazoles utilisant les azotures, et dérivée de la précédente, est leur réaction avec les alcoolates, *via* un aldéhyde formé par transfert d'hydrure (**Schéma 88**).¹⁰⁹ Dans des

¹⁰⁶ Neu, H.; Fu, K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *15*, 209.

¹⁰⁷ Higashitani, F.; Hyodo, A.; Ishida, N.; Inoue, M.; Mitsuhashi, S. *J. Antimicrob. Chemother.* **1990**, *25*, 567.

¹⁰⁸ Gilchrist, T.; Gymer, G., 1,2,3-Triazoles. In *Advances in heterocyclic chemistry*, Elsevier: 1974; Vol. 16, pp 33.

¹⁰⁹ El Khadem, H.; Mansour, H.; Meshreki, M. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1329.

conditions basiques, le carbanion formé réagit avec un deuxième équivalent d'azoture et conduit à la séquence cyclisation et ré-aromatation décrite ci-dessus.

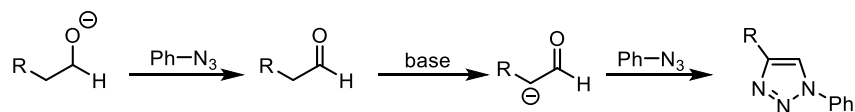


Schéma 88 : Synthèse de 1*H*-triazoles *via* la réaction entre un azoture et un alcoolate

Dans la plupart des cas, le groupe méthylène activé est flanqué de part et d'autre par des groupements électroattracteurs tels que COR, CO₂R, CN, CONH₂, etc... Dans le cas où le composé porte une imine, le troisième atome d'azote du triazole provient de l'imine. Cela peut être expliquée par la formation d'un composé diazo intermédiaire, suivie directement de la cyclisation (**Schéma 89**).⁸³ Cette réaction a ouvert une nouvelle voie pour la synthèse de triazoles par la cyclisation de composés α-diazoimine, et correspond au mécanisme du réarrangement de Dimroth qui sera présenté ci-dessous (voir **III.1.d**).

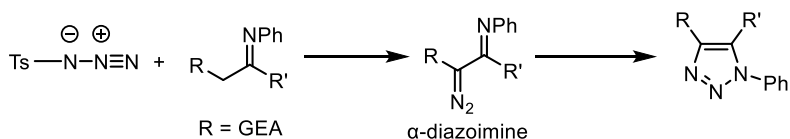


Schéma 89 : Cyclisation avec une imine

Les α-diazoamides mono *N*-substitués (**124**) peuvent également cycliser dans des conditions thermiques¹¹⁰ ou basiques.¹¹¹ Leur cyclisation en présence de pentachlorure de phosphore a aussi été décrite et conduit à la formation de triazoles chlorés (**125**), par la création d'un intermédiaire chlorure d'imidoyle (**Schéma 90**).¹¹²

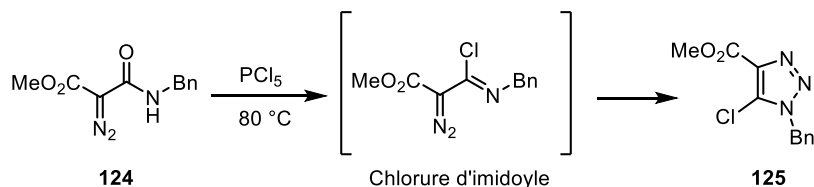


Schéma 90 : Cyclisation d'α-diazoamide

¹¹⁰ Looker, J. H.; Carpenter, J. W. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 1727.

¹¹¹ Regitz, M. *Chem. Ber* **1969**, *102*, 1754.

¹¹² Begtrup, M.; Hansen, K.; Pedersen, C. *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 633.

Une autre méthode décrite pour générer des triazoles consiste à faire réagir l'azoture de sodium avec un sel de phosphonium vinylique (**126**). Dans cette réaction, l'anion azoture agit en tant que nucléophile en s'additionnant sur le carbone en position bêta. Ensuite, une cyclisation accompagnée de l'élimination de triphénylphosphine conduit au triazole attendu (**127**) (**Schéma 91**).¹¹³

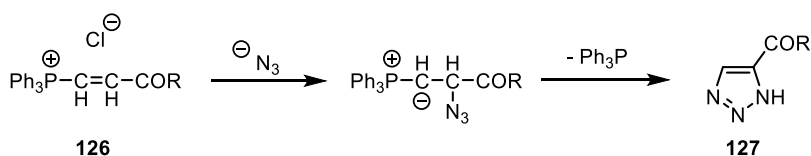


Schéma 91 : Réaction entre un anion azoture et un phosphonium vinylique

Une méthode classique pour obtenir des triazoles *N*-substitués implique la réaction des 1*H*-1,2,3-triazoles avec des électrophiles. Par exemple, la sulfonylation directe à l'aide d'un chlorure de sulfonyle est possible mais cette méthode présente plusieurs inconvénients : la nécessité d'avoir déjà un triazole au départ, la formation d'un mélange d'isomères *N*¹-, *N*²- (si R¹ ≠ R²) et *N*²-sulfonyltriangles, des conditions de réaction difficiles et de faibles rendements (**Schéma 92**).

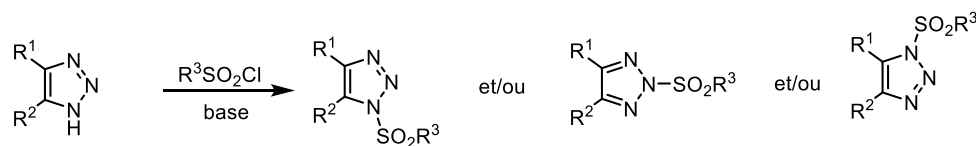


Schéma 92 : Sulfonylation d'un 1*H*-1,2,3-triazole

En 2015, cette méthode a été utilisée par Beryozkina pour synthétiser des triazoles *N*-substitués, fournissant un mélange des deux régioisomères *N*¹- et *N*²- sulfonylés (**Schéma 93**).¹¹⁴

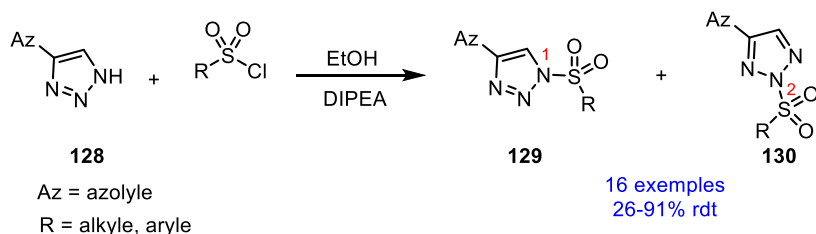


Schéma 93 : Sulfonylation d'azolyltriangles

¹¹³ a) Rasberger, M.; Zbiral, E. *Monatsh. Chem.* **1969**, *100*, 64; b) Zbiral, E.; M. Rasberger, M.; Hengstberger, H. *Liebigs Ann.* **1969** 725, 22.

¹¹⁴ Beryozkina, T. V.; Efimov, I. V.; Fabian, W. M.; Beliaev, N. A.; Slepukhin, P. A.; Isenov, M. L.; Dehaen, W.; Lubec, G.; Eltsov, O. S.; Fan, Z. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6189.

La stratégie la plus couramment utilisée pour la synthèse des triazoles provient cependant de la déconnexion entre la partie azotée et la partie carbonée du cycle correspond à la réaction d'un azoture avec un alcyne.

La synthèse du motif 1H-1,2,3-triazole a été décrite pour la première fois en 1898 par Michael Arthur en utilisant cette voie, bien que la structure de l'azoture soit incorrecte et celle du triazole formé incertaine (**Schéma 94**).¹¹⁵

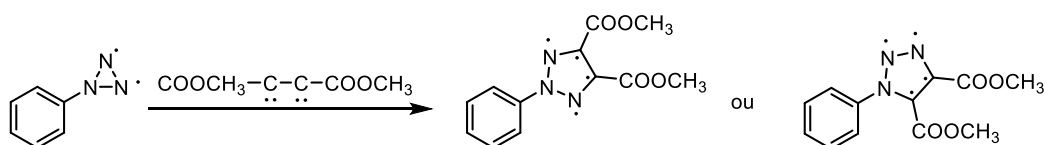


Schéma 94 : Premier exemple de cycloaddition entre un azoture et un alcyne

En 1960, Huisgen a introduit le concept de cycloaddition de type 1,3-dipolaire¹¹⁶ et l'a utilisé pour décrire la formation de 1,2,3-triazoles à partir d'un azoture et d'un alcyne.¹¹⁷ La régiosélectivité de cette approche est modérée et est contrôlée par les facteurs électroniques et stériques des substrats (**Schéma 95**).

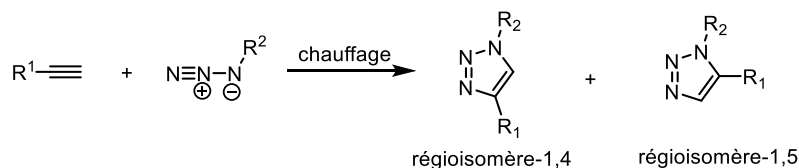


Schéma 95 : Cycloaddition de Huisgen

Le terme 'réaction clic' (ou « click reaction » en anglais) a été historiquement inventé par Sharpless pour décrire des réactions qui répondent à des critères précis tels que : un champ d'application large, des rendements élevés, des sous-produits non toxiques, être régio- et stéréospécifique, des conditions simples... Ces réactions impliquent la plupart du temps la formation de liaisons carbone-hétéroatome. Cela inclus également la cycloaddition entre un azoture et un alcyne en présence d'un catalyseur au cuivre, qui fournit un triazole 1,4-disubstitué à température ambiante, avec de très bons rendements et une excellente régiosélectivité. Cette méthode a été appelée la cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre(I) (CuAAC en abrégé en anglais).

¹¹⁵ Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1893**, 48, 94.

¹¹⁶ Huisgen, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 321.

¹¹⁷ Breugst, M.; Reissig, H.-U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 2293.

III.1.c. Formation de 1,4-triazoles par CuAAC :

Cette méthode a été rapportée pour la première fois en 2001, lorsque Sharpless et coll. l'ont employée dans un solvant aqueux. Cette réaction conduit uniquement au régioisomère-1,4 avec de très bons rendements (**Schéma 96**).¹¹⁸

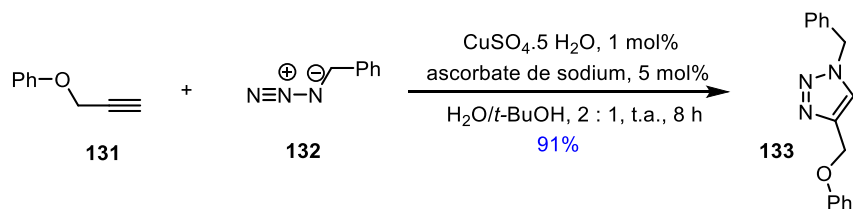


Schéma 96 : Cycloaddition alcyne-azoture catalysée par cuivre

Sharpless a également décrit pour la première fois la formation de *N*-sulfonyltriazoles substitués en position 4, en utilisant du CuI en quantité catalytique avec une quantité stœchiométrique de lutidine comme base, en milieu organique (**Schéma 97**).¹¹⁹

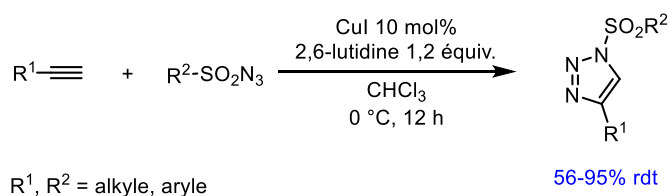


Schéma 97 : Réaction CuAAC dans un solvant organique

La CuAAC s'est révélée être la solution la plus efficace et fiable, offrant un accès aisé à une vaste gamme de 1,4-triazoles. Depuis lors, de nombreuses conditions ont été développées pour générer ces triazoles avec des rendements élevés.

III.1.d. Etude du mécanisme et conditions améliorées :

Un premier mécanisme de la CuAAC a également été proposé quelques années plus tard (**Schéma 98**).

¹¹⁸ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

¹¹⁹ Yoo, E. J.; Ahlquist, M.; Kim, S. H.; Bae, I.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1730.

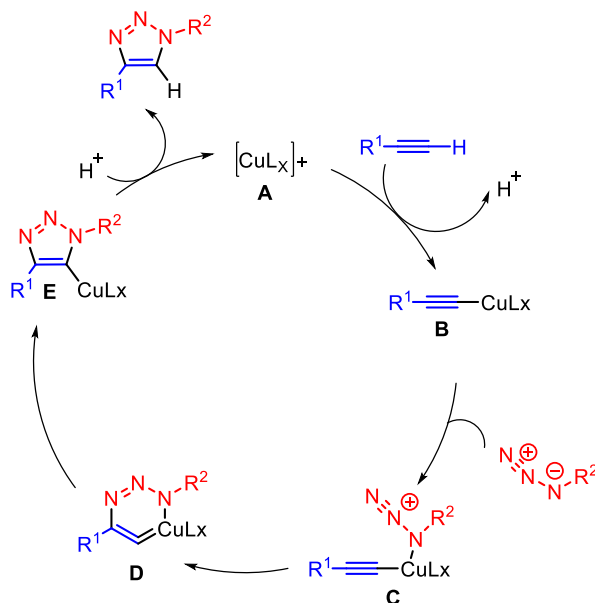


Schéma 98 : Mécanisme catalytique initialement proposé de la CuAAC

Ce mécanisme implique la formation d'un alcynure de cuivre **B**, suivie d'une coordination avec l'azoture. L'azoture ainsi activé réagit avec l'alkyne, formant régiosélectivement le métallacycle intermédiaire à six chaînons **D**. Ensuite, la seconde liaison C–N se forme par élimination réductrice, aboutissant, après protodémétallation, à la formation du triazole 1,4-disubstitué et à la régénération du complexe de cuivre (**Schéma 98**).¹²⁰

Un autre mécanisme faisant intervenir un deuxième centre métallique a par la suite été proposée pour réviser celui proposé initialement (**Schéma 98**). Dans celui-ci, l'alcynure de cuivre **B** (comme précédemment) est activé par un deuxième cuivre qui va également coordiner l'azoture dans l'intermédiaire **C**, permettant la formation de la première liaison C–N. L'intermédiaire **D** évolue ensuite vers l'intermédiaire **E** déjà évoqué dans la première version du mécanisme, et termine le cycle comme auparavant (**Schéma 99**).¹²¹

¹²⁰ Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.

¹²¹ Worrell, B.; Malik, J.; Fokin, V. *Science* **2013**, *340*, 457.

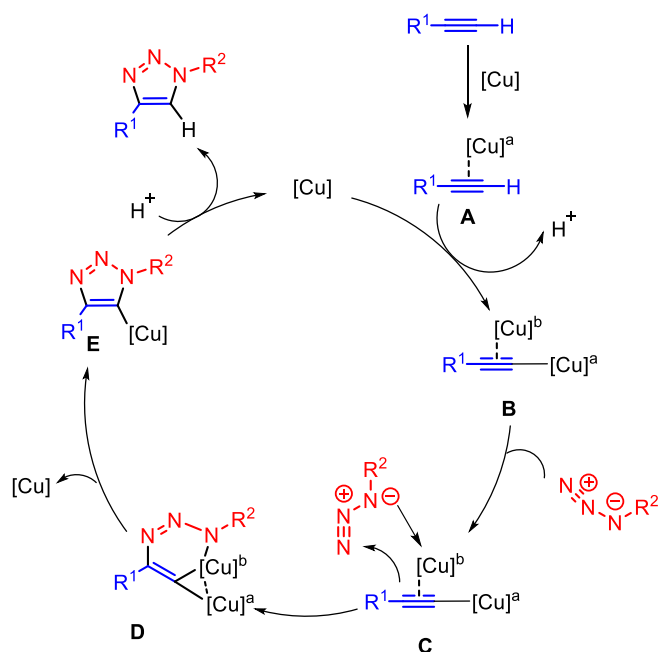


Schéma 99 : Deuxième mécanisme catalytique proposé pour la CuAAC

Pour compléter leurs recherches, Sharpless et Chang ont cherché à comprendre certaines observations liées aux réactions CuAAC en combinant les résultats expérimentaux avec des études théoriques.¹²² Il a en particulier été remarqué que l'utilisation de la réaction de CuAAC dans les cas d'azotures de sulfonyle, d'acyle ou de phosphoryle conduit à de faibles rendements. Chang avait également montré en 2005 que la présence d'une amine primaire ou secondaire dans le milieu réactionnel produisait des amidines avec d'excellents rendements à température ambiante (Schéma 100).¹²³

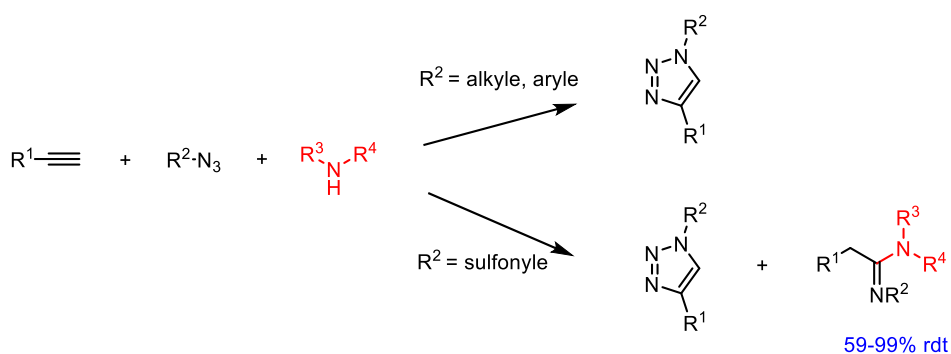


Schéma 100 : Synthèse d'amidines

¹²² Yoo, E. J.; Ahlquist, M. r.; Bae, I.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Chang, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5520.

¹²³ Bae, I.; Han, H.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2038.

Pour étayer l'hypothèse selon laquelle le triazole métallé est un intermédiaire de la réaction, le piégeage du triazolylcuivre a été tenté. Lorsque la réaction click est effectuée en présence de monochlorure d'iode (ICl), le 5-iodo-1-sulfonyltriazole **134** a pu être isolé avec un rendement de 50% (**Schéma 101**).

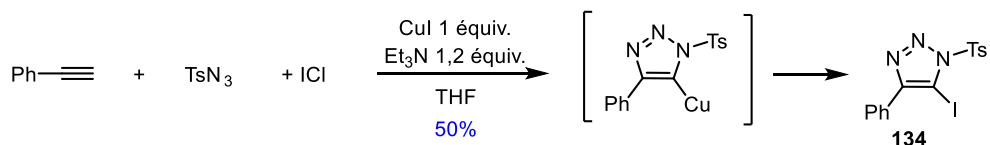


Schéma 101 : CuAAC en présence de monochlorure d'iode

Afin d'essayer de confirmer que l'intermédiaire organométallique formé au cours de la réaction de CuAAC est responsable de la formation de l'amidine **137**, le triazole **135** a été déprotoné au niveau du carbone en présence de *n*-butyllithium. Une amine a ensuite été ajoutée, et la formation de l'amidine **137** a également été observée (**Schéma 102**).

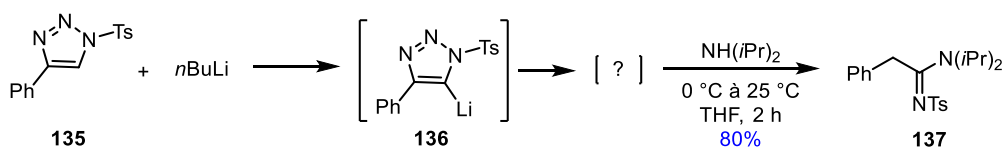


Schéma 102 : Formation de l'amidine **137** à partir du triazole **135** déprotoné

En 1980, Motoyoshiya et coll. ont rapporté qu'une amidine (**140**) a été formée par l'addition d'une amine secondaire sur le céténimine (**139**) correspondant (**Schéma 103**).¹²⁴

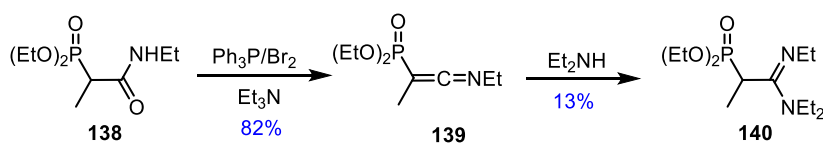


Schéma 103 : Synthèse d'amidine *via* un céténimine

Ce type d'intermédiaire pourrait donc être impliqué dans les observations précédentes.

En effet, 1909, Dimroth a observé le réarrangement des 5-amino-1,2,3-triazoles *via* un équilibre entre le cycle triazole et un intermédiaire α -diazoimine (**Schéma 104**).¹²⁵

¹²⁴ Motoyoshiya, J.; Teranishi, A.; Mikoshiba, R.; Yamamoto, I.; Gotoh, H.; Enda, J.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5385.

¹²⁵ Dimroth, O. *Liebigs Ann.* **1909**, *364*, 183.

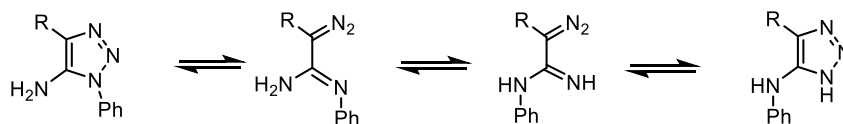


Schéma 104 : Réarrangement de Dimroth

Plus tard, en 1965, Grünanger et coll. ont isolé la diazoimine **143** en tentant de générer le 5-éthoxy-1*H*-1,2,3-triazole (**Schéma 105**).¹²⁶

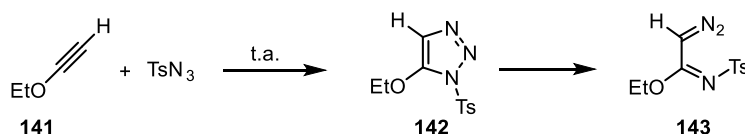
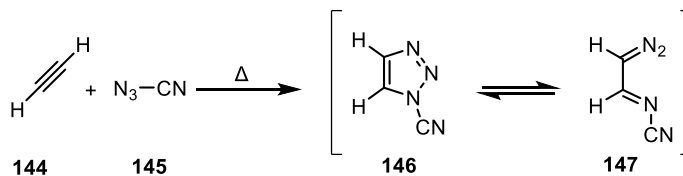


Schéma 105 : Réarrangement observé par Grünanger

Hermes et Marsh ont également rapporté que l'équilibre entre le triazole et son isomère diazoimine existait aussi avec le *N*-cyano-1,2,3-triazole.¹²⁷ Ensuite, Habraken et coll. ont été témoins d'un équilibre similaire dans le cas du *N*-nitro-1,2,3-benzotriazole (**Schéma 106**).¹²⁸

a) Hermes, 1967



b) Habraken, 1984

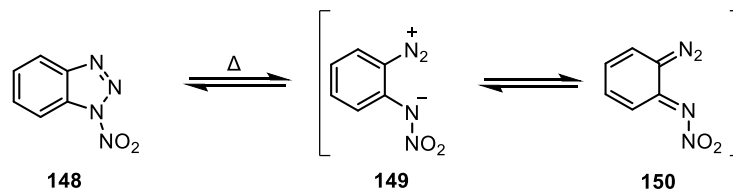


Schéma 106 : Isomérisations observées a) par Hermes, b) Habraken

Il est donc raisonnable de supposer que le cétéminine ait été formé *in situ* au cours de la réaction CuAAC à trois composants et que l'ammine ait pu s'additionner sur cet intermédiaire. Il a été

¹²⁶ Grünanger, P.; Finzi, P. V.; Scotti, C. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 623.

¹²⁷ Hermes, M. E.; Marsh, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4760.

¹²⁸ Habraken, C. L.; Erkelens, C.; Mellema, J.; Cohen-Fernandes, P. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2197.

suggéré que la formation du céténimine provient de l'équilibre triazole-diazoimine et la libération d'une molécule d'azote par un réarrangement de type Wolf.

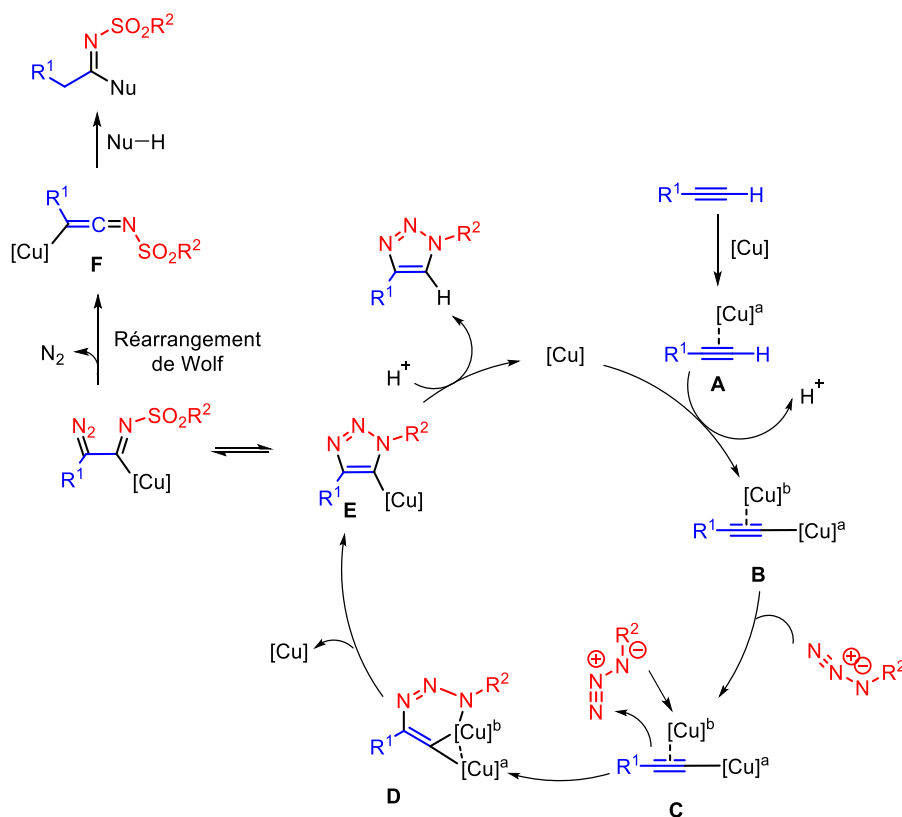


Schéma 107 : Explication du sous-produit formé lors de la CuAAC

Des calculs DFT ont également montré que la barrière d'activation pour avoir le réarrangement de Dimroth dans le cas des *N*-sulfonyltriazoles est beaucoup plus basse par rapport aux *N*-alkyltriazoles.¹¹⁹ De plus, cette barrière d'activation est suffisamment basse pour que la réaction se déroule facilement à température ambiante. En conclusion, les études de Sharpless ont suggéré la possible formation de céténimine au cours de la réaction CuAAC, induisant ainsi une réaction avec les nucléophiles éventuellement présents (amine, alcool, eau, ...).

Poursuivant la recherche de nouvelles conditions pour la CuAAC tout en souhaitant éliminer la formation de l'intermédiaire céténimine, Fu a développé en 2008 un système catalytique efficace et peu coûteux en utilisant la combinaison de CuBr et de thioanisole en milieu aqueux (**Schéma 108**).¹²⁹

¹²⁹ Wang, F.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1830.

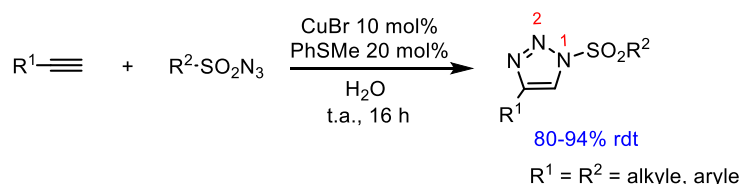


Schéma 108 : CuAAC par Fu

Cette étude est basée sur l'utilisation de composés soufrés en tant que ligands efficaces dans les réactions de couplages croisés catalysées par le cuivre. En milieu aqueux, les triazoles sont obtenus avec de bons rendements et aucune addition d'eau n'est observée. Ces résultats ont souligné que l'ajout de ligands soufrés stabilise le cycle triazole en inhibant le clivage de la liaison N1–N2, favorisant ainsi la protodémétallation et la formation du triazole plutôt que celle du céténimine.

En 2010, Fokin et coll. ont utilisé le thiophène-2-carboxylate de cuivre (I) comme catalyseur très efficace pour la réaction de CuAAC en utilisant le toluène comme solvant de prédilection (**Schéma 109**).¹³⁰

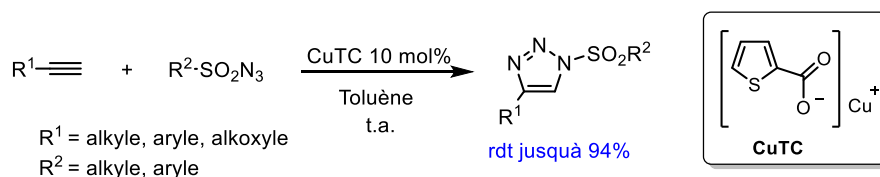


Schéma 109 : CuAAC de Fokin catalysée par CuTC

Ils ont émis l'hypothèse que le CuTC favorise la formation du triazole grâce à sa capacité à stabiliser la liaison N1-N2 et que le ligand portant une fonction carboxylate joue le rôle de base, puis la forme protonée favorise la protolyse, orientant ainsi la réaction vers la formation du triazole (voir **Schéma 107**). Pour cette raison, nous avons également choisi le CuTC comme catalyseur pour produire les triazoles que nous avons utilisés (*vide infra*).

III.1.e. Inversion de la régiosélectivité :

À la suite des travaux de Fokin et Sharpless, de nombreuses applications basées sur la CuAAC ont été développées et décrites, utilisant différents catalyseurs pour contrôler la

¹³⁰ Raushel, J.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4952.

régiosélectivité. Un catalyseur au ruthénium a par exemple été capable de produire sélectivement le régioisomères-1,5 du triazole (RuAAC) (**Schéma 110**).¹³¹

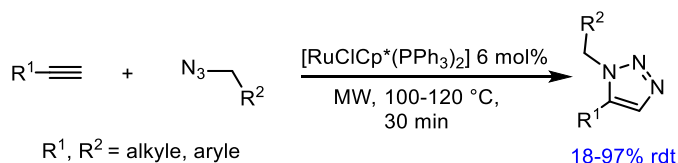


Schéma 110 : Réaction de RuAAC

Des complexes de zinc et des catalyseurs à base de samarium conduisent également à une régiosélectivité similaire à celle du ruthénium (**Schéma 111**).^{132, 133}

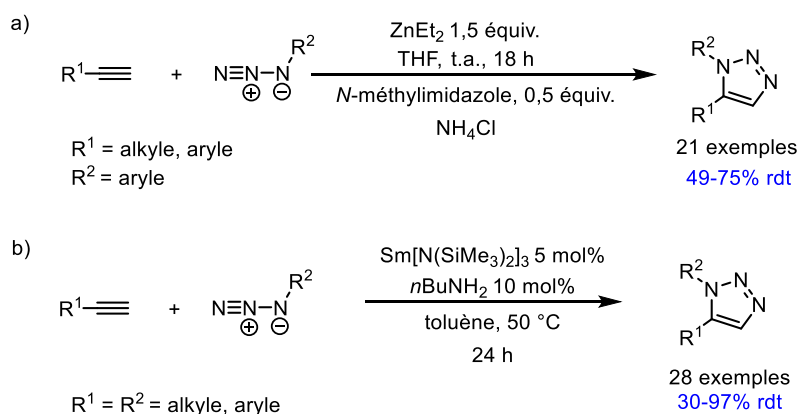


Schéma 111 : Exemples de réactions en présence de complexes de a) Zn et b) Sm

L'équilibre de Dimroth décrit précédemment présente aussi l'intérêt de révéler une fonction diazo cachés au sein des triazoles.

III.1.f. Dérivés de triazoles comme précurseurs de carbènes :

L'équilibre entre des motifs triazole et la diazoimine correspondante peut être déplacé pour consommer le triazole en utilisant des catalyseurs à base de métaux de transition, conduisant à la formation de métallacarbènes. Ainsi, un métallacarbène à base de rhodium a été formé pour la première fois par Gevorgyan en 2007 à partir du 7-chloropyridotriazole **151** puis piégé par une

¹³¹ Johansson, J. R.; Lincoln, P.; Nordén, B.; Kann, N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2355.

¹³² Smith, C. D.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4826.

¹³³ Hong, L.; Lin, W.; Zhang, F.; Liu, R.; Zhou, X. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5589.

réaction d'insertion Si–H avec le triéthylsilane, conduisant à la formation du produit **153** (Schéma **112**).¹³⁴

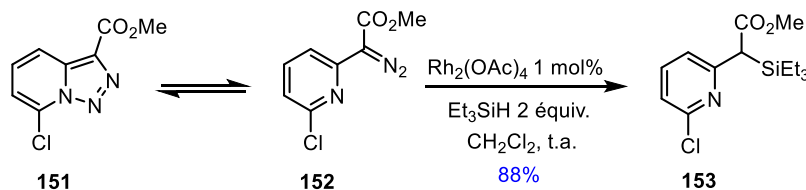


Schéma 112 : Insertion Si–H décrite par Gevorgyan

La formation du diazo est probablement favorisée ici par la conservation d'un motif aromatique puisque le réarrangement du pyridotriazole génère une pyridine. Après les premières observations du groupe de Gevorgyan, différentes transformations de ce type d'hétérocycles ont été étudiées.

L'unité hétérocyclique qui constitue le triazole était considérée comme remarquablement robuste, et de nombreuses fonctionnalisations étaient documentées autour de ce motif. Cependant, les *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles sont apparus comme des précurseurs de composés diazo, généré *in situ* dans des conditions relativement douces. Par conséquent, l'utilisation de *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles pour former des composés diazo attire l'attention de nombreux chercheurs dans l'espoir de remplacer les méthodes traditionnelles plus dangereuses et également d'accéder à des composés difficiles à synthétiser par les méthodes précédentes.¹³⁵

III.2. Utilisation des *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles en tant que source de carbènes :

Les catalyseurs de type tétracarboxylate de dirhodium(II) chiraux ont été largement utilisés dans les réactions asymétriques (voir **L4**). Grâce à leur efficacité, ces catalyseurs ont évidemment été employés dans les réactions impliquant des *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles.

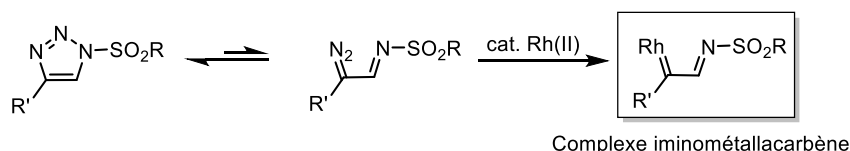


Schéma 113 : Formation d'imino-métallacarbène

¹³⁴ Chuprakov, S.; Hwang, F. W.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 4841.

¹³⁵ Tanaka, K. *Rhodium Catalysis in Organic Synthesis: Methods and Reactions* Wiley-VCH: Weinheim, **2019**.

En 2008, Fokin a par exemple utilisé des sulfonyltriazoles dans une réaction de substitution en présence d'un catalyseur de rhodium (II) pour former des imidazoles (**154**) (**Schéma 114**).¹³⁶ Un *N*-sulfonyltriazole est tout d'abord formé par CuAAC, puis un métallacarbène de rhodium est ensuite généré à chaud et réagit avec un nitrile pour donner un imidazole.

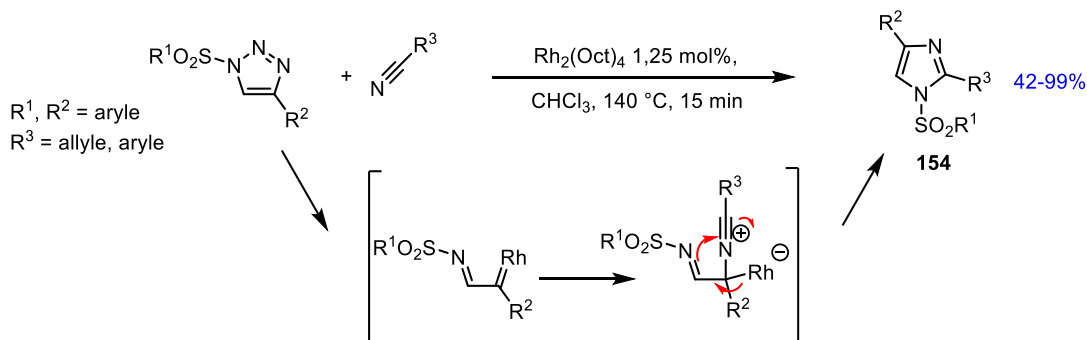


Schéma 114 : Formation d'imidazoles à partir de *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles

III.2.a. Cyclopropanation avec les alcènes/allènes :

En 2009, le premier exemple de réaction entre un α -iminométallacarbène de Rh(II) dérivé de *N*-sulfonyltriazole et un alcène a aussi été décrit par le groupe de Fokin. Dans cette étude, une réaction de cyclopropanation asymétrique du styrène a été réalisée en présence de Rh₂(*S*-NTTL)₄ (**Schéma 115**).¹³⁷ Le produit est néanmoins hydrolysé en aldéhyde en raison de l'instabilité de l'imine correspondante.

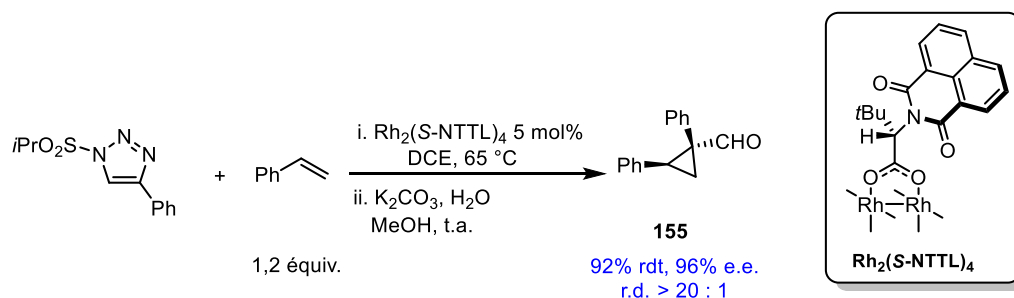


Schéma 115 : Cyclopropanation à partir d'un *N*-sulfonyl-1,2,3-triazole

¹³⁶ Horneff, T.; Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14972.

¹³⁷ Chuprakov, S.; Kwok, S. W.; Zhang, L.; Lercher, L.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18034.

Parmi les exemples d'utilisation de triazoles comme précurseurs de carbènes décrits dans la littérature, de nombreuses réactions sont effectuées à des température proches de 100 °C (*vide infra*). Cependant, une température aussi basse que -30 °C est suffisante dans le cas particulier du *N*-triflyl-1,2,3-triazole (**156**) qui a aussi été utilisé dans une réaction de cyclopropanation d'alcène. Ce *N*-sulfonyltriazole est en effet trop instable pour être isolé et doit donc être généré *in situ*. Dans ce cas, la triflation du *N*-1,2,3-triazole est effectuée par ajout lent de Tf₂O, en présence d'une base encombrée, et le catalyseur au rhodium est présent dans le milieu réactionnel dès le début de la réaction. De nouveau, le produit est isolé sous forme d'aldéhyde, après hydrolyse de l'imine lors du traitement de la réaction.¹³⁸

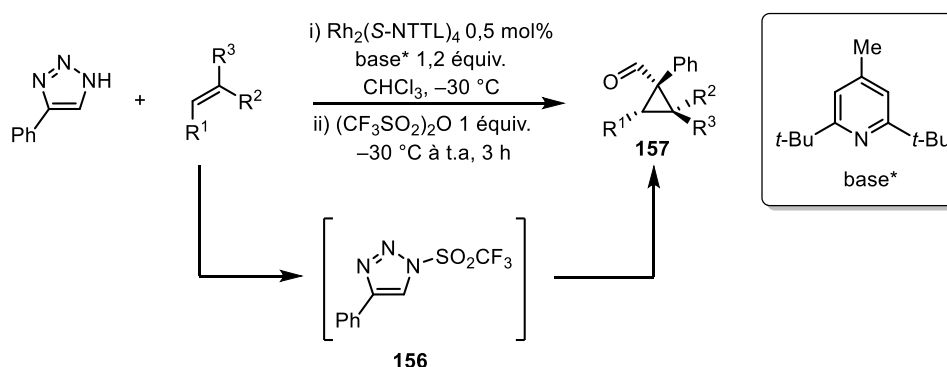


Schéma 116 : Réaction d'un *N*-triflyltriazole décrite dans la littérature

La cyclopropanation d'iminocarbène de Rh(II) généré depuis des *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles peut impliquer différents partenaires tels que des 1,3-diènes, des méthylèncyclopropanes, ou encore des allènes.

Par exemple, des imines $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturées peuvent être synthétisées à partir d'allènes subissant initialement une cyclopropanation à partir de *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles. Les alkylidèncyclopropyle méthanimines intermédiaires (**160**) subissent ensuite un réarrangement d'ouverture de cycle, dans des conditions thermiques, suivi d'une migration 1,5 d'hydrogène, pour donner les imines correspondantes (**Schéma 117**).¹³⁹

¹³⁸ Grimster, N.; Zhang, L.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2510.

¹³⁹ Miura, T.; Nakamuro, T.; Biyajima, T.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 700.

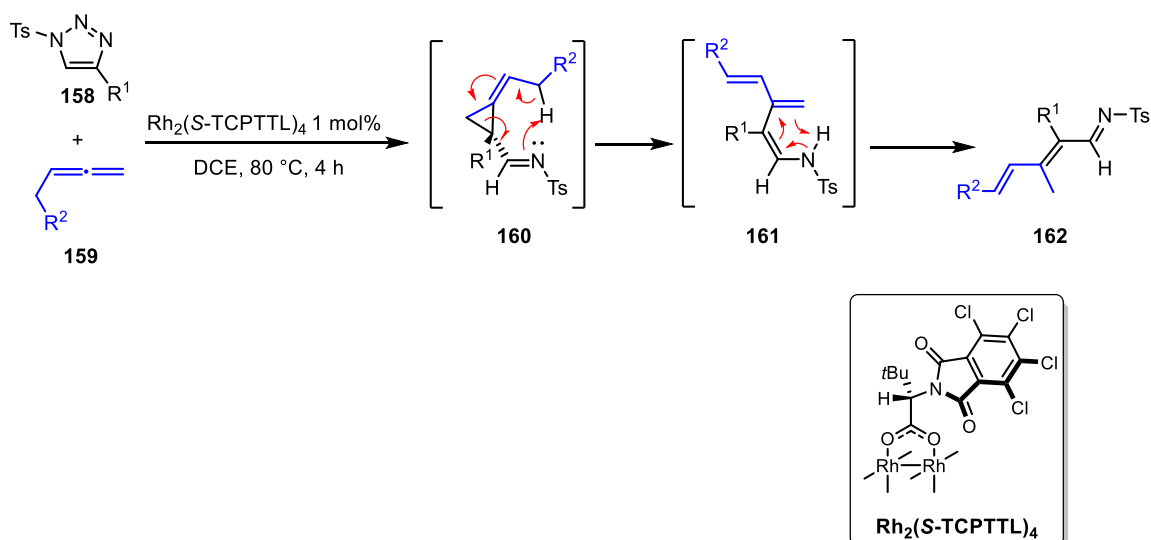


Schéma 117 : Cyclopropanation d'allènes et réarrangement

III.2.b. Réaction d'insertion C(sp³)-H :

La fonctionnalisation de liaisons C-H peut également être réalisée avec des triazoles. En 2011, Fokin et coll. ont rapporté que les *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles pouvaient être utilisés pour la fonctionnalisation C(sp³)-H de sites non activés. En présence d'un catalyseur au Rh(II) chiral, les produits (**165**) sont obtenus avec d'excellents rendements et des excès énantiomériques élevés (Schéma 118).¹⁴⁰ Les produits sont isolés sous forme de sulfonamides après réduction des imines intermédiaires instables.

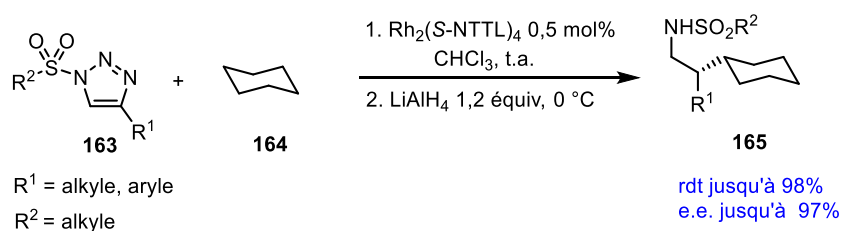


Schéma 118 : Insertion C(sp³)-H

En 2016, Davies et coll. ont également décrit une réaction d'insertion C(sp³)-H au niveau de sites tertiaires à partir d'un triazole en utilisant le Rh₂(*S*-NTTL)₄. Cette étude a révélé que dans le cas des substrats contenant des positions allyliques tertiaires, secondaires ou primaires, l'insertion C(sp³)-H était favorisée par rapport à la cyclopropanation potentielle entre le carbène et une double

¹⁴⁰ Chuprakov, S.; Malik, J. A.; Zibinsky, M.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10352.

liaison C=C. Les produits sont obtenus avec des rendements modestes mais de bons excès énantiomériques.¹⁴¹

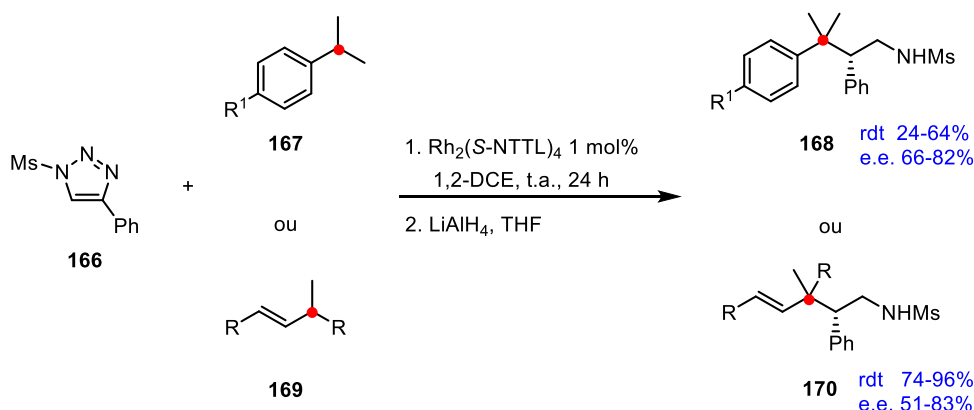


Schéma 119 : Insertion $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ catalysée par $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$

III.2.c. Réaction d'insertion $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$:

Il a été rapporté qu'en présence de cycles aromatiques riches en électrons, un produit d'insertion formelle $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ a été observé avec les α -iminocarbènes dérivés de triazoles. Cette fonctionnalisation d'arènes (utilisés comme solvant) a été rapportée respectivement par le groupe d'Anbarasan en 2014 et par le groupe de Lee en 2015, en utilisant la catalyse au Rh(II) à 100 °C (**Schéma 120**).^{142, 143}

¹⁴¹ Kubiak, R. W.; Mighion, J. D.; Wilkerson-Hill, S. M.; Alford, J. S.; Yoshidomi, T.; Davies, H. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3118.

¹⁴² Yadagiri, D.; Anbarasan, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2510.

¹⁴³ Shin, S.; Park, Y.; Kim, C.-E.; Son, J. Y.; Lee, P. H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5859.

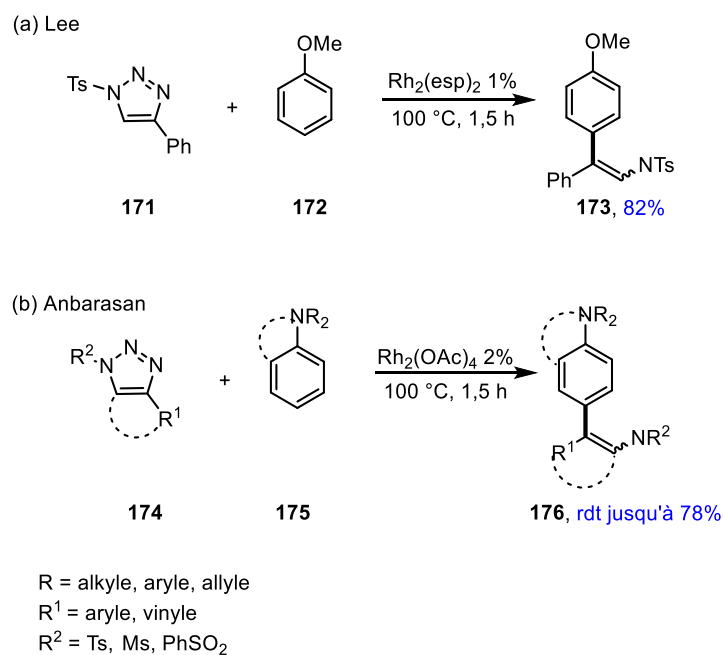


Schéma 120 : Fonctionnalisation C(sp²)-H formelle catalysée par des complexes au Rh(II) à partir d'anisole et d'anilines

Il a été proposé que la transformation résulte soit d'une insertion C-H directe (voie A, **Schéma 121**), soit d'une addition nucléophile de l'aromatique sur le carbène (de type Friedel-Crafts), suivie d'une isomérisation et d'une ré-aromatisation (voie B, **Schéma 121**).

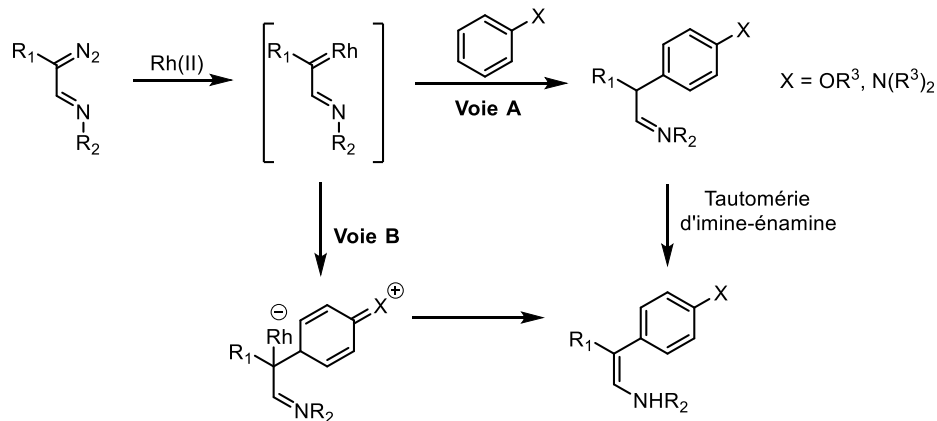


Schéma 121 : Mécanismes plausibles pour l'insertion C-H aromatique

En 2017, Murakami a démontré que l'insertion formelle C(sp²)-H pouvait être réalisée avec des aromatiques moins riches en électrons grâce à un métallacarbène appauvri en électrons. Les *N*-

sulfonyltriazoles portant un groupement électroattracteur supplémentaire (**177**) possèdent donc la capacité de réagir avec des cycles aromatiques par insertion C(sp²)-H formelle.¹⁴⁴

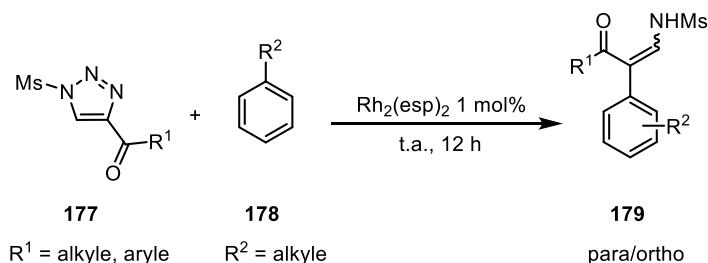


Schéma 122 : Fonctionnalisation C(sp²)-H d'arènes neutres en utilisant un métallacarbone électro-déficient

En 2019, une version intramoléculaire de réaction d'insertion C(sp²)-H a été décrite par Murakami et coll. en présence de Rh₂(esp)₂. Les produits **181** ont été obtenus avec de bons rendements dans le cas où R est un groupement électrodonneur. En revanche, la présence d'un groupement électroattracteur sur le cycle aromatique a conduit à des rendements inférieurs (**Schéma 123**).¹⁴⁵

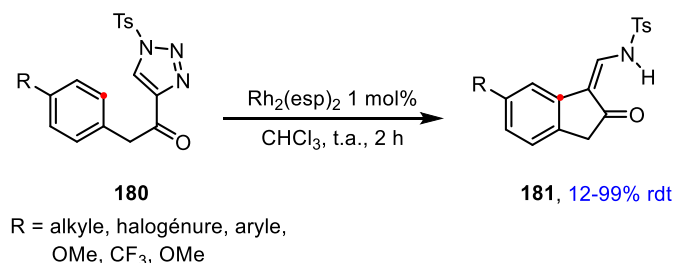


Schéma 123 : Insertion C-H intramoléculaire

III.2.d. Cyclopropanation avec des hétérocycles :

Des catalyseurs de type tétracarboxylate de dirhodium(II) achiraux ont été employés pour effectuer des réactions avec des *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles pour réagir avec des hétérocycles tels que les indoles ou les pyrroles.

Par exemple, le tétraoctanoate de dirhodium(II) (Rh₂(oct)₄) a souvent été utilisé. En 2016, la réaction d'annulation d'indoles catalysée par Rh₂(oct)₄ a permis la synthèse de spiroindolines

¹⁴⁴ Miura, T.; Zhao, Q.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16645.

¹⁴⁵ Zhao, Q.; Miura, T.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 510.

polycycliques (**Schéma 124 a**).¹⁴⁶ Une version asymétrique de cette réaction a été publiée par Davies et coll. en utilisant le $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$; cependant, les produits sont obtenus avec des excès énantiomériques faibles (**Schéma 124 b**).¹⁴⁷

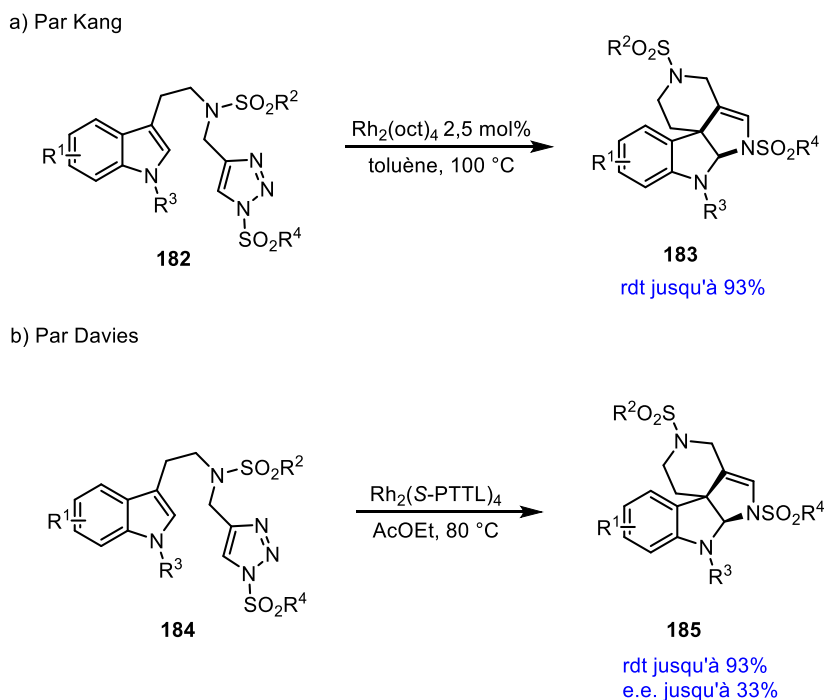


Schéma 124 : Synthèse de spiroindolines polycycliques

Des *N*-sulfonyliminocarbènes analogues (**186**) ont également été utilisés dans le cas de réactions intermoléculaires asymétriques (**Schéma 125**).¹⁴⁸

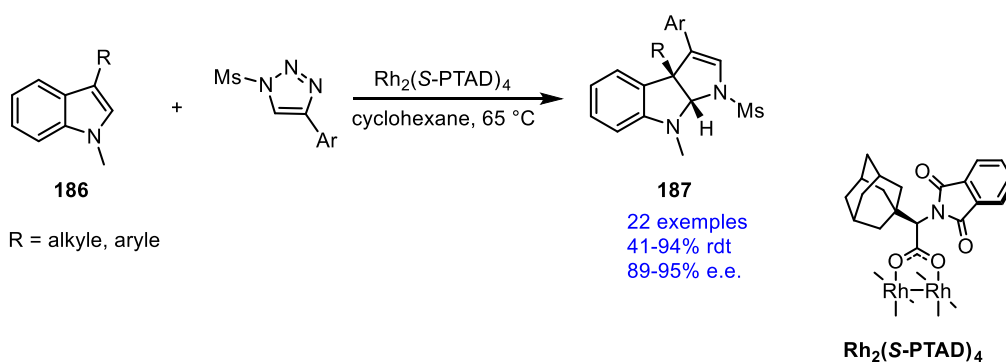


Schéma 125 : Réaction intermoléculaire avec des indoles

¹⁴⁶ Bora, P. P.; Luo, Z.-L.; Chen, L.; Kang, Q. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1467.

¹⁴⁷ Fu, L.; Davies, H. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1504.

¹⁴⁸ Spangler, J. E.; Davies, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6802.

Le mécanisme de cette cycloaddition formelle n'a pas été clairement déterminé. L'intermédiaire métallacarbène formé peut réaliser une cyclopropanation suivie d'un réarrangement pour fournir les spiroindolines polycycliques (**187**) observées (voie A, **Schéma 126**). Alternativement, une réaction de Friedel-Crafts de l'indole conduit à la formation d'un intermédiaire zwitterionique qui peut cycliser pour conduire au produit final (voie B, **Schéma 126**).

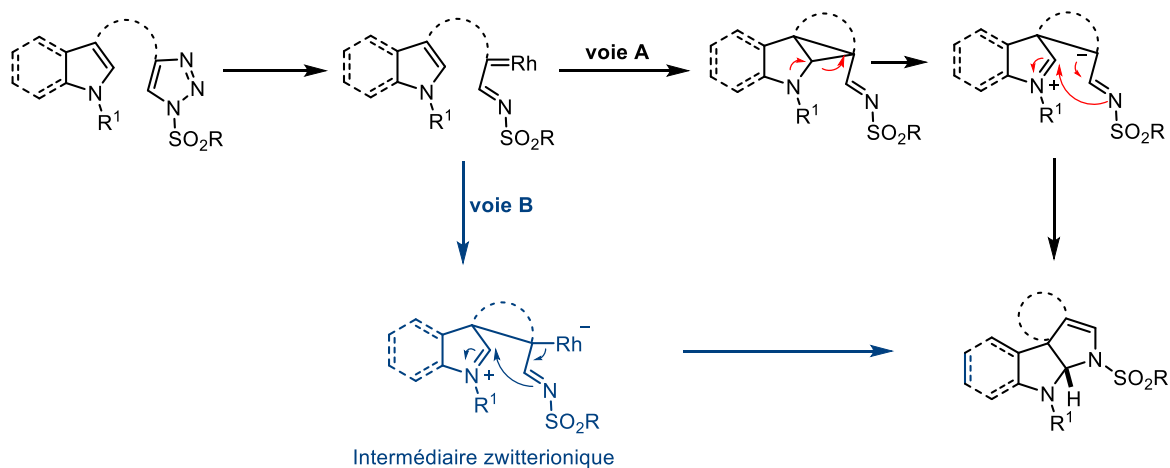


Schéma 126 : Mécanismes postulés de réaction avec des indoles ou des pyrroles

Le $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$ a également été employé dans une réaction avec des 2-(siloxy)furanes comme décrit par Murakami en 2016, non pas pour sa chiralité, mais pour des considérations stériques (**Schéma 127**).¹⁴⁹

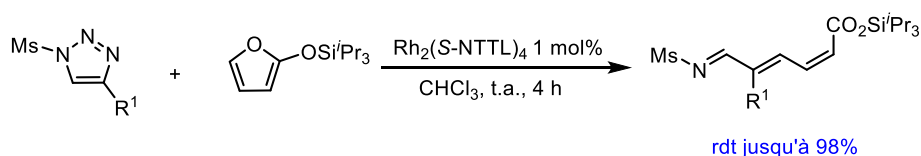


Schéma 127 : Réaction de *N*-mésyl-1,2,3-triazoles avec un 2-(siloxy)furane

Dans cette étude, il a été observé que l'encombrement stérique du catalyseur exerce une influence significative sur la sélectivité de cette réaction. Un catalyseur portant des ligands volumineux favorise la formation de la penta-2,4-diène-1-imine, tandis que l'utilisation d'un catalyseur avec des ligands moins encombrants conduit à la formation majoritaire de la 1,2-dihydropyridine (**Schéma 128**).

¹⁴⁹ Funakoshi, Y.; Miura, T.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6284.

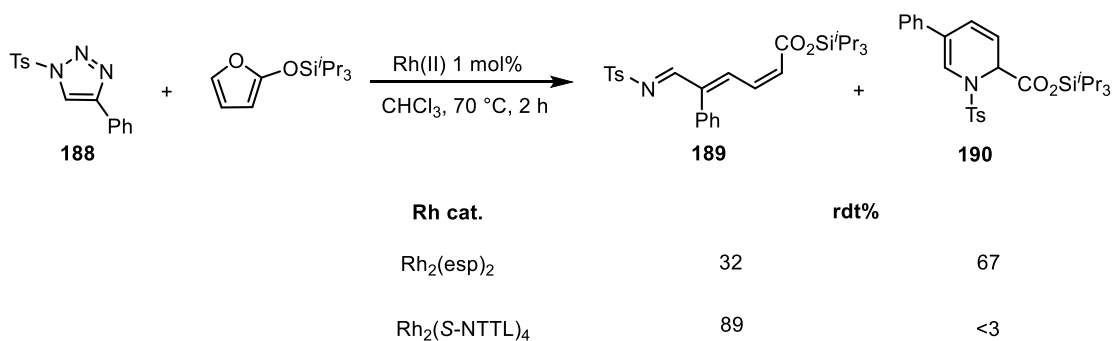


Schéma 128 : Influence du catalyseur sur la sélectivité

Cette sélectivité a été expliquée par la configuration des intermédiaires formés lors de la cyclopropanation entre le triazole et la double liaison du furane, dépendant de la face l'approche du métallacarbène (Schéma 129).

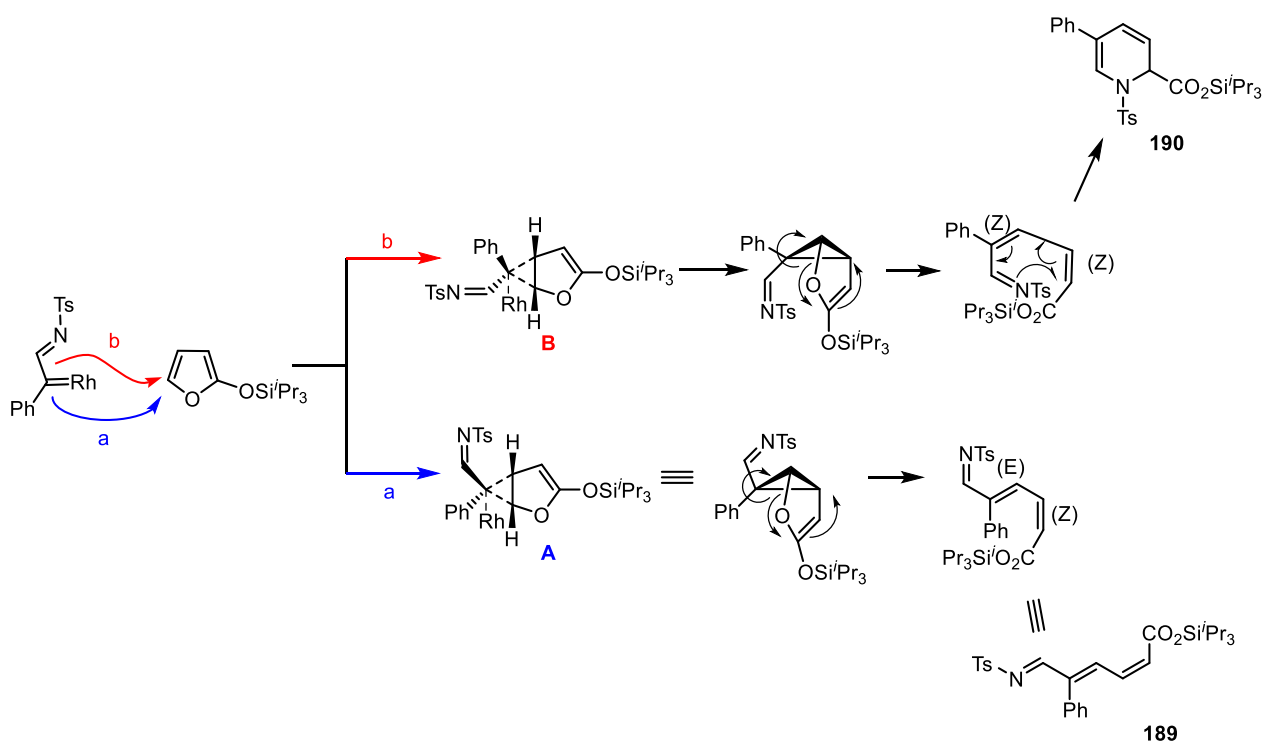


Schéma 129 : Mécanisme plausible pour la formation des deux produits **189** et **190** observés

Le groupe *N*-sulfonyle-imino est plus volumineux que le groupe phényle. L'état de transition **A** avec le groupe imino du côté convexe est plus favorable que l'autre état de transition **B**. Le ligand *S*-NTTL, stériquement plus encombrant, renforce la différenciation entre **A** et **B** pour favoriser l'état

de transition A. Seul le diène *Z,Z* obtenu par la voie b peut ensuite conduire à une électrocyclisation avec l'imine.

III.2.e. Cycloaddition avec des aryles neutres :

Le nombre de publications existant dans la littérature et décrivant la réaction de cyclopropanation appliquée aux dérivés d'arènes alkyl-substitués dans des conditions intermoléculaires est très limité.

En 2017, Lee et coll. ont par exemple rapporté la formation de divers 3a,7a-dihydroindoles en utilisant le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ sous irradiation micro-ondes, mais avec des rendements modérés.¹⁵⁰ Un an plus tard, Davies et son groupe ont décrit une transformation connexe en utilisant des 4-phtalimido-*N*-méthanesulfonyl-1,2,3-triazoles. Ce travail de Davies est particulier car toutes les réactions sont réalisées à 70 °C en l'absence de catalyseur au rhodium, démontrant l'influence de la substitution du triazole à la fois sur l'équilibre triazole-diazoimine et sur la décomposition du diazo (**Schéma 130**).¹⁵¹

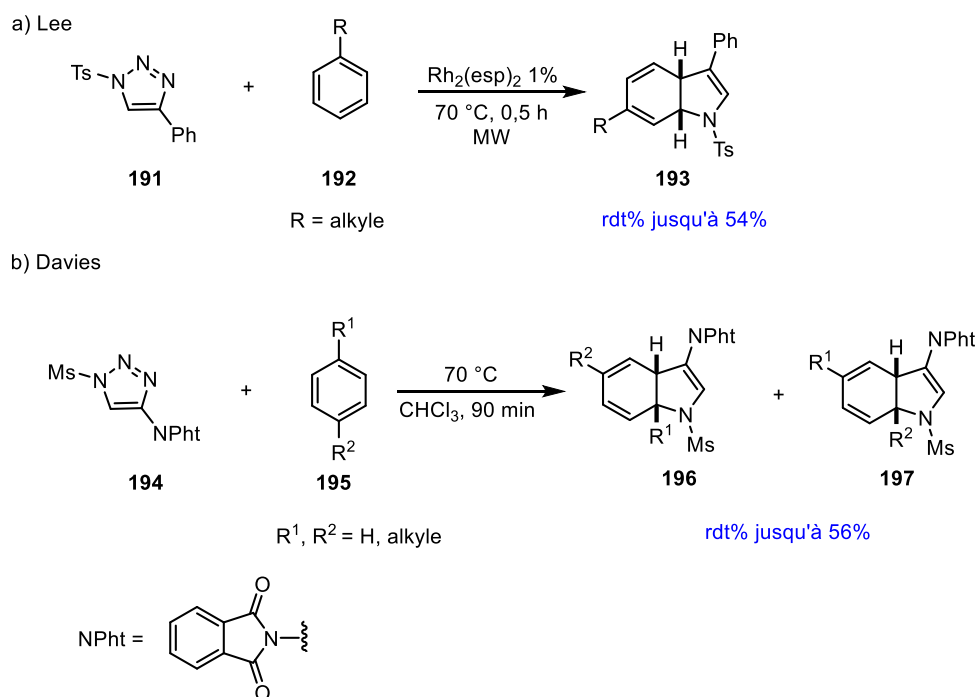


Schéma 130 : Réactions intermoléculaires des triazoles avec les arènes

L'absence de formation de cycloheptatriène a incité ces chercheurs à proposer deux mécanismes : soit une cycloaddition directe [3+2] (voie A **Schéma 131**), soit une cyclopropanation aromatique suivie d'un réarrangement (voie B, **Schéma 131**). Compte tenu de l'équilibre connu entre

¹⁵⁰ Kim, H.; Kim, S. E.; Jeon, W. H.; Lee, K.; Lee, P. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2017**, *38*, 1299.

¹⁵¹ Wilkerson-Hill, S. M.; Haines, B. E.; Musaev, D. G.; Davies, H. M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7939.

le norcaradiène et le cycloheptatriène, l'absence du cycloheptatriène parmi les produits isolés ne peut exclure le deuxième mécanisme. Un mécanisme impliquant une réaction de Friedel-Crafts suivie d'une cyclisation du zwitterion intermédiaire n'a pas été proposé (voie C, **Schéma 131**), contrairement à d'autres cas mentionnés précédemment dans ce manuscrit.

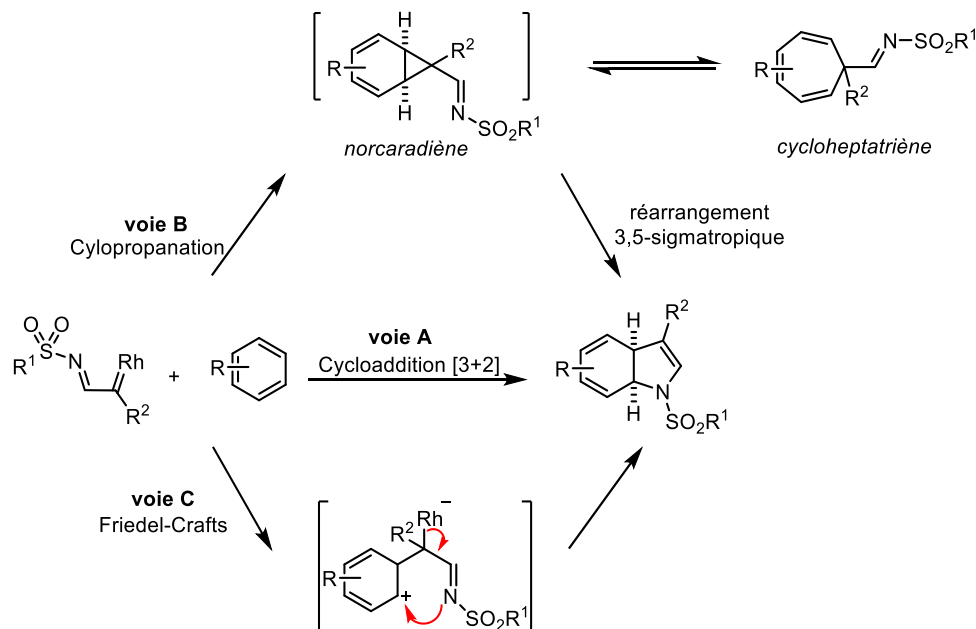


Schéma 131 : Mécanismes plausibles de la réaction intermoléculaire entre les triazoles et les arènes

Cette réaction, quel qu'en soit le mécanisme, constitue une façon originale d'accéder à ces dihydroindoles qui sont des composés hétérocycliques chiraux. Cependant, cette transformation n'a jusqu'à présent été décrite que de façon racémique.

Par conséquent, nous avons décidé d'effectuer la réaction entre les *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles et des arènes pour la première fois de manière asymétrique et intermoléculaire.

III.3. Résultats obtenus :

Un test préliminaire a été réalisé avec le *N*-mésyltriazole **199a** et un catalyseur chiral disponible au laboratoire, le $\text{Rh}_2(S\text{-TCPTTL})_4$, dans du *tert*-butylbenzène utilisé comme solvant, à 90 °C, pendant 5 minutes. La même réaction a été effectuée avec le catalyseur achiral $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ afin de pouvoir déterminer l'excès énantiomérique du premier exemple par HPLC chirale. Bien que le rendement soit faible, un bon excès énantiomérique de 78% a été obtenu avec le catalyseur chiral (**Schéma 132**).

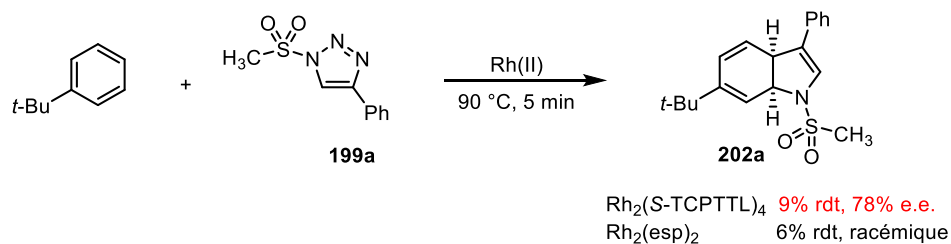


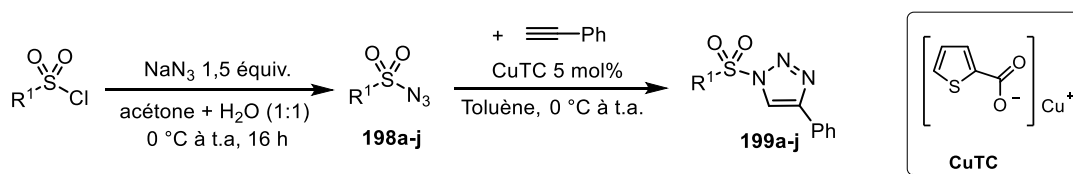
Schéma 132 : Tests préliminaires de cycloadditions

Les résultats préliminaires ont montré qu'il était possible d'effectuer la réaction entre le *N*-sulfonyl-1,2,3-triazole et les composés aromatiques neutres de façon asymétrique. Ainsi, dans un premier temps, une bibliothèque de *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles a été préparée.

III.3.a. Synthèse des *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles :

La réaction CuAAC a été employée pour synthétiser les différents *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles en présence de CuTC, qui a été choisi en tant que catalyseur en raison de son efficacité décrite précédemment. Pour commencer, différents azotures de sulfonyle **198a-j** ont été synthétisés par réaction entre l'azoture de sodium et des chlorures de sulfonyle commerciaux, puis les produits obtenus ont été mis en en réaction avec le phénylacétylène, pour conduire aux triazoles **199a-j** (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Synthèse des N-sulfonyl-1,2,3-triazoles



Entrée	R ¹	Rendement 198	Rendement 199
1	Méthyle	198a , 88%	199a , 88%
2	Ethyle	198b , 92%	199b , 63%
3	2,4,6-Triisopropylphényle	198c , 90%	199c , 62%
4	4-Nitrophényle	198d , 90%	199d , 40%
5	Isopropyle	198e , 78%	199e , 58%
6	2-Bromophényle	198f , 88%	199f , 65%
7	Naphtalèn-2-yle	198g , 65%	199g , 76%
8	4-Chlorophényle	198h , 65%	199h , 65%
9	3,5-Bis(trifluorométhyle)phényle	198i , 74%	199i , 52%
10	Tolye	198j , quant	199j , 77%

Tous les produits **199a-j** ont été obtenus sous forme solide avec de bons rendements même avec une faible quantité de catalyseur (5 mol%). Les substrats portant des groupements électroattracteurs (**199d**, **199i**) ont donné des rendements inférieurs aux autres.

Une fois tous les triazoles à disposition, nous avons synthétisé les catalyseurs au Rh(II) qui seront criblés pour leur capacité à effectuer l'addition de carbènes de manière stéréosélective. Ces complexes chiraux ont été générés en deux étapes : la préparation du ligand et l'échange de ligand à partir du Rh₂(OAc)₄ disponible dans le commerce.

III.3.b. Préparation des catalyseurs au dirhodium(II) :

Synthèse des ligands :

Diverses procédures ont été décrites dans la littérature pour la préparation de ligands chiraux destinés à être utilisés dans des complexes de Rh(II). Ces procédures impliquent la condensation d'un acide aminé avec un anhydride d'acide. Nous avons choisi de suivre ces différentes conditions pour préparer les composés ciblés. Les ligands **200a** à **200e** ont été synthétisés par la réaction de la L-tert-

leucine dans l'acide acétique au reflux pendant 4 heures en présence de l'anhydride correspondant (**Schéma 133**).

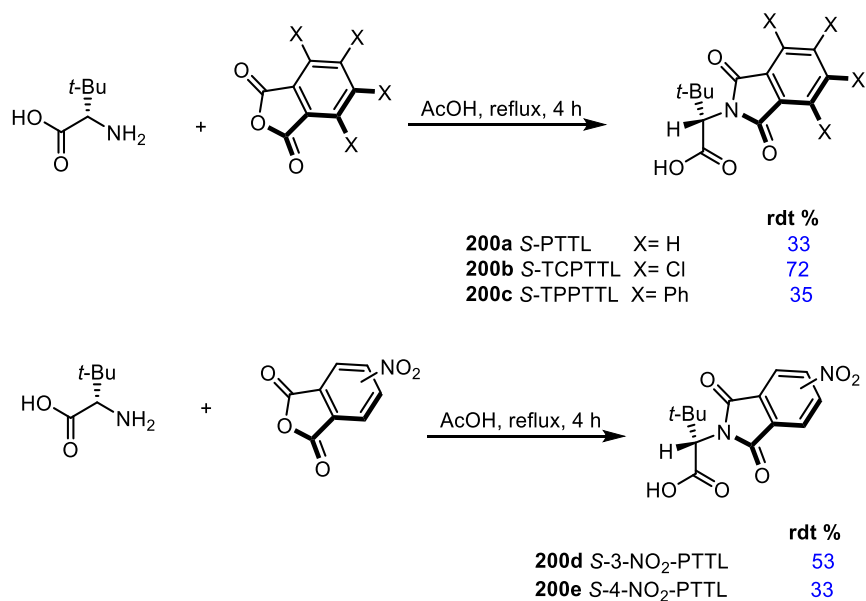


Schéma 133 : Synthèse des ligands **200a-e**

Le ligand **200f** a été préparé suivant une autre procédure décrite dans la littérature. L'anhydride *cis*-1,2,3,6-tétrahydrophthalique est condensé avec de la *L*-*tert*-leucine au reflux du toluène en présence de 10 mol% de triéthylamine (**Schéma 134**).¹⁵²

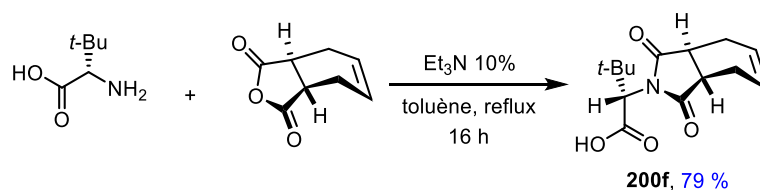


Schéma 134 : Synthèse de **200f**

Le ligand **200g** a quant à lui été préparé par la réaction entre de l'anhydride 4-méthylphthalique et de la *L*-*tert*-leucine dans du DMF à 100 ° C pendant une nuit (**Schéma 135**).¹⁵³

¹⁵² Adly, F. G.; Gardiner, M. G.; Ghanem, A. *Eur. J. Chem.* **2016**, *22*, 3447.

¹⁵³ Hoshino, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10452.

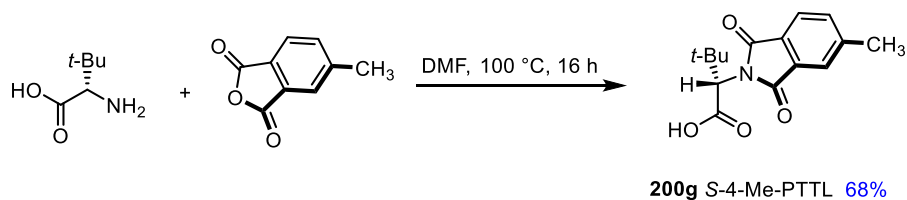


Schéma 135 : Synthèse de **200g**

Les ligands **200h** et **200i** ont également été synthétisés dans le DMF, mais en seulement une heure au reflux, en combinant l'acide aminé avec l'anhydride correspondant.¹⁵⁴

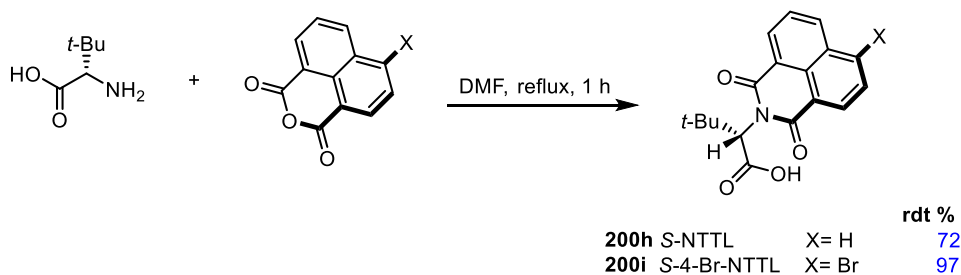


Schéma 136 : Synthèse de **200h** et **200i**

Une fois tous les ligands préparés, nous nous sommes attachés à former les complexes correspondants.

Synthèse des catalyseurs :

La préparation des différents catalyseurs chiraux au Rh(II) est ensuite réalisée par échange de ligands à partir du tétraacétate de dirhodium dans du chlorobenzène au reflux (132 °C) avec piégeage de l'acide acétique libéré (par Na₂CO₃), dans le solvant recondensé (entre le réfrigérant et le ballon de réaction) (**Schéma 137**).

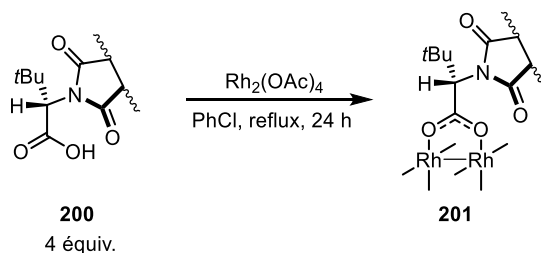


Schéma 137 : Réaction d'échange de ligand

¹⁵⁴ Müller, P.; Allenbach, Y.; Robert, E. *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, *14*, 779.

Grâce à cette méthode, tous les catalyseurs ont été synthétisés avec de bons rendements (**Figure 27**).

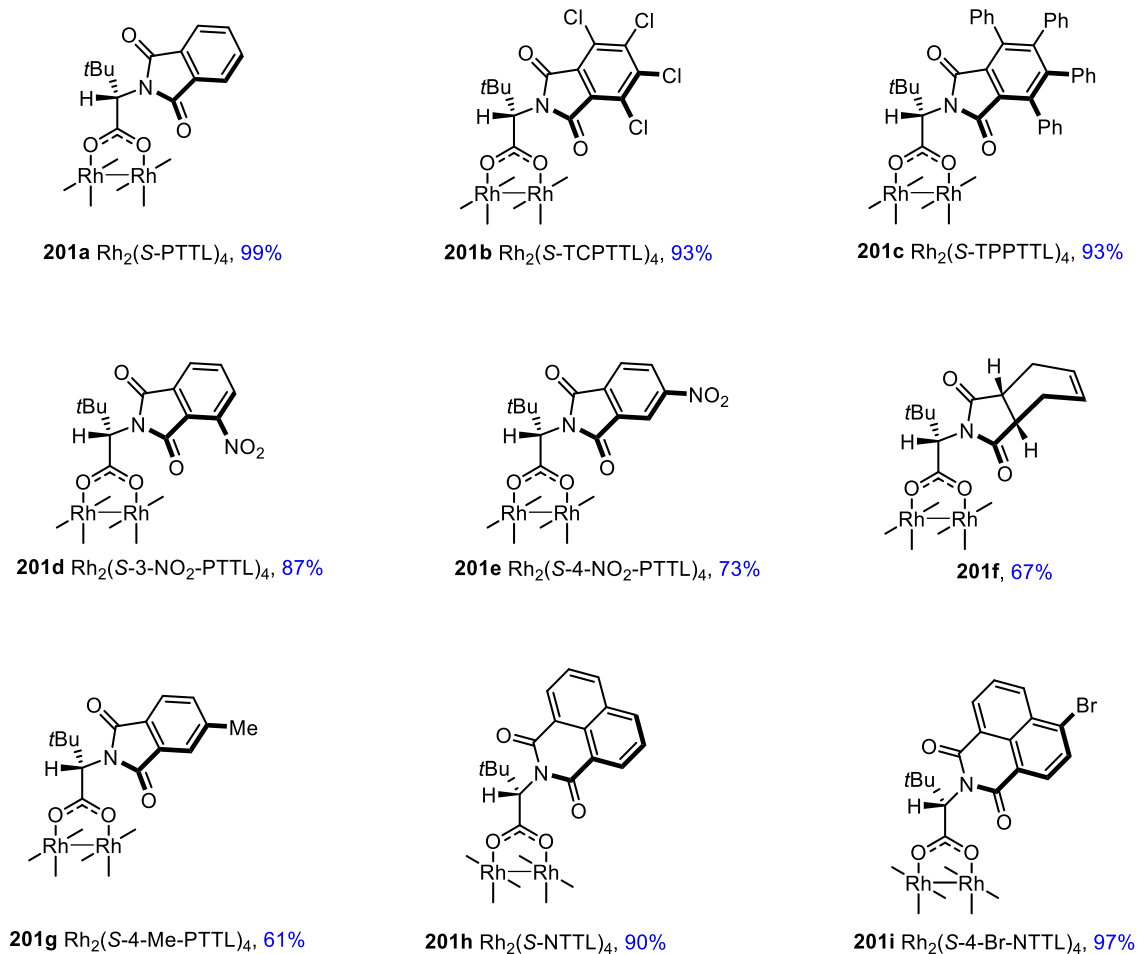


Figure 27 : Catalyseurs au Rh(II) chiraux synthétisés

D'autres catalyseurs déjà disponibles au laboratoire ont également été évalués (**Figure 28**).

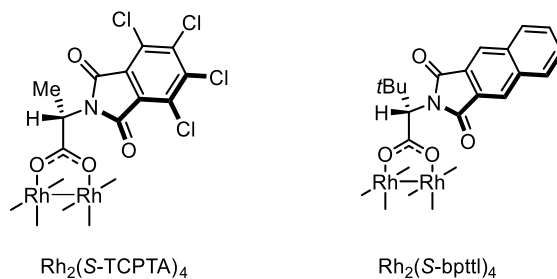


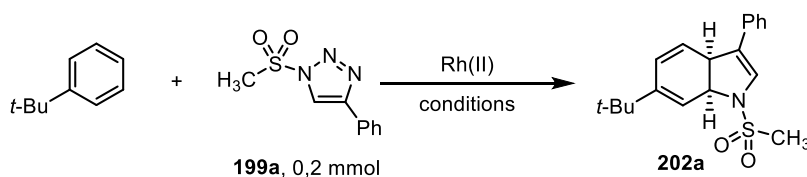
Figure 28 : Catalyseur au Rh(II) chiraux disponibles au laboratoire

III.3.c. Transferts de carbène à partir des *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles catalysés par le Rh(II) :

Description des méthodes utilisées :

Compte tenu du résultat encouragement précédemment décrit, l'optimisation de la réaction a aussi été réalisée en utilisant le 1-(méthanesulfonyl)-4-phényl-1*H*-1,2,3-triazole **199a** et le *tert*-butylbenzène. La chaîne *tert*-butyle est considérée comme un groupement électrodonneur faible, permettant d'activer l'aromatique sans toutefois être suffisamment fort pour conduire au produit de la réaction de type insertion C(sp²)-H. Plusieurs paramètres ont été évalués et les résultats de ces expériences sont rassemblés dans le **tableau 9**.

Tableau 9 : Optimisation de la réaction catalysé par Rh(II)



Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Temps	Rdt isolé %	e.e. %
1	Non	-	90 °C	5 min	-	-
2	Rh ₂ (OAc) ₄	- ^a	90 °C	5 min	-	-
3	Rh ₂ (esp) ₂	DCE ^b	reflux	24 h	-	-
4	Rh ₂ (esp) ₂	- ^a	90 °C	5 min	6	racémique
5	Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTTL) ₄	- ^a	90 °C	5 min	9	85
6	Rh ₂ (<i>S</i> -PTTL) ₄	- ^a	90 °C	5 min	20	57
7	Rh ₂ (<i>S</i> -TPPTTL) ₄	- ^a	90 °C	5 min	19	81
8	Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTA) ₄	- ^a	90 °C	5 min	12	63
9	Rh ₂ (<i>S</i> -bpptl) ₄	- ^a	90 °C	5 min	18	69
10	Rh ₂ (<i>S</i> -NTTL) ₄	- ^a	90 °C	5 min	27	79
11	Rh ₂ (<i>S</i> -4-Br-NTTL) ₄	- ^a	90 °C	5 min	23	79
12	203f	- ^a	90 °C	5 min	-	-
13	Rh ₂ (<i>S</i> -3-NO ₂ -PTTL) ₄	- ^a	90 °C	5 min	-	-
14	Rh ₂ (<i>S</i> -4-NO ₂ -PTTL) ₄	- ^a	90 °C	5 min	-	-
15	Rh ₂ (<i>S</i> -3-Me-PTTL) ₄	- ^b	90 °C	5 min	-	-
16	Rh ₂ (<i>S</i> -NTTL) ₄	DCE ^b	reflux	5 min	14	80
17	Rh ₂ (<i>S</i> -NTTL) ₄	Cyclohexane	reflux	5 min	-	-
18	Rh ₂ (<i>S</i> -NTTL) ₄	- ^a	90 °C	3 min	33	79
19	Rh ₂ (<i>S</i> -NTTL) ₄	- ^a	90 °C ^c	3 min	36 (40) ^d	79
20	Rh ₂ (<i>S</i> -NTTL) ₄	- ^a	90 °C ^c	5 min	36 (40) ^d	79
21	Rh ₂ (<i>S</i> -NTTL) ₄	- ^a	80 °C ^c	3 min	-	-
22	Rh₂(<i>S</i>-NTTL)₄	- ^a	110 °C^c	90 s	40 (42)^d	79
23	Rh ₂ (<i>S</i> -NTTL) ₄	- ^a	110 °C ^c	3 min	18 (22) ^d	79

^a Ph₂Bu 1,00 m, ^b DCE 1 mL, Ph₂Bu 1,00 mmol,

^c refroidi à 0 °C en fin de la réaction, ^d rdt% isolé (rdt% RMN ¹H déterminé avec un étalon interne)

CHAPITRE 2 : *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles et transfert de carbène sur des aromatiques

Une large gamme de catalyseurs au Rh(II) a été examinée. En ce qui concerne l'effet des substituants dans cette série de catalyseurs, il est apparu que la présence de chlores sur le fragment phtaloyle induisait une baisse du rendement, mais permettait d'augmenter fortement l'excès énantiomérique par rapport au ligand non-halogéné (**entrée 5 vs 6**). Le remplacement de la chaîne *t*-butyle de l'acide aminé par un méthyle conduit également à une baisse de rendement mais sans amélioration de l'excès énantiomérique (**entrée 6 vs 8**). En revanche, le Rh₂(*S*-NTTL)₄ offre la meilleure combinaison entre un bon excès énantiomérique et un rendement amélioré (**entrée 10**). En présence du même catalyseur, l'utilisation de seulement 5 équivalents de *t*-butylbenzène et de DCE comme co-solvant a également conduit au même excès énantiomérique mais à un rendement plus faible en produit bicyclique (**entrée 16**). En revanche, l'utilisation du cyclohexane qui avait été utilisé par Davies comme solvant avec le même précurseur de carbène (**entrée 17**) n'a pas permis la formation du produit.

La température a également une influence remarquable sur le rendement de cette réaction. En effet, une dégradation complète est observée lorsque le produit est laissé dans les conditions réactionnelles pendant une heure. D'un autre côté, la diminution de la température de 90 °C à 80 °C ne conduit pas à la formation du produit souhaité, le triazole reste alors inchangé (**entrée 21**). Un contrôle minutieux de la température et du temps de réaction a montré que la réalisation de la réaction à 110 °C pendant seulement 90 secondes offrait un rendement légèrement meilleur sans modification de l'excès énantiomérique (**entrée 22**).

La configuration absolue du dihydroindole **202a** a également pu être déterminée par diffraction des RX (**Figure 29**).

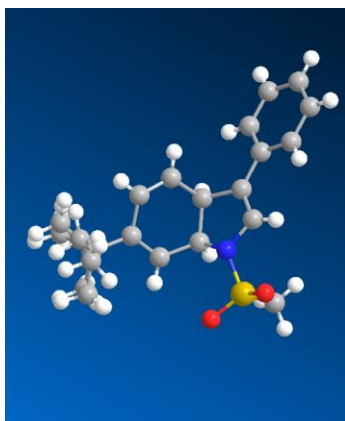


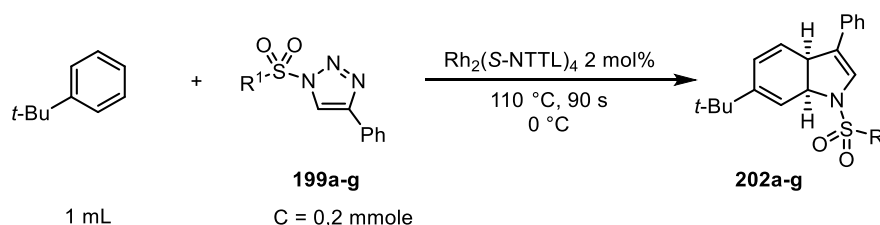
Figure 29 : Configuration absolue de **202a** déterminée par un cliché RX

Pour résumer, la température est un facteur jouant un rôle essentiel dans cette réaction : il faut une température minimale de 90 °C pour générer le métallacarbène, cependant, le produit dihydroindole n'est pas stable à haute température.

III.3.d. Modification du triazole :

La nature du groupement sulfonyle joue un rôle sur la facilité de génération du métallacarbène, comme vu précédemment (**Schéma 116**). Nous avons donc modifié la chaîne alkyle de R¹ afin d'essayer de moduler la réactivité du triazole et de l'imino-métallacarbène intermédiaire, en testant les triazoles précédemment synthétisés (**Tableau 10**).

Tableau 10 : Évaluation des différents sulfonyl-triazoles comme précurseurs de carbènes



Entrée	R ¹	Produit	Rdt produit%	Rdt Substrat%
1	méthyle	202a	42	-
2	éthyle	202b	8,7	-
3	2,4,6-triisopropylphényle	202c	-	46
4	4-nitrophényle	202d	-	-
5	isopropyle	202e	10	-
6	2-bromophényle	202f	-	-
7	naphtalèn-2-yle	202g	-	-
8	4-chlorophényle	202h	-	30
9	3,5-bis(trifluorométhyle)phényle	202i	-	-
10	tolyle	202j	trace	-

Malheureusement, seules de très faibles quantités de produit attendu ont été observées dans les meilleurs des cas, bien que le substrat ait généralement été consommé. Les excès énantiomériques n'ont donc pas été déterminés ici.

Dans l'espoir de rechercher d'autres familles de triazoles possédant une réactivité suffisante pour former des carbènes, nous avons envisagé de remplacer le groupement sulfonyle par d'autres

motif d'électroattracteurs. Le premier type de substituant qui a été testé est de type alkoxy-carbonyl avec le groupement protecteur Troc. Le protocole de réaction click a été utilisé pour obtenir le *N*-2,2,2-trichloroéthoxycarbonyl-1,2,3-triazole **199k**, mais le produit attendu n'a été obtenu qu'avec un rendement de 11% (**Schéma 139**).

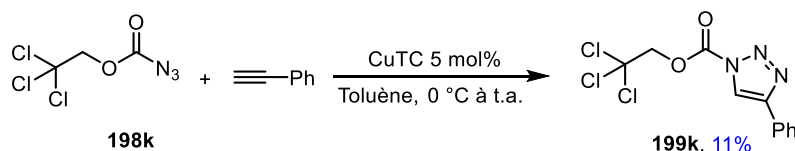


Schéma 138 : Synthèse du triazole **199k**

Les essais pour effectuer la réaction de cycloaddition entre le triazole **199k** et le *tert*-butylbenzène n'ont pas conduit au produit souhaité, même au reflux du *tert*-butylbenzène (169 °C). Aucune transformation n'est observée, le substrat reste inchangé à la fin de l'expérience.

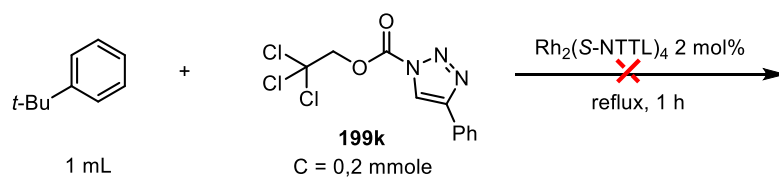


Schéma 139 : Test de réaction avec **199k**

Ce résultat montre la grande stabilité du triazole substitué par un groupement *N*-alkoxy-carbonyl. L'effet peu électroattracteur de ce dernier ne permet pas d'activer suffisamment le triazole vers la diazoimine correspondante, et donc le métallacarbène de Rh(II) ne peut pas être formé.

Nous nous sommes alors tournés vers les *N*-alkoxy- et *N*-aryloxysulfonyl-1,2,3-triazoles. L'utilisation de ces derniers avec des triazoles comme précurseurs de carbènes n'a jamais été décrite mais le groupement alkoxy-sulfonyl devrait avoir un effet électroattracteur supérieur au groupement alkoxy-carbonyl même s'il resterait inférieur à celui d'un groupement sulfonyl. De plus, les groupements arylkoxy-sulfonyls envisagés possèdent un cycle aromatique qui pourrait interagir ultérieurement par π -stacking avec les catalyseurs au Rh(II) chiraux. Cela pourrait favoriser une meilleure organisation de l'état de transition et un meilleur contrôle stéréochimique en version asymétrique. Les *N*-alkoxy- et *N*-aryloxysulfonyl-1,2,3-triazoles ont donc été préparés à partir des

alcools correspondants, en formant tout d'abord les azotures de sulfonyle,¹⁵⁵ qui ont été utilisés sans purification pour la réaction click (**Schéma 140**).

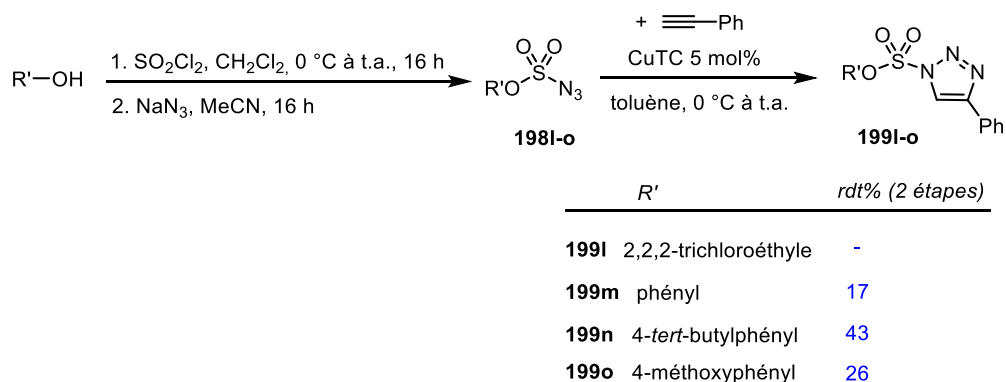
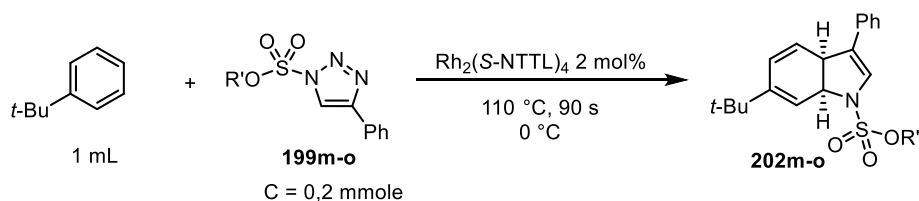


Schéma 140 : Synthèse des triazoles **199i-199o**

Malgré les rendements faibles obtenus, en raison de la difficulté de purification des azotures **198i-o** par chromatographie sur colonne, les cycloadditions ont d'abord été effectuées avec le *tert*-butylbenzène pour évaluer la réactivité de ces nouveaux triazoles. Les résultats sont rassemblés dans le **Tableau 11**.

Tableau 11 : Cycloaddition des *N*-alkoxy- et *N*-aryloxysulfonyl-1,2,3-triazoles



Entrée	<i>R'</i>	Produit	Rdt isolé %	ee%
1	phényle	202m	18	-
2	4- <i>tert</i> -butylphényle	202n	36	83
3	4-méthoxyphényle	202o	17	88

Les dihydroindoles sont obtenus avec des rendements faibles à moyens. **202n** a été isolé avec un rendement de 36% proche de celui de **202a**, et avec un excès énantiomérique légèrement plus élevé de 83%. En revanche, **202o** a un excès énantiomérique un peu supérieur, mais un rendement deux fois plus faible de 17%. Avec **202m**, l'excès énantiomérique n'a pas pu être déterminé car le produit racémique correspondant n'a pas pu être synthétisé, mais le rendement en version asymétrique reste faible.

¹⁵⁵ Yang, T.; Cui, H.; Zhang, C.; Zhang, L.; Su, C.-Y. *ChemCatChem* **2013**, 5, 3131.

Bien que ces résultats préliminaires concernant les *N*-alkoxysulfonyl-1,2,3-triazoles n'aient pas conduit à une amélioration notable par rapport à ceux obtenus précédemment, nous avons pu montrer que le groupement sulfonyle pouvait être remplacée par un aryloxy plus modulable. Un autre type de précurseur de structure voisine a également été évalué en parallèle, un *N*-sulfamoyltriazone dans lequel l'oxygène sp^3 de la partie alcoxysulfonyle du triazole est remplacé par un azote. Le triazole est généré en deux étapes en utilisant le chlorure de *N,N*-diméthylsulfamoyle commercial comme substrat, selon une séquence similaire à celle décrite précédemment.

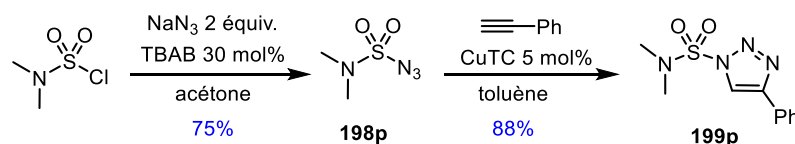


Schéma 141 : Synthèse de **199p**

Comme attendu, ce précurseur de carbène semble beaucoup moins réactif et la réaction de cycloaddition ne donne que des traces de produit attendu accompagnées d'une grande partie du substrat.

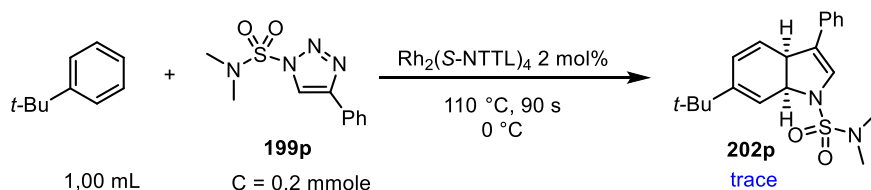


Schéma 142 : Cycloaddition avec **199p**

Ce résultat confirme bien que la réactivité du triazole diminue lorsque l'oxygène est remplacé par un azote, et que plus le substituant du soufre est électrodonneur moins le triazole est réactif.

Après avoir échoué à trouver un triazole offrant un meilleur rendement que **199a** par la variation de la partie sulfonyle, nous avons décidé de modifier le substituant du triazole provenant de l'alcyne afin de vérifier si ce paramètre pouvait influencer favorablement la transformation. Quatre nouveaux alcynes ont été testés dans les conditions précédemment utilisées.

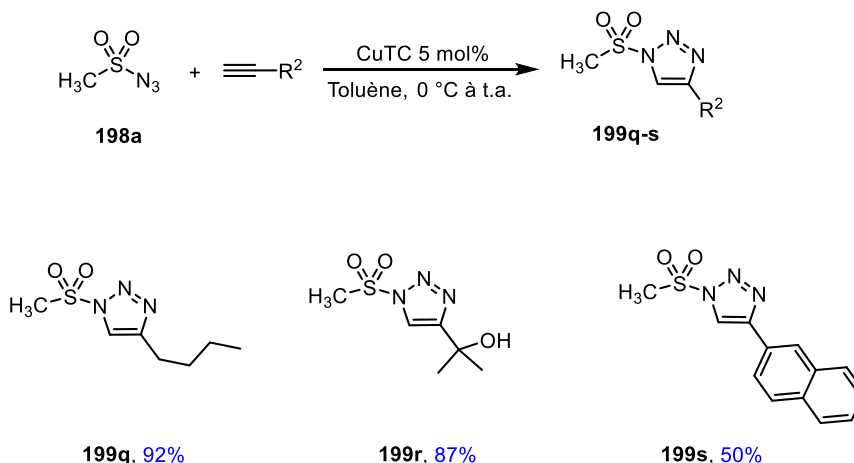


Schéma 143 : Synthèse des sulfonyltriazoles **199q-s** portant différents R^2

Malheureusement, les *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles ne sont pas les seuls produits obtenus au cours de cette réaction de CuAAC. Lorsque du (triisopropylsilyl)acétylène est utilisé ($\text{R}^2 = \text{TIPS}$), nous observons la formation du céténimine correspondant au lieu du triazole attendu (**Schéma 144**).

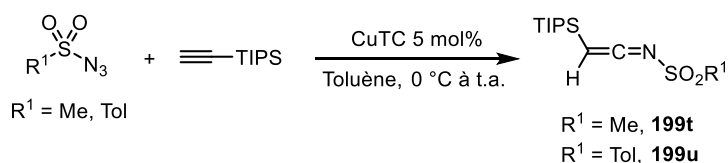


Schéma 144 : CuAAC avec le (triisopropylsilyl)acétylène

De plus, une hydrolyse se produit également sur la colonne, conduisant à la formation du *N*-acylsulfonamide correspondant lors de l'utilisation de l'azoture de 4-nitrobenzènesulfonyle comme substrat, ce qui confirme l'influence subtile du substituant du triazole (**Schéma 145**).

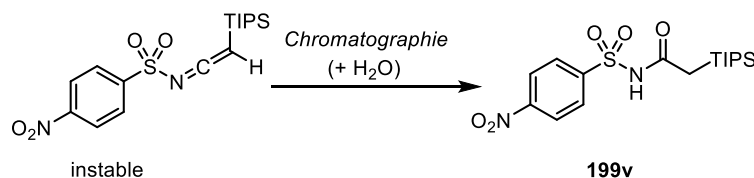


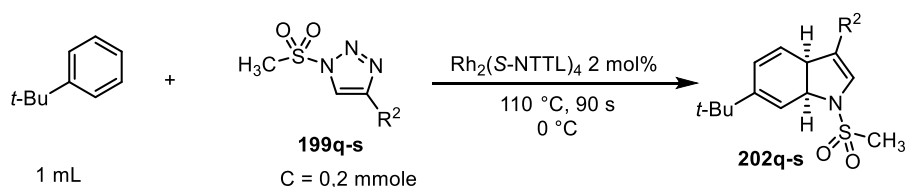
Schéma 145 : Hydrolyse du céténimine

Ces résultats sont conformes au mécanisme proposé par Chang et Fokin (voir **Schéma 107**). Le triazole métallé existe en équilibre avec son isomère diazoimine dans des conditions thermiques, et cet isomère subit un réarrangement de type hétéro-Wolff pour former le céténimine correspondant.

Cette espèce peut ensuite subir l'addition d'un nucléophile, tel que des traces d'eau sur colonne, pour donner les *N*-acylsulfonamides.¹²²

Les trois triazoles **199q**, **199r** et **199s** obtenus ont ensuite été utilisés pour effectuer la réaction de cycloaddition [3+2] formelle dans les conditions trouvées précédemment (**Tableau 12**).

Tableau 12 : Cycloaddition catalysée par le Rh₂(*S*-NTTL)₄



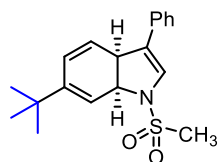
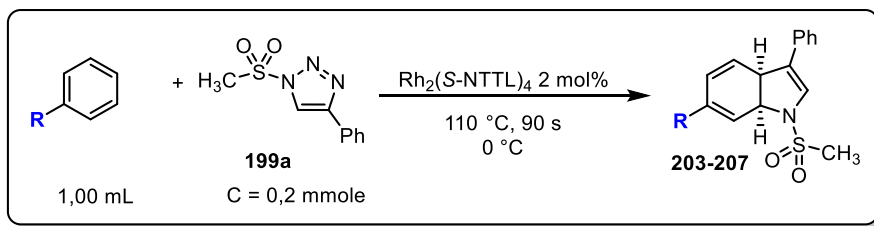
Entrée	R ²	Substrat	Produit	Rendement (%)
1	Phényle	199a	202a	42
2	<i>n</i> -butyle	199q	202q	-
3	propan-2-ol-yle	199r	202r	-
4	2-naphtyle	199s	202s	28

Avec les substrats **199q** et **199r**, aucune trace de produit souhaité n'a été observée. Seul le dihydroindole **202s** a été isolé avec un rendement moyen de 28%. Cette réaction ne semble donc pas favorable dans le cas des *C*-alkyltriazoles.

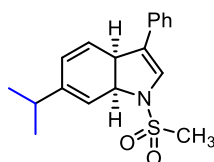
Les différents résultats de modulation du triazole n'ont donc pas permis pour le moment d'améliorer significativement le rendement et l'excès énantiomérique en dihydroindole.

III.3.c. Etude préliminaire du champ d'application :

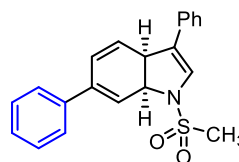
Afin d'avoir un premier aperçu de la portée de cette réaction, différents partenaires aromatiques ont également été testés avec le triazole **199a** et le catalyseur Rh₂(*S*-NTTL)₄ dans les conditions précédemment utilisées (**Schéma 146**).



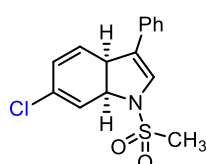
202a 40% rdt, 79% ee



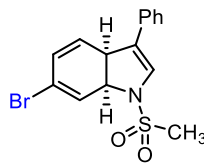
203 29% rdt, 79% ee



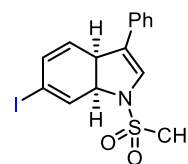
204 60% rdt, 84% ee



205 5% rdt



206 6% rdt



207 6% rdt

Schéma 146 : Etude préliminaire du champ d'application de la réaction

Le remplacement du *tert*-butyle par un groupe isopropyle entraîne une diminution du rendement en dihydroindole **203** (comparé à **202a**), en raison d'une compétition entre la cycloaddition et l'insertion C–H en position tertiaire benzylique avec le ratio insertion C–H : cycloaddition = 1,64 : 1 (déterminé par RMN ¹H du brut) (**Schéma 147**).

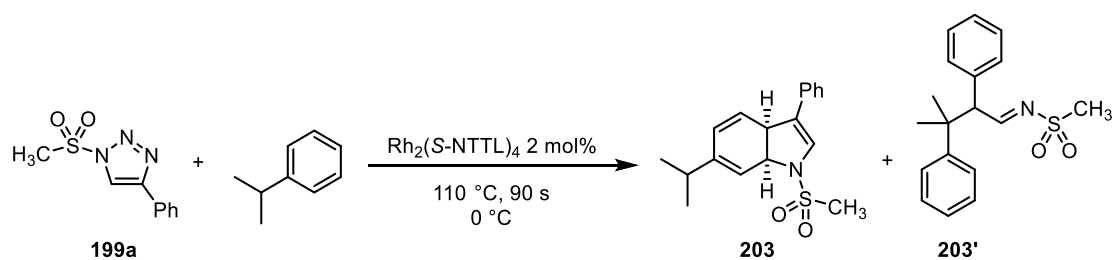


Schéma 147 : Réaction de transfert de carbène entre **199a** et l'*isopropyl*benzène

Le produit **203'** est sensible à l'hydrolyse,¹⁴¹ et un mélange de produit **203'** et de produit d'hydrolyse a été obtenu après purification sur une colonne de gel de silice.

En revanche, le biphényle conduit au produit final **204** avec un bon rendement et un excès énantiomérique élevé, bien que ce substrat existe sous forme solide à température ambiante.

Malheureusement, la présence d'halogènes sur le cycle aromatique ne permet pas d'obtenir les produits attendus **205**, **206** et **207** avec des rendements acceptables. De plus, les réactions avec le catalyseur achiral n'ont pas conduit à la formation des produits racémiques correspondants, et l'excès énantiomérique n'a donc pas pu être déterminé par HPLC chirale.

III.4. Conclusion et perspectives :

III.4.a. Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons d'abord décrit la nature et la synthèse des 1,2,3-triazoles, puis l'utilisation des dérivés *N*-sulfonylés en tant que précurseurs de carbènes. Au cours de cette thèse, ces réactifs ont été utilisés pour effectuer une réaction d'addition intramoléculaire catalytique sur des composés aromatiques, conduisant à la formation de dihydroindoles.

En utilisant différents catalyseurs chiraux au Rh(II), nous avons pu réaliser cette transformation de façon asymétrique. Bien que les rendements obtenus soient restés moyens, les excès énantiomériques des dihydroindoles sont élevés et des triazoles ont pu remplacer les composés diazo traditionnels dans la réaction de transfert de carbène intermoléculaire asymétrique catalysée par un complexe au Rh(II).

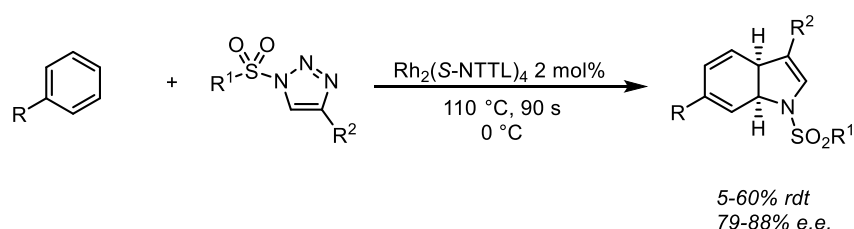


Schéma 148 : Synthèse de dihydroindoles

Pour la première fois, le groupement sulfonyle du triazole a pu être remplacé par un motif aryloxysulfonyle dans ce type de réactions. Cette modification devait permettre l'accès à une plus large gamme de dérivés.

III.4.b. Perspectives :

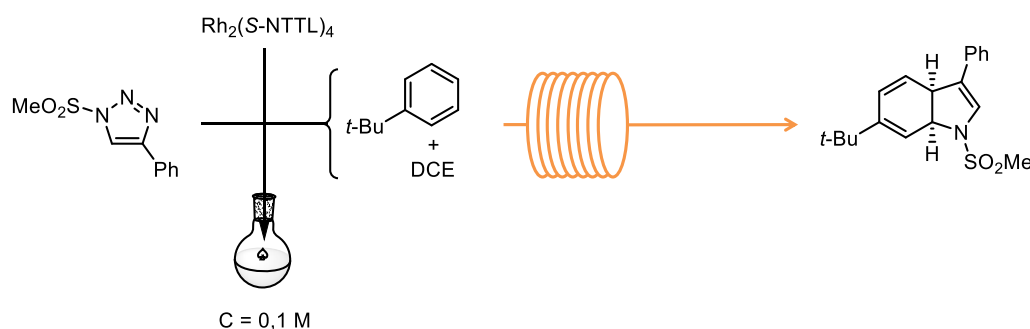
CHAPITRE 2 : *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles et transfert de carbène sur des aromatiques

Une première perspective est issue des conditions de réaction utilisées. Le milieu réactionnel est chauffé à 110 °C pour une courte période, puis refroidit rapidement à 0 °C pour éviter la dégradation des produits à chaud. Il serait donc intéressant d'envisager d'effectuer cette réaction en flux continu.

Dans cette optique, nous avons voulu réaliser des tests préliminaires avec les conditions optimales trouvées pour le « batch », mais il a été impossible de transposer cette méthode pour lancer les expériences en flux pour des raisons de solubilité. Nous avons décidé de revenir à l'utilisation de DCE comme co-solvant pour augmenter la solubilité du triazole **201a**, même si ces conditions avaient entraîné une chute du rendement en « batch ». Après avoir effectué plusieurs tests de solubilité, nous avons constaté que le triazole était totalement soluble à température ambiante à une concentration de 0,1 M dans un mélange de DCE et de *tert*-butylbenzène dans un rapport de 1 : 1.

Nous avons effectué des expériences sur un appareil Vapourtec en utilisant un micro-réacteur de 1 mL, sous forme de plaque, chauffé à différentes températures en changeant aussi le débit, et un bain de glace pour refroidir directement le produit en sortie. Toutes les expériences ont été réalisées avec un temps de résidence à chaud de 1 minute. À la fin de chaque expérience, les fractions de la phase stationnaire ont été récupérées, et le rendement brut a été déterminé par RMN ¹H en présence d'acénaphène comme référence interne.

Tableau 13 : Transfert de carbène en flux continu



Entrée	Température (°C)	Rdt RMN% (phase stationnaire)	Rdt substrat%
1	90	13	4
2	100	19	-
3	110	10,5	-
4	125	7,5	-
5	150	5,2	-

Les résultats préliminaires en flux continu ont montré une cohérence avec les résultats que nous avons obtenus en « batch ». La décomposition du triazole commence à 90 °C, mais la réaction n'était pas terminée en 60 secondes, et le substrat restant a été observé à la fin de la réaction. En augmentant la température de 90 °C à 100 °C, nous avons obtenu une conversion totale et le meilleur rendement isolé en produit (**entrée 2**). De plus, la diminution du rendement observée avec l'augmentation supplémentaire de la température indique que le produit est instable à des températures élevées. Cela a également renforcé notre hypothèse selon laquelle l'énergie d'activation du triazole et l'énergie de décomposition du produit final sont très proches. La chimie en flux pourrait être un bon outil pour améliorer les conditions opératoires, mais un triazole plus réactifs semble nécessaire. Le fait que les triazoles substitués par un groupe aryloxysulfonyle aient donné des résultats encourageants, mais aussi que ces triazoles soient solubles à froid dans le *tert*-butylbenzène laisse espérer des améliorations. En effet, il ne serait donc pas nécessaire d'ajouter du DCE comme co-solvant, et la modification de l'aryle devrait permettre de moduler la réactivité.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

IV.1. Conclusion :

Le travail de thèse présenté dans ce mémoire s'est articulé autour de deux axes. Tout d'abord, l'étude de la chimiosélectivité observée lors de la réaction intramoléculaire de transfert de métallacarbène de Rh(II) et l'application envisagée de la réaction de Buchner à la modification de produits complexes d'origine naturelle ont été décrites.

Différentes méthodes ont été choisies et utilisées afin de synthétiser une chimiothèque de composés diazo en fonction de la nature du substituant porté.

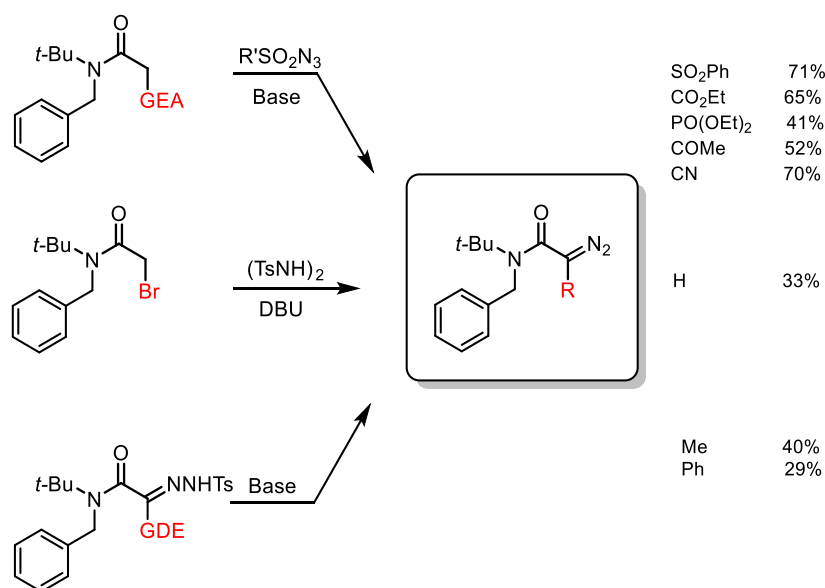
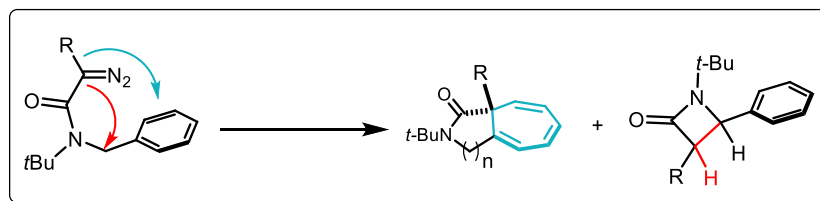


Schéma 149 : Méthodes de synthèse des composés diazo

Les réactions de transfert de carbène ont ensuite été effectuées avec Rh₂(OAc)₄. Les évaluations des produits formés au cours de la réaction ont permis de suggérer qu'un carbène portant un substituant peu encombrant semblait favoriser la réaction de Buchner au détriment de l'insertion C–H en position benzylique. Des facteurs purement électroniques expliqueraient mal ces résultats (**Schéma 150**).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES



R	Buchner	Insertion C-H
CN	✓	
H	✓	
CO ₂ Et		✓
COCH ₃		✓
SO ₂ Ph		✓
PO(OEt) ₂		✓
Ph		✓
CH ₃	✓	✓

Schéma 150 : Résumé des résultats de l'étude de chimiosélectivité

Des calcul DFT ont montré les profils d'énergie des réactions de transfert de carbène catalysées par $Rh_2(OAc)_4$ qui sont en accord avec les résultats expérimentaux mais des expériences complémentaires sont en cours afin d'essayer de valider l'hypothèse concernant l'effet stérique mentionné ci-dessus.

Par la suite, nous avons tenté d'utiliser la réaction de Buchner pour générer un analogue de produit naturel en formant un cycle à sept chaînons à partir d'un substrat commercial contenant cycle aromatique, mais que nous avons synthétisé à partir de l'acide abiétique. Cependant, le produit désiré n'a pas été observé, probablement en raison de réactions d'insertion C-H compétitives en différentes positions du substrat (**Schéma 151**).

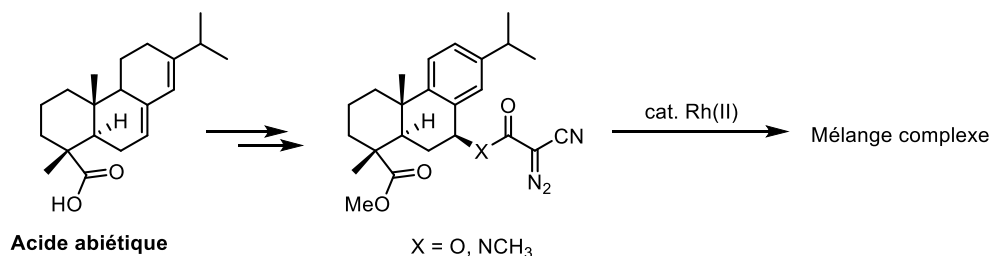


Schéma 151 : Tentative de préparation d'analogues d'un produit naturel par réaction de Buchner

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La deuxième partie de ce travail de thèse a consisté à étudier la réactivité de *N*-sulfonyltriazoles en tant que précurseurs de carbènes. Tout d'abord, les *N*-sulfonyltriazoles ont été synthétisés par la méthode de la CuAAC en utilisant le CuTC comme catalyseur (**Schéma 152**).

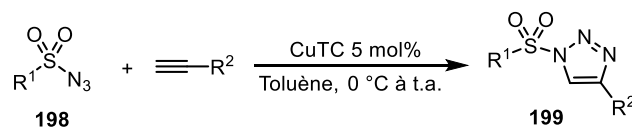


Schéma 152 : Synthèse des *N*-sulfonyltriazoles

La réaction de cyclopropanation (ou la cycloaddition formelle) intermoléculaire avec des aromatiques a ensuite été optimisée. Malheureusement, les produits désirés ont été obtenus avec des rendements faibles à moyens, bien que les excès énantiomériques soient très bons (**Schéma 153**).

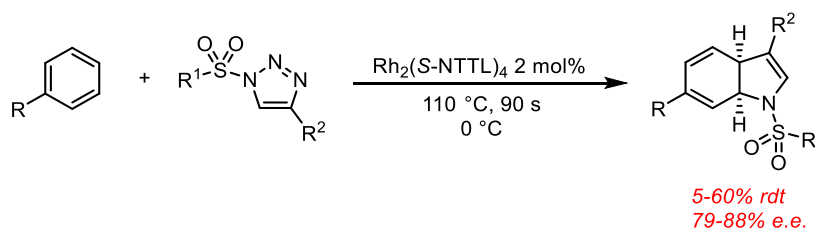


Schéma 153 : Synthèse asymétrique des dihydroindoles

IV.2. Autre perspective :

La réaction d'insertion C–H asymétrique utilisant les composés diazo

Différents catalyseurs de tétracarboxylate de Rh(II) ayant été synthétisés, nous avons également testé leur capacité à favoriser la formation de β -lactames énantiopurs. Grace à l'étude de chimiosélectivité présentée au cours du premier chapitre, le diazoacétamide portant un ester a été identifié comme un motif favorisant l'insertion C–H benzylique, plutôt que la réaction de Buchner, pour générer des β -lactames. Le 2-diazo-3-(dibenzylamino)-3-oxopropanoate de méthyle **209** qui porte deux groupes benzyle a été choisi comme substrat modèle pour tester la réaction d'insertion C–H benzylique intramoléculaire et asymétrique. Ce substrat a été préparé par une réaction d'amidation, suivie du transfert de diazo précédemment utilisé (**Schéma 154**).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

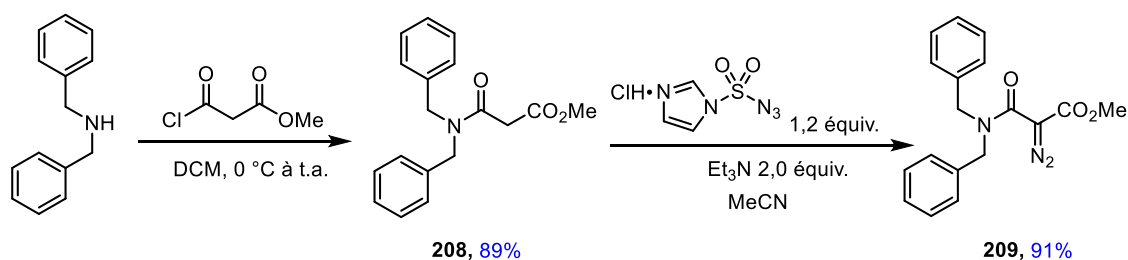
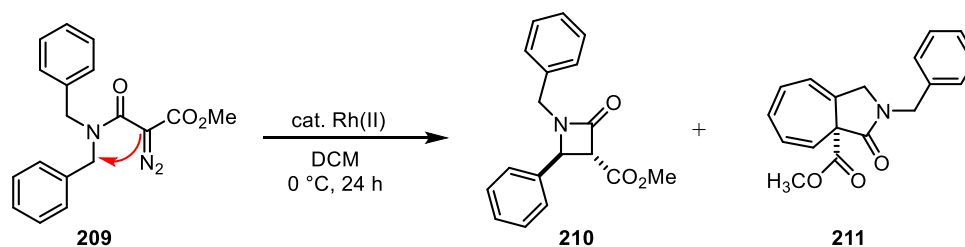


Schéma 154 : Synthèse de **209**

Quelques catalyseurs de type tétracarboxylate de Rh(II) disponibles au laboratoire ont été choisis pour évaluer leur capacité à catalyser la réaction de transfert de carbène asymétrique (**Tableau 14**).

Tableau 14 : Insertion C–H asymétrique



Entrée	Catalyseur	Rdt isolé% (210)	e.e.%	Rdt isolé% (211)
1	Rh ₂ (OAc) ₄	46	racémique	6
2	Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTTL) ₄	14	-21,2	34
3	Rh ₂ (<i>S</i> -TFPTTL) ₄	33	19,5	33
4	Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTA) ₄	65	12	23
5	Rh ₂ (<i>S</i> -BPTV) ₄	52	19,5	17
6	Rh ₂ (<i>S</i> -PTA) ₄	51	20	31
7	Rh ₂ (<i>S</i> -NTTL) ₄	65	60	15

La première série de résultats présentée dans le **Tableau 14** montre des rendements assez faibles pour un procédé intramoléculaire, et les excès énantiomériques ne sont pas vraiment encourageants à part avec le ligand NTTL. Il est par ailleurs surprenant de noter que le produit de la réaction de Buchner a été observé alors qu'il ne l'était absolument pas avec le *N*-*t*-Bu et le diazo substitué par un ester. Un résultat inattendu est également l'inversion de l'énantioselectivité en utilisant un ligand chloré plutôt que fluoré (**entrées 2 et 3**) mais les faibles excès énantiomériques ne

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

permettent pas d'en tirer parti. La température pourrait être abaissée afin d'essayer d'augmenter le stéréocontrôle de la réaction, mais cette famille de catalyseurs au Rh(II) n'a jusqu'à présent pas semblé le bon choix. Des ligands carboxylates chiraux tels que BTPCP ont été développés par Davies¹⁵⁶ pour catalyser des réactions d'insertion C–H et pourraient donc être testés. Nous proposons également d'étudier d'autres types de ligands pour le catalyseur au Rh(II), et ceux de type carboxamidate ont déjà démontré leur efficacité dans des transformations similaires.¹⁵⁷

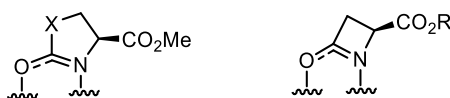


Figure 30 : Ligands de type carboxamidate

Deux ligands de ce type ont été synthétisés à la fin de la thèse selon la procédure ci-dessous.

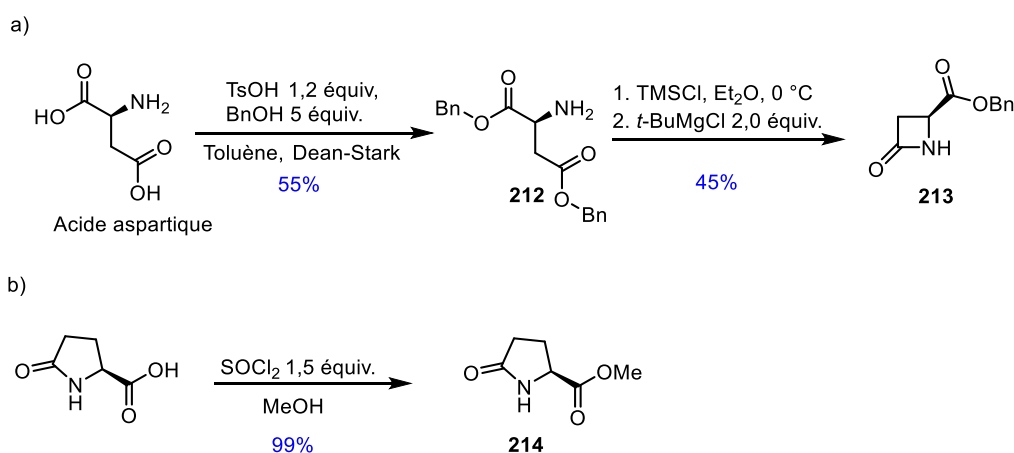


Schéma 155 : Synthèse de **213** et **214**

Par manque de temps, les réactions d'échange de ligand n'ont pas encore pu être effectuées mais les catalyseurs correspondants devraient prochainement être évalués.

¹⁵⁶ Qin, C.; Boyarskikh, V.; Hansen, J. H.; Hardcastle, K. I.; Musaev, D. G.; Davies, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19198.

¹⁵⁷ Doyle, M. P.; May, E. J. *Synlett.* **2001**, 967.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ de Oliveira, K. T.; Servilha, B. M.; Alves, L. d. C.; Desidera, A. L.; Brocksom, T. J. The synthesis of seven-membered rings in natural products. In *Studies in Natural Products Chemistry*, Elsevier: 2014; Vol. 42, pp 421.
- ² Brady, S. F.; Singh, M. P.; Janso, J. E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2116.
- ³ Ratnayake, R.; Covell, D.; Ransom, T. T.; Gustafson, K. R.; Beutler, J. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 57.
- ⁴ Simonsen, J. L. *J. Chem. Soc.* **1920**, *117*, 570.
- ⁵ Juell, S. M. K.; Hansen, R.; Jork, H. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1976**, *309*, 458.
- ⁶ Graening, T.; Schmalz, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3230.
- ⁷ Reyes, J. R.; Winter, N.; Spessert, L.; Trauner, D. *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 15813.
- ⁸ Molander, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 603.
- ⁹ Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490.
- ¹⁰ Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107*, 1080.
- ¹¹ Boyer, F.-D.; Hanna, I. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2293.
- ¹² Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703.
- ¹³ Fort, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4979.
- ¹⁴ Lee, K.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5590.
- ¹⁵ Bejcek, L. P.; Murelli, R. P. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2501.
- ¹⁶ Suld, G.; Price, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1770.
- ¹⁷ Achmatowicz Jr, O.; Bukowski, P.; Szechner, B.; Zwierzchowska, Z.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973.
- ¹⁸ Suga, H.; Iwai, T.; Shimizu, M.; Takahashi, K.; Toda, Y. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1109.
- ¹⁹ Snider, B. B.; Wu, X.; Nakamura, S.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 873.
- ²⁰ Wender, P. A.; Takahashi, H.; Witulski, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4720.
- ²¹ Wender, P. A.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2323.
- ²² Davies, H. M. L. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5203.
- ²³ Yin, Z.; He, Y.; Chiu, P. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8881.
- ²⁴ Craig, R. A.; Roizen, J. L.; Smith, R. C.; Jones, A. C.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Chem. Sci.* **2016**, *8*, 507.
- ²⁵ Buchner, E.; Curtius, T. *J. Ber. Deutsch. Chem.* **1885**, *18*, 2377.
- ²⁶ von E. Doering, W.; Laber, G.; Vonderwahl, R.; Chamberlain, N.; Williams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5448.
- ²⁷ Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.
- ²⁸ Hoffmann, R.; Zeiss, G. D.; Van Dine, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1485.
- ²⁹ Billups, W. E.; Chow, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4099.
- ³⁰ Hodgson, D. M.; Angrish, D. *Chem. Commun.* **2005**, 4902.
- ³¹ Chugaev, L.; Grigorizeva, M. *J. Russ. Chem. Soc.* **1915**, *47*, 776.
- ³² Fischer, E.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 580.
- ³³ Santamaría, J.; Aguilar, E. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1561.
- ³⁴ Davies, H. M. L.; Panaro, S. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4871.
- ³⁵ Paulissen, R.; Reimlinger, H.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2233.
- ³⁶ Cotton, F. A.; Murillo, C. A.; Walton, R. A. *Multiple Bonds Between Metal Atoms, Third Edition*. Springer: **2005**, 818.
- ³⁷ Davies, H. M. L.; Hopper, D. W.; Hansen, T.; Liu, Q.; Childers, S. R. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1799.
- ³⁸ Davies, H. M. L.; Ni, A. *Chem. Commun.* **2006**, *29*, 3110.
- ³⁹ Reddy, R. P.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10312.
- ⁴⁰ Buchner, E.; Curtius, T. *J. Ber. Deutsch. Chem.* **1885**, *18*, 2377.
- ⁴¹ Ledon, H.; Cannic, G.; Linstrumelle, G.; Julia, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3971.
- ⁴² Constantino, A.; Linstrumelle, G.; Julia, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 912.
- ⁴³ Anciaux, A. J.; Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Petiniot, N.; Teyssie, P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 695.
- ⁴⁴ Frey, B.; Wells, A. P.; Roden, F.; Au, T. D.; Hockless, D. C.; Willis, A. C.; Mander, L. N. *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 819.
- ⁴⁵ Meerwein, H.; Disselnkötter, H.; Rappen, F.; Rintelen, H.; van de Vloed, H. *Liebigs Ann.* **1957**, *604*, 151.
- ⁴⁶ McNamara, O. A.; Maguire, A. R. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9.
- ⁴⁷ a) Ciganek, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1149; b) Ciganek, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 652; c) Ciganek, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1454.
- ⁴⁸ a) Gale, D. M.; Middleton, W. J.; Krespan, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 657; b) Gale, D. M.; Middleton, W. J.; Krespan, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3617.
- ⁴⁹ Durmaz, S.; Kollmar, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6942.
- ⁵⁰ Staley, S. W.; Fox, M. A.; Cairncross, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4524.
- ⁵¹ Clark, T.; Spitznagel, G. W.; Klose, R.; von Ragué Schleyer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4412.
- ⁵² Görlitz, M.; Günther, H. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 4467.
- ⁵³ Maas, G.; Regitz, M. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2039.
- ⁵⁴ Matsumoto, M.; Shiono, T.; Mutoh, H.; Amano, M.; Arimitsu, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 101.
- ⁵⁵ Dastan, A.; Saracoglu, N.; Balci, M., *Eur. J. Chem.* **2001**, *2001*, 3519.
- ⁵⁶ Mbuvi, H. M.; Woo, L. K. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2009**, *13*, 136.
- ⁵⁷ Schreiber, J.; Leimgruber, W.; Pesaro, M.; Schudel, P.; Threlfall, T.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 540.
- ⁵⁸ Vogel, E.; Wiedemann, W.; Kiefer, H.; Harrison, W. F. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 673.
- ⁵⁹ Radlick, P.; Rosen, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3461.
- ⁶⁰ Morris, J. C.; Mander, L. N.; Hockless, D. C. R. *Synthesis* **1998**, 455.

- ⁶¹ Buttle, L. A.; Morris, J. C.; Mander, L. N. *ARKIVOC* **2003**, 118.
- ⁶² Prinzbach, H.; Fischer, U.; Cruse, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 251.
- ⁶³ Ledon, H.; Cantic, G.; Linstremelle, G.; Julia, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3971.
- ⁶⁴ Doyle, M. P.; Shanklin, M. S.; Oon, S. M.; Pho, H. Q.; Van der Heide, F. R.; Veal, W. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3384
- ⁶⁵ Padwa, A.; Austin, D. J.; Price, A. T.; Semones, M. A.; Doyle, M. P.; Protopopova, M. N.; Winchester, W. R.; Tran, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8669.
- ⁶⁶ Nani, R. R.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7304.
- ⁶⁷ Mo, S.; Xu, J. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 1679.
- ⁶⁸ Lindsay, V. N.; Fiset, D.; Gritsch, P. J.; Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1463.
- ⁶⁹ Marcoux, D.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10155.
- ⁷⁰ Darses, B.; Maldivi, P.; Philouze, C.; Dauban, P.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 300.
- ⁷¹ von Pechmann, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 1888.
- ⁷² Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2230.
- ⁷³ Maas, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8186.
- ⁷⁴ Griess, P. *Ann. Chem. Pharm.* **1858**, *106*, 123.
- ⁷⁵ Wolff, L. *Liebigs Ann.* **1902**, *325*, 129.
- ⁷⁶ Curtius, T.; Darapsky, A.; Müller, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 3776.
- ⁷⁷ Curtius, T.; Thompson, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 3398.
- ⁷⁸ Bamford, W.; Stevens *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 4735.
- ⁷⁹ Forster, M. O. *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 260.
- ⁸⁰ Kirmse, W.; Horner, L.; Hoffmann, H. *Chem. Ber.* **1958**, *614*, 19.
- ⁸¹ Cava, M.; Litle, R.; Napier, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2257.
- ⁸² Dimroth, O. *Liebigs Annalen* **1910**, *373*, 336.
- ⁸³ Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 733.
- ⁸⁴ Burtoloso, A. C.; Momo, P. B.; Novais, G. L. *An. Acad. Bras. Cienc.* **2018**, *90*, 859.
- ⁸⁵ Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *J. Chem. Educ.* **1999**, *76*, 1191.
- ⁸⁶ Doyle, M. P.; Dorow, R. L.; Terpstra, J. W.; Rodenhouse, R. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1663.
- ⁸⁷ Taber, D. F.; Gleave, D. M.; Herr, R. J.; Moody, K.; Hennessy, M. J. *Org. Chem.* **1995**, *60*, 2283.
- ⁸⁸ Presset, M.; Mailhol, D.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Synthesis* **2011**, 2549.
- ⁸⁹ Taber, D. F.; Ruckle, Jr., R. E.; Hennessy, M. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4077.
- ⁹⁰ Baum, J. S.; Shook, D. A.; Davies, H. M. L.; Smith, H. D. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1709.
- ⁹¹ Green, G. M.; Peet, N. P.; Metz, W. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2509.
- ⁹² Goddard-Borger, E. D.; Stick, R. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3797.
- ⁹³ Fischer, N.; Goddard-Borger, E. D.; Greiner, R.; Klapötke, T. M.; Skelton, B. W.; Stierstorfer, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1760.
- ⁹⁴ Scott, W. B.; Pincock, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2040.
- ⁹⁵ Nakagawa, Y.; Chanthamath, S.; Liang, Y.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2607.
- ⁹⁶ Toma, T.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3195.
- ⁹⁷ Suarez, A.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3580.
- ⁹⁸ Hoshi, T.; Ota, E.; Inokuma, Y.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 10081.
- ⁹⁹ Liu, S.-C.; Zhu, X.-R.; Liu, D.-Y.; Fang, D.-C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2022**.
- ¹⁰⁰ Li, H.; Ma, X.; Lei, M. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 8506.
- ¹⁰¹ Gonzalez, M. A.; Correa-Royero, J.; Agudelo, L.; Mesa, A.; Betancur-Galvis, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2468.
- ¹⁰² Lv, X.-S.; Cui, Y.-M.; Wang, H.-Y.; Lin, H.-X.; Ni, W.-Y.; Ohwada, T.; Ido, K.; Sawada, K. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 1023.
- ¹⁰³ Li, S.; Chen, J.-X.; Xiang, Q.-X.; Zhang, L.-Q.; Zhou, C.-H.; Xie, J.-Q.; Yu, L.; Li, F.-Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 677.
- ¹⁰⁴ Vala, D. P.; Vala, R. M.; Patel, H. M. *ACS Omega* **2022**, *7*, 36945.
- ¹⁰⁵ Hakimian, S.; Cheng-Hakimian, A.; Anderson, G. D.; Miller, J. W. *Expert Opin. Pharmacother.* **2007**, *8*, 193.
- ¹⁰⁶ Neu, H.; Fu, K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *15*, 209.
- ¹⁰⁷ Higashitani, F.; Hyodo, A.; Ishida, N.; Inoue, M.; Mitsushashi, S. *J. Antimicrob. Chemother.* **1990**, *25*, 567.
- ¹⁰⁸ Gilchrist, T.; Gymer, G., 1,2,3-Triazoles. In *Advances in heterocyclic chemistry*, Elsevier: 1974; Vol. 16, pp 33.
- ¹⁰⁹ El Khadem, H.; Mansour, H.; Meshreki, M. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1329.
- ¹¹⁰ Looker, J. H.; Carpenter, J. W. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 1727.
- ¹¹¹ Regitz, M. *Chem. Ber* **1969**, *102*, 1754.
- ¹¹² Begtrup, M.; Hansen, K.; Pedersen, C. *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 633.
- ¹¹³ a) Rasberger, M.; Zbiral, E. *Monatsh. Chem.* **1969**, *100*, 64; b) Zbiral, E.; M. Rasberger, M.; Hengstberger, H. *Liebigs Ann.* **1969** *725*, 22.
- ¹¹⁴ Beryozkina, T. V.; Efimov, I. V.; Fabian, W. M.; Beliaev, N. A.; Slepukhin, P. A.; Isenov, M. L.; Dehaen, W.; Lubec, G.; Eltsov, O. S.; Fan, Z. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6189.
- ¹¹⁵ Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1893**, *48*, 94.
- ¹¹⁶ Huisgen, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 321.
- ¹¹⁷ Breugst, M.; Reissig, H.-U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2293.
- ¹¹⁸ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- ¹¹⁹ Yoo, E. J.; Ahlquist, M.; Kim, S. H.; Bae, I.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1730.

- ¹²⁰ Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
- ¹²¹ Worrell, B.; Malik, J.; Fokin, V. *Science* **2013**, *340*, 457.
- ¹²² Yoo, E. J.; Ahlquist, M. r.; Bae, I.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Chang, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5520.
- ¹²³ Bae, I.; Han, H.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2038.
- ¹²⁴ Motoyoshiya, J.; Teranishi, A.; Mikoshiba, R.; Yamamoto, I.; Gotoh, H.; Enda, J.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5385.
- ¹²⁵ Dimroth, O. *Liebigs Ann.* **1909**, *364*, 183.
- ¹²⁶ Grünanger, P.; Finzi, P. V.; Scotti, C. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 623.
- ¹²⁷ Hermes, M. E.; Marsh, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4760.
- ¹²⁸ Habraken, C. L.; Erkelens, C.; Mellema, J.; Cohen-Fernandes, P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2197.
- ¹²⁹ Wang, F.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1830.
- ¹³⁰ Raushel, J.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4952.
- ¹³¹ Johansson, J. R.; Lincoln, P.; Nordén, B.; Kann, N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2355.
- ¹³² Smith, C. D.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4826.
- ¹³³ Hong, L.; Lin, W.; Zhang, F.; Liu, R.; Zhou, X. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5589.
- ¹³⁴ Chuprakov, S.; Hwang, F. W.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 4841.
- ¹³⁵ Tanaka, K. *Rhodium Catalysis in Organic Synthesis: Methods and Reactions* Wiley-VCH: Weinheim, **2019**.
- ¹³⁶ Horneff, T.; Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14972.
- ¹³⁷ Chuprakov, S.; Kwok, S. W.; Zhang, L.; Lercher, L.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18034.
- ¹³⁸ Grimster, N.; Zhang, L.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2510.
- ¹³⁹ Miura, T.; Nakamuro, T.; Biyajima, T.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 700.
- ¹⁴⁰ Chuprakov, S.; Malik, J. A.; Zibinsky, M.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10352.
- ¹⁴¹ Kubiak, R. W.; Mighion, J. D.; Wilkerson-Hill, S. M.; Alford, J. S.; Yoshidomi, T.; Davies, H. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3118.
- ¹⁴² Yadagiri, D.; Anbarasan, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2510.
- ¹⁴³ Shin, S.; Park, Y.; Kim, C.-E.; Son, J. Y.; Lee, P. H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5859.
- ¹⁴⁴ Miura, T.; Zhao, Q.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16645.
- ¹⁴⁵ Zhao, Q.; Miura, T.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 510.
- ¹⁴⁶ Bora, P. P.; Luo, Z.-L.; Chen, L.; Kang, Q. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1467.
- ¹⁴⁷ Fu, L.; Davies, H. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1504.
- ¹⁴⁸ Spangler, J. E.; Davies, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6802.
- ¹⁴⁹ Funakoshi, Y.; Miura, T.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6284.
- ¹⁵⁰ Kim, H.; Kim, S. E.; Jeon, W. H.; Lee, K.; Lee, P. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2017**, *38*, 1299.
- ¹⁵¹ Wilkerson-Hill, S. M.; Haines, B. E.; Musaev, D. G.; Davies, H. M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7939.
- ¹⁵² Adly, F. G.; Gardiner, M. G.; Ghanem, A. *Eur. J. Chem.* **2016**, *22*, 3447.
- ¹⁵³ Hoshino, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10452.
- ¹⁵⁴ Müller, P.; Allenbach, Y.; Robert, E. *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, *14*, 779.
- ¹⁵⁵ Yang, T.; Cui, H.; Zhang, C.; Zhang, L.; Su, C.-Y. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3131.
- ¹⁵⁶ Qin, C.; Boyarskikh, V.; Hansen, J. H.; Hardcastle, K. I.; Musaev, D. G.; Davies, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19198.
- ¹⁵⁷ Doyle, M. P.; May, E. J. *Synlett.* **2001**, 967.

PARTIE EXPERIMENTALE

1. General remarks :

All reagents obtained from commercial suppliers were used without further purification unless otherwise stated. Anhydrous THF was obtained by distillation over sodium in the presence of benzophenone. Anhydrous dichloromethane and acetonitrile were obtained using Inert PureSolv or M Braun MB SPS solvent drying system by filtration through activated molecular sieves.

Thin-layer chromatography was performed on silica gel 60 F254 on aluminium plates (Merck) first visualized under UV light (254 or 366 nm). TLC spots were then visualized by staining with solution of basic KMnO_4 , followed by heating.

Flash column chromatography was conducted on Macherey-Nagel Silica Gel 60 (40-63 μm) at medium pressure (300 mbar).

Melting points were measured in capillary tubes on a Büchi B-545 apparatus and are reported uncorrected.

Proton (^1H) and carbon (^{13}C) NMR spectra were recorded at 298 K on Bruker Avance 400 or 500 spectrometers. Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) with reference to tetramethylsilane (TMS δ_{H} 0.00) for ^1H NMR and to residual undeuterated solvent peak for ^{13}C NMR (CDCl_3 δ_{C} 77.16). The coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz), and the following abbreviations are used for the proton spectra multiplicities and appearance: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quint. (quintet), sept. (septet), dd (doublet of doublet), dt (doublet of triplet), m (multiplet), app. (apparent), br. (broad). Full Proton and Carbon assignments were established using COSY, HSQC and HMBC experiments.

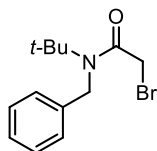
Infrared spectra were recorded on a Thermo Scientific Nicolet Impact 400 FT-IR spectrometer from neat compounds using an ATR (Attenuated Total Reflexion) module and the values are reported in cm^{-1} .

Mass spectra were recorded by using an UHPLC/MS apparatus Agilent 1290 Infinity/6120 Quadrupole device. High-resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a Bruker maXis mass spectrometer by the "Fédération de Recherche" ICOA/CBM (FR2708) platform.

The enantiomeric excesses were determined by HPLC analysis on an Agilent 1260 Infinity Analytical SFC system, using an Aurora SFC Systems generator. A Daicel Chiralpak IA-3 (4.6 mm \varnothing x 250 mmL; Particle size 3 μm) was used.

2. Description of products :

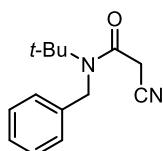
Preparation of *N*-benzyl-2-bromo-*N*-(*tert*-butyl)acetamide (**96**). Known product.¹



In a round bottom flask under argon were added *N*-benzyl-*N*-*tert*-butylamine (4.55 g, 27.6 mmol, 1.00 equiv.) and Et₃N (4.67 mL, 33.5 mmol, 1.20 equiv.) in anhydrous DCM (75 mL). The mixture was cooled to 0 °C and bromoacetyl bromide (2.27 mL, 30.7 mmol, 1.10 equiv.) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 h before being washed with 5% HCl (50 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with NaHCO₃, followed by brine, and then dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give **96** as a brown oil (6.65 g, 78%). The product was used directly without purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39-7.36 (m, 2H, H-Ar), 7.30-7.27 (m, 1H, H-Ar), 7.21-7.20 (m, 2H, H-Ar), 4.68 (s, 2H, CH₂-N), 3.70 (s, 2H, CH₂-Br), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu).

N-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-2-cyanoacetamide (**97a**). Known product.³



In a round bottom flask under argon were added *N*-benzyl-*N*-*tert*-butyl amine **95** (163 mg, 4.00 mmol, 1.00 equiv.), DMAP (24 mg, 0.20 mmol, 5.0 mol%), cyanoacetic acid (374 mg, 4.40 mmol, 1.10 equiv.) and anhydrous DCM (8 mL). The flask was cooled to 0 °C and a solution of DCC (908 mg, 4.40 mmol, 1.10 equiv.) in anhydrous DCM (4 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h before being filtered through celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Pentane/EtOAc 80:20 to 60:40) affording **97a** as a white solid (756 mg, 82%).

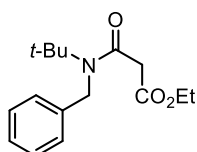
m.p. = 84.5-85.5 °C

FTIR (neat) = 2971, 2926, 2267, 1648, 1491, 1454, 1409, 1391, 1361, 1202, 1136, 947, 747 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41-7.38 (m, 2H, H-Ar), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-Ar), 7.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-Ar), 4.57 (s, 2H, CH₂-N), 3.45 (s, 2H, CH₂-CN), 1.47 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 163.0 (CO-N), 137.5 (C_{quat}.^{Ar}), 129.5 (C-H^{Ar}), 127.9 (C-H^{Ar}), 125.4 (C-H^{Ar}), 114.6 (CN), 59.5 (C_{quat}.^{*t*-Bu}), 49.3 (CH₂-Ar), 28.6 (CH₃ ^{*t*-Bu}), 27.9 (CH₂-CN).

**Preparation of ethyl 3-[(1,1-dimethylethyl)(phenylmethyl)amino]-3-oxopropanoate (97b).
Known product.²**



In a round bottom flask under argon were added *N*-benzyl-*N*-*tert*-butyl amine **95** (163 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv.), DMAP (6.1 mg, 0.050 mmol, 5.0 mol%), mono-ethyl malonate (194 mg, 1.50 mmol, 1.50 equiv.) and anhydrous DCM (5 mL). The flask was cooled to 0 °C and then a solution of DCC (226 mg, 1.10 mmol, 1.10 equiv.) in anhydrous DCM (1 mL) was added to the mixture. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h before being filtered through celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Pentane/EtOAc 80:20 to 60:40) affording **97b** as a white solid (676 mg, 80%).

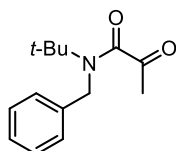
m.p. = 50.5-51.5 °C

FTIR (neat) = 2987, 2959, 1749, 1639, 1454, 1397, 1351, 1193, 1147, 1029, 993, 957, 756, 707 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39-7.35 (m, 2H, H-Ar), 7.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-Ar), 7.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-Ar), 4.59 (s, 2H, CH₂-N), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 3.37 (s, 2H, CH₂-CO₂Et), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 168.3 (CO₂Et), 167.8 (CO-N), 138.8 (C_{quat}.^{Ar}), 129.0 (C-H^{Ar}), 127.4 (C-H^{Ar}), 125.6 (C-H^{Ar}), 61.4 (CH₂-CH₃), 58.5 (C_{quat}.^{*t*-Bu}), 49.3 (CH₂-Ar), 44.2 (CH₂-CO), 28.7 (CH₃ ^{*t*-Bu}), 14.3 (CH₂-CH₃).

***N*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-3-oxobutanamide (97c). Known product.⁴**



In a round bottom flask under argon was added *N*-benzyl-*N*-*tert*-butyl amine **95** (3.00 g, 18.4 mmol, 1.00 equiv.) and 2,2,6-trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one (2.44 mL, 18.4 mmol, 1.00 equiv.) in xylene (9 mL), and the solution was heated at 140 °C for 9 h before being cooled down to room temperature. Water was added and the mixture was extracted with EtOAc (x 3). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (DCM/EtOAc 100:0 to 90:10) affording **97c** as a yellow oil (4.09 g, 90%).

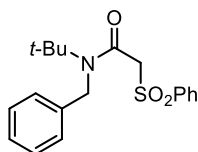
The product is present as a mixture of keto-amide with its enol isomer (1 : 5)

FTIR (neat) = 2999, 2962, 1624, 1589, 1580, 1448, 1345, 1238, 1181, 1047, 1029, 929, 889, 780 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37-7.19 (m, 5H, H-Ar), 4.57 (s, 2H, CH₂-N), 3.44 (s, 2H, CH₂-COCH₃), 2.24 (s, 3H, COCH₃), 1.46 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 203.3 (CO-CH₃), 168.5 (CO-N), 139.5 (C_{quat}.^{Ar}), 128.8 (C-H^{Ar}), 127.0 (C-H^{Ar}), 125.9 (C-H^{Ar}), 57.9 (C_{quat}.^{*t*-Bu}), 52.7 (CH₂-COCH₃), 49.0 (CH₂-Ar), 30.5 (COCH₃), 29.1 (CH₃^{*t*-Bu}).

Preparation of *N*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-2-(phenylsulfonyl)acetamide (**97d**)



In a round bottom flask under argon were added **96** (284 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv.) and sodium benzenesulfinate (263 mg, 1.60 mmol, 1.60 equiv.) in anhydrous DMF (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 3 h. After that, EtOAc was added to the mixture and the organic layer was washed with water (3 x 20 mL), then with brine. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Pentane/EtOAc 100:0 to 80:20) affording **97d** as a white solid (240 mg, 69%).

m.p. = 109.5-110 °C

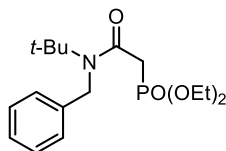
FTIR (neat) = 2987, 2298, 1645, 1451, 1381, 1380, 1244, 1145, 1075, 993, 766, 729, 671, 565 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.92-7.90 (m, 2H, H-Ar), 7.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-Ar), 7.56 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-Ar), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-Ar), 7.31-7.28 (m, 1H, H-Ar), 7.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-Ar), 4.84 (s, 2H, CH₂-N), 4.10 (s, 2H, CH₂-SO₂Ph), 1.40 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 162.9 (CO-N), 139.1 (C_{quat}.^{Ar}), 138.3 (C_{quat}.^{Ar}), 134.2 (C-H^{Ar}), 129.2 (C-H^{Ar}), 129.1 (C-H^{Ar}), 128.8 (C-H^{Ar}), 127.6 (C-H^{Ar}), 125.5 (C-H^{Ar}), 62.6 (CH₂-SO₂Ph), 59.1 (C_{quat}.^{*t*-Bu}), 49.2 (CH₂-Ar), 28.6 (CH₃^{*t*-Bu}).

HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₉H₂₄O₃NS 346.1471; Found 346.1475.

Preparation of *N*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-2-(diethoxyphosphoryl)acetamide (97e). Known product.⁵



In a round bottom flask under argon were added **96** (284 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv.) and triethyl phosphite (180 μ L, 1.10 mmol, 1.10 equiv.) in DCM (5 mL). The mixture was heated to reflux and stirred for 24 h before being cooled down to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc 100%) affording **97e** as a brown oil (271 mg, 79%).

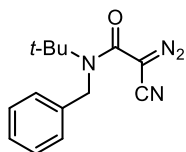
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.37-7.34 (m, 2H, H-Ar), 7.27-7.25 (m, 1H, H-Ar), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H-Ar), 4.79 (s, 2H, CH₂-N), 4.15 (m, J = 7.0 Hz, 4H, CH₂-CH₃), 2.95 (d, J = 21.0 Hz, 2H, CH₂-P), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 6H, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 166.5 (CO-N), 139.1 (C_{quat}.^{Ar}), 129.0 (C-H^{Ar}), 127.2 (C-H^{Ar}), 125.6 (C-H^{Ar}), 62.6 (d, J = 10.4 Hz, CH₂-CH₃), 58.5 (C_{quat}.^{*t*-Bu}), 49.4 (CH₂-Ar), 36.5 (d, J = 132 Hz, CH₂-CO), 28.7 (CH₃^{*t*-Bu}), 16.5 (CH₂-CH₃).

General procedure for diazo group transfer

In a flask protected from light with aluminium foil under argon was added the amide substrate (1.00 equiv.) in anhydrous MeCN (2 mL). Imidazole-1-sulfonyl azide hydrochloride³ (1.20 equiv.) was then added to the solution and the mixture was then cooled to 0 °C. Triethylamine was added over 30 seconds and the mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h before water was added, and the resulting solution was extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography affording the expected diazo product.

***N*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-2-cyano-2-diazoacetamide (**98a**). Known product.³**

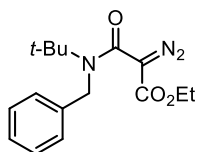


Prepared according to the general procedure using **97a** (115 mg, 0.500 mmol, 1.00 equiv.). After flash column chromatography (Pentane/DCM 40:60), the expected product **98a** was obtained as a yellow solid (90.0 mg, 70%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.38-7.30 (m, 2H, H-Ar), 7.30-7.26 (m, 1H, H-Ar), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H-Ar), 4.71 (s, 2H, CH₂-N), 1.43 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 161.1 (CO-N), 138.5 (C_{quat}.^{Ar}), 128.8 (C-H^{Ar}), 127.6 (C-H^{Ar}), 126.1 (C-H^{Ar}), 109.8 (CN), 60.4 (C_{quat}.^{*t*-Bu}), 49.8 (CH₂-Ar), 28.6 (CH₃ ^{*t*-Bu}). The peak corresponding to the CN₂ moiety is not observed.

Ethyl 3-(benzyl(*tert*-butyl)amino)-2-diazo-3-oxopropanoate (98b**). Known product.⁶**

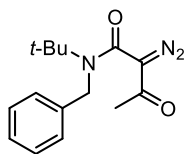


Prepared according to the general procedure using **97b** (139 mg, 0.500 mmol, 1.00 equiv.). After flash column chromatography (Pentane/DCM 40:60 to 30:70), the expected product **98b** was obtained as a yellow solid (90.0 mg, 65%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-Ar), 7.27-7.24 (m, 1H, H-Ar), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H-Ar), 4.62 (s, 2H, CH₂-N), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 1.38 (s, 9H, *t*-Bu), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 163.4 (CO₂Et), 162.7 (CO-N), 139.7 (C_{quat}.^{Ar}), 128.9 (C-H^{Ar}), 127.4 (C-H^{Ar}), 126.9 (C-H^{Ar}), 61.3 (CH₂-CH₃), 59.0 (C_{quat}.^{*t*-Bu}), 51.7 (CH₂-Ar), 28.9 (CH₃ ^{*t*-Bu}), 14.5 (CH₂-CH₃). The peak corresponding to the CN₂ moiety is not observed.

***N*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-2-diazo-3-oxobutanamide (98c). Known product.⁶**

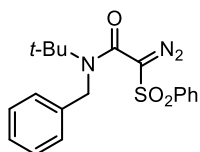


Prepared according to the general procedure using **97c** (124 mg, 0.500 mmol, 1.00 equiv.). After flash column chromatography (DCM/EtOAc 100:0 to 90:10), the expected product **98c** was obtained as a yellow oil (71.0 mg, 52%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.32 (m, 2H, H-Ar), 7.28-7.25 (m, 1H, H-Ar), 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H-Ar), 4.59 (s, 2H, CH₂-N), 2.24 (s, 3H, CH₃-CO), 1.44 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 189.3 (CO-CH₃), 163.2 (CO-N), 138.9 (C_{quat}.^{Ar}), 128.9 (C-H^{Ar}), 127.6 (C-H^{Ar}), 126.3 (C-H^{Ar}), 59.1 (C_{quat}.^{*t*-Bu}), 51.2 (CH₂-Ar), 28.9 (CH₃ ^{*t*-Bu}), 27.2 (CO-CH₃). The peak corresponding to the CN₂ moiety is not observed.

***N*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-2-diazo-2-(phenylsulfonyl)acetamide (98d)**

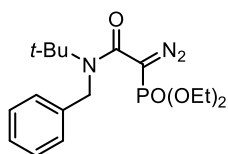


Prepared according to the general procedure using **97d** (173 mg, 0.500 mmol, 1.00 equiv.). After flash column chromatography (Pentane/DCM 40:60), the expected product **98d** was obtained as a yellow solid (126 mg, 71%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.01-7.99 (m, 2H, H-Ar), 7.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-Ar), 7.56 (t, J = 7.9 Hz, 2H, H-Ar), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H-Ar), 7.28-7.24 (m, 1H, H-Ar), 7.18 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H-Ar), 4.71 (s, 2H, CH₂-N), 1.29 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 160.7 (CO-N), 142.3 (C_{quat}.^{Ar}), 138.5 (C_{quat}.^{Ar}), 133.7 (C-H^{Ar}), 129.2 (C-H^{Ar}), 128.9 (C-H^{Ar}), 127.9 (C-H^{Ar}), 127.7 (C-H^{Ar}), 126.3 (C-H^{Ar}), 59.4 (C_{quat}.^{*t*-Bu}), 51.2 (CH₂-Ar), 28.4 (CH₃ ^{*t*-Bu}). The peak corresponding to the CN₂ moiety is not observed.

Diethyl (2-(benzyl(*tert*-butyl)amino)-1-diazo-2-oxoethyl)phosphonate (98e). Known product.⁵

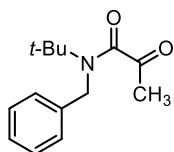


In a flask protected from light with aluminium foil under argon was added **97e** (342 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous MeCN (2 mL). Imidazole-1-sulfonyl azide hydrochloride³ (252 mg, 1.20 mmol, 1.20 equiv.) was then added to the solution. DBU (0.580 mL, 2.00 mmol, 2.00 equiv.) was added to the mixture over 30 s, and after stirring at room temperature for 3 days, the reaction was stopped by addition of H₂O. The resulting solution was extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. After flash column chromatography (Pentane/EtOAc 50:50 to 40:60), the expected product **98e** was obtained as a yellow oil which turned to yellow solid after storage in the fridge (140 mg, 40%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.31 (m, 2H, H-Ar), 7.27-7.23 (m, 3H, H-Ar), 4.67 (s, 2H, CH₂-N), 4.21 (m, 4H, CH₂-CH₃), 1.37 (s, 9H, *t*-Bu), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.5 (CO-N), 139.3 (C_{quat}.^{Ar}), 128.7 (C-H^{Ar}), 127.4 (C-H^{Ar}), 126.5 (C-H^{Ar}), 63.5 (d, J = 10.4 Hz, CH₂-CH₃), 59.0 (C_{quat}.^{*t*-Bu}), 50.9 (CH₂-Ar), 28.6 (CH₃ ^{*t*-Bu}), 16.3 (d, J = 7.0 Hz, CH₂-CH₃). The peak corresponding to the CN₂ moiety is not observed.

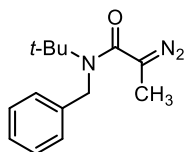
Preparation of *N*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-2-oxopropanamide (**99**). Known product.¹



In a round bottom flask was added acid pyruvic (350 μ L, 5.00 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous DCM (15 mL), then oxalyl chloride (430 μ L, 5.00 mmol, 1.00 equiv.) and 2 drops of DMF were added. The mixture was stirred at room temperature for 2 h, before being cooled down to 0 °C, then *N*-benzyl-*N*-*tert*-butyl amine (0.930 mL, 5.00 mmol, 1.00 equiv.) and Et₃N (1.05 mL, 7.50 mmol, 1.50 equiv.) were added dropwise. The mixture was stirred overnight and was then diluted with water and extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Pentane/EtOAc 90:10 to 80:20) affording *N*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-2-oxopropanamide **99** as a colourless oil (390 mg, 33%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.35 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-Ar), 7.28-7.23 (m, 3H, H-Ar), 4.56 (s, 1H, CH₂), 2.20 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu).

Preparation of *N*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-2-diazopropanamide (**98f**). Known product.¹



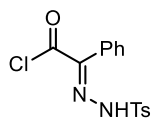
In a round bottom flask was added *N*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-2-oxopropanamide **99** (233 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv.) in MeOH (5 mL). Tosyl hydrazine (205 mg, 1.10 mmol, 1.00 equiv.) in solution in MeOH (5 mL) was added and the mixture was stirred at 65 °C for 24 h before being cooled down to room temperature. Water was added and the solution was extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The white solid residue was washed with Et₂O, affording the expected tosylhydrazone as a white solid and was used directly for the next step.

To the solution of the previous tosyl hydrazone in anhydrous THF (5 mL) was added a solution of NaOH 2 M in H₂O (0.540 mL, 1.08 mmol, 2.0 equiv.). The mixture was stirred at 50 °C for 24 h before being diluted with water and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Pentane/EtOAc 90:10 to 80:20) affording **98f** as a yellow solid (98.1 mg, 40% for 2 steps).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.30 (m, 2H, H-Ar), 7.26-7.22 (m, 3H, H-Ar), 4.49 (s, 2H, CH₂-N), 1.82 (s, 3H, CH₃) 1.38 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 171.4 (CO-N), 140.1 (C_{quat}.^{Ar}), 128.6 (C-H^{Ar}), 127.2 (C-H^{Ar}), 126.2 (C-H^{Ar}), 58.2 (C_{quat}.^{*t*-Bu}), 50.2 (CH₂-Ar), 28.7 (CH₃^{*t*-Bu}), 11.0 (CH₃). The peak corresponding to the CN₂ moiety is not observed.

Preparation of 2-phenyl-2-(2-tosylhydrazineylidene)acetyl chloride (**101**)



In a round bottom flask was added benzoyl formic acid (1.05 g, 7.00 mmol, 1.00 equiv.) and tosyl hydrazine (1.56 g, 8.40 mmol, 1.20 equiv.) in anhydrous THF (35 mL). The mixture was stirred at room temperature for 24 h before being concentrated under reduced pressure. The corresponding tosyl hydrazone was used directly for the next step.

To a solution of the previous tosyl hydrazone in anhydrous toluene (28 mL) was added thionyl chloride (1.02 mL, 14.0 mmol, 2.00 equiv.) slowly and the mixture was heated to reflux for 24 h. After being cooled down to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was recrystallized in toluene to afford a white crystalline solid **101** (1.23 g, 53% for 2 steps).

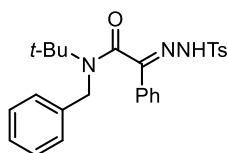
m.p = 130-130.5°C

FTIR (neat) = 3208, 2358, 2334, 1739, 1572, 1445, 1078, 871, 811, 762, 692 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.50 (s, 1H, NH), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-Ar), 7.52-7.50 (m, 3H, H-Ar), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-Ar), 7.18-7.16 (m, 2H, H-Ar), 2.47 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 145.6 (C_{quat}^{Ar}), 134.3 (C_{quat}^{Ar}), 131.4 (C-H^{Ar}), 130.1 (C-H^{Ar}), 130.0 (C-H^{Ar}), 129.0 (C-H^{Ar}), 126.6 (C_{quat}^{Ar}), 21.9 (CH₃).

Preparation of *N*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-2-phenyl-2-(2-tosylhydrazineylidene)acetamide (**102**)



In a round bottom flask was added 2-phenyl-2-(2-tosylhydrazineylidene)acetyl chloride **101** (1.23 g, 3.71 mmol, 1.50 equiv.) and *N*-benzyl-*N*-*t*-butyl amine (403 mg, 2.47 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous THF (30 mL). The mixture was cooled down to 0 °C and NaH (118 mg, 4.94 mmol, 2.00 equiv.) was added slowly. The ice-bath was then removed, and the mixture was stirred at room temperature for 2 h before being cooled down to 0 °C. Water was added slowly and the solution was then extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Pentane/EtOAc 80:20 to 50:50) affording 2-phenyl-2-(2-tosylhydrazineylidene)acetamide **102** as a white solid (343 mg, 30%).

m.p = 141.5-142°C

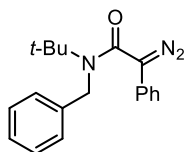
FTIR (neat) = 3183, 1633, 1418, 1390, 1351, 1193, 1044, 960, 896, 792, 704 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-Ar), 7.61 (s, 1H, NH), 7.41-7.34 (m, 3H, H-Ar), 7.24-7.22 (m, 5H, H-Ar), 7.16-7.15 (m, 2H, H-Ar), 7.09-7.07 (m, 2H, H-Ar), 4.71 (s, 2H, CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.41 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.8 (CO), 150.2 (C_{quat}^{Ar}-SO₂), 144.4 (C_{quat}^{Ar}-CH₃), 139.2 (C_{quat}^{Ar}-CH₂), 135.4 (C_{quat}^{Ar}-C=N), 130.6 (C-H^{Ar}), 129.8 (C-H^{Ar}), 129.6 (C-H^{Ar}), 128.9 (C=N), 128.6 (C-H^{Ar}), 128.0 (C-H^{Ar}), 128.9 (C-H^{Ar}), 127.2 (C-H^{Ar}), 126.8 (C-H^{Ar}), 58.8 (C_{quat}^{t-Bu}), 50.3 (CH₂N), 28.7 (CH₃^{t-Bu}), 21.8 (CH₃^{Ts}).

MS (ESI): *m/z* 464.3 [M+H]⁺

Preparation of *N*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-2-diazo-2-phenylacetamide (**98g**)

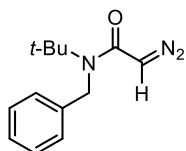


To a solution of *N*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-2-phenyl-2-(2-tosylhydrazineylidene)acetamide **102** (343 mg, 0.740 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous THF (5 mL) was added a solution of 2 M NaOH in H₂O (0.740 mL, 1.48 mmol, 2.00 equiv.) and the mixture was heated and stirred at 50 °C for 24 h before being cooled to room temperature. Water was added and the solution was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on neutral Al₂O₃ (Pentane/EtOAc 100:0 to 95:5) affording **98g** as an orange solid (61.4 mg, 29%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.27 (m, 4H, H-Ar), 7.23-7.12 (m, 6H, H-Ar), 4.45 (s, 2H, CH₂-N), 1.44 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 168.2 (CO-N), 139.5 (C_{quat}.^{Ar}), 129.2 (C-H^{Ar}), 128.7 (C-H^{Ar}), 128.1 (C_{quat}.^{Ar}), 127.4 (C-H^{Ar}), 126.8 (C-H^{Ar}), 125.7 (C-H^{Ar}), 124.2 (C-H^{Ar}), 58.5 (C_{quat}.^{*t*-Bu}), 51.0 (CH₂-Ar), 29.1 (CH₃.^{*t*-Bu}). The peak corresponding to the CN₂ moiety is not observed.

N-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-2-diazoacetamide (**98h**)



In a flask under argon was added **96** (284 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv.) and *N,N'*-ditosyl hydrazine (510 mg, 1.50 mmol, 1.50 equiv.) in anhydrous THF (2.5 mL). The mixture was cooled to 0 °C and DBU (0.600 mL, 2.00 mmol, 2.00 equiv.) was added dropwise to the mixture. After stirring at 0 °C for 2 h, the reaction was quenched by adding a saturated solution of NaHCO₃ and the resulting solution was extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. After flash column chromatography (Pentane/EtOAc 50:50 to 40:60), the expected product **98h** was obtained as a yellow oil which turned into yellow solid after storage in the fridge (140 mg, 40%).

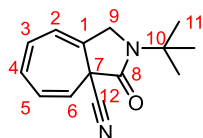
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.38-7.34 (m, 2H, H-Ar), 7.28-7.22 (m, 3H, H-Ar), 4.75 (s, 1H, CHN₂), 4.44 (s, 2H, CH₂-N), 1.44 (s, 9H, *t*-Bu).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.1$ (CO-N), 139.1 ($\text{C}_{\text{quat}}^{\text{Ar}}$), 129.0 (C-H^{Ar}), 127.3 (C-H^{Ar}), 125.8 (C-H^{Ar}), 58.4 ($\text{C}_{\text{quat}}^{\text{t-Bu}}$), 49.0 ($\text{CH}_2\text{-Ar}$), 29.1 ($\text{CH}_3^{\text{t-Bu}}$). The peak corresponding to the CN_2 moiety is not observed.

General procedure for the carbene insertion reaction

In a round bottom flask under argon was added the studied α -diazo- β -acetamide (0.200 mmol, 1.00 equiv.) and anhydrous DCM (2 mL). The solution was cooled down to 0 °C and $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.7 mg, 4.0 μmol , 2.0 mol%) was added in one portion. The mixture was left warming up to room temperature and was stirred for 24 h. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography.

2-(*tert*-butyl)-3-oxo-2,3-dihydrocyclohepta[c]pyrrole-3a(1*H*)-carbonitrile (104a). Known product.³



Prepared according to the *general procedure for the carbene insertion reaction* using **98a** (46.2 mg). After flash column chromatography (DCM/EtOAc 100:0), the expected product **104a** was obtained as a white solid (39.0 mg, 85%).

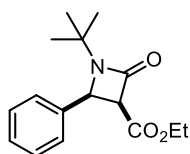
m.p. = 133-134 °C

FTIR (neat) = 2974, 2929, 2879, 2367, 1698, 1643, 1461, 1411, 1356, 1282, 1150, 1099, 941 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.72$ -6.70 (m, 2H, H^3 & H^4), 6.43-6.39 (m, 1H, H^5), 6.36-6.35 (m, 1H, H^2), 5.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H^6), 4.37 (dd, $J = 14.8, 1.9$ Hz, 1H, AB *sys.* H^9), 4.16 (dd, $J = 14.8, 1.5$ Hz, 1H, AB *sys.* H^9), 1.48 (s, 9H, H^{11}).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.2$ (C^8), 130.3 (C^4), 129.5 (C^3), 128.3 (C^5), 122.3 (C^2), 114.6 (C^{12}), 113.8 (C^1), 108.1 (C^6), 55.4 (C^{10}), 49.0 (C^9), 43.4 (C^7), 27.6 (C^{11}).

Ethyl (3*S,4*S**)-1-(*tert*-butyl)-2-oxo-4-phenylazetidine-3-carboxylate (103b). Known product.**⁷



Prepared according to the *general procedure for the carbene insertion reaction* using **98b** (61.0 mg). After flash column chromatography (DCM/EtOAc 100:0 to 90:10), the expected product **103b** was obtained as a white solid (50.0 mg, 90%).

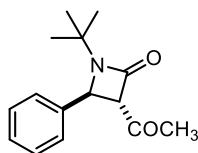
m.p. = 114.6-115.1 °C

FTIR (neat) = 2974, 2935, 2874, 1748, 1715, 1454, 1375, 1363, 1190, 1144, 1090, 926, 880, 704 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39-7.29 (m, 5H, H-Ar), 4.90 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH-N), 4.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH-CO), 3.76 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.1 (CO₂Et), 163.1 (CO-N), 136.8 (Cquat.^{Ar}), 128.8 (C-H^{Ar}), 128.3 (C-H^{Ar}), 127.3 (C-H^{Ar}), 61.1 (CH₂-CH₃), 59.2 (CH-CO), 56.7 (CH-N), 55.1 (Cquat.^{*t*-Bu}), 28.9 (CH₃^{*t*-Bu}), 13.8 (CH₂-CH₃).

(3*S,4*S**)-3-acetyl-1-(*tert*-butyl)-4-phenylazetidin-2-one (103c). Known product.**⁸



Prepared according to the *general procedure for the carbene insertion reaction* using **98c** (54.6 mg). After flash column chromatography (DCM/EtOAc 100:0 to 90:10), the expected product **103c** was obtained as a pale-yellow solid (40.0 mg, 86%).

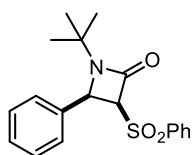
m.p. = 87.0-87.5 °C

FTIR (neat) = 2974, 2932, 2865, 1732, 1706, 1457, 1345, 1223, 1172, 1129, 1044, 1005, 941 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41-7.32 (m, 5H, H-Ar), 5.01 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH-N), 3.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH-CO), 2.29 (s, 3H, CH₃-CO), 1.24 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 199.9 (COCH₃), 163.2 (CO-N), 139.5 (Cquat.^{Ar}), 129.1 (C-H^{Ar}), 128.7 (C-H^{Ar}), 126.8 (C-H^{Ar}), 71.0 (CH-COCH₃), 55.2 (Cquat.^{*t*-Bu}), 54.6 (CH-N), 30.2 (CH₃-CO) 28.3 (CH₃^{*t*-Bu}).

(3*S,4*R**)-1-(*tert*-butyl)-4-phenyl-3-(phenylsulfonyl)azetidin-2-one (103d)**



Prepared according to the *general procedure for the carbene insertion reaction* using **98d** (74.2 mg). After flash column chromatography (Pentane/EtOAc 90:10 to 70:30 then Pentane/DCM 10:90), the expected product **103d** was obtained as a white solid (47.0 mg, 68%).

m.p. = 134.5-135.0 °C

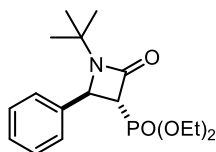
FTIR (neat) = 1746, 1451, 1378, 1306, 1223, 1142, 1093, 1035, 1014, 741, 693, 608 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-Ar), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-Ar), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.3 (m, 5H, H-Ar), 5.01 (s, 1H, CH-N), 4.76 (s, 1H, CH-CO), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 159.6 (CO-N), 139.9 (Cquat.^{Ar}), 133.9 (C-H^{Ar}), 133.7 (Cquat.^{Ar}), 129.3 (C-H^{Ar}), 129.1 (C-H^{Ar}), 128.9 (C-H^{Ar}), 128.4 (C-H^{Ar}), 128.3 (C-H^{Ar}), 72.9 (CH-CO), 58.2 (CH-N), 56.0 (Cquat. ^{*t*}Bu), 28.4 (CH₃ ^{*t*}Bu).

HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₉H₂₂NO₃S 344.1315; Found 344.1309.

Diethyl (3*R*,4*R*)-(1-(*tert*-butyl)-2-oxo-4-phenylazetidin-3-yl)phosphonate (103e). Known product.⁵



Prepared according to the *general procedure for the carbene insertion reaction* using **98e** (67.8 mg). After flash column chromatography with neutral Al₂O₃ (DCM/EtOAc 100:0 to 90:10), the expected product **103e** was obtained as a yellow liquid (35.0 mg, 50%).

FTIR (neat) = 2980, 2929, 2908, 1752, 1454, 1363, 1351, 1238, 1147, 1054, 1020, 978, 956, 865 cm⁻¹.

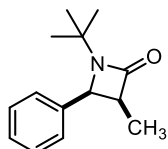
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.41-7.32 (m, 5H, H-Ar), 4.75 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H, CH-N), 4.29-4.11 (m, 4H, CH₃CH₂O) 3.27 (dd, *J* = 14.5, 2.5 Hz, 1H, CH-CO), 1.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.28 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 162.0 (C=O), 139.7 (Cquat.^{Ar}), 129.1 (C-H^{Ar}), 128.8 (C-H^{Ar}), 126.4 (C-H^{Ar}), 62.8 (CH₃CH₂O), 62.5 (CH₃CH₂O), 56.8 (CH-CO), 55.34 (Cquat.^{*t*}Bu), 54.8 (CH-N), 28.1 (CH₃ ^{*t*}Bu), 16.5 (s, CH₃CH₂O), 16.5 (s, CH₃CH₂O).

(3*S,4*S**)-1-(*tert*-butyl)-3-methyl-4-phenylazetid-2-one (103f) and 2-(*tert*-butyl)-8a-methyl-3,8a-dihydrocyclohepta[c]pyrrol-1(2*H*)-one (104f)**

Prepared according to the *general procedure for the carbene insertion reaction* using **98f** (60.0 mg). After flash column chromatography (DCM/EtOAc 100:0 to 90:10), the expected product **103f** was obtained as a white solid (27.3 mg, 63%) and the expected product **104f** was obtained as a white solid (7.80 mg, 18%).

(103f)¹



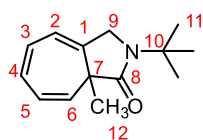
m.p. = 97.4-97.8 °C

FTIR (neat) = 3029, 2971, 2929, 2868, 1715, 1454, 1378, 1333, 1227, 1196, 1175, 1099, 935 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38-7.28 (m, 5H, H-Ar), 4.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, CH-Ar), 3.34 (qd, *J* = 7.5, 5.7 Hz, 1H, CH-CO), 1.30 (s, 9H, *t*-Bu), 0.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 171.6 (CO), 138.3 (C_{quat}.^{Ar}), 128.4 (C-H^{Ar}), 127.9 (C-H^{Ar}), 127.5 (C-H^{Ar}), 58.1 (CH-N), 54.2 (C_{quat}.^{*t*-Bu}), 48.2 (CH-CO), 28.3 (CH₃^{*t*-Bu}), 9.8 (CH₃).

(104f)



m.p. = 63.5-64 °C

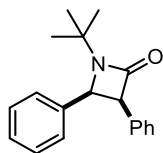
FTIR (neat) = 2965, 2922, 2883, 2850, 1681, 1642, 1469, 1430, 1363, 1290, 1217, 1132, 713 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.64-6.34 (m, 2H, H³ & H⁴), 6.17-6.13 (m, 2H, H² & H⁵), 5.48 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H⁶), 4.27 (dd, *J* = 15.0, 2.2 Hz, 1H, AB *sys.* H⁹), 4.19 (dd, *J* = 15.0, 1.6 Hz, 1H, AB *sys.* H⁹), 1.59 (s, 3H, H¹²), 1.48 (s, 9H, H¹¹).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 177.6 (C⁸), 134.1 (C¹), 128.9 (C⁵), 128.0 (C²), 126.9 (C⁶), 125.2 (C³), 119.0 (C⁴), 54.1 (C¹⁰), 48.9 (C⁹), 49.2 (C⁷), 27.8 (C¹¹), 16.7 (C¹²).

HRMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ Calcd for C₁₄H₂₀NO 218.1537; Found 218.1539.

(3S*,4S*)-1-(tert-butyl)-3,4-diphenylazetididin-2-one (98g)



Prepared according to the *general procedure for the carbene insertion reaction* using **98g** (60.0 mg). After flash column chromatography (DCM 100%), the expected product **103g** was obtained as a white solid (51.4 mg, 91%).

m.p. = 102.7-103.3 °C

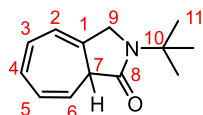
FTIR (neat) = 2971, 2929, 1724, 1502, 1457, 1372, 1217, 1123, 1072, 1026, 923, 883, 704 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.08-6.99 (m, 10H, H-Ar), 5.04 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, CH-N), 4.70 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, CH-CO), 1.34 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 168.3 (CO-N), 137.6 (C_{quat}.^{Ar}), 133.8 (C_{quat}.^{Ar}), 128.9 (C-H^{Ar}), 128.0 (C-H^{Ar}), 127.9 (C-H^{Ar}), 127.8 (C-H^{Ar}), 127.7 (C-H^{Ar}), 126.8 (C-H^{Ar}), 59.6 (CH-N), 59.0 (CH-CO), 54.7 (C_{quat}.^{*t*-Bu}), 28.3 (CH₃ ^{*t*-Bu}).

HRMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₂₂NO 280.1699; Found 280.1696.

2-(tert-butyl)-3,8a-dihydrocyclohepta[c]pyrrol-1(2H)-one (104h). Known product.⁹



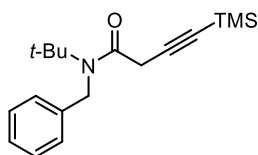
Prepared according to the *general procedure for the carbene insertion reaction* using **98h** (46.2 mg). After flash column chromatography (DCM/EtOAc 100:0 to 90:10), the expected product **104h** was obtained as a colourless oil (34.9 mg, 86%).

FTIR (neat) = 3014, 2968, 2923, 1673, 1648, 1457, 1399, 1357, 1275, 1227, 1145, 820, 762 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.50-6.41 (m, 2H, H³ & H⁴), 6.17-6.12 (m, 2H, H² & H⁵), 5.27 (dd, *J* = 9.5, 3.5 Hz, 1H, H⁶), 4.29 (s, 2H, H⁹), 3.06 (s, 1H, H⁷), 1.47 (s, 9H, H¹¹).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 174.3 (C⁸), 130.2 (C³), 130.1 (C¹), 129.9 (C⁴), 126.7 (C⁵), 121.4 (C⁶), 119.0 (C²), 54.3 (C¹⁰), 49.9 (C⁹), 47.9 (C⁷), 27.7 (C¹¹).

***N*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-ynamide (106)**



In a round bottom flask under argon was added (trimethylsilyl)ethyne (0.200 mL, 1.37 mmol, 1.00 equiv.) and CuI (26.7 mg, 0.140 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous acetonitrile (14 mL). Then the solution of **98h** (350 mg, 1.51 mmol, 1.10 equiv.) in anhydrous acetonitrile (6 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight before being concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Pentane/EtOAc 100:0 to 97:3) affording the desired product **106** as a white solid (210 mg, 50%).

m.p. = 83-84 °C

FTIR (neat) = 2965, 2176, 1639, 1451, 1399, 1357, 1251, 1196, 1026, 838, 756, 738, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37-7.34 (m, 2H, H-Ar), 7.28-7.24 (m, 3H, H-Ar), 4.69 (s, 2H, CH₂-Ar), 3.25 (s, 2H, CH₂-CO), 1.44 (s, 9H, CH₃^{tBu}), 0.14 (s, 9H, CH₃^{TMS}).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 168.3 (CO), 139.1 (C_{quat}^{Ar}), 129.0 (C-H^{Ar}), 127.3 (C-H^{Ar}), 125.6 (C-H^{Ar}), 99.2 (C≡C-CH₂), 88.8 (C≡C-TMS), 58.5 (C_{quat}^{t-Bu}), 49.2 (CH₂-Ar), 30.7 (CH₂-CO), 28.7 (CH₃^{t-Bu}), 0.08 (CH₃^{TMS}).

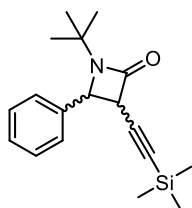
MS (ESI): *m/z* 302.2 [M+H]⁺.

1-(*tert*-butyl)-4-phenyl-3-((trimethylsilyl)ethynyl)azetidin-2-one (108) and 2-(*tert*-butyl)-8a-((trimethylsilyl)ethynyl)-3,8a-dihydrocyclohepta[c]pyrrol-1(2*H*)-one (109)

In a round bottom flask under argon was added **106** (90.3 mg, 0.300 mmol, 1.00 equiv.) and *p*-ABSA (86.5 mg, 0.360 mmol, 1.20 equiv.) in anhydrous acetonitrile (1.2 mL). Then the solution of DBU (110 μL, 0.750 mmol, 1.50 equiv.) in anhydrous acetonitrile (0.5 mL) was added slowly to the mixture at 0 °C and the mixture was stirred for 5 minutes at 0 °C before being quenched with a saturated solution of NH₄Cl. The mixture was extracted with Et₂O (x3) and then was washed with water. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. After flash column chromatography (Pentane 100%), a mixture of **108** and **109** was obtained.

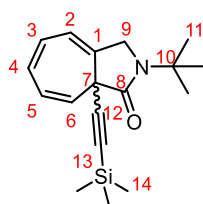
MS (ESI): *m/z* 300.2 [M+H]⁺.

(108)



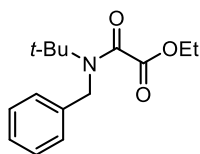
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.47-7.39 (m, 5H, H-Ar), 4.85 (d, J = 5.5 Hz, 1H, CH-N), 4.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H, CH-CO), 1.35 (s, 9H, $\text{CH}_3^{\text{t-Bu}}$), 0.16-0.12 (m, 9H, CH_3^{TMS}).

(109)



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.45-6.43 (m, 2H, $\text{H}^{3\&4}$), 6.20-6.16 (m, 1H, H^5), 6.12-6.11 (m, 1H, H^2), 4.10 (d, J = 12.6 Hz, 1H, AB syst. H^9), 3.96 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H^6), 3.85 (d, J = 12.6 Hz, 1H, AB syst. H^9), 1.35 (s, 1H, H^{11}), 0.16-0.12 (m, 9H, H^{14}).

Ethyl 2-(benzyl(*tert*-butyl)amino)-2-oxoacetate (110)



In a round bottom flask under argon was added triethylamine (310 μL , 2.20 mmol, 1.10 equiv.) to a solution of **95** (410 μL , 2.20 mmol, 1.10 equiv.) in anhydrous DCM (10 mL). Ethyl oxalyl chloride (224 μL , 2.00 mmol, 1.00 equiv.) was added slowly to the mixture at 0 $^\circ\text{C}$, then the latter was warmed up to room temperature and was stirred overnight before being quenched with a solution of 1.0 M HCl. The solution was extracted with DCM (x3), and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , Pentane/DCM = 100:0 to 80:20) affording **110** as a colourless solid (521 mg, 99%).

m.p < 25 $^\circ\text{C}$

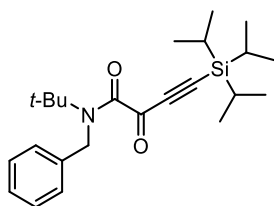
FTIR (neat) = 2989, 2362, 2340, 1766, 1733, 1651, 1417, 1317, 1205, 1175, 1008, 975 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41-7.28 (m, 5H, H-Ar), 4.53 (s, 2H, CH₂-N), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 1.43 (s, 9H, CH₃^{*t*}-Bu), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 164.1 (CO-N), 163.7 (CO₂CH₂CH₃), 138.2 (C_{quat}.^{Ar}), 128.7 (C-H^{Ar}), 127.6 (C-H^{Ar}), 126.8 (C-H^{Ar}), 61.9 (CH₂-CH₃), 58.8 (C_{quat}.^{*t*}-Bu), 50.3 (CH₂-N), 28.2 (CH₃^{*t*}-Bu), 13.9 (CH₃-CH₂).

MS (ESI): *m/z* 264.2 [M+H]⁺.

***N*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-2-oxo-4-(triisopropylsilyl)but-3-ynamide (**111**)**



In a round flask under argon was added slowly a solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 560 μL, 1.40 mmol, 1.40 equiv.) to a solution of (triisopropylsilyl)acetylene (330 μL, 1.50 mmol, 1.50 equiv.) in anhydrous THF (1 mL). The solution was stirred at 0 °C for 30 minutes before being added to a solution of **110** in anhydrous THF (2 mL) at -78 °C. The mixture was stirred at -78 °C for 3 h before being quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl. The solution was extracted with EtOAc (x 3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/DCM = 100:0 to 95:5) affording **111** as a pale-yellow oil (386 mg, 96%).

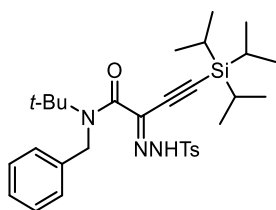
FTIR (neat) = 2944, 2862, 2361, 2340, 2143, 1645, 1466, 1408, 1408, 1199, 1093, 965, 880 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.26 (m, 5H, H-Ar), 4.60 (s, 2H, CH₂-N), 1.42 (s, 9H, CH₃^{*t*}-Bu), 1.17-1.08 (m, 21H, CH^{*i*}Pr+CH₃^{*i*}Pr).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 176.0 (CO-C≡C), 166.9 (CO-N), 138.1 (C_{quat}.^{Ar}), 136.5 (C-H^{Ar}), 130.3 (C-H^{Ar}), 129.4 (C-H^{Ar}), 103.3 (C≡C-CO), 102.6 (C≡C-Si), 58.9 (C_{quat}.^{*t*}-Bu), 49.1 (CH₂-N), 28.1 (CH₃^{*t*}-Bu), 18.5 (CH₃^{*i*}Pr), 11.0 (CH^{*i*}Pr).

MS (ESI): *m/z* Calcd for [M+H]⁺ C₂₄H₃₈NO₂Si 400.3. Found 400.3.

***N*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-2-(2-tosylhydrazineylidene)-4-(triisopropylsilyl)but-3-ynamide (**112**)**



In a round bottom flask under argon was added a solution of tosylhydrazine (103 mg, 0.550 mmol, 1.10 equiv.) in anhydrous THF (3 mL) to a solution of **111** (199 mg, 0.500 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous THF (2 mL). The mixture was then heated to reflux and was stirred overnight before being cooled down to room temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/DCM = 100:0 to 90:10) affording **112** as a viscous oil (166 mg, 58%).

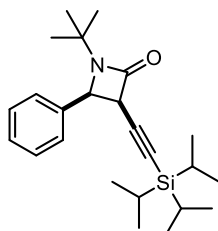
FTIR (neat) = 2944, 2862, 2365, 1648, 1463, 1393, 1348, 1075, 966, 917, 875, 759, 665 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.41 (s, 1H, NH), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-Ar), 7.30-7.14 (m, 7H, H-Ar), 4.56 (s, 2H, CH₂-N), 2.37 (s, 3H, CH₃^{Ts}), 1.39 (s, 9H, CH₃^{*t*-Bu}), 1.11-1.07 (m, 21H, CH₂^{*i*Pr}+ CH₃^{*i*Pr}).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 163.8 (CO-N), 144.5 (C_{quat}^{Ar}), 139.1 (C_{quat}^{Ar}), 135.3 (C_{quat}^{Ar}), 133.0 (C_{quat}^{C=N}), 129.8 (C-H^{Ar}), 128.6 (C-H^{Ar}), 127.7 (C-H^{Ar}), 127.2 (C-H^{Ar}), 126.8 (C-H^{Ar}), 111.0 (C≡C-C=N), 93.2 (C≡C-Si), 58.9 (C_{quat}^{*t*-Bu}), 50.2 (CH₂-N), 28.5 (CH₃^{*t*-Bu}), 21.7 (CH₃^{Ts}), 18.6 (CH₃^{*i*Pr}), 11.0 (CH^{*i*Pr}).

MS (ESI): *m/z* Calcd for [M+H]⁺ C₃₁H₄₆N₃O₃SSi 568.3. Found 568.4.

(3*S,4*S**)-1-(*tert*-butyl)-4-phenyl-3-((triisopropylsilyl)ethynyl)azetidin-2-one (**113**)**



In a round bottom flask under argon was added **112** (113 mg, 0.200 mmol, 1.00 equiv.) and K₂CO₃ (83.0 mg, 0.600 mmol, 3.00 equiv.) in anhydrous DCM (2 mL). The solution was cooled down to 0 °C and Rh₂(OAc)₄ (1.7 mg, 4.0 μmol, 2.0 mol%) was added in one portion. The mixture was left warming up to room temperature and was stirred for 24 h. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue containing a 5:1 mixture of **113** and **114** was purified by flash

column chromatography (SiO₂, Pentane/DCM = 10:90 to 0:100) affording **113** as a white solid (12.5 mg, 15%).

m.p. = 60-61 °C

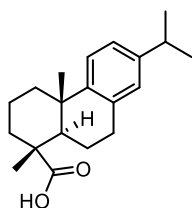
FTIR (neat) = 2941, 2893, 2868, 2155, 1739, 1454, 1366, 1345, 1345, 1272, 1226, 956, 877 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38-7.28 (m, 5H, H-Ar), 4.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH-N), 4.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH-CO), 1.27 (s, 9H, CH₃^{*t*}-Bu), 0.88-0.83 (m, 21H, CH^{*i*}Pr+CH₃^{*i*}Pr).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 164.1 (CO), 137.3 (C_{quat}.^{Ar}), 128.4 (C-H^{Ar}), 128.3 (C-H^{Ar}), 128.0 (C-H^{Ar}), 98.8 (C≡C-CHCO), 88.9 (C≡C-Si), 58.1 (CH-N), 55.0 (C_{quat}.^{*t*}-Bu), 47.9 (CH-CO), 28.3 (CH₃^{*t*}-Bu), 18.5 (CH₃^{*i*}Pr), 11.1 (CH^{*i*}Pr).

MS (ESI): *m/z* Calcd for [M+H]⁺ C₂₄H₃₈NOSi 384.3. Found 384.3.

(1R,4aS,10aR)-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylic acid (115)



In a round bottom flask under argon was added 75% pure abietic acid (4.00 g, 10 mmol, 1.00 equiv.), Pd/C (10% wt on C, 532 mg, 0.500 mmol, 5.00 mol%) and dibenzyl ether (9.50 mL, 50.0 mmol, 5.00 equiv.). The mixture was then stirred at 250 °C for 3 h before being cooled down to room temperature. EtOAc and DCM was added, and the mixture was filtered through celite to removed Pd/C. The organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Pentane/EtOAc 100:0 to 80:20) affording **115** as a white solid (2.61 g, 87%).

m.p. = 162-163 °C

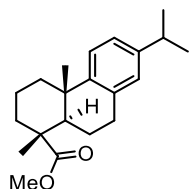
FTIR (neat) = 2956.3, 2923, 2865, 1688, 1499, 1454, 1384, 1278, 1187, 1135, 1032, 947, 814 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.81 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.31-2.28 (m, 1H), 2.24 (dd, *J* = 12.4, 1.9 Hz, 1H), 1.91-1.69 (m, 5H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 185.6, 146.9, 145.9, 134.8, 127.0, 124.2, 124.0, 47.6, 44.7, 38.1, 37.0, 36.9, 33.6, 30.1, 25.3, 24.1 (2C), 21.9, 18.7, 16.3.

MS (ESI): m/z Calcd for $[M-H]^-$ $C_{20}H_{27}O_2$ 299.2. Found 299.2.

Methyl (1*R*,4*aS*,10*aR*)-7-isopropyl-1,4*a*-dimethyl-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophenanthrene-1-carboxylate (116). Known product.¹⁰



To a round bottom flask containing **115** (2.61 g, 8.70 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous acetone (30 mL). was added K_2CO_3 (3.30 g, 24.4 mmol, 2.80 mmol) and MeI (1.90 mL, 30.4 mmol, 3.50 equiv.). The mixture was heated at reflux and was stirred for 16 h before being cooled down to room temperature. Water was then added and the mixture was extracted with Et_2O (x3). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Pentane/ $EtOAc$ 100:0 to 80:20) affording **116** as a white solid (2.56 g, 94%).

m.p. = 47-48 °C

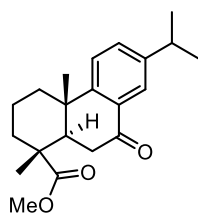
FTIR (neat) = 3008, 2916, 2865, 1721, 1497, 1430, 1372, 1360, 1247, 1172, 1126, 1081, 820 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.90-2.87 (m, 3H), 2.31-2.28 (m, 1H), 2.24 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.88-1.63 (m, 5H) 1.53-1.45 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 179.2, 147.0, 145.8, 134.8, 127.0, 124.2, 124.0, 52.0, 47.8, 45.0, 38.1, 36.1, 36.8, 33.6, 30.1, 25.2, 24.1 (2C), 21.8, 18.7, 16.6.

MS (ESI): m/z Calcd for $[M+H]^+$ $C_{21}H_{31}O_2$ 315.2. Found 315.3.

Methyl (1*R*,4*aS*,10*aR*)-7-isopropyl-1,4*a*-dimethyl-9-oxo-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophenanthrene-1-carboxylate (117)



In a round bottom flask under argon was added **116** (2.50 g, 8.00 mmol, 1.00 equiv.) and CrO₃ (2.40 g, 24.0 mmol, 3.00 equiv.) in glacial acetic acid (8 mL). The mixture was stirred at room temperature overnight before water was added and the solution was extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Pentane/EtOAc 100:0 to 80:20) affording **117** as a colourless oil (1.20 g, 46%).

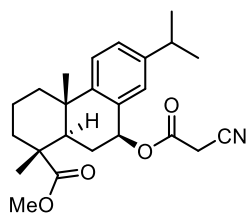
FTIR (neat) = 2953, 2874, 2255, 1721, 1675, 1609, 1484, 1460, 1381, 1299, 1251, 1193, 908 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.92 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.73 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.7 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.38-2.29 (m, 2H), 1.82-1.61 (m, 5H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 198.2, 177.6, 152.9, 146.7, 132.5, 130.6, 124.8, 123.4, 52.0, 46.5, 43.7, 37.7, 37.0, 36.4, 33.5, 23.7 (2C), 23.6, 23.5, 18.1, 16.3.

MS (ESI): *m/z* Calcd for [M-CH₃]⁻ C₂₀H₂₅O₃ 313.2. Found 313.2.

Methyl (1R,4aS,9S,10aR)-9-(2-cyanoacetoxy)-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylate (119a)

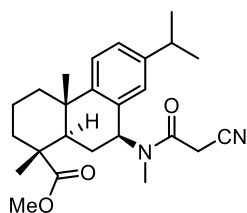


In a round bottom flask under argon was added **117** (197 mg, 0.600 mmol, 1.00 equiv.) in MeOH (5 mL). Then NaBH₄ (35.0 mg, 0.900 mmol, 1.50 equiv.) was added to the solution in three portions and was stirred for 1 h before being quenched with water and then extracted with DCM (x3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure affording desired product **118a** as a colourless oil (165 mg, 83%). The residue was used directly without any purification.

To a solution of **118a** (165 mg, 0.500 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous DCM (5 mL) was added DMAP (3.1 mg, 0.025 mmol, 5.0 mol%) and cyanoacetic acid (52.0 mg, 0.600 mmol, 1.10 equiv.). Then a solution of DCC (113 mg, 0.550 mmol, 1.10 equiv.) in anhydrous DCM (1 mL) was added and the mixture was stirred at 0 °C overnight before being filtered through celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Pentane/EtOAc 100:0 to 80:20) affording **119a** as a white solid (170 mg, 86%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.21-7.14 (m, 2H), 7.00-6.99 (m, 1H), 6.16 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51 (s, J = 1.2 Hz, 2H), 2.86 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.33-2.23 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 4H), 1.49-1.39 (m, 1H), 1.28 (d, J = 5.3 Hz, 6H), 1.23 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 2.9 Hz, 3H).

Methyl (1*R*,4*aS*,9*S*,10*aR*)-9-(2-cyano-*N*-methylacetamido)-7-isopropyl-1,4*a*-dimethyl-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophenanthrene-1-carboxylate (119b**)**



In a round bottom flask under argon was added **117** (656 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv.) and a solution of methylamine in EtOH (33 wt%, 2 ml, 10.0 equiv.). The mixture was stirred for 7 days before being concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH and NaBH₄ (113.5 mg, 3.00 mmol, 1.50 equiv.) was added. The mixture was stirred for 1 h before being quenched with brine and extracted with DCM (x3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure affording the desired product **118b** as a colourless oil (333 mg, 48%). The residue was used directly without any purification.

To a solution of **118b** (343 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous DCM (4 mL) was added DMAP (6.0 mg, 0.050 mmol, 5.0 mol%) and cyanoacetic acid (94.0 mg, 1.10 mmol, 1.10 equiv.). Then a solution of DCC (287 mg, 1.10 mmol, 1.10 equiv.) in anhydrous DCM (2 mL) was added and the mixture was stirred at 0 °C overnight. The mixture was filtered through celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Pentane/EtOAc 80:20 to 60:40) affording **119b** as a white solid (145 mg, 35%).

The product is a mixture of two rotamer with a 1:1 ratio.

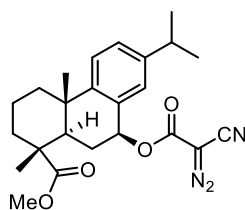
FTIR (neat) = 2956, 2929, 2868, 2364, 1715, 1651, 1454, 1402, 1244, 1181, 1126, 1105, 729 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.96 (dd, J = 11.4, 7.4 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 6H), 3.65 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 9.7, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.37-2.34 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 2H), 2.04 (q, J = 11.3 Hz, 1H), 1.84-1.64 (m, 10H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 12H), 1.21-1.19 (m, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 199.3, 178.6, 148.0, 147.4, 147.1, 131.9, 131.2, 126.5, 125.9, 125.3, 125.0, 124.8, 124.5, 114.0, 60.0, 55.2, 52.5, 52.4, 47.5, 47.1, 43.7, 43.5, 38.1, 38.0, 37.5, 37.2, 36.8, 36.4, 33.7$ (2C), 31.4, 30.1, 27.0, 25.7, 25.6, 25.3, 25.1, 24.1 (2C), 24.0 (2C), 18.5, 18.4, 16.6 (2C).

MS (ESI): m/z Calcd for $[\text{M}-\text{H}]^- \text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ 409.3. Found 409.2.

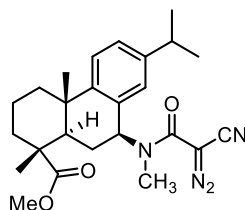
Methyl (1R,4aS,9S,10aR)-9-(2-cyano-2-diazoacetoxy)-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylate (120a)



In a flask protected from light with aluminium foil under argon was added **119a** (167 mg, 0.420 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous MeCN (1.80 mL). Imidazole-1-sulfonyl azide hydrochloride³ (106 mg, 0.510 mmol, 1.20 equiv.) was then added to the solution and the mixture was then cooled to 0 °C. Triethylamine (117 μL , 0.840 mmol, 2.00 equiv.) was added over 30 seconds and the mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h before water was added, and the resulting solution was extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Pentane/EtOAc 100:0 to 90:10) affording **120a** as a pale-yellow solid (20.0 mg, 12%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.20\text{-}7.14$ (m, 2H), 7.00-6.99 (m, 1H), 6.21 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.85 (quint, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.32-2.29 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 5H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H), 1.23 (d, $J = 3.5$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 3.5$ Hz, 3H).

Methyl (1R,4aS,9S,10aR)-9-(2-cyano-2-diazo-N-methylacetamido)-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylate (120b)



In a flask protected from light with aluminium foil and under argon was added **119b** (123 mg, 0.300 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous MeCN (1.20 mL) and the mixture was then cooled to 0 °C.

Imidazole-1-sulfonyl azide hydrochloride³ (76.0 mg, 0.360 mmol, 1.20 equiv.) was added to the solution, followed by triethylamine (83 μ L, 0.600 mmol, 2.00 equiv.), added over 30 seconds. The mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h before water was added, and the resulting solution was extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Pentane/EtOAc 100:0 to 80:20) affording **120b** as a yellow solid (108 mg, 82%).

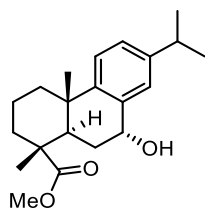
FTIR (neat) = 2956, 2926, 2865, 2215, 2109, 1718, 1663, 1624, 1481, 1393, 1254, 1181, 1072 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.86-2.76 (m, 4H), 2.35-2.29 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.21 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 2.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 178.4, 160.1, 147.1, 126.0, 125.1, 124.9, 53.0, 52.5, 47.5, 43.4, 38.0, 37.2, 36.4, 33.7, 29.9, 25.5, 24.1 (2C), 18.5, 16.6. The peak corresponding to the CN₂ moiety is not observed.

MS (ESI): m/z Calcd for [M+H]⁺ C₂₅H₃₃N₄O₃ 437.3. Found 437.3.

Methyl(1*R*,4*aS*,9*R*,10*aR*)-9-hydroxy-7-isopropyl-1,4*a*-dimethyl-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophenanthrene-1-carboxylate (118a'**)**



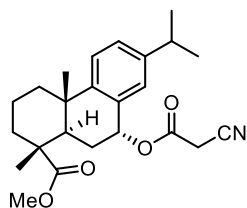
In a round bottom flask under argon was added a solution of 1 M *L*-selectride (0.840 mL, 0.840 mmol, 1.20 equiv.) in anhydrous THF and cooled down to -78 °C. Then a solution of **117** (229 mg, 0.700 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous THF (2.2 mL) was added to the solution and the temperature was kept at -78 °C. The mixture was stirred for 3 h before being quenched with MeOH. The mixture was then warmed up to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Pentane/EtOAc 100:0 to 90:10) affording **118a'** as a colourless oil (200 mg, 86%).

The product **118a'** is in the mixture with its diastereoisomer **118a** with a ratio 7:3.

Major diastereoisomer **118a'**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.21-7.11 (m, 3H), 4.76-4.73 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.87 (quint, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.11 (td, *J* = 13.9, 4.4 Hz, 1H), 1.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.83-1.68 (m, 5H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).

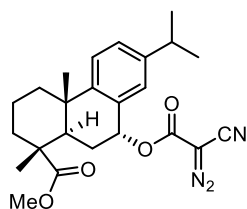
Methyl(1*R*,4*aS*,9*R*,10*aR*)-9-(2-cyanoacetoxy)-7-isopropyl-1,4*a*-dimethyl-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophenanthrene-1-carboxylate (119*a*')



To a solution of **118a'** + **118a** (200 mg, 0.600 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous DCM (3 mL) was added DMAP (3.6 mg, 0.030 mmol, 5.0 mol%) and cyanoacetic acid (61.0 mg, 0.720 mmol, 1.20 equiv.). Then a solution of DCC (149 mg, 0.720 mmol, 1.20 equiv.) in anhydrous DCM (1 mL) was added and the mixture was stirred at 0 °C overnight before being filtered through celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Pentane/EtOAc 100:0 to 90:10) affording **119a'** as a white solid (133 mg, 55%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.23-7.22 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.90-7.89 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H, AB syst.), 3.48 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H, AB syst.), 2.87 (quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 5H), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.29-1.28 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H).

Methyl(1*R*,4*aS*,9*R*,10*aR*)-9-(2-cyano-2-diazoacetoxy)-7-isopropyl-1,4*a*-dimethyl-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophenanthrene-1-carboxylate (120*a*')



In a flask protected from light with aluminium foil under argon was added **119a'** (133 mg, 0.340 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous MeCN (1.36 mL). Imidazole-1-sulfonyl azide hydrochloride³ (84.0 mg, 0.400 mmol, 1.20 equiv.) was then added to the solution and the mixture was then cooled to 0 °C. Triethylamine (95 μL, 0.680 mmol, 2.00 equiv.) was added over 30 seconds and the mixture was

stirred at 0 °C for 1.5 h before water was added, and the resulting solution was extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Pentane/EtOAc 100:0 to 90:10) affording **120a'** as a yellow solid (10.0 mg, 7.0%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.23-7.19 (m, 2H), 7.07-7.06 (m, 1H), 6.11-6.10 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.85 (quint, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.31-2.52 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 2H), 1.18-1.67 (m, 5H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H).

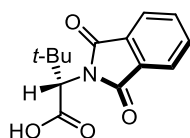
Synthesis of chiral catalysts:

Synthesis of ligands:

General procedure:

In a round bottom flask under argon was added the acid anhydride (3.00 mmol, 1.50 equiv.) and *L*-*tert*-Leucine (262 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv.) in acetic acid (10 mL). The mixture was heated to reflux for 4 h before being cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography affording the desired product.

(*S*)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3,3-dimethylbutanoic acid (200a). Known product.¹²



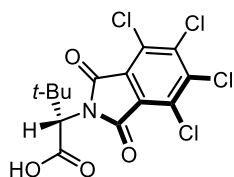
Prepared according to the general procedure for the synthesis of ligands using phthalic anhydride (444 mg). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, DCM/EtOAc 80:20 to 60:40) affording the expected product **200a** as a white solid (172 mg, 33%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) = 12.89 (br-s, 1H, COOH), 7.94-7.89 (m, 4H, H-Ar), 4.49 (s, 1H, CH-*t*-Bu), 1.10 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO): δ (ppm) = 169.2 (CO-N), 168.2 (COOH), 135.4 (C-H^{Ar}), 131.4 (Cquat.^{Ar}), 123.9 (C-H^{Ar}), 59.6 (CH-*t*-Bu), 35.4 (Cquat.^{*t*-Bu}), 28.1 (CH₃^{*t*-Bu}).

FTIR (neat) = 3220, 2965, 1771, 1754, 1465, 1388, 1147, 714 cm⁻¹.

(S)-3,3-dimethyl-2-(4,5,6,7-tetrachloro-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butanoic acid (200b). Known product.¹²



Prepared according to the general procedure for the synthesis of ligands using tetrachlorophthalic anhydride (565 mg). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, DCM/MeOH 98:2) affording the expected product **200b** as a white solid (571 mg, 72%).

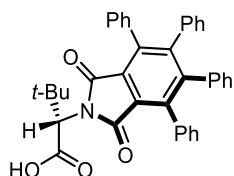
m.p. = 175-177 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.12 (br-s, 1H, COOH), 4.72 (s, 1H, CH-CCH₃), 1.19 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 178.2 (COOH), 163.2 (CO-N), 140.4 (Cquat^{Ar}-CO), 129.9 (Cquat^{Ar}-Cl), 127.2 (Cquat^{Ar}-Cl), 60.5 (CH-*t*-Bu), 35.6 (Cquat.^{*t*-Bu}), 27.9 (CH₃^{*t*-Bu}).

FTIR (neat) = 2963, 1778, 1368, 1279, 734 cm⁻¹.

(S)-2-(1,3-dioxo-4,5,6,7-tetraphenylisoindolin-2-yl)-3,3-dimethylbutanoic acid (200c). Known product.¹³



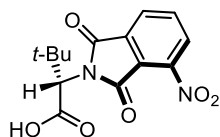
Prepared according to the general procedure using for the synthesis of ligands tetraphenylphthalic anhydride (1.36 g). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, DCM/EtOAc 100 then 50:50) affording the expected product **200c** as a white solid (1.15 g, quantitative).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.20-7.93 (m, 6H, H-Ar), 7.13-7.09 (m, 4H, H-Ar), 6.89-6.88 (m, 6H, H-Ar), 6.74-6.72 (m, 4H, H-Ar), 4.67 (s, 1H, CH-CCH₃), 1.12 (s, 9H, CH₃-*t*-Bu).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.2 (COOH), 167.1 (CO-N), 148.3 (Cquat.^{Ar}), 139.8 (Cquat.^{Ar}), 138.1 (Cquat.^{Ar}), 135.6 (Cquat.^{Ar}), 130.8 (C-Ar), 130.1 (C-Ar), 127.8 (Cquat.^{Ar}), 127.6 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 127.1 (C-Ar), 126.5 (C-Ar), 60.2 (CH-CH₃-*t*-Bu), 35.7 (Cquat.^{*t*-Bu}), 28.2 (CH₃^{*t*-Bu}).

FTIR (neat) = 3056, 2956, 2361, 2340, 1773, 1709, 1369, 1257, 1117, 1023, 753, 687, 562 cm⁻¹.

(S)-3,3-dimethyl-2-(4-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butanoic acid (200d)



Prepared according to the general procedure for the synthesis of ligands using 3-nitrophthalic anhydride (579 mg). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, DCM/EtOAc 80:20 to 60:40) affording the expected product **200d** as a white solid (329 mg, 53%).

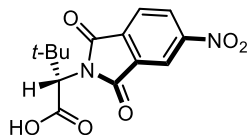
m.p. < 25 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.15 (app.d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.94 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-Ar), 4.76 (s, 1H, CH-*t*-Bu), 1.20 (s, 9H, CH₃-*t*-Bu).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.9 (COOH), 165.6 (CO-N), 162.7 (CO-N), 145.4 (Cquat.^{Ar}-NO₂), 135.8 (C-Ar), 133.8 (Cquat.^{Ar}), 129.0 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 123.5 (Cquat.^{Ar}), 60.6 (CH-CCH₃), 35.8 (Cquat.^{*t*Bu}), 28.1 (CH₃^{*t*Bu}).

FTIR (neat) = 3102, 2962, 1782, 1721, 1615, 1542, 1469, 1375, 1145, 1035, 966, 886, 723, 650 cm⁻¹.

(S)-3,3-dimethyl-2-(5-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butanoic acid (200e)



Prepared according to the general procedure for the synthesis of ligands using 4-nitrophthalic anhydride (772 mg, 4.00 mmol) and *L*-*tert*-Leucine (349 mg, 2.67 mmol) in acetic acid (12 mL). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, DCM/EtOAc 80:20 to 60:40) affording the expected product **200e** as a white solid (270 mg, 33%).

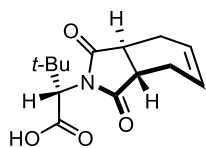
¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 8.54-8.48 (m, 1H, H-Ar), 8.33-8.29 (m, 1H, H-Ar), 7.78 (dd, *J* = 20.9, 8.4 Hz, 1H, H-Ar), 3.36 (s, 1H, CH-*t*-Bu), 1.13 (s, 9H, CH₃-*t*-Bu).

¹³C NMR (101 MHz, MeOD): δ = 173.0 (COOH), 170.5 (CO-N), 169.1 (CO-N), 149.6 (Cquat.^{Ar}), 148.9 (Cquat.^{Ar}), 142.6 (Cquat.^{Ar}), 130.8 (C-Ar), 125.7 (C-Ar), 125.3 (C-Ar), 124.9 (C-Ar), 49.8 (CH-*t*-Bu), 35.1 (Cquat.^{*t*Bu}), 27.5 (CH₃).

FTIR (neat) = 3308, 2962, 2358, 1715, 1627, 1591, 1527, 1479, 1342, 1239, 1023, 911, 831, 701 cm⁻¹.

MS (ESI): [M+H₂O+Na]⁺ Calcul for C₁₄H₁₄N₂O₆ = 347.02, found 347.1.

(S)-2-((3aR,7aS)-1,3-dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahydro-2H-isoindol-2-yl)-3,3-dimethylbutanoic acid (200f)



In a round bottom flask under argon was added 1,2,3,6-hydrophthalic anhydride (456 mg, 3.00 mmol, 1.50 equiv.) and L-*tert*-leucine (262 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous toluene (10 mL). To the mixture was then added Et₃N (20.0 μ L, 0.200 mmol, 10 mol%) before it was stirred at reflux for overnight. The mixture was then being cooled down to room temperature and was washed with a solution of 0.01N HCl and then brine. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, DCM/Methanol 100:0 to 95:5) affording the expected product **200f** as a white solid (420 mg, 79%).

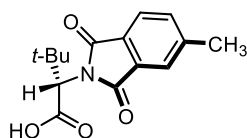
m.p. = 116-117 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 10.07 (br-s, 1H, COOH), 5.96-5.90 (m, 2H, CH=CH), 4.50 (s, 1H, CH-*t*-Bu), 3.20-3.11 (m, 2H, CH-CH₂), 2.64-2.57 (m, 2H, CH₂), 2.29-2.23 (m, 2H, CH₂), 1.07 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 180.1 (COOH), 172.5 (CO), 128.8 (CH=CH), 127.9 (CH=CH), 60.4 (CH-CCH₃), 39.2 (CH-CH₂), 38.9 (CH-CH₂), 35.6 (Cquat. *t*-Bu), 27.9 (CH₃^{*t*-Bu}), 23.8 (CH₂), 23.6 (CH₂).

FTIR (neat) = 2926, 2886, 2355, 1776, 1697, 1475, 1384, 1308, 1257, 1163, 1032, 974, 892 cm⁻¹.

(S)-3,3-dimethyl-2-(5-methyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl)butanoic acid (200g). Known product.¹⁴



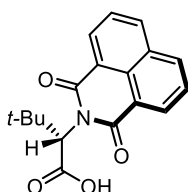
Prepared according to the general procedure for the synthesis of ligands using 4-methylphthalic anhydride (486 mg). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, DCM/EtOAc 90:10 to 70:30) affording the expected product **200g** as a colourless viscous oil (375 mg, 68%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 11.07 (br, 1H, COOH), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.66 (s, 1H, H-Ar), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-Ar), 4.67 (s, 1H, CH-CCH₃), 2.55 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.18 (s, 9H, CH₃^{*t*}-Bu).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.1 (COOH), 168.2 (CO-N), 168.1 (CO-N), 145.4 (Cquat.^{Ar}-CH₃), 134.7 (C-Ar), 132.0 (Cquat.^{Ar}), 129.0 (Cquat.^{Ar}), 124.0 (C-Ar), 123.4 (C-Ar), 59.7 (CH-CCH₃), 35.4 (Cquat.^{*t*}-Bu), 28.0 (CH₃^{*t*}-Bu), 21.9 (CH₃-Ar).

FTIR (neat) = 2959, 2874, 1773, 1712, 1642, 1482, 1430, 1372, 1251, 1172, 1102, 744 cm⁻¹.

(*S*)-2-(1,3-dioxo-1H-benzo[de]isoquinolin-2(3*H*)-yl)-3,3-dimethylbutanoic acid (200h). Known product.¹⁴



In a round bottom flask was added 4-bromo-1,8-naphthalic anhydride (1.19 g, 6.00 mmol, 1.50 equiv.) and *L-tert*-Leucine (524 mg, 4.00 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous DMF (20 mL). The mixture was then heated to reflux and stirred for 1 h before being cooled down to room temperature and was washed with water (3 x 20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, DCM/EtOAc 60:40 then 50:50) and was then being recrystallized in DCM/Pentane (4:1) affording the expected product **200h** as a white solid (900 mg, 72%).

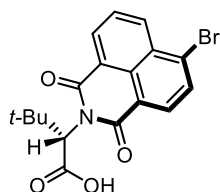
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.34 (br-s, 1H, COOH), 8.60-8.58 (m, 2H, H-Ar), 8.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-Ar), 7.75 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-Ar), 5.62 (s, 1H, CH-*t*-Bu), 1.21 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 174.0 (COOH), 164.6 (CO-N), 164.1 (CO-N) 134.3 (C-Ar), 132.2 (C-Ar), 131.8 (C-Ar), 131.6 (Cquat.^{Ar}), 128.3 (Cquat.^{Ar}), 127.1 (C-Ar), 122.6 (Cquat.^{Ar}), 122.3 (Cquat.^{Ar}), 59.8 (CH-*t*-Bu), 36.1 (Cquat.^{*t*}-Bu), 28.6 (CH₃^{*t*}-Bu).

FTIR (neat) = 3193, 2953, 2929, 2361, 1982, 1746, 1697, 1648, 1585, 1436, 1363, 1147, 908 cm⁻¹.

(S)-2-(6-bromo-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isoquinolin-2(3H)-yl)-3,3-dimethylbutanoic acid (200i).

Known product.¹⁴



In a round bottom flask was added 4-bromo-1,8-naphthalic anhydride (831 mg, 3.00 mmol, 1.50 equiv.) and *L-tert*-Leucine (349 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous DMF (10 mL). The mixture was then heated to reflux and stirred for 1 h before being cooled down to room temperature. After that, the mixture was washed with water (3 x 10 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, DCM/EtOAc 80:20 then EtOAc 100%) affording the expected product **200i** as a white solid (700 mg, 97%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.68-8.66 (m, 1H, H-Ar), 8.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-Ar), 8.45-8.43 (m, 1H, H-Ar), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-Ar), 7.86 (dd, *J* = 11.7, 7.9 Hz, 1H, H-Ar), 5.59 (s, 1H, CH-CCH₃), 1.20 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 173.3 (COOH), 164.1 (CO-N), 163.6 (CO-N), 133.7 (C-Ar), 133.0 (C-Ar), 132.6 (C-Ar), 132.2 (C-Ar), 131.8 (C-Ar), 131.3 (C-Ar), 131.0 (C-Ar), 130.7 (Cquat.^{Ar}), 129.1 (Cquat.^{Ar}), 123.0 (Cquat.^{Ar}), 122.8 (Cquat.^{Ar}), 122.1 (Cquat.^{Ar}), 121.9 (Cquat.^{Ar}), 59.9 (CH-CCH₃), 36.1 (Cquat.^{t-Bu}), 28.5 (CH₃).

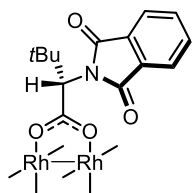
FTIR (neat) = 3266, 2953, 1758, 1700, 1660, 1584, 1566, 1506, 1363, 1332, 1241, 905, 778 cm⁻¹.

Synthesis of chiral rhodium (II) catalysts:

General procedure:

In a round bottom flask under argon equipped with an acetic acid trap (charged with a mix of sand and sodium carbonate) was added Rh₂(OAc)₄ (88.4 mg, 0.200 mmol, 1.00 equiv.) and the corresponding ligand (1.00 mmol, 5.00 equiv.) into PhCl (8 mL). The reaction mixture was stirred at reflux for 24 h before the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography affording desired rhodium (II) catalysts.

Rh₂(S-PTTL)₄: Dirodium (II) tetrakis[N-phthaloyl-(S)-tert-leucinate] (201a). Known product.¹⁵



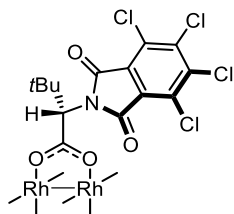
Prepared according to the general procedure for the synthesis of rhodium(II) catalyst using **200a** (261 mg). After flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc 80:20 to 60:40) the expected product **201a** was obtained as a green solid (282 mg, 99%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.80-7.78 (m, 8H, H-Ar), 7.66-7.64 (m, 8H, H-Ar), 4.89 (s, 4H, CH-*t*-Bu), 1.13 (s, 36H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 187.4 (COO), 167.8 (CO-N), 133.9 (C-Ar), 132.1 (C-Ar), 123.4 (Cquat.^{Ar}), 61.5 (CCH₃), 35.8 (CH-CCH₃), 28.1 (CH₃).

FTIR (neat) = 2959, 2871, 1779, 1709, 1612, 1381, 1330, 1108, 899, 741, 714 cm⁻¹.

Rh₂(S-TCPTTL)₄: Dirodium (II) tetrakis[N-tetrachlorophthaloyl-(S)-tert-leucinate] (201b). Known product.¹⁶



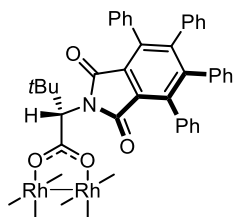
Prepared according to the general procedure for the synthesis of rhodium(II) catalyst using **200b** (396 mg). After flash column chromatography (SiO₂, DCM/Methanol 100:0 to 98:2) the expected product **201b** was obtained as a pale-green solid (366 mg, 93%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.88 (s, 4H, CH-*t*-Bu), 1.11 (s, 36H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 186.8 (COO), 163.2 (CO-N), 162.6 (CO-N), 140.3 (C-Ar), 139.9 (C-Ar), 130.0 (C-Cl), 129.4 (C-Cl), 127.2 (C-Cl), 61.9 (CH-*t*-Bu), 36.2 (Cquat.^{*t*-Bu}), 27.7 (CH₃).

FTIR (neat) = 2959, 1779, 1721, 1612, 1381, 1363, 1287, 1196, 1120, 914, 866, 823, 738 cm⁻¹.

Rh₂(S-TPPTTL)₄: Diodium (II) tetrakis[*N*-tetraphenylphthaloyl-(*S*)-*tert*-leucinate] (201c).
Known product.¹³



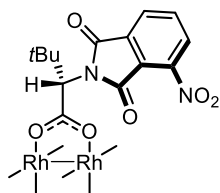
Prepared according to the general procedure for the synthesis of rhodium(II) catalyst using **200c** (565 mg). After flash column chromatography (SiO₂, DCM/Methanol 100:0 to 98:2) the expected product **201b** was obtained as a green solid (459 mg, 93%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.18-6.58 (m, 80H, H-Ar), 4.15 (s, 4H, CH-*t*-Bu), 0.75 (s, 36H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 187.3 (COO), 166.4 (CO), 165.7 (CO), 147.8 (Cquat.^{Ar}), 146.9 (Cquat.^{Ar}), 139.6 (Cquat.^{Ar}), 138.8 (Cquat.^{Ar}), 138.7 (Cquat.^{Ar}), 138.6 (Cquat.^{Ar}), 136.2 (Cquat.^{Ar}), 135.8 (Cquat.^{Ar}), 131.3 (C-H^{Ar}), 131.2 (C-H^{Ar}), 130.9 (C-H^{Ar}), 130.6 (C-H^{Ar}), 128.6 (Cquat.^{Ar}), 128.1 (Cquat.^{Ar}), 127.1 (C-H^{Ar}), 126.9 (C-H^{Ar}), 126.8 (C-H^{Ar}), 126.7 (C-H^{Ar}), 126.1 (C-H^{Ar}), 60.0 (CH-*t*-Bu), 35.7 (Cquat.^{*t*-Bu}), 28.2 (CH₃^{*t*-Bu}).

FTIR (neat) = 3050, 2962, 1772, 1715, 1603, 1442, 1400, 1366, 1348, 1257, 1117, 774, 695 cm⁻¹.

Rh₂(S-3-NO₂-PTTL)₄: Diodium (II) tetrakis[*N*-3-nitrophthaloyl-(*S*)-*tert*-leucinate] (201d)



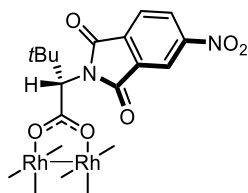
Prepared according to the general procedure for the synthesis of rhodium(II) catalyst using **200d** (306 mg). After flash column chromatography (SiO₂, DCM/EtOAc 80:20 to 70:30) the expected product **201d** was obtained as a green solid (249 mg, 87%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.16-7.92 (m, 12H, H-Ar), 4.90 (s, 4H, CH-*t*-Bu), 1.14 (s, 36H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 187.0 (COO), 165.4 (2xCO), 145.1 (C-Ar), 135.8 (Cquat.^{Ar}), 133.8 (C-Ar), 128.5 (Cquat.^{Ar}), 127.8 (Cquat.^{Ar}), 123.6 (C-Ar), 62.1 (CH-*t*-Bu), 35.7 (Cquat.^{*t*-Bu}), 27.9 (CH₃^{*t*-Bu}).

FTIR (neat) = 2962, 2911, 2874, 1776, 1718, 1609, 1539, 1372, 1354, 1111, 1038, 884, 765 cm⁻¹.

Rh₂(S-4-NO₂-PTTL)₄: Dirodium (II) tetrakis[*N*-4-nitrophthaloyl-(*S*)-*tert*-leucinate] (201e)



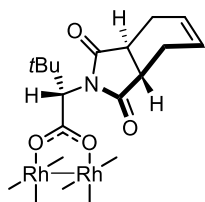
Prepared according to the general procedure of the synthesis of rhodium(II) catalyst using **200e** (263 mg, 0.850 mmol), Rh₂(OAc)₄ (75.0 mg, 0.170 mmol) and PhCl (5 mL). After flash column chromatography (SiO₂, DCM/EtOAc 80:20 to 70:30) the expected product **201e** was obtained as a green solid (177 mg, 73%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.61-8.60 (m, 4H, H-Ar), 8.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, H-Ar), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H, H-Ar), 4.93 (s, 4H, H-Ar), 1.14 (s, 36H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 187.1 (COO), 152.0 (2xCO), 136.4 (Cquat.^{Ar}), 136.2 (Cquat.^{Ar}), 133.3 (C-Ar), 129.4 (Cquat.^{Ar}), 124.8 (C-Ar), 119.0 (C-Ar), 62.2 (Cquat.^{tBu}), 35.8 (CH-*t*-Bu), 28.0 (CH₃^{t-Bu}).

FTIR (neat) = 3105, 2959, 1785, 1715, 1603, 1536, 1381, 1339, 1105, 1063, 932, 711 cm⁻¹.

Dirodium (II) tetrakis[*N*-cis-1,2,3,6-tetrahydrophthaloyl-(*S*)-*tert*-leucinate] (201f)

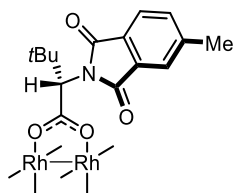


Prepared according to the general procedure for the synthesis of rhodium(II) catalyst using **200f** (265 mg). After flash column chromatography (SiO₂, DCM/EtOAc 40:60 to 30:70) the expected product **201f** was obtained as a green solid (155 mg, 67%).

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ (ppm) = 5.91 (s, 8H, CH=CH), 4.47 (s, 4H, CH-CCH₃), 3.31-3.30 (m, 8H, CH-CH₂), 2.69-2.12 (m, 16H, CH₂), 0.98 (s, 36H, CH₃).

FTIR (neat) = 2959, 2905, 2868, 1782, 1600, 1479, 1218, 1166, 1035, 899, 690, 608 cm⁻¹.

Rh₂(S-4-Me-PTTL)₄: Dirodium (II) tetrakis[N-4-methylphthaloyl-(S)-tert-leucinate] (201g)



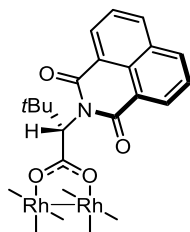
Prepared according to the general procedure for the synthesis of rhodium(II) using **200g** (402 mg, 1.38 mmol), Rh₂(OAc)₄ (122 mg, 0.276 mmol) and PhCl (9 mL). After flash column chromatography (SiO₂, DCM/EtOAc 80:20 to 70:30 then DCM/Methanol 98:2) the expected product **201g** was obtained as a green solid (166 mg, 46%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.67-7.66 (m, 4H, H-Ar), 7.60-7.58 (m, 4H, H-Ar), 7.46-7.42 (m, 4H, H-Ar), 4.85 (s, 4H, CH-*t*-Bu), 2.48 (s, 12H, CH₃-Ar), 1.12 (s, 36H, CH₃-*t*Bu).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 187.5 (COO), 168.1 (2xCO), 145.1 (C_{quat}.^{Ar}), 134.5 (C-Ar), 132.5 (C_{quat}.^{Ar}), 129.5 (C_{quat}.^{Ar}), 124.0 (C-Ar), 123.5 (C-Ar), 61.5 (CH-*t*-Bu), 35.7 (C_{quat}.^{*t*Bu}), 28.1 (CH₃^{*t*Bu}), 22.1 (CH₃-Ar).

FTIR (neat) = 2956, 2355, 1776, 1712, 1603, 1685, 1603, 1482, 1375, 1145, 1099, 929, 880 cm⁻¹.

Rh₂(S-NTTL)₄: Dirhodium (II) tetrakis[N-1,8-naphthoyl-(S)-tert-leucinate] (201h). Known product.¹⁷



Prepared according to the general procedure for the synthesis of rhodium(II) catalyst using **200h** (467 mg, 1.50 mmol), Rh₂(OAc)₄ (133 mg, 0.300 mmol) and PhCl (9 mL). After flash column chromatography (SiO₂, DCM/EtOAc 95:5 to 90:10) the expected product **201h** was obtained as a green solid (392 mg, 90%).

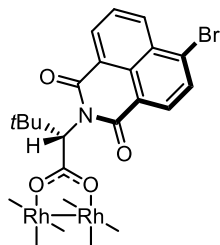
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H, H-Ar), 8.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H, H-Ar), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H, H-Ar), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H, H-Ar), 7.80 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H, H-Ar), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, H-Ar), 5.84 (s, 4H, CH-*t*-Bu), 1.30 (s, 36H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 187.7 (COO), 164.8 (CO-N), 163.2 (CO-N), 133.5 (C-Ar), 133.4 (C-Ar), 132.3 (C-Ar), 131.2 (C-Ar), 131.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 126.5 (C-Ar), 122.8 (C-Ar), 122.7 (C-Ar), 62.1 (CH-*t*-Bu), 36.8 (C_{quat}.^{*t*Bu}), 29.0 (CH₃).

FTIR (neat) = 2953, 2364, 1709, 1658, 1609, 1585, 1397, 1372, 1333, 1236, 1178, 902, 789 cm^{-1} .

Rh₂(S-Br-NTTL)₄: Dirhodium (II) tetrakis[N-4-bromo-1,8-naphthoyl-(S)-tert-leucinate] (201i).

Known product.¹⁸



Prepared according to the general procedure for the synthesis of rhodium(II) catalyst using **200i** (361 mg, 1.00 mmol, 10.0 equiv.), Rh₂(OAc)₄ (44.1 mg, 0.100 mmol, 1.00 equiv.) and PhCl (4 mL). After flash column chromatography (SiO₂, DCM/EtOAc 100:0 then 98:2) the expected product **201i** was obtained as a green solid (171 mg, 97%).

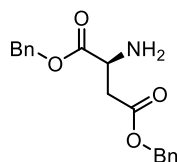
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.81-8.79 (m, 2H, H-Ar), 8.58-8.52 (m, 4H, H-Ar), 8.39-8.35 (m, 4H, H-Ar), 8.31-8.28 (m, 2H, H-Ar), 8.12-8.10 (m, 2H, H-Ar), 7.94-7.83 (m, 4H, H-Ar), 7.71-7.64 (m, 2H, H-Ar), 5.81-5.76 (m, 4H, CH-*t*-Bu), 1.27 (m, 36H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 187.4 (COO), 164.3 (CO), 162.7 (CO), 133.3 (C-Ar), 132.9 (C-Ar), 132.6 (C-Ar), 132.4 (C-Ar), 132.0 (C-Ar), 131.7 (C-Ar), 131.2 (C-Ar), 130.7 (C-Ar), 130.4 (C-Ar), 130.3 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 129.6 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 123.3 (2C, C-Ar), 122.5 (C-Ar), 122.4 (C-Ar), 62.2 (CH-*t*-Bu), 36.3 (Cquat. ^{*t*}-Bu), 28.9 (CH₃ ^{*t*}-Bu).

FTIR (neat) = 2956, 2871, 1712, 1664, 1590, 1503, 1339, 1296, 1235, 1178, 1123, 1042, 790 cm^{-1} .

Synthesis of other kind of ligands

Dibenzyl L-aspartate (212). Known product.¹⁹



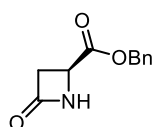
In a round bottom flask under argon was added L-aspartic acid (266 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv.) and *p*-toluenesulfonic acid (456 mg, 2.40 mmol, 1.20 equiv.) in anhydrous toluene (10 mL). The mixture was then heated to reflux with a dean-stark apparatus and stirred for 24 h before being cooled down to room temperature. The residue was dissolved in EtOAc and washed with a saturated solution of

NaHCO₃ and with brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc 80:20 then EtOAc 100%) affording product **212** as a viscous yellow oil (342 mg, 55%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37-7.31 (m, 10H, H-Ar), 5.13 (s, 2H, CH₂-Ar), 5.10 (s, 2H, CH₂-Ar), 3.89-3.86 (dd, *J* = 4.8, 7.1 Hz, 1H, CH-NH₂), 2.89-2.74 (m, 2H, CH₂-CO₂Bn).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 174.1 (CO), 171.1 (CO), 135.7 (Cquat.^{Ar}), 135.6 (Cquat.^{Ar}), 128.8 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 67.2 (CH₂-Ar), 66.8 (CH₂-Ar), 51.5 (CH-NH₂), 39.1 (CH₂-CO₂Bn).

(S)-4-oxoazetidine-2-carboxylate (213). Known product.¹⁹

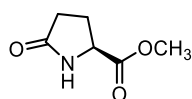


In a round bottom flask was added **212** (344 mg, 1.10 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous ether (5 mL), then Et₃N (180 μL, 1.32 mmol, 1.20 equiv.). The solution was cooled to 0 °C, TMSCl (170 μL, 1.32 mmol, 1.20 equiv.) was added and the mixture was stirred at 0 °C overnight. added the A solution of 1M *t*-butylmagnesium chloride in THF (2.20 mL, 2.20 mmol, 2.00 equiv.) was then added and the mixture was stirred for 1 h before being quenched with the solution of 1N HCl (5 mL), followed by a saturated solution of NH₄Cl. The mixture was then extracted with EtOAc (x3) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc 50:50 to 30:70) affording product **213** as a white solid (101 mg, 45%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41-7.33 (m, 5H, H-Ar), 6.04 (br, 1H, NH), 5.21 (s, 2H, CH₂-Ar), 4.22 (dd, *J* = 3.0, 6.0 Hz, 1H, CH-CO₂Bn), 3.33 (ddd, *J* = 1.2, 5.9, 15.0 Hz, 1H, CH₂-CO), 3.11-3.06 (m, 1H, CH₂-CO).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.9 (CO₂Bn), 166.2 (CO-NH), 135.0 (Cquat.^{Ar}), 128.9 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 67.7 (CH₂-Ar), 47.5 (CH-CO₂Bn), 43.7 (CH₂-CO).

Methyl (S)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylate (214). Known product.²⁰



In a round bottom flask under argon was added L-pyroglutamic acid (258 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv.) in methanol (5 mL), then thionyl chloride (220 μ L, 3.00 mmol, 1.50 equiv.) was added dropwise to the solution at 0 °C. The mixture was warmed up to room temperature and stirred for 2 h before solid NaHCO₃ was added. The mixture was filtered through celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, EtOAc/Et₂O 50:50 then EtOAc 100%) affording the expected product **214** as a colourless oil (283 mg, 99%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.89 (br, 1H, N-H), 4.26 (dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H, CH-CO₂CH₃), 3.78 (s, 3H, CH₃), 2.54-2.42 (m, 1H, CH₂-CHCO₂CH₃), 2.41-2.34 (m, 2H, CH₂-CO), 2.33-2.21 (m, 1H, CH₂-CHCO₂CH₃).

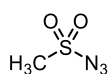
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 178.4 (CO-N), 172.6 (CO₂CH₃), 55.5 (CH₃), 52.5 (CH-CO₂CH₃), 29.3 (CH₂-CO), 24.8 (CH₂-CHCO₂CH₃).

Synthesis of azides :

General procedure A

To a well-stirred solution of sodium azide (1.5 equiv.) in acetone and water (1:1) was added dropwise a solution of substrate (1.00 equiv.) in acetone, at room temperature. The mixture was stirred at room temperature overnight before being concentrated under reduced pressure to remove acetone. The aqueous solution was then extracted with EtOAc (x3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the desired azide. The product was used directly for the next step without any further purification.

Methanesulfonyl azide (198a). Known product.²¹

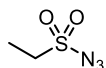


Prepared according to the general procedure A using NaN₃ (2.90 g, 45.0 mmol) in acetone (15 mL) and water (15 mL), and a solution of mesyl chloride (2.30 mL, 30.0 mmol) in acetone (15 mL). Methanesulfonyl azide **198a** was obtained as a colourless oil (3.20 g, 88%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.27 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 42.8 (CH₃).

Ethanesulfonyl azide (198b). Known product.²¹

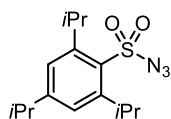


Prepared according to the general procedure A using NaN₃ (195 mg, 3.00 mmol) in acetone (5 mL) and water (5 mL), and a solution of ethanesulfonyl chloride (190 μL, 3.00 mmol) in acetone (5 mL). Ethanesulfonyl azide **198b** was obtained as a colourless oil (250 mg, 92%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.35 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 1.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 50.7 (CH₂-CH₃), 8.3 (CH₂-CH₃).

2,4,6-Triisopropylbenzenesulfonyl azide (198c). Known product.²²

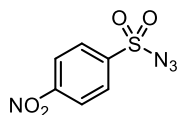


Prepared according to the general procedure A using NaN₃ (195 mg, 3.00 mmol) in acetone (5 mL) and water (5 mL), and a solution of 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl chloride (602 mg, 2.00 mmol) in acetone (5 mL). 2,4,6-Triisopropylbenzenesulfonyl azide **198c** was obtained as a white solid (550 mg, 90%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.22 (s, 2H, H-Ar), 4.06 (sept, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-Ar), 2.93 (sept, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH-CH₃), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, CH-CH₃), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.0 (C_{quat}.^{Ar}-iPr), 151.0 (C_{quat}.^{Ar}-iPr), 132.1 (C_{quat}.^{Ar}-SO₂), 124.2 (C-H^{Ar}), 34.4 (CH^{iPr}), 29.9 (CH^{iPr}), 24.7 (CH^{iPr}), 23.4 (CH^{iPr}).

4-Nitrobenzenesulfonyl azide (198d). Known product.²²

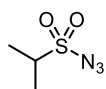


Prepared according to the general procedure using NaN₃ (195 mg, 3.00 mmol) in acetone (5 mL) and water (5 mL), and a solution of 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (443 mg, 2.00 mmol) in acetone (5 mL). 4-Nitrobenzenesulfonyl azide **198d** was obtained as a white solid (205 mg, 90%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.48-8.45 (m, 2H, H-Ar), 8.19-8.16 (m, 2H, H-Ar).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 151.3 (C_{quat}.^{Ar}-NO₂), 143.9 (C_{quat}.^{Ar}-SO₂), 129.0 (C-H^{Ar}), 125.1 (C-H^{Ar}).

Isopropylsulfonyl azide (198e). Known product.²³

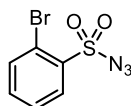


Prepared according to the general procedure A using NaN₃ (195 mg, 3.00 mmol) in acetone (5 mL) and water (5 mL), and a solution of isopropylsulfonyl chloride (250 μL, 2.00 mmol) in acetone (5 mL). Isopropylsulfonyl azide **198e** was obtained as a colourless oil (224 mg, 78%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.48 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH-CH₃), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 58.2 (CH^{iPr}), 16.6 (CH₃^{iPr}).

2-Bromobenzenesulfonyl azide (198f). Known product.²⁴

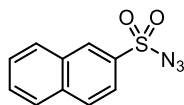


Prepared according to the general procedure A using NaN₃ (195 mg, 3.00 mmol) in acetone (5 mL) and water (5 mL), and a solution of 2-bromobenzenesulfonyl chloride (511 mg, 2.00 mmol) in acetone (5 mL). 2-Bromobenzenesulfonyl azide **198f** was obtained as a colourless oil (465 mg, 88%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.19-8.14 (m, 1H, H-Ar), 7.87-7.82 (m, 1H, H-Ar), 7.56-7.50 (m, 2H, H-Ar).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 138.4 (C_{quat}.^{Ar}-SO₂), 136.0 (C-H^{Ar}), 135.4 (C-H^{Ar}), 132.0 (C-H^{Ar}), 128.0 (C-H^{Ar}), 120.9 (C_{quat}.^{Ar}-Br).

Naphthalene-2-sulfonyl azide (198g). Known product.²⁴

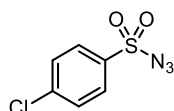


Prepared according to the general procedure A using NaN₃ (195 mg, 3.00 mmol) in acetone (5 mL) and water (5 mL), and a solution of naphthalene-2-sulfonyl chloride (250 μL, 2.00 mmol) in acetone (5 mL). Naphthalene-2-sulfonyl azide **198g** was obtained as a white solid (416 mg, 65%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.55 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H-Ar), 8.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-Ar), 7.90 (dd, *J* = 1.9, 8.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.75-7.67 (m, 2H, H-Ar).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 135.8 (C_{quat}.^{Ar}), 135.4 (C_{quat}.^{Ar}), 132.1 (C_{quat}.^{Ar}), 130.4 (C-H^{Ar}), 130.1 (C-H^{Ar}), 129.8 (C-H^{Ar}), 129.6 (C-H^{Ar}), 128.3 (C-H^{Ar}), 128.2 (C-H^{Ar}), 122.0 (C-H^{Ar}).

4-chlorobenzenesulfonyl azide (198h). Known product.²⁵

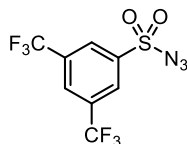


Prepared according to the general procedure A using NaN₃ (195 mg, 3.00 mmol) in acetone (5 mL) and water (5 mL), and a solution of 4-chlorobenzenesulfonyl chloride (422 mg, 2.00 mmol) in acetone (5 mL). 4-Chlorobenzenesulfonyl azide **198h** was obtained as a white solid (350 mg, 65%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.92-7.88 (m, 2H, H-Ar), 7.61 (m, 2H, H-Ar).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 141.8 (C_{quat}.^{Ar}-SO₂), 137.0 (C_{quat}.^{Ar}-Cl), 130.2 (C-H^{Ar}), 129.1 (C-H^{Ar}).

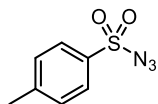
3,5-Bis(trifluoromethyl)benzenesulfonyl azide (198i). Known product.²⁶



Prepared according to the general procedure A using NaN₃ (165 mg, 2.54 mmol) in acetone (4 mL) and water (4 mL), and a solution of 3,5-bis(trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride (529 mg, 1.69 mmol) in acetone (4 mL). 3,5-Bis(trifluoromethyl)benzenesulfonyl azide **198i** was obtained as a white solid (400 mg, 74%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.40 (s, 2H, H-Ar), 8.21 (s, 1H, H-Ar).

Tosylsulfonyl azide (198j). Known product.²⁷

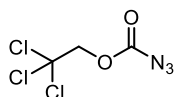


Prepared according to the general procedure A using NaN₃ (3.25 g, 45.0 mmol) in acetone (15 mL) and water (15 mL), and a solution of tosyl chloride (5.70 g, 30.0 mmol) in acetone (15 mL). Tosylsulfonyl azide **198j** was obtained as a colourless oil (5.91 g, quantitative).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-Ar), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-Ar), 2.48 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 141.1 (C_{quat}.^{Ar}-SO₂), 139.4 (C_{quat}.^{Ar}), 128.2 (C-H^{Ar}), 125.5 (C-H^{Ar}), 21.3 (CH₃).

2,2,2-Trichloroethyl azidoformate (198k). Known product.²⁸



In a round bottom flask under argon was added sodium azide (488 mg, 7.50 mmol, 1.50 equiv.) in acetone (10 mL). The suspension was then cooled down to 0 °C and 2,2,2-trichloroethyl chloroformate (0.690 mL, 5.00 mmol, 1.00 equiv.) was added dropwise. The mixture was placed at room temperature and was stirred for 1 h before being quenched with water and the extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give 2,2,2-trichloroethyl azidoformate as a colorless oil which turned into a white solid after storage in the fridge (quantitative yield). The product **198k** was used directly without any further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.83 (s, 2H, CH₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 156.6 (CO), 93.8 (CCl₃), 76.6 (CH₂).

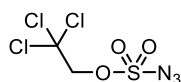
FTIR (neat) = 2180, 2144, 1769, 1732, 1373, 1220, 1190, 1150, 1016, 824 cm⁻¹.

General procedure B for the synthesis of alkoxysulfonyl azide:

In a round bottom flask under argon was added the alcohol substrate (5.00 mmol, 1.00 equiv.) and pyridine (30.0 mmol, 6.00 equiv.) in anhydrous DCM (5 mL), and the mixture was cooled to 0 °C.

A solution of SO_2Cl_2 (5.50 mmol, 1.10 equiv.) in anhydrous DCM (5 mL) was added dropwise to the mixture and the mixture was warmed up to room temperature and stirred overnight. DCM was then removed under reduced pressure, anhydrous acetonitrile (5 mL) was added to the residue and the mixture was stirred for 20 min. NaN_3 (487 mg, 7.50 mmol, 1.50 equiv.) was added in 6 portions to the mixture which was warmed up to room temperature and stirred overnight. The mixture was then filtered through celite, washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, the residue was dissolved in ether and the solution was washed with a solution of 0.1 N NaOH and with brine. The organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography.

2,2,2-trichloroethyl sulfurazidate (198l). Known product.²⁹



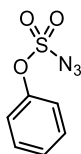
Prepared according to the general procedure B using 2,2,2-trichloroethan-1-ol (480 μL). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , Pentane/EtOAc = 80:20) affording the expected 2,2,2-trichloroethyl sulfurazidate **198l** as a colourless oil (876 mg, 69%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.79 (2H, CH_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 92.3 (CCl_3), 80.4 (CH_2).

FTIR (neat) = 2180, 2144, 1769, 1732, 1373, 1220, 1190, 1150, 1016, 824 cm^{-1} .

Phenyl sulfurazidate (198m). Known product.³⁰



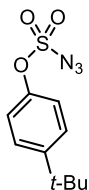
Prepared according to the general procedure B using phenol (470 mg). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , Pentane/ Et_2O = 98:2 to 95:5) affording the expected phenyl sulfurazidate **198m** as a colourless oil (419 mg, 42%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.42-7.35 (5H, H-Ar).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 150.0 ($\text{C}_{\text{quat}}^{\text{Ar}}$), 130.5 (C-H^{Ar}), 128.4 (C-H^{Ar}), 121.7 (C-H^{Ar}).

FTIR (neat) = 3068, 2913, 2340, 2143, 1588, 1482, 1408, 1166, 1132, 1090, 1023, 917, 871 cm^{-1} .

4-(*tert*-Butyl)phenyl sulfurazidate (**198n**). Known product.²⁹



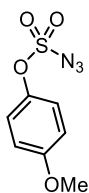
Prepared according to the general procedure B using *t*-butylphenol (751 mg). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/Et₂O = 98:2 to 95:5) affording the expected 4-(*tert*-butyl)phenylsulfurazidate **198n** as a colourless oil (510 mg, 40%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.47-7.45 (m, 2H, H-Ar), 7.27-7.24 (m, 2H, H-Ar), 1.33 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (131 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 151.7 (C_{quat}.^{Ar}), 147.7 (C_{quat}.^{Ar}), 127.3 (C-H^{Ar}), 121.0 (C-H^{Ar}), 34.9 (C_{quat}.^{tBu}), 31.4 (CH₃).

FTIR (neat) = 2965, 2906, 2869, 2146, 1504, 1416, 1186, 1146, 632 cm⁻¹.

4-Methoxyphenyl sulfurazidate (**198o**). Known product.²⁹



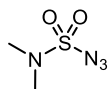
Prepared according to the general procedure B using 4-methoxyphenol (751 mg). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc = 80:20) affording the expected 2,2,2-trichloroethyl sulfurazidate **198o** as a colourless oil (206 mg, 27%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.28-7.26 (m, 2H, H-Ar), 6.95-6.93 (m, 2H, H-Ar), 3.8 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.3 (C_{quat}.^{Ar}-OCH₃), 143.3 (C_{quat}.^{Ar}-OSO₂), 122.8 (C-H^{Ar}), 115.2 (C-H^{Ar}), 55.8 (CH₃O).

FTIR (neat) = 2838, 2355, 2143, 1587, 1500, 1403, 1251, 1166, 1139, 1029, 875, 835, 801, 759 cm⁻¹.

((Azidosulfonyl)(methyl)amino)methane (198p). Known product.³¹



In a round bottom flask under argon was added *N,N*-dimethylsulfamoyl chloride (0.530 mL, 5.00 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous acetone (25 mL), and then sodium azide (650 mg, 10.0 mmol, 2.00 equiv.) and TBAB (484 mg, 1.50 mmol, 30 mol%) were added in one portion. The mixture was then stirred overnight before being filtered through celite, washed with acetone, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc 95:5 to 90:10) to give the desired ((azidosulfonyl)(methyl)amino)methane **198p** as a colourless oil (565 mg, 75%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.94 (s, 6H, CH₃-N).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 28.9 (CH₃).

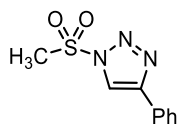
FTIR (neat) = 2978, 2935, 2355, 2122, 1457, 1411, 1372, 1266, 1190, 1160, 960, 720, 586 cm⁻¹.

Synthesis of *N*-1,2,3-triazoles:

General procedure C

In a round bottom flask under argon was added the alkyne substrate (1.00 equiv) and CuTC (5.0 mol%) in toluene (0.25 M). A solution of the corresponding azide (1.00 equiv.) in the toluene (0.5 M) was then added dropwise at 0 °C. The mixture was warmed up to room temperature and stirred overnight before celite was added and the mixture was concentrated under reduced pressure. The dry loading was purified by flash column chromatography.

1-(methylsulfonyl)-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole (199a). Known product.³²

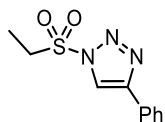


Prepared according to the general procedure C using phenylacetylene (220 μL, 2.00 mmol), CuTC (19.0 mg, 0.10 mmol) and **198a** (242 mg, 2.00 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc = 80:20 then 70:30) affording the expected triazole **199a** as a white solid (392 mg, 88%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.31 (s, 1H, CH_{triazole}), 7.88-7.86 (m, 2H, H-Ar), 7.50-7.40 (m, 3H, CH_{aromatic}), 3.57 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 147.5 (C_{quat}.^{triazole}), 129.3 (C-H^{Ar}), 129.1 (C-H^{Ar}), 128.6 (C_{quat}.^{Ar}), 126.2 (C-H^{Ar}), 118.9 (CH-triazole), 42.7 (CH₃).

1-(Ethylsulfonyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (199b). Known product.³³

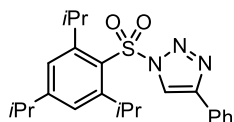


Prepared according to the general procedure C using phenylacetylene (210 μL, 1.90 mmol), CuTC (18 mg, 0.095 mmol) and ethanesulfonyl azide **198b** (250 mg, 1.90 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc = 100:0 then 80:20) affording the expected triazole **199b** as a white solid (283 mg, 63%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.30 (s, 1H, CH_{triazole}), 7.89-7.87 (m, 2H, H-Ar), 7.50-7.45 (m, 2H, H-Ar), 7.42-7.39 (m, 1H, H-Ar), 3.71 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 1.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 147.5 (C_{quat}.^{triazole}), 129.4 (C-H^{Ar}), 129.2 (C-H^{Ar}), 128.8 (C_{quat}.^{Ar}), 126.3 (C-H^{Ar}), 119.8 (CH-triazole), 50.2 (CH₂-CH₃), 7.9 (CH₃-CH₂).

4-Phenyl-1-((2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl)-1H-1,2,3-triazole (199c). Known product.³⁴

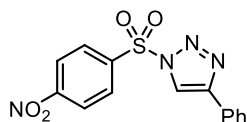


Prepared according to the general procedure C using phenylacetylene (200 μL, 1.80mmol), CuTC (17 mg, 0.090 mmol) and 2,4,6-triisopropylphenylsulfonyl azide **198c** (550 mg, 1.90 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, EtOAc) and then recrystallized in EtOAc/Pentane (5:1) affording the expected triazole **199c** as a white solid (283 mg, 62%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.39 (s, 1H, CH_{triazole}), 7.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-Ar), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-Ar), 7.40-7.37 (m, 1H, H-Ar), 7.25 (s, 2H, H-Ar), 4.18 (sept, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH-*i*Pr), 2.93 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH-*i*Pr), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH₃-*i*Pr), 1.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H, CH₃-*i*Pr).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 156.4 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar-}i\text{Pr}}$), 153.2 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar-}i\text{Pr}}$), 147.2 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{triazole}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar}}$), 129.1 (3C, C-H^{Ar}), 128.9 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar}}$), 126.2 (C-H^{Ar}), 124.9 (C-H^{Ar}), 118.1 (CH-triazole), 34.5 ($\text{CH-}i\text{Pr}$), 30.2 ($\text{CH-}i\text{Pr}$), 24.7 (CH_3-iPr), 23.5 (CH_3-iPr).

1-((4-Nitrophenyl)sulfonyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (199d). Known product.³⁵

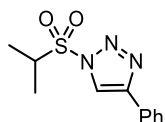


Prepared according to the general procedure C using phenylacetylene (55.0 μL , 0.500 mmol), CuTC (2.00 mg, 0.025 mmol) and 4-nitrophenylsulfonyl azide **198d** (114 mg, 0.500 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , EtOAc) and then being recrystallized in EtOAc/Pentane (5:1) affording the expected triazole **199d** as a pale-yellow solid (66.0 mg, 40%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.45 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H-Ar), 8.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H-Ar), 8.34 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 7.83-7.81 (m, 2H, H-Ar), 7.47-7.38 (m, 3H, H-Ar).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 148.1 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar-NO}_2}$), 141.7 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar-SO}_2}$), 140.0 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{triazole}}$), 130.3 (C-H^{Ar}), 129.7 (C-H^{Ar}), 129.3 (C-H^{Ar}), 128.4 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar}}$), 126.3 (C-H^{Ar}), 125.1 (C-H^{Ar}), 119.1 (CH-triazole).

1-(Isopropylsulfonyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (199e). Known product.³²

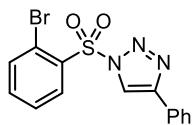


Prepared according to the general procedure C using phenylacetylene (170 μL , 1.50 mmol), CuTC (14.3 mg, 0.075 mmol) and isopropylsulfonyl azide **198e** (224 mg, 1.50 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , EtOAc) and then recrystallized in EtOAc/Pentane (5:1) affording the expected triazole **199e** as a pale-yellow solid (220 mg, 58%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.28 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 7.88 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H-Ar), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H-Ar), 7.43-7.39 (m, 1H, H-Ar), 3.90 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, CH-CH_3), 1.46 (d, J = 6.9 Hz, CH-CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 147.3 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{triazole}}$), 129.4 (C-H^{Ar}), 129.2 (C-H^{Ar}), 128.9 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar}}$), 126.3 (C-H^{Ar}), 120.5 (CH-triazole), 57.5 (CH-CH_3), 16.1 (CH-CH_3).

1-((2-Bromophenyl)sulfonyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (**199f**)



Prepared according to the general procedure C using phenylacetylene (194 μL , 1.76 mmol), CuTC (16.7 mg, 0.088 mmol) and 2-bromophenylsulfonyl azide **198f** (465 mg, 1.76 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , Pentane/EtOAc = 90:10 to 80:20) and then recrystallized in EtOAc/Pentane affording the expected triazole **199f** as a white crystal (416 mg, 65%).

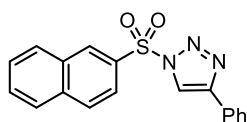
m.p. = 116.5-117 $^\circ\text{C}$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.56 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 8.51 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H, H-Ar), 7.88-7.86 (m, 2H, H-Ar), 7.76 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H, H-Ar), 7.64 (td, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H, H-Ar), 7.57 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, H-Ar), 7.48 (m, 2H, H-Ar), 7.42-7.38 (m, 2H, H-Ar).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 146.8 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{triazole}}$), 136.7 (C-H^{Ar}), 136.3 (C-H^{Ar}), 135.6 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar}}$), 133.7 (C-H^{Ar}), 129.3 (C-H^{Ar}), 129.2 (C-H^{Ar}), 128.9 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar}}$), 128.6 (C-H^{Ar}), 126.3 (C-H^{Ar}), 121.7 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar}}$), 121.0 (CH-triazole).

FTIR (neat) = 3132, 3062, 1573, 1445, 1397, 1184, 1105, 1032, 993, 914, 832, 686, 586, 562 cm^{-1} .

1-(Naphthalen-2-ylsulfonyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (**198g**). Known product.³⁵



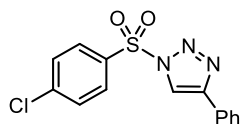
Prepared according to the general procedure C using phenylacetylene (140 μL , 1.28 mmol), CuTC (12 mg, 0.064 mmol) and naphthalene-2-sulfonyl azide **198g** (300 mg, 1.28 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , DCM) and then recrystallized in DCM/Pentane (4:1) affording the expected triazole **199g** as white crystals (355 mg, 76%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.77 (s, 1H, H-Ar), 8.37 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 8.06-8.00 (m, 3H, H-Ar), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-Ar), 7.83-7.81 (m, 2H, H-Ar), 7.74-7.65 (m, 2H, H-Ar), 7.44-7.40 (m, 2H, H-Ar), 7.38-7.34 (m, 1H, H-Ar).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 147.6 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{triazole}}$), 136.2 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar}}$), 132.9 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar}}$), 132.0 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar}}$), 131.4 (C-H^{Ar}), 130.7 (C-H^{Ar}), 130.5 (C-H^{Ar}), 129.9 (C-H^{Ar}), 129.3 (C-H^{Ar}), 129.1

(C-H^{Ar}), 128.9 (Cquat.^{Ar}), 128.5 (C-H^{Ar}), 128.2 (C-H^{Ar}), 126.2 (C-H^{Ar}), 122.3 (C-H^{Ar}), 119.1 (CH-triazole).

1-((4-Chlorophenyl)sulfonyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (199h). Known product.³⁶

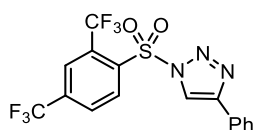


Prepared according to the general procedure C using phenylacetylene (170 μ L, 1.60 mmol), CuTC (15.2 mg, 0.080 mmol) and 4-chlorophenylsulfonyl azide **198h** (350 mg, 1.60 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, EtOAc) and then recrystallized in EtOAc/Pentane affording the expected triazole **199h** as white crystals (331 mg, 65%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.30 (s, 1H, CH_{triazole}), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 7.83-7.81 (m, 2H, H-Ar), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 7.46-7.37 (m, 3H, H-Ar).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 147.7 (Cquat.^{triazole}), 143.0 (Cquat.^{Ar}), 134.7 (Cquat.^{Ar}), 130.4 (C-H^{Ar}), 130.2 (C-H^{Ar}), 129.4 (C-H^{Ar}), 129.2 (C-H^{Ar}), 128.8 (Cquat.^{Ar}), 126.3 (C-H^{Ar}), 119 (CH-triazole).

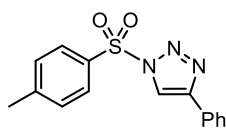
1-((3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (199i)



Prepared according to the general procedure C using phenylacetylene (140 μ L, 1.25 mmol), CuTC (12 mg, 0.064 mmol) and 4-chlorophenylsulfonyl azide **198i** (400 mg, 1.25 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc = 98:2 to 95:5) affording the expected triazole **199i** as a white solid (272 mg, 52%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.60 (s, 2H, H-Ar), 8.37 (s, 1H, CH_{triazole}), 8.20 (s, 1H, H-Ar), 7.85-7.82 (m, 2H, H-Ar), 7.48-7.39 (m, 3H, H-Ar).

4-phenyl-1-tosyl-1H-1,2,3-triazole (199j). Known product.³⁷

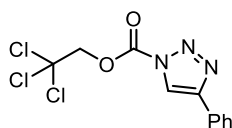


Prepared according to the general procedure C using phenylacetylene (220 μ L, 2.00 mmol), CuTC (19 mg, 0.050 mmol) and 4-methylphenylsulfonyl azide **198j** (400 mg, 2.00 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/DCM = 40:60 to 0:100) affording the expected triazole **199j** as a white solid (450 mg, 77%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.31 (s, 1H, CH_{triazole}), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-Ar), 7.83-7.81 (m, 2H, H-Ar), 7.45-7.35 (m, 5H, H-Ar), 2.45 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 147.4 (C_{quat}.^{triazole}), 147.3 (C_{quat}.^{Ar}), 133.1 (C_{quat}.^{Ar}), 130.5 (C-H^{Ar}), 129.1 (C-H^{Ar}), 129.0 (C-H^{Ar}), 128.9 (C_{quat}.^{Ar}), 128.7 (C-H^{Ar}), 126.1 (C-H^{Ar}), 118.9 (CH-triazole), 21.8 (CH₃).

2,2,2-Trichloroethyl 4-phenyl-1H-1,2,3-triazole-1-carboxylate (199k)



Prepared according to the general procedure C using phenylacetylene (220 μ L, 2.00 mmol), CuTC (19.0 mg, 0.10 mmol) and 2,2,2-trichloroethyl carbonazidate **198k** (434 mg, 2.00 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/DCM = 50:50 to 30:70) affording the expected triazole **199k** as a white solid (68.0 mg, 11%).

m.p. = 128-129 °C

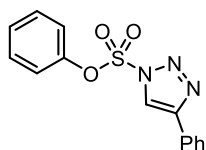
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.23 (s, 1H, CH_{triazole}), 7.95-7.92 (dd, J = 7.8, 2.2 Hz, 2H, H-Ar), 7.53-7.46 (m, 3H, H-Ar), 5.17 (s, 2H, CH₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 152.4 (CO), 146.7 (C_{quat}.^{triazole}), 137.1 (CH-triazole), 130.5 (C-H^{Ar}), 129.2 (C-H^{Ar}), 128.1 (C_{quat}.^{Ar}), 127.1 (C-H^{Ar}), 93.6 (CCl₃), 77.0 (CH₂).

FTIR (neat) = 2979, 1764, 1412, 1385, 1325, 1309, 1275, 1177, 996, 973, 937, 923, 805, 710 cm⁻¹.

MS (ESI): Calculated for C₁₁H₉Cl₃N₃O₂⁺ [M+H⁺] 320.0. Found 320.1.

Phenyl 4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-1-sulfonate (**199m**)



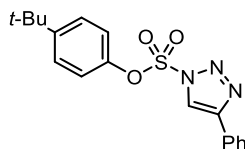
Prepared according to the general procedure C using phenylacetylene (197 μL , 1.80 mmol), CuTC (17.0 mg, 0.090 mmol) and phenyl sulfurazidate **198m** (358 mg, 1.80 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , Pentane/EtOAc = 100:0 to 96:4) affording the expected triazole **199m** as a colourless oil (92.0 mg, 17%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.11 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 7.84-7.82 (m, 2H, H-Ar), 7.48-7.34 (m, 6H, H-Ar), 7.10-7.07 (m, 2H, H-Ar).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 149.0 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar}}$), 147.3 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{triazole}}$), 130.5 (C-H^{Ar}), 129.6 (C-H^{Ar}), 129.3 (C-H^{Ar}), 128.9 (C-H^{Ar}), 128.4 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar}}$), 126.3 (C-H^{Ar}), 121.5 (C-H^{Ar}), 121.0 (CH-triazole).

FTIR (neat) = 3144, 3062, 2919, 2847, 1730, 1581, 1482, 1433, 1205, 1129, 1020, 874, 680 cm^{-1} .

4-(*tert*-Butyl)phenyl 4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-1-sulfonate (**199n**)



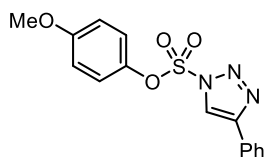
Prepared according to the general procedure C using phenylacetylene (220 μL , 2.00 mmol), CuTC (19.0 mg, 0.10 mmol) and 4-(*tert*-butyl)phenyl sulfurazidate **198n** (510 mg, 2.00 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , Pentane/EtOAc = 100:0 to 96:4) affording the expected triazole **199n** as a colourless oil (152 mg, 43%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.13 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 7.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-Ar), 7.49-7.39 (m, 3H, H-Ar), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-Ar), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-Ar), 1.27 (s, 9H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 152.1 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar}}$), 147.4 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar}}$), 147.3 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{triazole}}$), 129.5 (C-H^{Ar}), 129.2 (C-H^{Ar}), 128.4 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{Ar}}$), 127.4 (C-H^{Ar}), 126.3 (C-H^{Ar}), 121.0 (C-H^{Ar}), 120.7 (CH-triazole), 34.8 ($\text{C}_{\text{quat.}}^{\text{t-Bu}}$), 31.3 ($\text{CH}_3^{\text{t-Bu}}$).

FTIR (neat) = 3147, 2962, 1500, 1436, 1339, 1208, 1181, 1138, 1099, 987, 887, 762, 690, 607 cm^{-1} .

4-Methoxyphenyl 4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-1-sulfonate (**199o**)



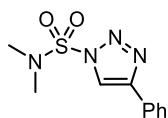
Prepared according to the general procedure C using phenylacetylene (250 μ L, 2.30 mmol), CuTC (22 mg, 0.11 mmol) and 4-methoxyphenyl sulfurazidate **198o** (527 mg, 2.30 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc = 90:10 to 80:20) affording the expected triazole **199o** as a colourless oil (206 mg, 26%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.11 (s, 1H, CH_{triazole}), 7.84-7.82 (m, 2H, H-Ar), 7.49-7.39 (m, 3H, H-Ar), 7.00-6.96 (m, 2H, H-Ar), 6.84-6.85 (m, 2H, H-Ar), 3.77 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.4 (C_{quat}.^{Ar}-OCH₃), 147.4 (C_{quat}.^{triazole}), 142.9 (C_{quat}.^{Ar}-OSO₂), 129.6 (C-H^{Ar}), 129.2 (C-H^{Ar}), 128.4 (C_{quat}.^{Ar}), 126.3 (C-H^{Ar}), 122.5 (C-H^{Ar}), 121.0 (CH-triazole), 115.2 (C-H^{Ar}), 55.8 (OCH₃).

FTIR (neat) = 3144, 3108, 3074, 2838, 1591, 1497, 1432, 1356, 1254, 1166, 1026, 980, 808, 689 cm⁻¹.

N,N-Dimethyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-1-sulfonamide (**199p**)



Prepared according to the general procedure C using phenylacetylene (220 μ L, 2.00 mmol), CuTC (19.0 mg, 0.10 mmol) and ((azidosulfonyl)(methyl)amino)methane **198p** (300 mg, 2.00 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc = 90:10 to 70:30) affording the expected triazole **199p** as a white solid (468 mg, 88%).

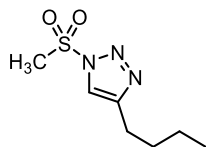
m.p. = 120-120.5 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.21 (s, 1H, CH_{triazole}), 7.88-7.86 (m, 2H, H-Ar), 7.49-7.45 (m, 2H, H-Ar), 7.41-7.37 (m, 1H, H-Ar), 3.10 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 146.7 (C_{quat}.^{triazole}), 129.2 (C_{quat}.^{Ar}), 129.1 (C-H^{Ar}), 129.0 (C-H^{Ar}), 126.1 (C-H^{Ar}), 120.0 (CH-triazole), 38.9 (CH₃).

FTIR (neat) = 3126, 3099, 2361, 2337, 1479, 1418, 1403, 1363, 1342, 1275, 1199, 969, 835 cm⁻¹.

4-Butyl-1-(methylsulfonyl)-1H-1,2,3-triazole (**199q**). Known product.³⁸

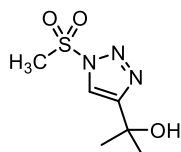


Prepared according to the general procedure C using 1-hexyne (230 μ L, 2.00 mmol), CuTC (19.0 mg, 0.10 mmol) and methanesulfonyl azide **198a** (242 mg, 2.00 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc = 100:0 to 80:20) affording the expected triazole **199q** as a colourless oil (375 mg, 92%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.84 (s, 1H, CH_{triazole}), 3.50 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H, CH₂), 1.69 (quint, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.41 (sept, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 148.5 (C_{quat}.^{triazole}), 120.2 (CH-triazole), 42.7 (SO₂CH₃), 31.1 (CH₂), 25.8 (CH₂), 22.3 (CH₂), 13.9 (CH₃).

2-(1-(Methylsulfonyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-2-ol (**199r**)

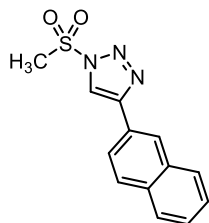


Prepared according to the general procedure C using 2-methyl-3-but-yn-2-ol (190 μ L, 2.00 mmol), CuTC (19 mg, 0.10 mmol) and methanesulfonyl azide **198a** (242 mg, 2.00 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, EtOAc) affording the expected triazole as a white solid (360 mg, 87%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.02 (s, 1H, CH_{triazole}), 3.53 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.26 (s, 1H, OH), 1.68 (s, 6H, C-CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.4 (C_{quat}.^{triazole}), 119.3 (CH-triazole), 68.8 (C_{quat}.-CH₃), 42.8 (SO₂CH₃), 30.4 (CCH₃).

1-(Methylsulfonyl)-4-(naphthalen-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazole (199s). Known product.³⁹

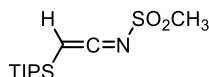


Prepared according to the general procedure C using 2-ethynynaphthalene (122 mg, 0.800 mmol), CuTC (7.6 mg, 0.040 mmol) and methanesulfonyl azide **198a** (97.0 mg, 0.800 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc = 80:20 then EtOAc 100%) affording the expected triazole **199s** as a white solid (110 mg, 50%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.42 (s, 1H, *CH*_{triazole}), 7.96-7.86 (m, 4H, H-Ar), 7.56-7.50 (m, 2H, H-Ar), 3.60 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 147.7 (*C*_{quat}^{triazole}), 133.7 (*C*_{quat}^{Ar}), 133.5 (*C*_{quat}^{Ar}), 129.1 (*C* *C*-H^{Ar}), 128.5 (*C*-H^{Ar}), 128.0 (*C*-H^{Ar}), 127.0 (*C*-H^{Ar}), 126.9 (*C*-H^{Ar}), 126.0 (*C*_{quat}^{Ar}), 125.6 (*C*-H^{Ar}), 119.2 (*C*-H^{Ar}), 42.9 (CH₃).

***N*-(2-(triisopropylsilyl)vinylidene)methanesulfonamide (199t)**



Prepared according to the general procedure C using (triisopropylsilyl)acetylene (220 μL, 1.00 mmol), CuTC (9.5 mg) and methanesulfonyl azide **198a** (121 mg, 1.00 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc = 90:10) affording the expected ketenimine **199t** as a colourless oil (40 mg, 14%).

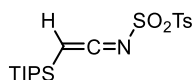
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.94 (s, 1H, H ketenimine), 3.10 (s, 3H, SO₂CH₃), 1.19-1.15 (m, 3H, CH-TIPS), 1.11-1.09 (m, 18H, CH₃-TIPS).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 187.6 (C=C=N), 41.4 (CH₃), 40.6 (C=C=N), 18.3 (CH₃^{TIPS}), 11.9 (CH^{TIPS}).

FTIR (neat) = 2965, 2862, 1976, 1721, 1336, 1157, 1053, 969, 790, 662 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* Calcd for C₁₂H₂₄NO₂SSi [M-H]⁻ 274.1. Found 274.1.

4-methyl-*N*-(2-(triisopropylsilyl)vinylidene)benzenesulfonamide (**199u**)



Prepared according to the general procedure C using (triisopropylsilyl)acetylene (220 μ L, 1.00 mmol), CuTC (9.5 mg) and toluenesulfonyl azide **198j** (197 mg, 1.00 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc = 90:10) affording the ketenimine **199u** as a colourless oil (70.0 mg, 20%).

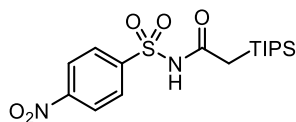
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-Ar), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-Ar), 3.76 (s, 1H, H ketenimine), 2.45 (s, 3H, CH₃-Ts), 1.03-1.00 (m, 21H, CH^{TIPS} + CH₃^{TIPS}).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 186.6 (C=C=N), 145.2 (Cquat.^{Ar}-CH₃), 135.5 (Cquat.^{Ar}-SO₂), 129.8 (C-H^{Ar}), 128.1 (C-H^{Ar}), 40.3 (C=C=N), 21.8 (CH₃^{Ts}), 18.4 (CH₃^{TIPS}), 11.9 (CH^{TIPS}).

FTIR (neat) = 2947, 1982, 1589, 1479, 1387, 1181 cm⁻¹.

MS (ESI): m/z Calcd for C₁₈H₃₀NO₂SSi [M+H]⁺ 352.2. Found 352.2.

N-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(triisopropylsilyl)acetamide (**199v**)



Prepared according to the general procedure C using (triisopropylsilyl)acetylene (220 μ L, 1.00 mmol), CuTC (9.5 mg) and *p*-nitrobenzenesulfonyl azide **198d** (228 mg, 1.00 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc = 90:10) affording the **199v** as a white solid (30.0 mg, 7.5%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.89 (s, 1H, NH), 1.84 (s, 2H, CH₂), 1.11-1.04 (m, 3H, CH^{TIPS}), 1.01-0.99 (m, 18H, CH₃^{TIPS}).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.2 (Cquat.^{Ar}-NO₂), 144.2 (Cquat.^{Ar}-SO₂), 130.3 (C-H^{Ar}), 124.1 (C-H^{Ar}), 22.2 (CH₂), 18.4 (CH^{TIPS}), 11.2 (CH₃^{TIPS}).

FTIR (neat) = 3284, 2944, 2862, 1712, 1527, 1408, 1342, 1160, 1048, 887, 138, 690 cm⁻¹.

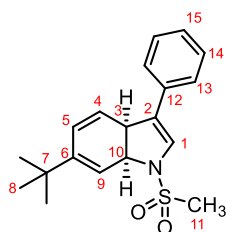
MS (ESI): m/z Calcd for C₁₇H₂₇N₂O₅SSi [M+H]⁺ 399.1. Found 399.1.

Synthesis of dihydroindoles

General procedure D

In a 5 mL round bottom flask was added the corresponding triazole (0.200 mmol, 1.00 equiv.), the rhodium catalyst (4.0 μ mol, 2.0 mol%) and the aromatic compound (1 mL, C = 0.2 M). The mixture was stirred for 90 s at room temperature then for 90 s at 110 °C before being rapidly cooled down to 0 °C with an ice bath. The crude mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography (SiO₂).

6-(*tert*-Butyl)-1-(methylsulfonyl)-3-phenyl-3a,7a-dihydro-1H-indole (202a)



Prepared according to the general procedure D using **199a** (44.6 mg), Rh₂(*S*-NTTL)₄ (5.7 mg) and *t*-butylbenzene. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc = 98:2 to 90:10) affording the expected product **202a** as a white solid (26.3 mg, 40%).
m.p. = 116-117 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.35 (app.d, J = 4.2 Hz, 4H, H¹³ & H¹⁴), 7.27-7.21 (m, 1H, H¹⁵), 6.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H¹), 6.09 (dt, J = 10.0, 1.8 Hz, 1H, H⁵), 5.82 (dd, J = 5.5, 0.7 Hz, 1H, H⁴), 5.76 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H, H⁹), 4.89 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H, H¹⁰), 4.25 (dt, J = 12.3, 0.7 Hz, 1H, H³), 2.93 (s, 3H, H¹¹), 1.11 (s, 9H, H⁸).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 146.3 (C⁶), 132.7 (C¹²), 128.9 (C-H^{Ar}), 127.1 (C-H^{Ar}), 126.0 (C¹), 125.1 (C-H^{Ar}), 124.6 (C²), 124.0 (C⁹), 122.6 (C⁵), 111.9 (C⁴), 59.6 (C¹⁰), 41.8 (C³), 39.1 (C¹¹), 34.4 (C⁷), 28.5 (C⁸).

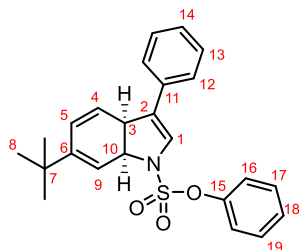
FTIR (neat) = 3023, 2964, 2937, 2888, 1635, 1337, 1323, 1306, 1153, 1124, 1042, 1024, 985, 963, 866, 846, 758, 695 cm⁻¹.

MS (ESI): m/z 330.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₄NO₂S [M+H]⁺ 330.1522. Found 330.1523.

HPLC: 79% ee (chiralpak ® IA-3 column, 5% MeOH/CO₂, 1.8 mL/min, 220 nm, t_1 = 4.6 min, t_2 = 5.6 min).

Phenyl-6-(tert-butyl)-3-phenyl-3a,7a-dihydro-1H-indole-1-sulfonate (202m)



Prepared according to the general procedure D using **199m** (60.2 mg), $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$ and *t*-butylbenzene. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , Pentane/EtOAc = 98:2 to 90:10) affording the expected product **202m** as a pale-yellow oil (14.6 mg, 18%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.33-7.23 (m, 10H, H^{12} , H^{13} , H^{14} , H^{16} , H^{17} & H^{18}), 6.70-6.69 (m, 1H, H^1), 6.12-6.09 (dt, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H, H^5), 6.80 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H^4), 5.79 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H, H^9), 5.10 (dd, J = 12.9, 5.2 Hz, 1H, H^{10}), 4.29-4.26 (m, 1H, H^3), 1.08 (s, 9H, H^8).

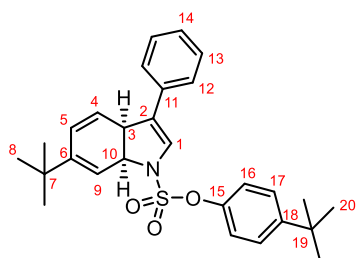
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 150.4 (C^{15}), 146.1 (C^6), 132.6 (C^{11}), 129.8 (C-H^{Ar}), 129.0 (C-H^{Ar}), 127.5 (C-H^{Ar}), 127.2 (C-H^{Ar}), 125.8 (C-H^{Ar}), 125.5 (C^1), 124.8 (C^2), 124.5 (C^9), 122.9 (C-H^{Ar}), 122.3 (C^5), 111.9 (C^4), 60.9 (C^{10}), 41.8 (C^3), 34.5 (C^7), 28.5 (C^8).

FTIR (neat) = 2959, 2923, 2871, 2361, 1630, 1588, 1485, 1394, 1303, 1193, 1148, 1132, 984 cm^{-1} .

MS (ESI): m/z 406.1 [M-H] $^-$.

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}$ [M+H] $^+$ 408.1628. Found 408.1634.

4-(tert-Butyl)phenyl-6-(tert-butyl)-3-phenyl-3a,7a-dihydro-1H-indole-1-sulfonate (202n)



Prepared according to the general procedure D using **199n** (71.4 mg), $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$ and *t*-butylbenzene. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , Pentane/EtOAc = 98:2 to 90:10) affording the expected product **202n** as a pale-yellow oil (33.3 mg, 36%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.35-7.17 (m, 9H, H^{12} , H^{13} , H^{14} , H^{16} & H^{17}), 6.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H^1), 6.12-6.08 (dt, J = 10.2, 1.8 Hz, 1H, H^5), 5.86 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H^4), 5.80 (dd, J = 10.0, 2.9

Hz, 1H, H⁹), 5.12 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H, H¹⁰), 4.30-4.26 (m, 1H, H³), 1.28 (s, 9H, H²⁰), 1.08 (s, 9H, H⁸).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 150.2$ (C⁶), 148.0 (C¹⁵), 145.9 (C¹⁸), 132.7 (C¹¹), 129.0 (C-H^{Ar}), 127.4 (C-H^{Ar}), 126.7 (C-H^{Ar}), 126.0 (C¹), 125.4 (C-H^{Ar}), 124.6 (C²), 124.5 (C⁹), 122.9 (C⁵), 121.7 (C-H^{Ar}), 112.0 (C⁴), 60.8 (C¹⁰), 41.7 (C³), 34.7 (C⁷ or C¹⁹), 34.5 (C¹⁹ or C⁷), 31.4 (C²⁰), 28.5 (C⁸).

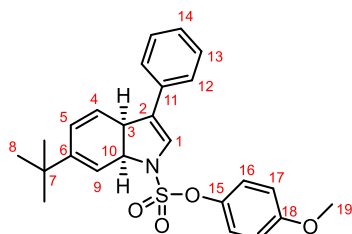
FTIR (neat) = 2962, 2905, 2874, 2831, 1506, 1387, 1199, 1178, 859, 841, 756, 665, 756 cm⁻¹.

MS (ESI): m/z 464.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): calcd for C₂₈H₃₄NO₂S [M+H]⁺ 464.2254. Found 464.2261.

HPLC: 83% ee (chiralpak ® IB-3 column, 5% MeOH/CO₂, 1.8 mL/min, 220 mn, t₁ = 4.3 min, t₂ = 4.8 min).

4-Methoxyphenyl-6-(*tert*-butyl)-3-phenyl-3a,7a-dihydro-1*H*-indole-1-sulfonate (**202o**)



Prepared according to the general procedure D using **199o** (66.2 mg), Rh₂(S-NTTL)₄ and *t*-butylbenzene. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc = 98:2 to 90:10) affording the expected product **202o** as a pale-yellow oil (14.9 mg, 17%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.36$ -7.17 (m, 7H, H-Ar), 6.84-6.82 (m, 2H, H-Ar), 6.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H¹), 6.12-6.08 (dt, $J = 10.2, 1.8$ Hz, 1H, H⁵), 5.85 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H⁴), 5.79 (dd, $J = 10.2, 2.82$ Hz, 1H, H⁹), 5.08 (dd, $J = 13.0, 5.1$ Hz, 1H, H³), 4.29-4.25 (m, 1H, H¹⁰), 3.77 (s, 3H, H¹⁹), 1.08 (s, 9H, H⁸).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 158.3$ (C¹⁸), 146.0 (C⁶), 143.7 (C¹⁵), 132.7 (C¹¹), 129.0 (C-H^{Ar}), 127.4 (C⁹), 125.9 (C¹), 125.4 (C-H^{Ar}), 124.5 (C-H^{Ar}), 124.5 (C²), 123.4 (C-H^{Ar}), 122.9 (C⁵), 114.7 (C-H^{Ar}), 111.9 (C⁴), 60.9 (C¹⁰), 55.7 (C¹⁹), 41.7 (C³), 34.5 (C⁷), 28.5 (C⁸).

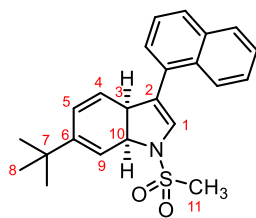
FTIR (neat) = 2959, 2907, 2871, 1630, 1590, 1502, 1463, 1384, 1251, 1196, 1169, 1145, 980 cm⁻¹.

MS (ESI): m/z 436.2 [M-H]⁻.

HRMS (ESI): calcd for C₂₅H₂₈NO₂S [M+H]⁺ 438.1734. Found 438.1728.

HPLC: 88% ee (chiralpak ® IA-3 column, 5% MeOH/CO₂, 1.8 mL/min, 220 mn, t₁ = 5.1 min, t₂ = 5.7 min).

Phenyl-6-(*tert*-butyl)-3-phenyl-3a,7a-dihydro-1H-indole-1-sulfonate (202q)



Prepared according to the general procedure D using **199q** (54.6 mg), $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$ and *t*-butylbenzene. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , Pentane/EtOAc = 98:2 to 90:10) affording the expected product **202q** as a white solid (20.0 mg, 28%).
m.p. = 142-143 °C

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.80-7.78 (m, 3H, H-Ar), 7.67 (s, 1H, H-Ar), 7.52 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.50-7.42 (m, 2H, H-Ar), 7.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H¹), 6.13 (dt, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H, H⁵), 5.88-5.85 (m, 2H, H^{4&9}), 4.93 (dd, J = 12.4, 5.6 Hz, 1H, H¹⁰), 4.36 (dt, J = 12.2, 1.4 Hz, 1H, H³), 2.95 (s, 3H, H¹¹), 1.13 (s, 9H, H⁸).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 146.9 (C⁶), 133.8 5 (C^{quat.Ar}), 132.6 (C^{quat.Ar}), 130.4 (C^{quat.Ar}), 128.7 (C-H^{Ar}), 127.9 (C-H^{Ar}), 127.8 (C-H^{Ar}), 126.9 (C¹), 126.7 (C-H^{Ar}), 126.0 (C-H^{Ar}), 124.9 (C⁹), 123.9 (C²), 123.6 (C-H^{Ar}), 123.4 (C-H^{Ar}), 122.9 (C⁵), 111.9 (C⁴), 59.8 (C¹⁰), 42.0 (C³), 39.7 (C¹¹), 34.6 (C⁷), 28.6 (C⁸).

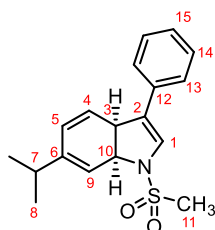
FTIR (neat) = 3111, 3053, 2956, 2923, 2355, 1636, 1618, 1503, 1342, 1151, 1130, 984, 817 cm^{-1} .

MS (ESI): m/z 380.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI) : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380.1679. Found 380.1677.

HPLC: 71% ee (chiralpak ® IA-3 column, 5% MeOH/ CO_2 , 1.8 mL/min, 220 mn, t_1 = 9.4 min, t_2 = 11.0 min).

6-isopropyl-1-(methylsulfonyl)-3-phenyl-3a,7a-dihydro-1H-indole (203). Known product.⁴⁰



Prepared according to the general procedure D using **199a** (44.6 mg), Rh₂(S-NTTL)₄ and isopropylbenzene. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc = 98:2 to 90:10) affording the expected product **203** as a white solid (18.3 mg, 29%).

m.p. = 103.5-104 °C

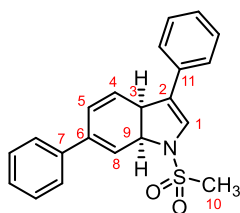
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.35-7.34 (m, 4H, H¹³ & H¹⁴), 7.26-7.23 (m, 1H, H¹⁵), 6.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H¹), 5.91-5.89 (m, 1H, H⁵), 5.77-5.74 (m, 2H, H⁴ & H⁹), 4.88 (dd, *J* = 12.8, 5.3 Hz, 1H, H¹⁰), 4.31-4.28 (m, 1H, H³), 2.93 (s, 1H, H¹¹), 2.37 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H⁷), 1.08 (dd, *J* = 6.9, 2.5 Hz, 6H, H⁸).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.3 (C⁶), 132.9 (C¹²), 129.0 (C-H^{Ar}), 127.3 (C-H^{Ar}), 126.1 (C¹), 125.3 (C⁵), 124.9 (C⁹), 124.3 (C²), 123.9 (C-H^{Ar}), 113.1 (C⁴), 59.6 (C¹⁰), 42.5 (C³), 39.0 (C¹¹), 33.7 (C⁷), 21.0 (C⁸), 21.3 (C⁸).

FTIR (neat) = 3029, 2962, 2874, 2361, 2340, 1636, 1333, 1321, 1148, 1130, 960, 841, 750, 693 cm⁻¹.

HPLC: 79% ee, (chiralpak ® ID-3 column, 5% MeOH/CO₂, 1.8 mL/min, 220 mn, t₁ = 6 min, t₂ = 8 min).

1-(Methylsulfonyl)-3,6-diphenyl-3a,7a-dihydro-1H-indole (**204**)



Prepared according to the general procedure D using **199a** (44.6 mg), Rh₂(S-NTTL)₄ and biphenyl (1.00 g). The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/EtOAc = 98:2 to 90:10) affording the expected product **204** as a white solid (41.9 mg, 60%).

m.p. = 154-154.5 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.46-7.25 (m, 10H, H-Ar), 6.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H¹), 6.35-6.32 (m, 1H, H⁵), 6.27 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H⁴), 5.92 (dd, *J* = 9.9, 2.4 Hz, 1H, H⁸), 5.04 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H, H⁹), 4.40 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H³), 2.94 (s, 1H, H¹⁰).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 139.6 (C⁷), 137.7 (C⁶), 132.6 (C¹¹), 129.1 (C-H^{Ar}), 128.7 (C-H^{Ar}), 128.2 (C-H^{Ar}), 127.4 (C-H^{Ar}), 126.1 (C-H^{Ar}), 126.0 (C¹), 125.9 (C-H^{Ar}), 125.3 (C⁸), 124.5 (C²), 123.8 (C⁵), 117.3 (C⁴), 59.5 (C⁹), 42.2 (C³), 38.6 (C¹⁰).

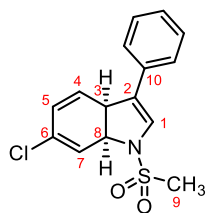
FTIR (neat) = 3017, 2923, 2847, 2361, 2331, 1630, 1597, 1497, 1339, 1148, 957, 863, 693, 589 cm⁻¹.

MS (ESI): *m/z* 348.1 [M-H]⁻.

HRMS (ESI) : calcd for C₂₁H₂₀NO₂S [M+H]⁺ 350.1209. Found 350.1209.

HPLC: 84% ee (chiralpak ® IB-3 column, 5% MeOH/CO₂, 1.8 mL/min, 220 mn, t₁ = 10 min, t₂ = 14 min).

6-Chloro-1-(methylsulfonyl)-3-phenyl-3a,7a-dihydro-1H-indole (205)

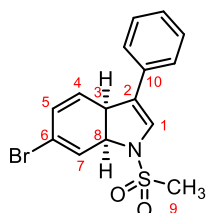


Prepared according to the general procedure D using **199a** (44.6 mg), $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$ and chlorobenzene. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , Pentane/EtOAc = 98:2 to 90:10) affording the expected product **205** as a white solid (3.1 mg, 5.0%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.37-7.32 (m, 5H, H-Ar), 6.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H^1), 6.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H^5), 5.90-5.87 (m, 1H, H^4), 5.84-5.81 (m, 1H, H^7), 4.96 (dd, J = 13.1, 5.4 Hz, 1H, H^8), 4.41-4.38 (m, 1H, H^3), 2.96 (s, 3H, H^9).

FTIR (neat) = 2959, 2914, 2850, 1736, 1715, 1466, 1336, 1257, 1136, 1014, 756, 687, 556 cm^{-1} .

6-Methyl-1-(methylsulfonyl)-3-phenyl-3a,7a-dihydro-1H-indole (206)

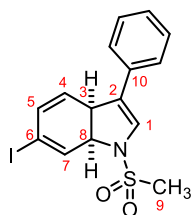


Prepared according to the general procedure D using **199a** (44.6 mg), $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$ and bromobenzene. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , Pentane/EtOAc = 98:2 to 90:10) affording the expected product **206** as a white solid (4.2 mg, 6.0%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.39-7.31 (m, 5H, H-Ar), 6.81 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H^1), 6.37-6.38 (m, 1H, H^5), 6.01-6.99 (m, 1H, H^4), 5.73 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H, H^7), 4.90 (dd, J = 13.1, 5.4 Hz, 1H, H^8), 4.40 (d, J = 13 Hz, 1H, H^3), 2.96 (s, 3H, H^9).

FTIR (neat) = 2911, 2850, 2358, 2340, 1709, 1636, 1463, 1463, 1336, 1142, 1042, 756, 690 cm^{-1} .

6-Iodo-1-(methylsulfonyl)-3-phenyl-3a,7a-dihydro-1H-indole (207)

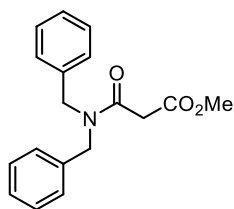


Prepared according to the general procedure D using **199a** (44.6 mg), $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$ and iodobenzene. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , Pentane/EtOAc = 98:2 to 90:10) affording the expected product **207** as a white solid (4.7 mg, 6.0%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.40-7.29 (m, 5H, H-Ar), 6.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H^1), 6.69 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H^5), 6.15-6.13 (m, 1H, H^4), 5.58 (dd, J = 10.0, 2.9 Hz, H^7), 4.80 (dd, J = 13.1, 5.4 Hz, 1H, H^8), 4.41-4.37 (m, 1H, H^3), 2.95 (s, 3H, H^9).

FTIR (neat) = 2917, 2847, 2355, 2344, 2325, 1627, 1591, 1333, 1136, 1045, 957, 863, 829, 690 cm^{-1} .

Methyl 3-(dibenzylamino)-3-oxopropanoate (208)⁴¹

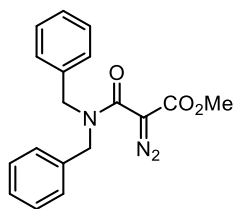


In the round bottom flask was added methyl malonyl chloride (480 μL , 4.00 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous DCM (10 mL), then a solution of dibenzylamine (1.54 mL, 8.00 mmol, 2.00 equiv.) in anhydrous DCM (5 mL) was added slowly to the solution at 0 $^\circ\text{C}$. The solution was then warmed up to room temperature and stirred for 3 h before being quenched with a solution of 10% HCl. The combined layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , Pentane/EtOAc 90:10 to 70:30) affording the expected product **208** as a colourless oil (1.06 g, 89%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.39-7.24 (m, 8H, H-Ar), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H-Ar), 4.63 (s, 2H, CH_2 -Ar), 4.44 (s, 2H, CH_2 -Ar), 3.75 (s, 3H, CH_3), 3.55 (s, 2H, CH_2 -CO).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 168.2 (COO), 166.8 (CO-N), 136.8 ($\text{C}_{\text{quat}}^{\text{Ar}}$), 135.9 ($\text{C}_{\text{quat}}^{\text{Ar}}$), 129.2 (C-H^{Ar}), 128.8 (C-H^{Ar}), 128.3 (C-H^{Ar}), 128.0 (C-H^{Ar}), 127.7 (C-H^{Ar}), 126.5 (C-H^{Ar}), 52.6 (CH_3), 50.7 (CH_2 -Ar), 48.5 (CH_2 -Ar), 41.3 (CH_2 -CO).

Methyl 2-diazo-3-(dibenzylamino)-3-oxopropanoate (**209**)⁴¹



In a flask protected from light with aluminium foil and under argon was added methyl 3-(dibenzylamino)-3-oxopropanoate (594 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous MeCN (8 mL). Imidazole-1-sulfonyl azide HCl³ (502 mg, 2.40 mmol, 1.20 equiv.) was then added to the solution and the mixture was then cooled to 0 °C. Triethylamine was added over 30 seconds and the mixture was stirred at 0 °C overnight before water was added and the resulting solution was extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, Pentane/DCM 20:80 to DCM 100%) affording the expected product **209** as a yellow oil (633 mg, 91%).

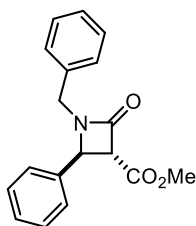
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.35-7.25 (m, 6H, H-Ar), 7.17 (d, *J* = 7.15 Hz, 4H, H-Ar), 4.51 (s, 4H, CH₂-Ar), 3.79 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 163.0 (CO₂CH₃), 162.4 (CO-N), 136.4 (C_{quat}.^{Ar}), 128.8 (C-H^{Ar}), 127.9 (C-H^{Ar}), 127.7 (C-H^{Ar}), 52.4 (CH₃), 50.4 (CH₂). The peak corresponding to the CN₂ moiety is not observed.

Procedure for the carbene transfer

In a round bottom flask under argon was added α-methyl 2-diazo-3-(dibenzylamino)-3-oxopropanoate (65.0 mg, 0.200 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous DCM (2 mL). The solution was then cool to 0 °C and the Rh(II) catalyst (0.0040 mmol, 2.0 mol%) was added in one portion. The mixture was stirred at 0 °C for 24 h, then the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, DCM/EtOAc 100:0 to 96:4) affording the expected products.

Methyl 1-benzyl-2-oxo-4-phenylazetidine-3-carboxylate (210)⁴¹



Colourless oil.

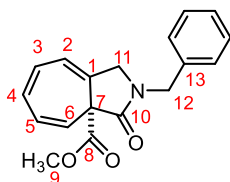
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.37-7.15 (m, 10H, H-Ar), 4.85 (d, J = 15.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H, CH-Ar), 3.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H, CH-CO₂CH₃), 3.84 (d, J = 15.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 3.78 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 167.3 (CO₂CH₃), 162.3 (CO-N), 136.0 (C_{quat}.^{Ar}), 134.7 (C_{quat}.^{Ar}), 129.2 (C-H^{Ar}), 129.1 (C-H^{Ar}), 128.9 (C-H^{Ar}), 128.3 (C-H^{Ar}), 127.9 (C-H^{Ar}), 126.9 (C-H^{Ar}), 63.3 (CH-CO₂CH₃), 57.1 (CH-Ar), 52.8 (CH₃), 45.0 (CH₂-Ar).

FTIR (neat) = 3029, 2950, 2926, 1736, 1691, 1645, 1457, 1427, 1269, 1202, 1111, 1045, 753 cm⁻¹.

MS (ESI): m/z calcul for C₁₈H₁₈NO₃⁺ [M+H]⁺ 296.12, found 296.2

Methyl-2-benzyl-3-oxo-2,3-dihydrocyclohepta[c]pyrrole-3a(1H)-carboxylate (211)⁴¹



White solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.36-7.24 (m, 5H, H-Ar), 6.51-6.41 (m, 3H, H³, H⁴ & H⁵), 6.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H²), 5.65 (d, J = 9.6 Hz, H⁶), 4.69 (d, J = 14.8 Hz, 1H, AB syst. H¹²), 4.52 (d, J = 14.8 Hz, 1H, AB syst. H¹²), 4.26 (d, J = 15.0 Hz, 1H, AB syst. H¹¹), 3.99 (d, J = 15.0 Hz, 1H, AB syst. H¹¹), 3.61 (s, 3H, H⁹).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.0 (C¹⁰), 168.5 (C⁸), 135.6 (C¹³), 130.3 (C¹), 129.9 (C⁵), 128.9 (C³), 128.3 (C⁴), 128.2 (C-H^{Ar}), 128.1 (C-H^{Ar}), 128.0 (C-H^{Ar}), 122.4 (C⁶), 120.9 (C²), 59.9 (C⁷), 52.8 (C⁹), 50.2 (C¹¹), 46.9 (C¹²).

FTIR (neat) = 3032, 2950, 2920, 1761, 1727, 1493, 1451, 1393, 1199, 1078, 996, 747, 699 cm⁻¹.

MS (ESI): m/z calcul for C₁₈H₁₈NO₃⁺ [M+H]⁺ 296.12, found 296.2

Références pour la partie expérimentale

1. Nakagawa, Y.; Chanthamath, S.; Liang, Y.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2607.
2. Qi, H.; Li, X.; Xu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2702.
3. Darses, B.; Maldivi, P.; Philouze, C.; Dauban, P.; Poisson, J.-F. *J. Org. Lett.* **2021**, *23*, 300.
4. Gomes, L. F.; Veiros, L. F.; Maulide, N.; Afonso, C. A. *Eur. J. Chem.* **2015**, *21*, 1449.
5. Gois, P. M.; Afonso, C. A. *Eur. J. Chem.* **2003**, *2003*, 3798.
6. Xu, X.; Deng, Y.; Yim, D. N.; Zavalij, P. Y.; Doyle, M. P. *J. Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2196.
7. Choi, M. K.-W.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1081.
8. Doyle, M. P.; Shanklin, M. S.; Oon, S. M.; Pho, H. Q.; Van der Heide, F. R.; Veal, W. R., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3384.
9. Doyle, M. P.; Shanklin, M. S.; Pho, H. Q. *Tetrahedron* **1988**, *29*, 2639.
10. Lapuh, M. I.; Dana, A.; Di Chenna, P. H.; Darses, B.; Durán, F. J.; Dauban, P. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4736.
11. Lv, X.-S.; Cui, Y.-M.; Wang, H.-Y.; Lin, H.-X.; Ni, W.-Y.; Ohwada, T.; Ido, K.; Sawada, K. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 1023.
12. Lindsay, V. N.; Charette, A. B. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1221.
13. Fu, J.; Ren, Z.; Bacsá, J.; Musaev, D. G.; Davies, H. M. *Nature* **2018**, *564*, 395.
14. Hoshino, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10452.
15. Tsutsui, H.; Abe, T.; Nakamura, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1366.
16. Hanari, T.; Shimada, N.; Kurosaki, Y.; Thrimurtulu, N.; Nambu, H.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Eur. J. Chem.* **2015**, *21*, 11671.
17. Müller, P.; Allenbach, Y.; Robert, E. *Tetrahedron Asymmetry.* **2003**, *14*, 779.
18. Lebel, H.; Piras, H.; Bartholoméüs, J. *Org. Synth.* **2017**, *94*, 136.
19. Brown, A. D.; Bagal, S. K.; Blackwell, P.; Blakemore, D. C.; Brown, B.; Bungay, P. J.; Corless, M.; Crawforth, J.; Fengas, D.; Fenwick, D. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 230.
20. Gharpure, S. J.; Nanda, L. N.; Kumari, D. *Eur. J. Chem.* **2017**, *2017*, 3917.
21. Waser, J.; Gaspar, B.; Nambu, H.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693.
22. Kim, H.; Choi, T.-L. *ACS Macro Lett.* **2014**, *3*, 791.
23. Kong, X.; Xu, B. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4495.
24. Maraswami, M.; Chen, G.; Loh, T. P. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 416.
25. Kumar, N. B.; Mukhina, O. A.; Kutateladze, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9608.
26. Aswad, M.; Chiba, J.; Tomohiro, T.; Hatanaka, Y. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1313.
27. De Simone, F.; Saget, T.; Benfatti, F.; Almeida, S.; Waser, J. *Eur. J. Chem.* **2011**, *17*, 14527.
28. Lu, H.; Subbarayan, V.; Tao, J.; Zhang, X. P. *Organometallics* **2010**, *29*, 389.
29. Yang, T.; Cui, H.; Zhang, C.; Zhang, L.; Su, C. Y. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3131.
30. Subbarayan, V.; Jin, L.-M.; Cui, X.; Zhang, X. P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3431.
31. Jin, H.; Liu, D.; Zhou, B.; Liu, Y. *Synthesis* **2020**, *52*, 1417.
32. Chuprakov, S.; Kwok, S. W.; Zhang, L.; Lercher, L.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18034.
33. Parr, B. T.; Green, S. A.; Davies, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4716.
34. Ran, R.-Q.; He, J.; Xiu, S.-D.; Wang, K.-B.; Li, C.-Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3704.
35. Cen, M.; Xiang, Q.; Xu, Y.; Duan, S.; Lv, Y.; Xu, Z.-F.; Li, C.-Y. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 596.
36. Kook, G. Y.; Kim, D.; Chae, M. K.; Ko, H. M. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 7253.
37. Pospech, J.; Ferraccioli, R.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 2624.
38. Sarode, P. B.; Bahekar, S. P.; Chandak, H. S. *Synlett.* **2016**, *27*, 2681.
39. Miura, T.; Nakamuro, T.; Liang, C.-J.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15905.
40. Kubiak, R. W.; Mighion, J. D.; Wilkerson-Hill, S. M.; Alford, J. S.; Yoshidomi, T.; Davies, H. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3118.
41. Solé, D.; Pérez-Janer, F.; Bannasar, M. L.; Fernández, I. *Eur. J. Chem.* **2018**, *2018*, 4446.

Résumé

Le travail présenté dans ce manuscrit est divisé en deux grandes parties. Dans un premier temps, une étude sera présentée sur les problèmes de chimiosélectivité observés lors de la réaction de transfert de carbène. Des composés diazo différemment substitués ont été générés comme précurseurs de carbènes, et la réaction de transfert de carbène a été effectuée en présence de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Les résultats montrent une compétition entre la réaction de Buchner et l'insertion C–H en position benzylique, dépendant de la substituant du diazo. Des calculs de DFT ont ensuite été réalisés pour compléter les informations obtenues expérimentalement. Le deuxième axe majeur de ce manuscrit a consisté à rechercher une alternative aux composés diazo pour effectuer des additions de carbènes asymétriques sur des composés aromatiques. Des précurseurs de type *N*-sulfonyl-1,2,3-triazole ont été synthétisés en utilisant la méthode de CuAAC. La réaction intermoléculaire de cycloaddition [3+2] formelle avec des aromatiques catalysée par des complexes Rh(II) chiraux a ensuite été étudiée.

Mots-clés : diazo, transfert de carbène, DFT, cyclopropanation, insertion C–H, chimiosélectivité, sulfonyltriazole, CuAAC, cycloaddition

The work presented in this manuscript is divided into two main parts. Firstly, a study about the problem of chemoselectivity during the intramolecular carbene transfer reaction will be presented. Diazo compounds bearing different substituents were synthesized as precursors of carbenes, and then the carbene transfer reaction were performed in the presence of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ catalyst. The result displayed the competition between the Buchner reaction and C–H insertion reaction at benzylic position, depending on the substituent. DFT calculations were subsequently conducted to complete the information obtained experimentally. The second major focus of this manuscript involves exploring the reactivity of *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles. *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles were generated using the CuAAC method. The intermolecular formal [3+2] cycloaddition reaction with aromatics catalyzed by chiral Rh(II) was then studied.

Key words: diazo, carbene transfer, DFT, cyclopropanation, C–H insertion, chemoselectivity, sulfonyl triazole, CuAAC, cycloaddition