



Nitrènes et amination de liaisons C(sp³)-H : applications en synthèse et développement de nouvelles conditions oxydantes

Marie Mazurais

► To cite this version:

Marie Mazurais. Nitrènes et amination de liaisons C(sp³)-H : applications en synthèse et développement de nouvelles conditions oxydantes. Chimie organique. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. <NNT : 2014PA112257>. <tel-01214233>

HAL Id: tel-01214233

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01214233>

Submitted on 11 Oct 2015

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.

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE 470 :
CHIMIE DE PARIS SUD

Laboratoire : *Institut de Chimie des Substances Naturelles*

THÈSE DE DOCTORAT

CHIMIE

par

Marie MAZURAIS

**Nitrènes et amination de liaisons C(sp³)-H : applications en
synthèse et développement de nouvelles conditions oxydantes**

Date de soutenance : 10/10/2014

Composition du jury :

Directeur de thèse :
Rapporteurs :

Philippe DAUBAN
Patricia BUSCA
Isabelle GILLAIZEAU
Jean-Marie BEAU
Jérôme GUIDOTTI

Directeur de Recherche (ICSN, Gif-sur-Yvette)
Maître de Conférence (UP Descartes, Paris)
Professeur (Université d'Orléans, Orléans)
Professeur (UP Sud, Orsay)
Chercheur (Oril Industrie, Bolbec)

Résumé

Les transferts de nitrène représentent un outil synthétique très intéressant pour former simplement une liaison C-N à partir d'une liaison C-H. Notre laboratoire a développé des précurseurs de nitrène chiraux : les sulfonimidamides. Leur utilisation a abouti, en présence de catalyseurs de rhodium, à des réactions d'amination C-H hautement diastéréosélectives. Ce projet de thèse s'inscrit dans la continuité de ces travaux. Dans un premier temps, la synthèse totale de la Dibromophakellstatine a été envisagée, impliquant comme étape clé, une étape d'amination C-H en position pseudo benzylique. Le projet n'ayant pas abouti, une séquence réactionnelle de quelques étapes a été développée à partir de l'amination C-H d'éthers d'énols et de benzocyclobutènes. Ainsi, plusieurs motifs perhydroindoles ont pu être préparés avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités dans la plupart des cas.

Dans le cadre d'une chimie plus éco-compatible, il a ensuite été envisagé de limiter l'introduction d'iode hypervalent dans les conditions de l'amination C-H. Pour cela, une première approche a consisté à utiliser les haloamines comme précurseurs de nitrène, cependant sans résultat satisfaisant. Une autre alternative a été d'introduire un oxydant, respectueux de l'environnement, permettant la réoxydation de l'iodobenzène formé en cours de réaction en une espèce de nouveau réactive (I(III)). De même, ces derniers résultats plutôt décevants ne permettent pas de s'affranchir de l'introduction de dérivé iodé en quantité stoechiométrique.

Mots clé : Nitrène, amination C-H, sulfonimidamide, perhydroindole, iode catalytique, haloamine, Dibromophakellstatine.

Abstract

Catalytic nitrene transfers are useful tools in organic synthesis for the efficient conversion of a C-H bond into a C-N bond. In this context, our group has recently reported the use of sulfonimidamides as efficient chiral nitrene precursors in the rhodium-catalyzed stereoselective C-H amination of hydrocarbons. These PhD studies follow on from this work; it aims, on one hand, at applying the catalytic C-H amination in total synthesis, and, on the other hand, at searching for more sustainable reaction conditions.

The first part of the manuscript reports our initial investigations devoted to the synthesis of Dibromophakellstatine. The strategy was based on a key step of C-H amination of a pseudo benzylic position but did not prove successful. A second application deals with the synthesis of polycyclic nitrogen compounds that relies on the catalytic C-H amination of enol ethers and benzocyclobutenes. A 3- to 4-step scheme, thus, allows the efficient access to perhydroindole scaffolds that are isolated in good yields and excellent diastereoselectivity.

The second part deals with the search for sustainable reaction conditions that will avoid the use of stoichiometric amounts of hypervalent iodine reagents. These are indeed responsible for the production of excess iodobenzene. A first approach involves the use of haloamines as nitrene precursors but it did not lead to satisfying results. Attention has thus been paid to the use of benign oxidants allowing the in situ generation of an iodine(III) species from PhI. An extensive screening of reagents and reaction parameters has led to uncover a first significant result in the case of indan that, however, does not prove reproducible.

Key words: Nitrene, C-H amination, sulfonimidamide, perhydroindole, catalytic iodine, haloamine, Dibromophakellstatin.

Remerciements

Tout d'abord j'aimerais remercier mon jury de thèse pour avoir accepté de lire mon manuscrit et pour s'être déplacé jusqu'à Gif-sur-Yvette le jour de ma soutenance. Un merci particulier à Jérôme, j'ai vraiment apprécié que tu fasses partie de mon jury. Le stage que j'ai effectué à Bolbec reste gravé dans ma mémoire. Aussi bien pour ce que j'y ai appris, que pour tous les bons moments que j'ai passé avec l'équipe du LI.

Ensuite je tiens à remercier mon directeur de thèse, Philippe. Avec du recul je te remercie pour m'avoir fait travailler sur l'iode hypervalent catalytique (entre autres). Certes, ce n'était vraiment pas un sujet facile mais au moins maintenant je sais que je suis capable de gérer un projet plein d'embûches et que je suis résistante face à l'échec. Comme je te l'ai dit, je te remercie aussi pour m'avoir laissé gérer mon emploi du temps pendant ma 3^{ème} année de thèse. Merci de m'avoir permis de rédiger chez moi quand les allers-retours en voiture devenaient trop fatiguant. Enfin, merci aussi d'avoir pris le temps de corriger mon manuscrit.

Bon, on passe maintenant au reste de l'équipe 12 ! En premier j'aimerais remercier Benjamin alias BINJJJJJ. Franchement heureusement que tu étais là, ta bonne humeur dès le matin c'était le top ☺. Merci pour toutes les discussions qu'on a eu, et qui faisaient bien passer le temps ! La bouffe, les toutous, les séries télé, Koh Lanta, encore la bouffe, toujours la bouffe et ... le sport (quoi ? :D) ça va me manquer tout ça ;) . Merci aussi pour le film, grâce à moi tu es un cinéaste chevronné ! Non, vraiment merci, je l'adore ce film. Bon t'as pas réussi à me faire verser ma petite larme mais je me suis endurcie !

Je vais maintenant continuer avec Elodie, mon acolyte de thèse. Je trouve que c'est vraiment une chance d'avoir une personne de la même année de thèse dans l'équipe. On a tout vécu en parallèle, et c'était très appréciable de pouvoir se soutenir dans les moments difficiles. J'espère que la fin de ta rédaction va bien se passer, mais je n'en doute pas, connaissant ta rigueur :D. Et je ferai mon maximum pour être là à ta soutenance le 6 février.

Maintenant au tour des nouveaux post-doc Jennifer et Julien. Bon, je n'ai pas eu beaucoup le temps d'apprendre à vous connaître, mais je vous souhaite tout le meilleur pour la suite.

Et puis vient le tour de Romain le tout nouveau thésard, que j'ai très vite surnommé RORO ;) J'espère que tu te plairas dans l'équipe. Tu as l'air bien sympa en tout cas, et puis pour que tu puisses apprécier ma gentillesse, en plus de ma paillasse (ainsi que du bordel dans les tiroirs) je te lègue aussi MON AIMANT. Prends en soin ;)

Je vais maintenant remercier les anciens de l'équipe 12, à commencer bien évidemment par Camille. Je pense qu'il n'y a pas de mots assez forts pour décrire l'importance que tu as eu tout au long de ma thèse, et même dans ma vie. Sans toi je n'aurais jamais pu tenir ces 3 années. Tu m'as aidée, soutenue, épaulée, guidée... jusqu'au bout ta présence m'a été nécessaire. Merci. Merci aussi pour tous les autres moments, tellement plus importants, qu'on a passé loin du labo. Notamment je me souviens d'une merveilleuse soirée dans un camping corse, ah... cette soirée... Bon, sinon, quand est ce qu'on ouvre notre boutique de savons ? car moi je suis au taquet !

Viens maintenant Geoffroy ! Tu es bien loin maintenant, en Belgique ! J'ai l'impression que ta nouvelle vie te va plutôt bien, tu m'a l'air épanoui là où tu es. En tout cas les moments passés au labo étaient bien sympathiques, et puis comment on aurait pu faire sans notre DJ GeoGeo (n'est ce pas Elodie ?)

Guillaume, merci à toi pour ta gentillesse et pour avoir partagé avec moi ta paillasse à mon arrivée. Et c'était bien sympa d'avoir un autre fan de Friends au labo ! J'espère que tu te plais toujours autant dans ta contrée lointaine, mais tu reviens quand !?!

Enfin, merci à Kader et à Amanda, ainsi qu'à tous les stagiaires qui ont fait un petit tour dans l'équipe.

Je vais maintenant passer aux 5 doigts de la main dont je fais partie avec David, Sophie, Marie et Xavier. Merci à vous tous pour ces merveilleux moments qu'on a passé tous ensemble. Ces moments qui ont fait de ces 3 années des pures années de folie inoubliables ! Merci d'avoir été là dans les moments moins drôles, et d'avoir organisé des soirées qui m'ont permis d'oublier un peu le quotidien ! Sophie, merci pour ces discussions qu'on a eu autour d'une bonne boîte de bonbons ;) Marie, merci de m'avoir fait un peu découvrir ton sud et surtout ce vocabulaire très à toi ! David, merci de m'avoir fait découvrir le Monbazillac :D et Xavier, merci d'avoir animé le couloir qui sans toi aurait été beaucoup plus triste !

Merci aussi à Tatiana et Camille, avec qui j'ai beaucoup sympathisé. Bon courage pour cette année et pour la rédaction. Vous allez gérer les filles j'en suis sûre !

Un merci aussi à tout le CEI, qui malgré des hauts et des bas, permet un soutien entre tous les étudiants de la même année. Merci donc, entre autres, à Greg, Laura, Mathieu, Aubérie, Charlotte, Kevin, Anne-Laure, Alex, Julien...

Je tiens aussi à remercier les services de RMN, masse, cristallographie, ainsi que le service informatique sans qui on ne pourrait travailler.

A présent je pense à « mes potes de M2 » et surtout à Stéphane, Alex et Benjamin. Merci pour ces supers soirées qu'on se faisait les jeudis soirs dans le temps ! Et puis aussi pour tous ces restos pourris ou trop chers qu'on s'est fait. Mais quand est ce qu'on trouvera un bon resto !?! Sans oublier les petites escapades aux toilettes :D Donald (ou picsou ??) s'en souvient encore... J'ai lancé la série des thèses, à vous maintenant ;)

Finalement, j'en viens à ma famille, mes parents et mon frère, merci d'être fiers de moi et de m'avoir soutenue dans mes études. Papa, maman encore une fois, merci pour tout, merci de m'avoir toujours encouragée, d'avoir toujours eu confiance en moi et de m'avoir donné toutes les chances de réussir. J'espère être à la hauteur de vos espérances. Merci aussi d'avoir fait un aller-retour Paris-Avignon pour assister à ma soutenance et d'avoir organisé mon pot de thèse.

Ma famille c'est aussi toi, Lionel. Merci pour tout le soutien que tu m'as donné. Merci d'être toi, mon autre, mon compagnon, mon mari. Et surtout merci de m'avoir donné un petit Samuel.

| | |
|--|-----|
| Liste des abréviations | 4 |
| INTRODUCTION GENERALE | 7 |
| CHAPITRE 1 : | 27 |
| APPLICATION DE L'AMINATION C-H CATALYTIQUE A LA SYNTHÈSE D'ALCALOÏDES MARINS ET DE MOTIFS PERHYDROINDOLES | 27 |
| I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR L'AMINATION C-H APPLIQUÉE EN SYNTHÈSE TOTALE..... | 29 |
| 1. Les carbamates | 29 |
| 2. Les sulfamates | 38 |
| II. VERS LA SYNTHÈSE D'ALCALOÏDES D'ORIGINE MARINE | 45 |
| 1. Bibliographie | 45 |
| 2. Vers la synthèse de la (-)-dibromophakellstatine..... | 52 |
| a. Synthèse du substrat pour l'amination C-H..... | 52 |
| b. Amination C-H : l'étape clé..... | 55 |
| 3. La dibromophakelline, une nouvelle cible pour l'amination C-H | 60 |
| III. APPLICATION DE L'AMINATION C(SP ³)-H A LA SYNTHÈSE DE MOTIFS PERHYDROINDOLES | 67 |
| 1. Bibliographie | 67 |
| 2. Stratégie envisagée à partir des éthers d'énol | 71 |
| a. Travaux préliminaires..... | 71 |
| b. Résultats sur l'amination C-H..... | 73 |
| c. Le couplage pallado-catalysé de Heck..... | 77 |
| d. La réaction de Mitsunobu..... | 79 |
| e. Cycloaddition de Diels Alder | 81 |
| f. Déprotection du groupement sulfonimidoyle..... | 84 |
| 3. Accès à d'autres hétérocycles avec les benzocyclobutènes..... | 90 |
| a. Amination C-H du benzocyclobutène | 91 |
| b. Introduction d'une chaîne insaturée | 91 |
| c. Cycloaddition de Diels Alder | 93 |
| d. Déprotection de la copule chirale..... | 97 |
| 4. Cytotoxicité des produits synthétisés..... | 99 |
| IV. CONCLUSION..... | 101 |
| CHAPITRE 2 : | 103 |
| VERS LE DÉVELOPPEMENT D'UN PROCÉDE ECO-COMPATIBLE POUR L'INSERTION DE NITRENE DANS DES LIAISONS C(SP ³)-H | 103 |
| I. LES HALOAMINES COMME PRECURSEURS DE NITRENE | 105 |
| 1. Rappels bibliographiques sur les chloramines..... | 105 |

| | |
|---|------------|
| 2. Les chloramines pour l'amination C-H catalysée au rhodium..... | 110 |
| 3. Les bromamines, précurseurs de nitrène plus efficaces | 112 |
| 4. Génération de bromamine <i>in situ</i> | 115 |
| II. VERS L'UTILISATION DE REACTIFS IODES EN QUANTITE CATALYTIQUE | 121 |
| 1. Généralités | 121 |
| 2. Formation de liaison C-N en présence de quantités catalytiques de composés iodés | 123 |
| a. Aziridination | 123 |
| b. Amination C-H | 124 |
| c. Réactions impliquant des nitrènes | 130 |
| 3. Vers l'utilisation de l'iode hypervalent catalytique pour l'amination C-H | 135 |
| a. Mises au point de conditions oxydantes adéquates..... | 135 |
| b. Compréhension et interprétation des résultats..... | 142 |
| 4. Conclusion | 147 |
| CONCLUSION GENERALE | 149 |
| PARTIE EXPERIMENTALE | 155 |

Liste des abréviations

| | |
|--------------|--|
| Ac | Acétyle |
| Ad | Adamantane |
| APTS | Acide <i>p</i> -toluènesulfonique |
| aq | aqueux |
| Ar | Aryle |
| Bn | Benzyle |
| Boc | <i>tert</i> -Butyloxycarbonyle |
| Calcd | Calculated |
| CAN | Nitrate de cérium ammoniacale |
| Cbz | Carboxybenzyle |
| CCM | Chromatographie sur Couche Mince |
| Cpm | Capréomycidine |
| DBAD | Di- <i>tert</i> -butyl azodicarboxylate |
| DBU | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène |
| DCE | 1,2-dichloroéthane |
| DCM | Dichlorométhane |
| DDQ | 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone |
| DEAD | Diéthylazodicarboxylate |
| DIAD | Diisopropylazodicarboxylate |
| DIEA | <i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine |
| DMAP | 4-Diméthylaminopyridine |
| DME | 1,2-Diméthoxyéthane |
| EDCI | 1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide |
| e.e. | Excès énantiomérique |
| esp | $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tétraméthyl-1,3-benzènedipropanoate |
| ET | Etat de transition |
| HFIP | Hexafluoroisopropanol |
| HMDS | Hexaméthylidisilazane |
| HMPA | Hexaméthylphosphoramide |
| HPLC | Chromatographie Liquide Haute Performance |
| HRMS | High resolution mass spectroscopy |
| iPr | Isopropyle |
| IR | Infrarouge |

| | |
|-----------------------|---|
| LDA | Lithium Diisopropylamide |
| Ln | Ligand |
| Mbs | <i>p</i> -méthoxybenzènesulfonyle |
| <i>m</i>-CPBA | Acide métachloroperbenzoïque |
| MEG | Monoéthylène glycol |
| MOM | Méthoxyméthyle |
| mp | Melting point |
| Ms | Mésyle |
| NBS | <i>N</i> -Bromosuccinimide |
| Nf | Nonaflate |
| Ns | Nosyle |
| nta | <i>N</i> -(1,8-naphtoyl)alanine |
| nttl | <i>N</i> -(1,8-naphtoyl) <i>tert</i> -leucine |
| Ph | Phényle |
| Phth | Phtaloyle |
| PMBM | <i>p</i> -Méthoxybenzyloxyméthyle |
| PTAB | Phényltriméthylammonium perbromide |
| r.d. | rapport diastéréoisomérique |
| RMN | Résonance mégnétique nucléaire |
| rdt | Rendement |
| SES | 2-(Triméthylsilyl)éthanesulfonyle |
| TA | Température ambiante |
| TBAF | Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium |
| TBAI | Iodure de tétrabutylammonium |
| TBDMS/TBS | <i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle |
| TBHP | <i>Tert</i> -butylhydroperoxyde |
| ^tBu | <i>Tert</i> -butyle |
| Tces | Trichloroéthoxysulfonyle |
| tcptad | Tétrachlorophtaloyl- <i>tert</i> -adamantane |
| TDCIPP | 5,10,15,20-tétrakis(2,6-dichlorophenyl)porphyrine |
| Tf | Triflate |
| TFA | Acide trifluoroacétique |
| TFE | 2,2,2-trifluoroéthanol |
| THF | Tétrahydrofurane |
| T.M. | Tamis Moléculaire |

| | |
|-------------|---|
| TMS | Triméthylsilyle |
| tpa | Triphénylacétate |
| TPP | 5,10,15,20-Tétraphényl-21 <i>H</i> ,23 <i>H</i> -porphine |
| tpy | Terpyridine |
| Troc | Trichloroéthoxycarbonyle |
| Ts | Tosyle |

Introduction Générale

La fonction amine joue un rôle essentiel en chimie et en biologie. En effet, l'atome d'azote est présent dans de nombreux composés tels que les acides aminés, les alcaloïdes, les pénicillines¹... ainsi que dans de nombreux principes actifs. Son pKa situé dans le domaine de pH physiologique est adéquat pour optimiser la biodisponibilité des composés biologiquement actifs. Par ailleurs, sa capacité à porter une charge positive ainsi que son rôle de donneur et/ou accepteur de liaison hydrogène favorisent l'interaction entre le principe actif et sa cible biologique.

Depuis des années, l'importance de l'azote a inspiré les chimistes qui ont relevé le défi de développer de nombreuses méthodologies pour la formation de liaison C-N, permettant son incorporation efficace au sein de molécules aussi complexes que variées. Parmi les méthodes principalement utilisées, on retrouve l'amination réductrice de dérivés carbonylés (très utilisée en industrie de par ses conditions douces), la substitution nucléophile ou encore l'alkylation d'imines.² Cependant, on remarque qu'une des limitations majeures de ces méthodologies est la présence nécessaire d'un groupement fonctionnel introduit au préalable, et dont l'échange ou la réduction résultent en la formation d'une liaison C-N.

C'est pourquoi, en raison de l'impact grandissant de la catalyse par les métaux de transition,³ de nouvelles méthodologies complémentaires ont vu le jour, telles que l'hydroamination⁴ et la diamination⁵ d'oléfines, les couplages de Buchwald-Hartwig⁶ ou encore l'amination allylique (schéma 1).⁷

¹ Barton, D. H. R.; Nakanishi, K.; Meth-Cohn, O. Ed. *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Elsevier: Oxford, **1999**.

² Trost, B. M.; Fleming, I. Ed. *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol 6.

³ (a) Hartwig, J. F. *Nature* **2008**, *455*, 314. (b) Ricci, A., Ed. *Amino Group Chemistry, From Synthesis to the Life Sciences*, Wiley-VCH: Weinheim, **2008**. (c) Kienle, M.; Dubbaka, S. R.; Brade, K.; Knochel, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4166. (d) Bähn, S.; Imm, S.; Neubert, L.; Zhang, M.; Neumann, H.; Beller, M. *ChemCatChem*. **2011**, *3*, 1853.

⁴ Muller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795.

⁵ Marcia de Figueiredo, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1190.

⁶ (a) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338. (b) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534.

⁷ (a) Takemoto, Y.; Miyabe, H. *In comprehensive Organometallic Chemistry III*, Crabtree, R. H.; Mingos, D. M. P., ed.; Elsevier: Oxford, **2007**, Vol. 10, p. 695. (b) Johannsen, M.; Jorgensen, K.A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689.

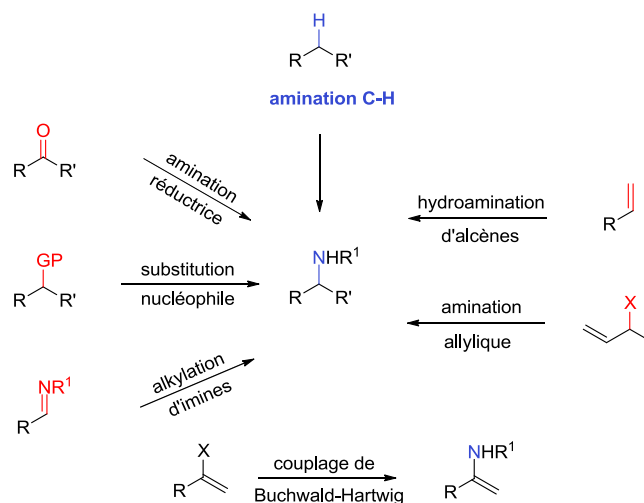


Schéma 1. Réactions de formation de liaison C-N

Plus récemment, il s'est avéré intéressant de tirer profit de l'émergence des complexes de métaux de transition afin de développer des méthodes de conversion directe, hautement contrôlée, d'une liaison C-H en liaison C-N. Les premiers exemples de réaction d'amination C-H catalysée par un métal de transition ont été décrits à la fin des années 1960 indépendamment par trois groupes.⁸ Mais ce n'est que ces deux dernières décennies que la fonctionnalisation régiosélective de liaisons C-H, et son application en synthèse totale,⁹ ont connu un réel essor.

En ce qui concerne le mécanisme, deux voies sont possibles (schéma 2). Dans le cas de l'activation C-H (ou mécanisme « inner-sphere »), la première étape de rupture de la liaison C-H conduit à la formation d'un intermédiaire organométallique, qui va ensuite réagir avec le réactif azoté pour donner le produit attendu. Généralement, dans ces conditions, les positions moins encombrées stériquement sont fonctionnalisées sélectivement. Quant au mécanisme d'insertion C-H (ou mécanisme « outer-sphere »), il implique d'abord l'extrusion, par le métal de transition, d'un groupe partant « hautement nucléofuge » tel qu'une molécule de diazote ou d'iodobenzène. Cette étape conduit à la formation d'une espèce intermédiaire métallique coordonnée par un ligand activé, appelée métallanitrene, qui peut ensuite s'insérer dans la liaison C-H d'un substrat. Dans ce manuscrit, nous nous attarderons uniquement sur le mécanisme d'insertion C-H et plus précisément sur l'insertion de nitrene dans des liaisons C(sp³)-H.

⁸ (a) Kwart, H.; Kahn, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1950. (b) Breslow, D. S.; Sloan, M. F. *Tetrahedron. Lett.* **1968**, *9*, 5349. (c) Carr, D.; Seden, T. P.; Turner, R. W. *Tetrahedron. Lett.* **1969**, *10*, 477.

⁹ (a) Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698. (b) Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439. (c) Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67. (d) Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510. (e) Chen, M. S.; White, M. C. *Science* **2007**, *318*, 783. (f) Ke, C.; Baran, P. S. *Nature* **2009**, *459*, 824.

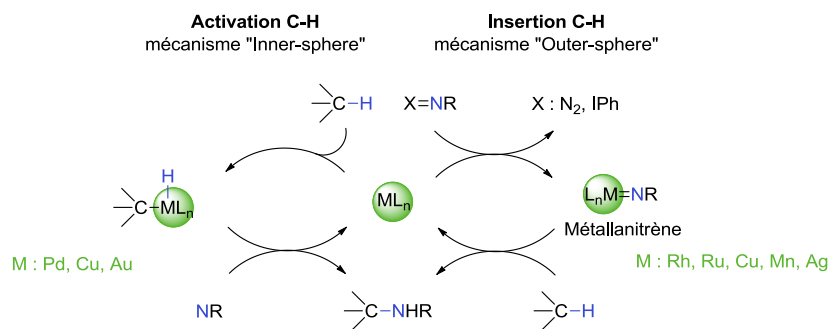


Schéma 2. Mécanismes Activation C-H/Insertion C-H

Un nitrène¹⁰ est considéré comme l'analogue azoté du carbène, puisque comme ce dernier, il s'agit d'une espèce neutre électrodéficente. Ce terme a été employé pour la première fois en 1891 par Tiemann lors de l'étude du réarrangement de Lossen (schéma 3).

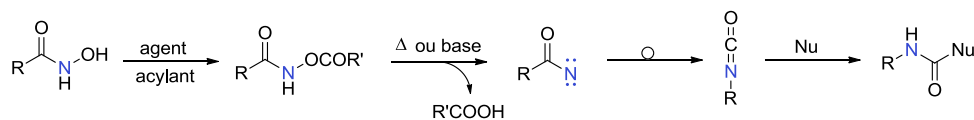


Schéma 3. Réarrangement de Lossen

Le nitrène est un composé de l'azote monovalent dans lequel ce dernier n'est entouré que de six électrons de valence ; il lui manque donc deux électrons et deux liaisons. Ce déficit en électrons et en liaisons fait des nitrènes des espèces hautement réactives. Ainsi, ils démontrent une grande capacité à s'insérer dans plusieurs types de liaisons : les liaisons C=C (aziridination), liaison C-H (amination) ou encore, plus formellement, C-CO (réarrangement). Le nitrène existe principalement sous deux états : l'état singulet où les deux électrons sont dans la même orbitale et l'état triplet pour lequel les deux électrons sont dans des orbitales différentes (figure 1).

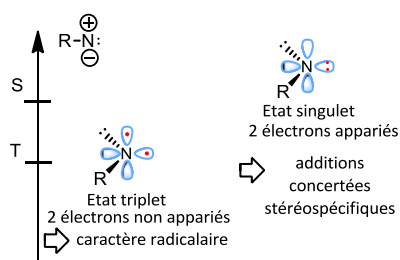


Figure 1. structure et réactivité du nitrène

¹⁰ Revues sur les nitrènes: (a) Lwowski, W., Ed. *Nitrenes*, Interscience: New York, **1970**. (b) Platz, M. S. In *Reactive Intermediate Chemistry*, Moss, R. A.; Platz, M. S.; Jones, M., Eds; Wiley, **2004**, pp. 501. (c) Dequerez, G.; Pons, V.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7384.

Initialement générés par décomposition thermique ou photochimique, les nitrènes libres montrent une forte capacité à se relaxer vers l'état triplet, plus bas en énergie et donc plus stable, et à générer ainsi des espèces radicalaires, entraînant souvent la formation de plusieurs produits. L'émergence des complexes de métaux de transition a alors permis un meilleur contrôle de la réactivité excessive des nitrènes libres. Ils peuvent être préparés à partir de différents précurseurs comme les azotures,¹¹ les *N*-sulfonyloxycarbamates,¹² les haloamines^{8c,13} ou encore plus fréquemment les iminoiodanes.¹⁴ La réactivité des haloamines, et en particulier celle des chloramines et bromamines, sera détaillée dans le deuxième chapitre de ce manuscrit.

Les azotures

Historiquement, les azotures sont les premiers réactifs à avoir été utilisés pour la génération de nitrènes. Étonnamment, ils n'ont été exploités que très récemment dans le contexte de l'amination C-H catalysée par des métaux de transition. De ce fait, l'utilisation d'azotures pour la synthèse d'amines type RR'NH s'est beaucoup développée ces dix dernières années. Plusieurs raisons expliquent cela. D'une part, ils sont très facilement disponibles et d'autre part des conditions neutres suffisent à former le nitrène attendu. En effet, ni base, ni oxydant supplémentaire ne sont nécessaires à l'obtention d'un produit d'amination, la force motrice de la réaction étant la formation d'une molécule de diazote, très facilement éliminable.

L'utilisation des azotures est possible avec plusieurs métaux de transition. Dès 2007, l'équipe de Peter Zhang démontre que plusieurs types d'azotures peuvent réagir sur différents substrats de manière intramoléculaire ou intermoléculaire avec des complexes de cobalt (II).¹⁵ En premier lieu, il réalise la réaction d'amination C-H intramoléculaire à partir d'azotures d'arènesulfonyle en présence d'un complexe de cobalt commercial : le Co(TPP) (schéma 4). Puis, au départ de l'azoture de trichloroéthoxycarbonyle, la réaction peut, cette fois-ci, s'effectuer de manière intermoléculaire sur des positions benzyliques avec de très bons rendements. Enfin, ce même groupe a décrit l'utilisation d'azotures de phosphoryle pour l'amination C-H intramoléculaire qui se déroule notamment sur des positions primaires.

¹¹ (a) Smolinsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2489. (b) Lwowski, W.; Mattingly, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 277. (c) Ragaini, F.; Penoni, A.; Gallo, E.; Tollari, S.; Gotti, C. L.; Lapadula, M.; Mangioni, E.; Cenini, S. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 249. (d) Omura, K.; Murakami, M.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 354. (e) Stokes, B. J.; Dong, H. J.; Leslie, B. E.; Pumphrey, A. L.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7500.

¹² (a) Lwowski, W.; Maricich, T. J.; Mattingly, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1200. (b) Lwowski, W.; Maricich, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3630. (c) Barani, M.; Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 11235. (d) Fioravanti, S.; Morreale, A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3031.

¹³ (a) Albone, D. P.; Aujla, P. S.; Taylor, P. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9569. (b) Chanda, B. M.; Vyas, R.; Bedekar, A. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 30.

¹⁴ (a) Abramovitch, R. A.; Bailey, T. D.; Takaya, T.; Uma, V. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 340. (b) Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, 361.

¹⁵ (a) Ruppel, J. V.; Kamble, R. M.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4889. (b) Lu, H.; Subbarayan, V.; Tao, J.; Zhang, X. P. *Organometallics* **2010**, *29*, 389. (c) Lu, H.; Tao, J.; Jones, J. E.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1248.

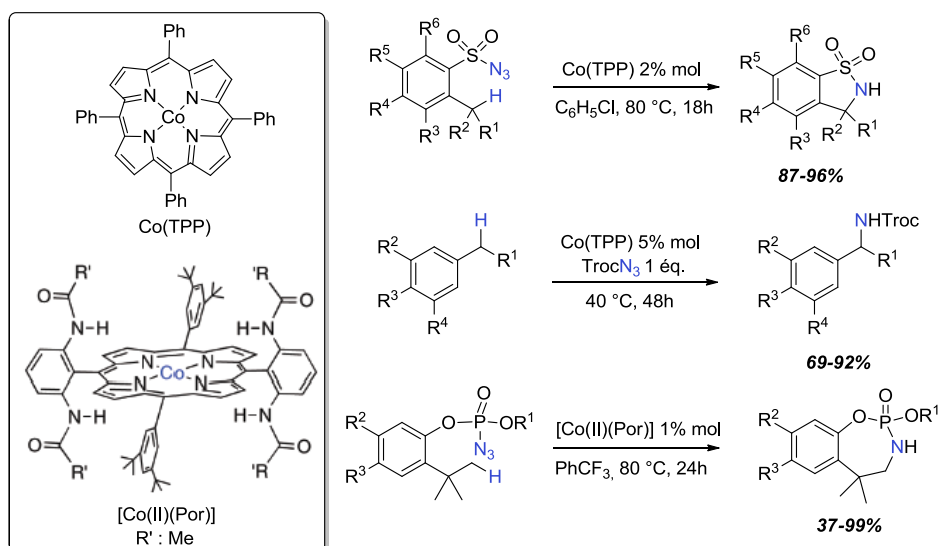


Schéma 4. Amination C-H catalysée au Co selon Zhang

Plus récemment, Zhang a réalisé l'amination C-H d'azotures de sulfamoyle permettant l'accès à des sulfamides cycliques à 6 chaînons à l'aide d'un catalyseur de cobalt.¹⁶ L'ouverture de ce cycle peut s'effectuer en présence de 1,3-diaminopropane par transamination et conduit à des 1,3-diamines, motifs retrouvés dans plusieurs composés d'intérêts biologiques (schéma 5). Cette méthodologie a pu être étendue à l'amination C-H de liaisons appauvries en électrons, comme par exemple les liaisons C-H en α d'esters.¹⁷ Cette exemplification fortement intéressante offre une méthode directe pour la synthèse stéréosélective de dérivés d'acides-amino biologiquement importants.

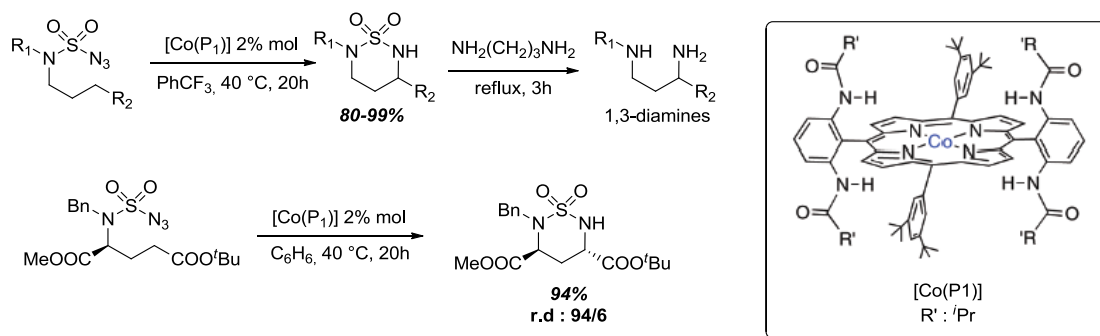


Schéma 5. Amination C-H d'azotures de sulfamoyle

Le groupe de Driver constate que l'utilisation d'un complexe de rhodium, le $Rh_2(esp)_2$, permet de s'affranchir de la nécessité d'avoir un groupement électroattracteur lié directement à l'azoture¹⁸ et met en place un protocole permettant d'obtenir diverses indolines (schéma 6). Il note que les substrats les plus riches en électrons donnent de meilleurs rendements car, selon lui, ils vont d'une part se

¹⁶ Lu, H.; Jiang, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10192.

¹⁷ Lu, H.; Hu, Y.; Jiang, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5158.

¹⁸ Nguyen, Q.; Sun, K.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7262.

coordonner plus facilement au catalyseur de rhodium et d'autre part ils favorisent la libération d'une molécule d'azote. Driver propose un mécanisme en plusieurs étapes, avec dans un premier temps coordination du substrat sur le métal conduisant au complexe **1**, suivie de l'extrusion d'une molécule de N₂ qui permet de former le métallanitrene **2**. Puis, deux intermédiaires différents peuvent alors se former : le composé **3** issu d'un transfert d'hydrure ou alors le radical **4**. Finalement, une étape de recombinaison permet d'obtenir le complexe **5** qui, après élimination, libère le produit attendu **6**.

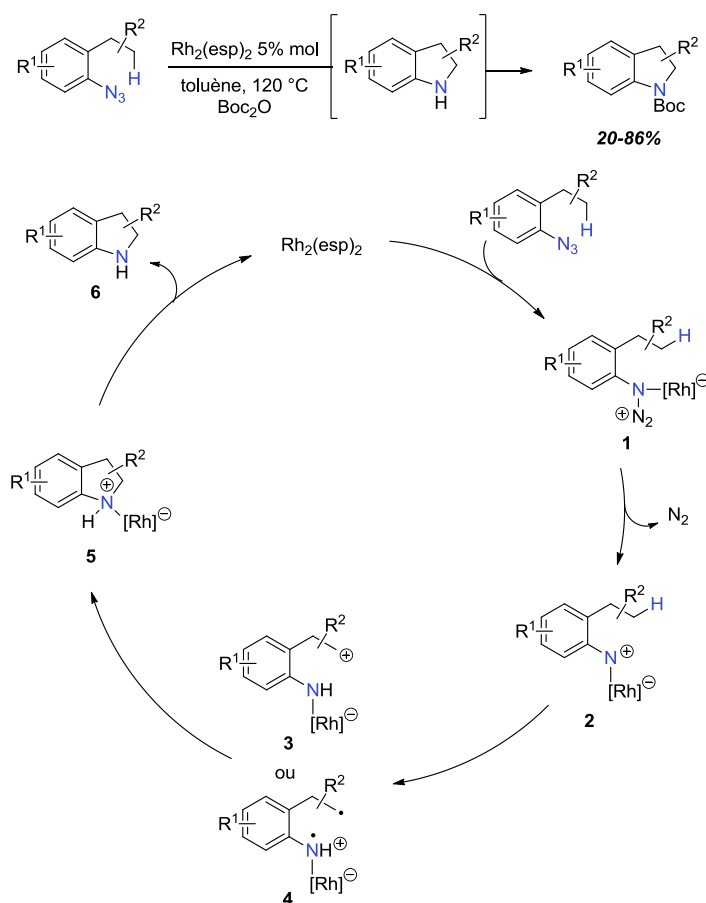


Schéma 6. Amination de Driver et mécanisme proposé

Finalement, le groupe de Betley a récemment développé une méthode d'amination intramoléculaire de liaisons C(sp³)-H aliphatiques catalysée par un complexe de fer et conduisant à des hétérocycles azotés d'importance fondamentale dans les produits naturels.¹⁹ Cette nouvelle méthode permet non seulement d'amincer des liaisons C-H allyliques et benzyliques, mais aussi des liaisons aliphatiques tertiaires (schéma 7).

¹⁹ (a) King, E. R.; Hennessy, E. T.; Betley, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4917. (b) Hennessy, E. T.; Betley, T. A. *Science* **2013**, *340*, 591.

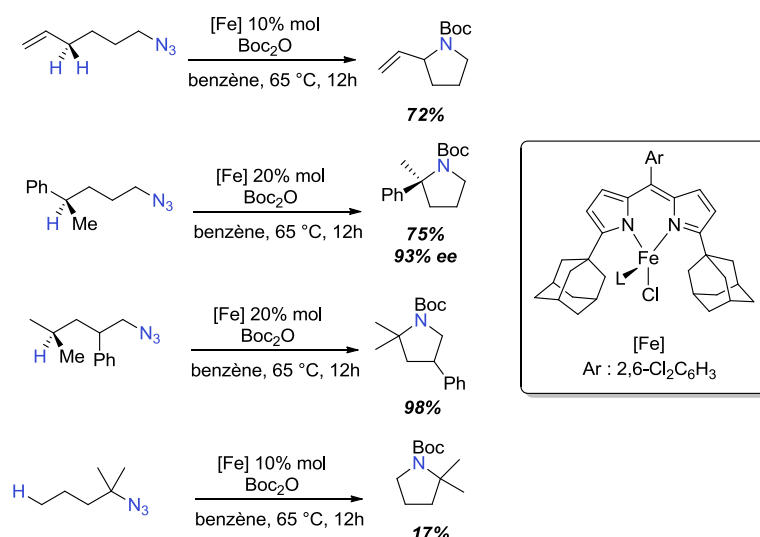


Schéma 7. Résultats de la méthodologie de Betley

Pour pouvoir rendre la réaction catalytique en complexe de fer, il est nécessaire de rajouter un groupement protecteur dont le rôle est de diminuer la nucléophilie de l'hétérocycle formé et ainsi éviter sa coordination au centre métallique à même d'inhiber la catalyse. Le groupement Boc apparaît comme le groupement protecteur donnant les meilleurs résultats. Le dernier exemple illustre que la méthodologie permet aussi de faire réagir l'azoture avec une liaison C-H primaire non activée. La présence du groupement gem-diméthyle facilite cette cyclisation *via* l'effet Thorpe-Ingold.²⁰ Ici, deux mécanismes sont possibles. Le premier est un mécanisme par étape, impliquant des intermédiaires radicalaires. Une première étape consiste à former le radical imido par oxydation du fer (II) en fer (III), puis formation d'un radical alkyle après abstraction d'un hydrogène et enfin recombinaison du radical pour générer le produit *N*-hétérocyclique (schéma 8). Le deuxième mécanisme est l'insertion C-H directe. Après plusieurs études mécanistiques, aucun des deux mécanismes n'a pu être exclu et il semblerait que celui-ci soit substrat-dépendant.

²⁰ Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc. Trans.* **1915**, 107, 1080.

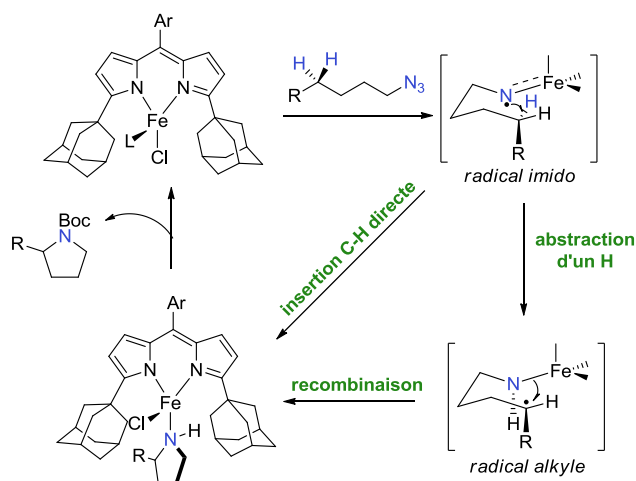


Schéma 8. Mécanismes proposés

Plus récemment, le même groupe a développé une version intermoléculaire en présence de 1-azidoadamantane comme source azotée.²¹ Cependant, le champ d'application reste limité (positions allyliques et benzyliques) et les substrats sont introduits en large excès.

Enfin, L'équipe de Katsuki a démontré qu'il était possible d'effectuer une réaction d'amination C-H intermoléculaire hautement énantio- et régiosélective en présence d'un complexe de ruthenium et d'un azoture SESN₃ sur des substrats benzyliques et allyliques (schéma 9).²²

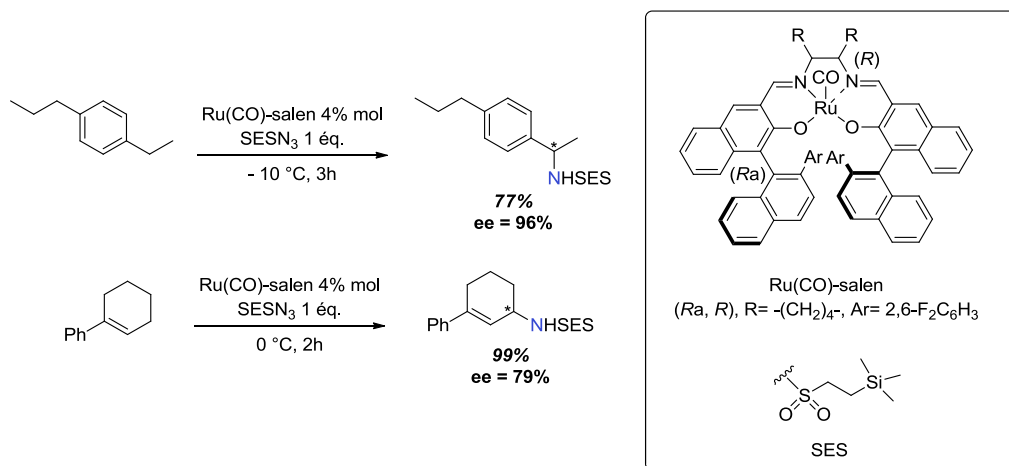


Schéma 9. Amination C-H dans les conditions de Katsuki

²¹ Hennessy, E. T.; Liu, R. Y.; Iovan, D. A.; Duncan, R. A.; Betley, T. A. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1526.

²² Nishioka, Y.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1739.

Les *N*-sulfonyloxycarbamates

Les *N*-sulfonyloxycarbamates, et en particulier les *N*-tosyloxycarbamates ont été très étudiés pour l'amination C-H par l'équipe de Lebel.²³ Ces composés possèdent plusieurs avantages. Ils sont faciles à préparer (seulement trois étapes à partir de l'alcool correspondant), faciles à stocker (ils se conservent plus de six mois à température ambiante) et stables car leur décomposition n'est observée qu'à partir de 180 °C. Dans la méthodologie développée par Lebel, le nitrène est généré par traitement avec une base inorganique en présence d'un complexe de rhodium (II). Le sel de tosylate libéré est facilement éliminé par traitement aqueux. Dans ce cas, l'insertion C-H n'est sensible ni à l'eau, ni à la pureté du solvant utilisé.

En 2005, Hélène Lebel a d'abord publié une version intramoléculaire stéréospécifique sur des substrats possédant des liaisons C-H benzyliques, tertiaires et même secondaires^{23a,b,d} avec de très bons rendements (schéma 10).

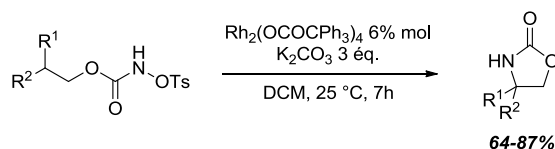


Schéma 10. Amination C-H intramoléculaire selon H. Lebel

Deux ans plus tard, la modification du précurseur de nitrène permet alors d'effectuer la réaction d'amination C-H de façon intermoléculaire.^{23c,d} Cette méthodologie a été étendue à des alcanes tels que le cyclohexane ou encore l'adamantane (schéma 11). Les résultats obtenus sont satisfaisants malgré le fait qu'un large excès de substrat est nécessaire. Dans le cas de l'adamantane, un mélange 3:1 (position tertiaire : position secondaire) est obtenu.

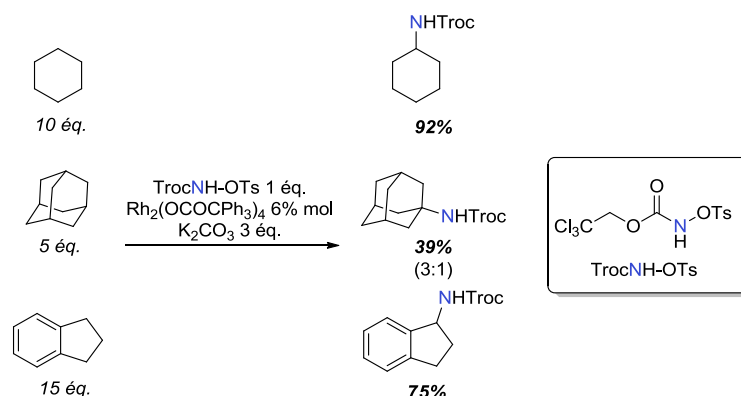


Schéma 11. Amination C-H intermoléculaire selon H. Lebel

²³ (a) Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198. (b) Lebel, H.; Leogane, O.; Huard, K.; Lectard, S. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 363. (c) Lebel, H.; Huard, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 639. (d) Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222. (e) Lebel, H.; Spitz, C.; Leogane, O.; Trudel, C.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460.

La version énantiosélective de la réaction a été étudiée en choisissant le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ comme nouveau catalyseur. Cependant, les résultats obtenus ne sont pas à la hauteur des espérances, puisqu'avec l'indane, par exemple, le meilleur rapport énantiomérique n'est que de 2,6:1 à -20°C avec un rendement moyen de 56% (schéma 12).

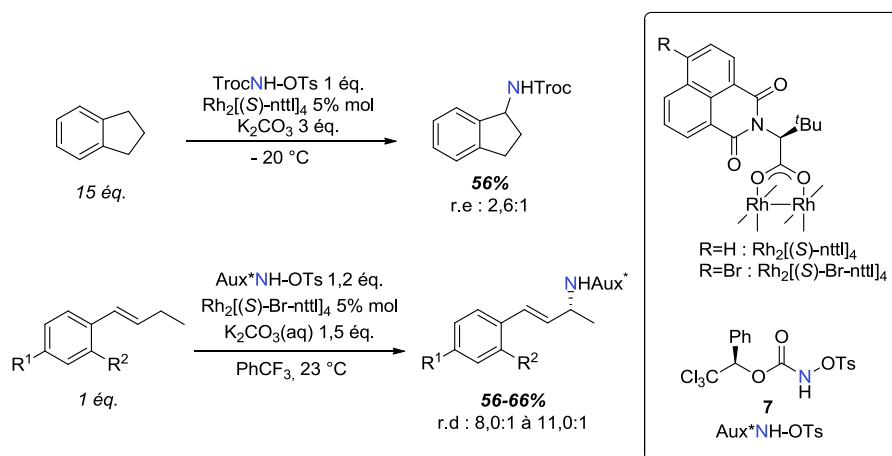


Schéma 12. Essais d'énantiosélectivité sur différents substrats

Le groupe de Lebel a alors mis au point un *N*-tosyloxycarbamate chiral **7**^{23e} qui, combiné à l'action d'un complexe de rhodium chiral, réagit avec des alcènes substitués *E* pour conduire à des produits d'amination avec des rendements allant de 56 à 66% et un rapport diastéréoisomérique allant jusqu'à 11:1. Lebel s'est aperçue que les alcènes *Z* donnent majoritairement un produit d'aziridination, tandis que les alcènes *E*, moins réactifs au niveau de la double liaison, réagissent pour former des produits d'amination.

Enfin, Davies a démontré qu'il est possible d'obtenir de bons excès énantiomériques pour la réaction intramoléculaire d'amination C-H en utilisant un autre catalyseur de rhodium (le $\text{Rh}_2[(S)\text{-tcptad}]_4$) (schéma 13).²⁴

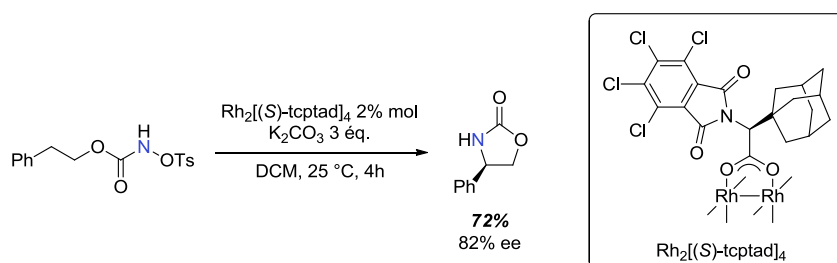


Schéma 13. Variante énantiosélective de Davies

²⁴ Reddy, R. P.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5013.

Les iminoiodanes

Les progrès les plus notables ont néanmoins été observés en combinant l'utilisation des métaux de transition avec celle des iminoiodanes $\text{ArSO}_2\text{N}=\text{I}^+\text{Ph}$ (analogues azotés de l'iodosylbenzène $\text{PhI}=\text{O}$) (schéma 14). Les premiers résultats obtenus avec ces réactifs ont été décrits par Breslow et Mansuy, illustrant la réactivité unique de tels oxydants pour l'aziridination d'oléfines et l'amination C-H.²⁵

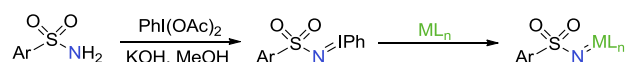


Schéma 14. Formation du métallanitrène à partir d'un iminoiodane

Les iminoiodanes sont des solides jaunes, pour la plupart polymériques. Il est assez difficile de les isoler et de les caractériser convenablement (composés instables). C'est pourquoi, il s'est avéré nécessaire de développer une méthode de préparation « one-pot »²⁶ permettant une plus grande reproductibilité des rendements de réaction d'une part, et d'autre part, de pouvoir étendre cette méthodologie à d'autres précurseurs que les sulfonamides, comme par exemple les sulfamates ou les carbamates. Ceci a permis la mise au point récente d'un nombre toujours croissant de protocoles d'aziridination²⁷ et d'amination C-H efficaces, chimiosélectifs et parfois même stéréosélectifs (schéma 15).

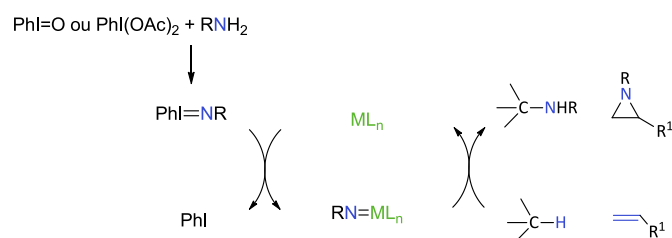


Schéma 15. Mécanisme général pour l'amination C-H et l'aziridination d'oléfines

C'est dans ce contexte que Du Bois s'est intéressé au développement de nouvelles méthodes d'amination C-H mettant en jeu l'insertion régiosélective de nitrène généré à partir du couple

²⁵ (a) Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1400. (b) Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1161.

²⁶ (a) Dauban, P.; Sanière, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707. (b) Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598. (c) Au, S.-M.; Huang, J.-S.; Che, C.-M.; Yu, W.-Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7858.

²⁷ Aziridination : (a) Muller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905. (b) Singh, G. S.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2080. (c) Padwa, A., In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katrizky, A. R., Ramsden, C. A., Scriven, E. F. V., Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: Oxford, **2008**; Vol. 1, pp. 1-104. (d) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1509.

²⁸ Amination C-H : (a) Dauban, P.; Dodd, R. H. In *Amino Group Chemistry, From Synthesis to the Life Sciences*; Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**, pp. 55. (b) Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 347. (c) Collet, F.; Lescot, C.; Dauban, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926.

PhI(OAc)₂ + amine en présence du catalyseur de rhodium Rh₂(OAc)₄ et de MgO. Deux types de précurseurs de nitrène sont principalement utilisés : les carbamates, dont l'insertion C-H en position β conduit à la formation d'oxazolidinones ;^{26b} et les sulfamates pour lesquels l'amination en position γ permet la formation de cycles à 6 chaînons.²⁹

La nature électrodéficiente du nitrène permet de guider la réaction d'amination C-H sur des sites riches en électrons. De ce fait, cette fonctionnalisation se fait préférentiellement en position tertiaire, benzylique ainsi qu'en α d'atomes d'oxygène. Néanmoins, elle est aussi possible sur des positions secondaires.

La chimiosélectivité des réactions d'amination C-H est plutôt bonne sauf dans le cas d'amination allylique où l'aziridination d'oléfines peut être hautement compétitive.

Aussi, il est important de noter que les ligands présents sur le complexe de rhodium ont une influence sur la sélectivité de la réaction comme en témoigne l'exemple ci-dessous (schéma 16). En effet, la position benzylique est défavorisée dans le cas de l'utilisation du Rh₂(tpa)₄.³⁰

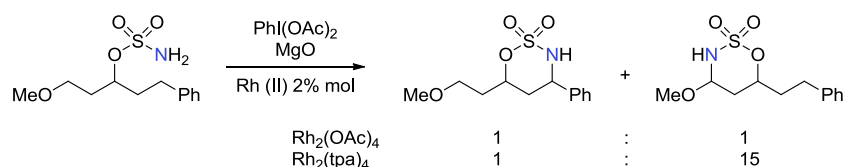


Schéma 16. Sélectivité de l'amination C-H en fonction du catalyseur

Le champ d'application de la réaction d'amination C-H intramoléculaire a alors été considérablement étendu par la conception de nouveaux catalyseurs et notamment grâce au développement par Du Bois d'un complexe de rhodium de « seconde génération », plus robuste, le Rh₂(esp)₂ **8**, constitué de deux ligands bidentates identiques dérivés de l'acide *m*-benzènedipropionique.³¹ L'efficacité de ce nouveau catalyseur s'est en particulier révélée excellente pour l'amination C-H intramoléculaire d'urées, de guanidines^{31b} et de sulfamides (schéma 17).^{31c}

²⁹ (a) Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935. (b) Fleming, J. J.; Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2028. (c) Fiori, K. W.; Fleming, J. J.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4349. (d) Fiori, K. W.; Espino, C. G.; Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3042.

³⁰ (a) Taber, D. F.; Joshi, P. V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4276. (b) When, P. M.; Lee, J.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4823.

³¹ (a) Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378. (b) Kim, M.; Mulcahy, J. V.; Espino, C. G.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073. (c) Kurokawa, T.; Kim, M.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777.

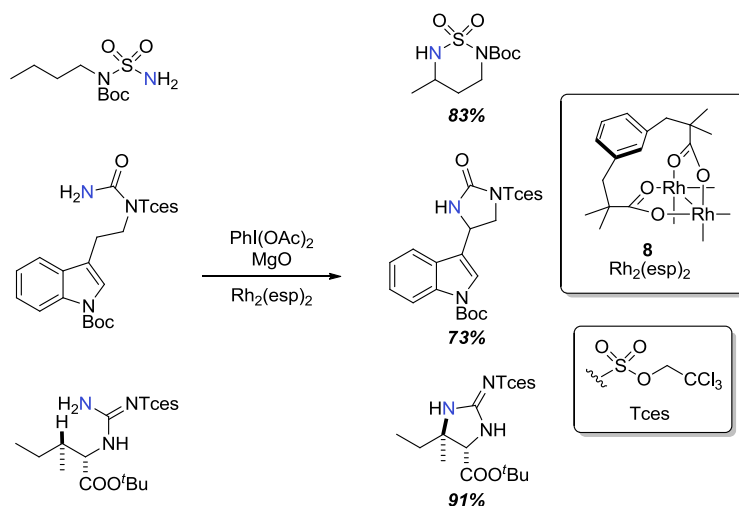


Schéma 17. Extension du champ d'application avec $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$

Il faut tout de même garder à l'esprit que les sulfamates restent les précurseurs de nitrènes les plus utilisés car ils offrent de grandes opportunités synthétiques. En effet, initialement employés pour la préparation de composés 1,3-difonctionnalisés, ils permettent désormais l'accès à des 1,2-diamines avec de très bons rendements au départ d'hydroxylamines (schéma 18).³²

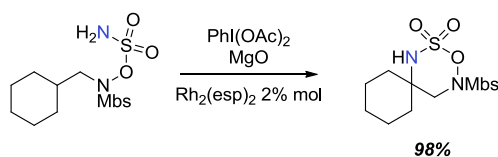


Schéma 18. Exemple de préparation de 1,2-diamines

De plus, la méthode de formation de l'iminoiodane *in situ* a été appliquée, au laboratoire, à la génération d'un nitrène chiral dans le but de transférer cette chiralité au produit d'aziridination dans un premier temps. Ce concept a été validé grâce à l'utilisation d'un sulfonimidamide comme source azotée (la préparation de ces composés sera présentée par la suite). Un sulfonimidamide est un analogue du sulfonamide dans lequel un des atomes d'oxygène de la fonction sulfonyle est remplacé par un groupement imido. Ce composé du soufre (VI) possède donc une chiralité au niveau de cet atome. Décrit pour la première fois dans les années 1960 par Levchenko,³³ ce réactif a cependant rarement été utilisé en synthèse organique.³⁴

³² Olson, D. E.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11248.

³³ (a) Levchenko, E. S.; Derkach, N. Y.; Kirsanov, A. V. *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, *30*, 1971. (b) Levchenko, E. S.; Derkach, N. Y.; Kirsanov, A. V. *Zh. Obshch. Khim.* **1962**, *32*, 1208.

³⁴ (a) Jones, M. R.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2183. (b) Okuma, K.; Koike, T.; Ohta, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4190. (c) Cathers, B. E.; Schloss, J. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1527. (d) Azzaro, S.; Fensterbank, L.; Lacote, E.; Malacria, M. *Synlett* **2008**, 2253.

Ainsi, la génération de l'iminoiodane *in situ* à partir d'un sulfonimidamide, suivie de la formation du métallanitrène correspondant en présence de cuivre, a permis l'obtention d'aziridines avec de bons rapports diastéréoisomériques (schéma 19).³⁵ En plus de ces bonnes diastéréosélectivités, il a été observé une réactivité accrue des nitrènes dérivés de sulfonimidamides, bien supérieure à celle des nitrènes issus de sulfonamides.

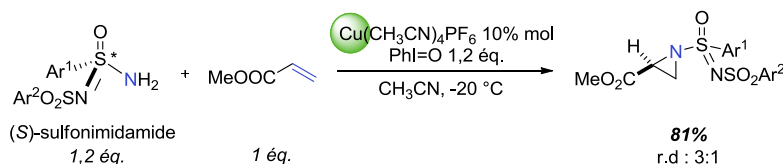


Schéma 19. Aziridination diastéréosélective de l'acrylate de méthyle catalysée au cuivre

Grâce à la collaboration entre notre groupe et celui de Paul Müller, dans le cadre du programme européen COST, il s'est alors avéré que l'utilisation d'un catalyseur de rhodium chiral combiné au sulfonimidamide, comme précurseur de nitrène, permettait l'accès à des aziridines chirales substituées avec de très bonnes diastéréosélectivités (schéma 20).³⁶

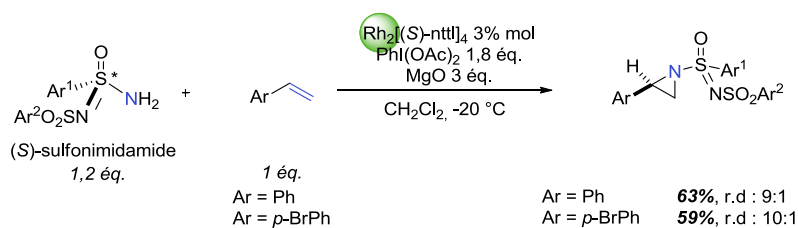


Schéma 20. Aziridination diastéréosélective catalysée au rhodium

Au cours des travaux du laboratoire sur l'aziridination diastéréosélective, il a été constaté qu'aucune méthode d'amination C-H intermoléculaire performante n'avait été décrite jusqu'alors.³⁷ En effet, les réactions existantes présentaient des déficits en termes de réactivité,^{31a} sélectivité³⁸ et également dans le champ d'application. C'est dans ce contexte qu'a été développée une réaction d'insertion de liaisons C(sp³)-H intermoléculaire efficace et diastéréosélective applicable tant à des substrats simples que complexes (schéma 21).³⁹

³⁵ Di Chenna P. H.; Robert-Peillard, F.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4503.

³⁶ Fruit, C.; Robert-Peillard, F.; Bernardinelli, G.; Muller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3484.

³⁷ Davies, H. M. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6422.

³⁸ Yamawaki, M.; Tsutsui, H.; Kitagaki, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9561.

³⁹ (a) Liang, C.; Robert-Peillard, F.; Fruit, C.; Müller, P.; Dodd, R.H.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4641. (b) Liang, C.; Collet, F.; Robert-Peillard, F.; Müller, P.; Dodd, R.H.; Dauban, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343. (c) Lescot, C.; Darses, B.; Collet, F.; Retailleau, P.; Dauban, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7232.

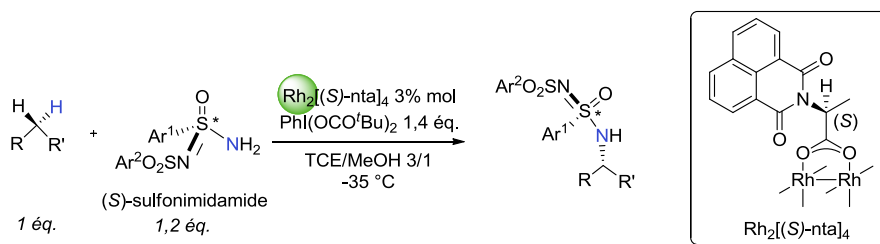


Schéma 21. Amination intermoléculaire diastéréosélective catalysée au rhodium

Ainsi, après optimisation des conditions, l'utilisation de 1,2 équivalent de sulfonimidamide, de 1,4 équivalent de $\text{PhI}(\text{OCO}^t\text{Bu})_2$ en présence de 3% molaire de $\text{Rh}_2[(S)\text{-nta}]_4$ dans un mélange tétrachloroéthane/méthanol 3/1 à $-35\text{ }^\circ\text{C}$, permet l'isolement des produits d'amination C-H de manière hautement diastéréosélective avec de très bons rendements. Cette réaction a pu être appliquée à des substrats simples benzyliques, allyliques, alcanes cycliques mais aussi à des substrats plus complexes comme des terpènes ou encore des éthers d'énol (schéma 22).

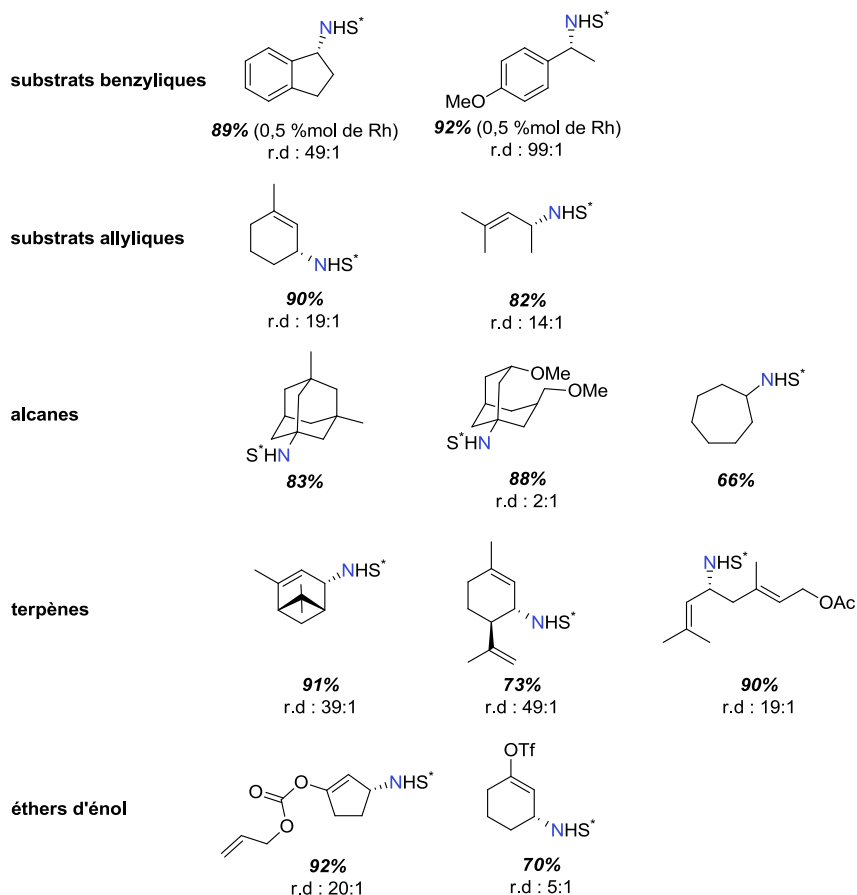


Schéma 22. Champ d'application de l'amination C-H du laboratoire

Il est important de noter que les très bonnes diastéréosélectivités observées sont principalement dues à un fort effet d'appariement entre le sulfonimidamide et le complexe de rhodium de même configuration. Ainsi, le précurseur de nitrène (*S*) associé au catalyseur (*S*) donne

généralement le produit d'amination de configuration (*R*). De même, le couple de réactif (*R*, *R*) conduit au produit (*S*). Ainsi, le choix de la configuration des réactifs permet de contrôler la stéréochimie du produit aminé.

Mes travaux de thèse se sont inscrits dans la continuité de l'étude de l'amination C-H par transfert de nitrène stéréosélectif. Ils seront présentés dans les deux grands chapitres suivants.

Le premier volet de mon travail a concerné l'application de cette méthodologie d'insertion C-H à la synthèse de produits naturels. Tout d'abord, Après un rappel bibliographique présentant les principales synthèses de molécules naturelles comportant une étape clé d'amination C-H, nous montrerons les différentes stratégies qui ont été envisagées pour la synthèse d'alcaloïdes d'origine marine : les dérivés de phakelline et de phakellstatine (figure 2).

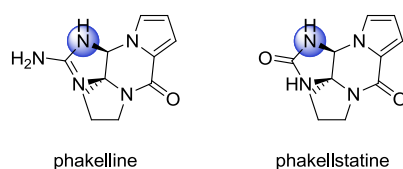


Figure 2. Motifs phakelline/phakellstatine

De plus, nous présenterons une stratégie rapide de synthèse stéréosélective de dérivés d'octahydroindoles, motifs que l'on retrouve fréquemment dans plusieurs produits naturels ou à activité biologique (figure 3).

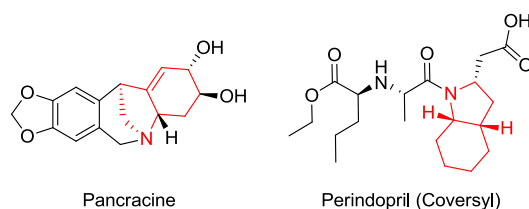


Figure 3. Composés naturels ou bioactifs comprenant le motif octahydroindole

Le deuxième chapitre de ce manuscrit sera consacré à la recherche de solutions adéquates afin d'éviter l'utilisation de réactif de l'iode hypervalent pour la génération de nitrènes. En effet, il s'est avéré nécessaire de développer de nouvelles conditions réactionnelles pour pallier le problème de la formation d'iodobenzène en quantité stoechiométrique et, de ce fait, rendre la réaction plus éco-compatible. Dans un premier temps, il a été envisagé d'utiliser une chloramine, dérivée du sulfonimidamide, comme nouveau précurseur de nitrène. Puis, dans un second temps, il a été question d'adapter les conditions classiques de l'amination C-H du laboratoire, afin d'envisager d'introduire l'iode hypervalent uniquement en quantité catalytique (schéma 23).

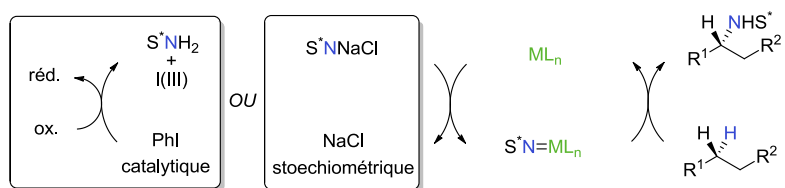


Schéma 23. Conditions envisagées pour pallier le problème de PhI généré

Chapitre 1 :

Application de l'amination C-H catalytique à la synthèse d'alcaloïdes marins et de motifs perhydroindoles

I. Rappels bibliographiques sur l'amination C-H appliquée en synthèse totale

Comme expliqué précédemment, l'équipe de Justin Du Bois a développé une méthodologie intéressante d'insertion de nitrène dans diverses liaisons C(sp³)-H.^{26b,29a,40} Cette amination implique la formation *in situ* d'un nitrène, généré à partir de PhI(OAc)₂ et de MgO en présence d'un catalyseur de rhodium. L'utilisation de carbamates et de sulfamates en tant que précurseurs de nitrène conduit à des motifs oxazolidinones (insertion C_β-H) et oxathiazinanes (insertion C_γ-H) respectivement (schéma 24). Ces motifs offrant de nombreuses opportunités pour la synthèse de composés azotés, la méthodologie de Du Bois a trouvé beaucoup d'applications en synthèse totale.

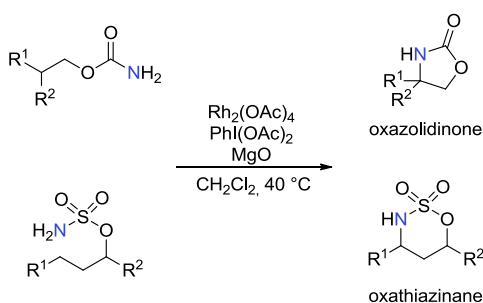


Schéma 24. Méthodologie développée par Du Bois

1. Les carbamates

Tout d'abord, Du Bois a démontré toute l'efficacité de sa méthodologie par son application à la synthèse totale de la (-)-Tetrodotoxine, appelée aussi poison de Fugu.^{9d} Dans cette synthèse, il prépare, en plusieurs étapes, un précurseur hautement fonctionnalisé, à partir duquel il est possible d'effectuer la réaction d'amination C-H intramoléculaire de manière régiosélective. L'utilisation de Rh₂(HNCOCF₃)₄ comme catalyseur permet d'isoler le produit attendu avec un rendement de 77% (schéma 25).

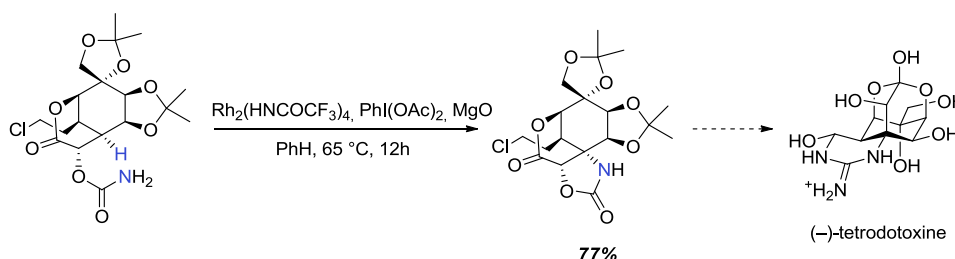


Schéma 25. Synthèse totale de la (-)-tetrodotoxine

⁴⁰ Guthikonda, K.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13672.

L'efficacité de cette synthèse réside dans le fait que le substrat de départ pour l'amination C-H est construit de telle sorte qu'une seule liaison C-H tertiaire est disponible stériquement pour former l'oxazolidinone attendue.

En 2002, Trost *et al.* ont publié la première synthèse totale du callipeltoside A,⁴¹ isolé en 1996 de l'éponge *callipelta sp.*⁴² Leur stratégie de synthèse se base sur une réaction de métathèse suivie d'une glycosidation de Schmidt (schéma 26).

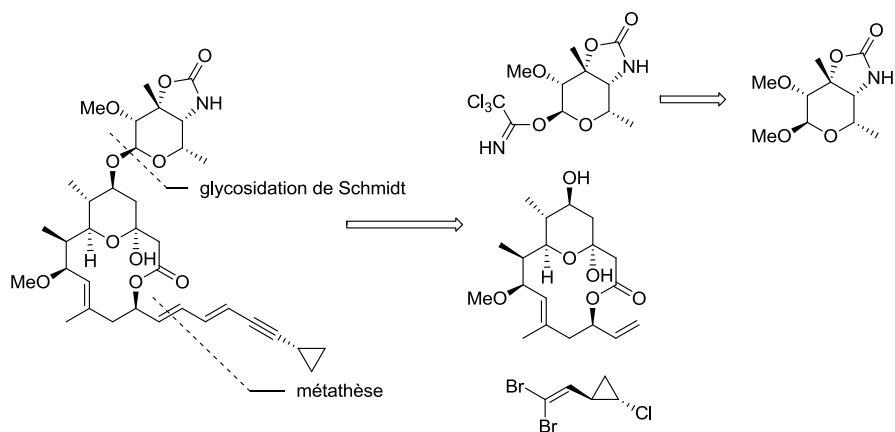


Schéma 26. Analyse rétrosynthétique de la callipeltoside A

L'application de la réaction d'amination C-H de Du Bois, par ailleurs, a permis à Trost de synthétiser la partie sucre de sa molécule en un nombre d'étapes plus faible par rapport au schéma initial (schéma 27).

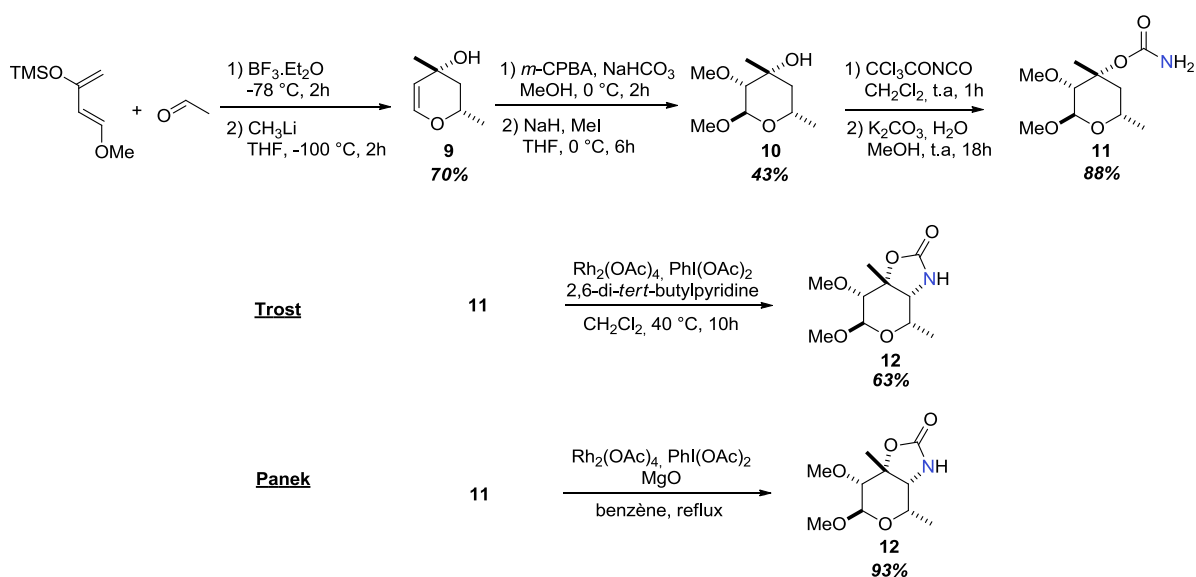


Schéma 27. Synthèse du Callipeltoside de Méthyle

⁴¹ (a) Trost, B. M.; Dirat, O.; Gunzner J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 841. (b) Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396.

⁴² Zampella, A.; D'Auria, M. V.; Minale, L.; Debitus, C.; Roussakis, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11085.

Le composé **9** est préparé par la méthode de Danishefsky qui implique l'emploi de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ suivie de l'addition de méthyllithium à $-100\text{ }^\circ\text{C}$. Le carbamate **11** est formé à partir du produit **10** obtenu après réaction avec *m*-CPBA et *O*-méthylation, avec un bon rendement et va réagir dans les conditions d'amination de Du Bois pour conduire à l'oxazolidinone **12** avec un rendement de 63%. L'utilisation du $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ à la place du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ n'a pas d'effet positif sur le rendement, et le changement de la pyridine par MgO diminue ce dernier à 57%. Finalement, le callipeltose de méthyle racémique est obtenu après 6 étapes et un rendement global de 17%.

En parallèle, Panek a, quant à lui, réussi à optimiser l'étape d'amination C-H pour la synthèse de ce même composé en changeant le solvant de la réaction. En effet, une conversion complète est observée en utilisant du benzène à reflux. Le produit attendu est cette fois ci isolé avec un rendement nettement amélioré de 93%.⁴³

Parker *et al.* ont étudié la synthèse de plusieurs sucres (L-vancosamine, L-daunosamine, D-saccharosamine and L-ristosamine), protégés au niveau de la fonction carbamate.⁴⁴ Le but de cette étude était de tester la chimiosélectivité de la réaction de Du Bois.

Dans le cas de la vancosamine et de la daunosamine, les liaisons $\text{C}_3\text{-H}$ et $\text{C}_5\text{-H}$ sont activées car situées en positions allyliques et en α d'un oxygène respectivement. Cependant, pour chaque intermédiaire, seule la liaison $\text{C}_3\text{-H}$ est stériquement accessible au métallanitrène généré (schéma 28). De ce fait, les deux molécules aminées sont obtenues avec des rendements de 86 et 82%, respectivement.

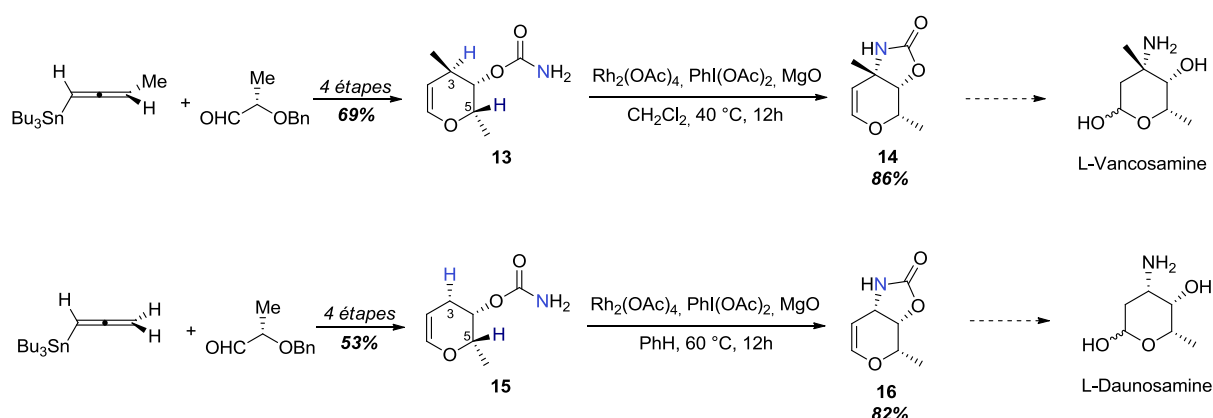


Schéma 28. Synthèses des oxazolidinones **14** et **16**

Pour la saccharosamine, les liaisons $\text{C}_3\text{-H}$ et $\text{C}_5\text{-H}$ sont toutes les deux tertiaires et stériquement accessibles. Cet exemple fournit donc une bonne opportunité de tester la sélectivité

⁴³ Huang, H.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1991.

⁴⁴ (a) Parker, K. A.; Chang, W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3891. (b) Parker, K. A.; Chang, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1785.

entre une position allylique et une position en α d'un oxygène (schéma 29). C'est le site allylique qui est le plus réactif dans ces conditions puisque le composé **18** est obtenu de manière totalement sélective avec un haut rendement de 86% et qu'aucun *N,O*-acétal n'est observé.

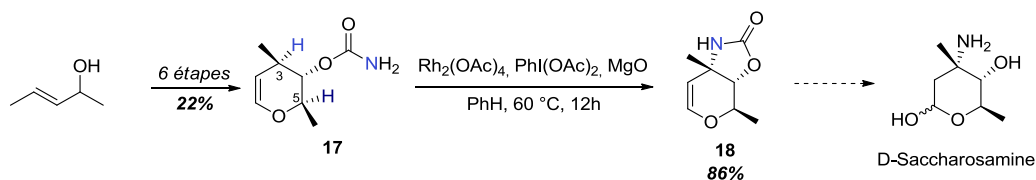


Schéma 29. Synthèse de l'oxazolidinone **18**

Finalement, la ristosamine est un autre exemple pertinent de test de chimiosélectivité de l'insertion de nitrène (schéma 30). La formation du composé **20** avec 79% de rendement montre que le nitrène va préférentiellement réagir avec une liaison C-H secondaire allylique plutôt qu'une liaison C-H tertiaire, en α d'un oxygène. Une possible explication serait que la liaison allylique C₃-H est ici plus riche en électron que la liaison C₅-H, et donc, le nitrène, intermédiaire électrodéficient, va de ce fait s'insérer de manière sélective dans la liaison la plus riche.

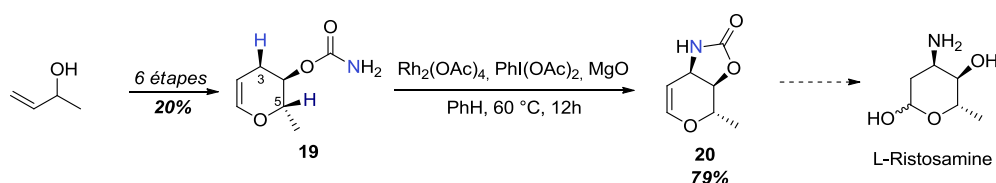


Schéma 30. Synthèse de l'oxazolidinone **20**

De leur côté, Yakura *et al.* ont étudié la synthèse d'un immunomodulateur: la (+)-conagenine,⁴⁵ selon une stratégie de synthèse semblable à celle que le groupe d'Ichikawa avait proposé en 2005 pour ce même produit (schéma 31).⁴⁶

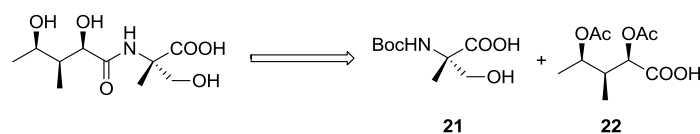


Schéma 31. Rétrosynthèse de la (+)-Conagenine

Un couplage peptidique entre l'amine **21** et l'acide carboxylique **22** permet la formation de la molécule naturelle. Mais tandis qu'Ichikawa prépare la partie α -méthylsérine **21** en 14 étapes, Yakura, la synthétise rapidement en 4 étapes grâce à l'application de la réaction d'amination C-H (schéma 32).

⁴⁵ (a) Yakura, T.; Yoshimoto, Y.; Ishida, C.; Mabuchi, S. *Synlett* **2006**, 6, 930. (b) Yakura, T.; Yoshimoto, Y.; Ishida, C.; Mabuchi, S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 4429.

⁴⁶ Matsukawa, Y.; Isobe, M.; Kotsuki, H.; Ichikawa, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5339.

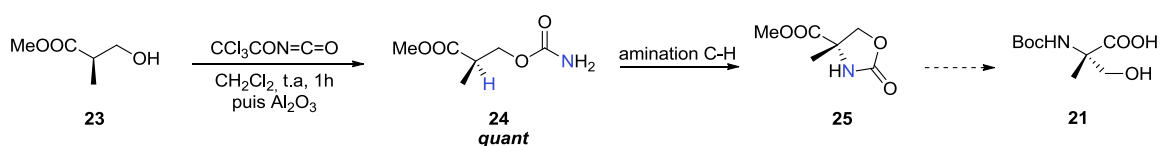


Schéma 32. synthèse de la *N*-(Boc)- α -méthylsérine **21**

Les conditions initiales, à savoir l'emploi de 10% molaire de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 4,2 équivalents de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ et 6,9 équivalents de MgO au reflux du dichlorométhane, ont permis d'isoler le composé **25** avec 30% de rendement (+53% de carbamate **24**, rendement corrigé : 64%). En remplaçant le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ par du dirhodium bis($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tétraméthyl-1,3-benzènedipropanoate) $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, le rendement passe à 68% (44% de **25** et 35% de **24**). Dans un second temps, une autre voie, utilisant la procédure de Lebel, a été testée.^{23a} Le *N*-tosyloxycarbamate **26** est préparé à partir de l'alcool **23** et est mis en présence de 3 équivalents de carbonate de potassium et de dirhodium tétrakis(triphénylacetate) dans du dichlorométhane. Dans ce cas, l'oxazolidinone **25** n'est obtenue qu'avec un rendement très moyen de 29%, sans récupération de produit de départ (schéma 33).

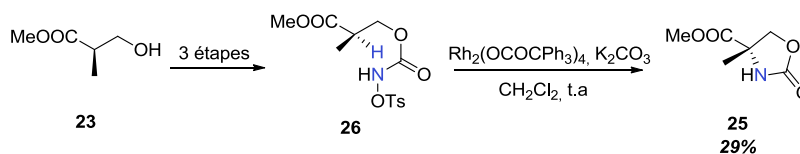


Schéma 33. Procédure de Lebel sur le composé **26**

L'équipe de Yakura a aussi proposé une synthèse énantiosélective de la Pachastrissamine **27**, impliquant toujours l'amination C-H de Du Bois comme étape clé (schéma 34).⁴⁷

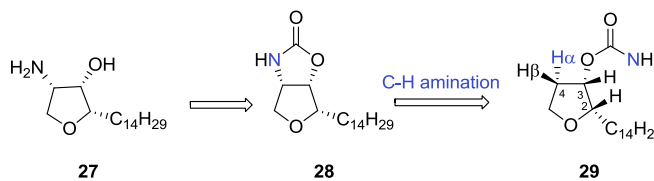
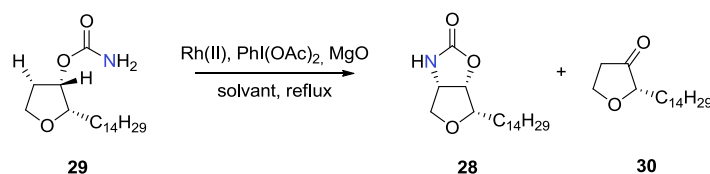


Schéma 34. rétrosynthèse proposée par Yakura

Dans cet exemple, 4 liaisons C-H sont susceptibles de réagir avec le nitrène formé. La liaison $\text{C}_2\text{-H}$ est la plus réactive car tertiaire et en α d'un oxygène. Cependant, pour des raisons de contraintes stériques liées à la formation d'un bicyclic à 5 chaînons *trans*, cette liaison n'est pas apte à réagir. Pour les mêmes raisons, la liaison $\text{C}_4\text{-H}_\beta$ ne peut pas réagir non plus. En revanche, la réaction sur la liaison $\text{C}_3\text{-H}$ est tout à fait possible et conduirait à la cétone **30** après formation d'un cycle à 4 chaînons, suivie

⁴⁷ Yakura, T.; Sato, S.; Yoshimoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1284.

de l'élimination formelle de $\text{HN}=\text{C}=\text{O}$. On pourrait penser qu'ici, cette réaction serait défavorisée par le fait qu'un groupement aliphatique très encombré se situe sur le carbone 2 et que finalement, seule la liaison $\text{C}_4\text{-H}_\alpha$ réagirait de manière à former le bicyclo *cis* **28** de manière totalement régiosélective. Cependant, au regard du tableau ci-dessous, on remarque que malgré les différentes conditions mises au point, la cétone **30** est toujours formée de manière majoritaire. Le meilleur résultat est obtenu en utilisant le $\text{Rh}_2(\text{OCOCPh}_3)_4$ et le produit attendu est récupéré avec un faible rendement de 19%.



| Entrée | Rh (II) | Solvant | Temps | Rdt | |
|--------|----------------------------------|--------------------------|-------|-----|-----|
| | | | | 28 | 30 |
| 1 | $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ | CH_2Cl_2 | 13h | | |
| 2 | $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ | Benzène | 13h | - | 58% |
| 3 | $\text{Rh}_2(\text{OCOCPh}_3)_4$ | Benzène | 13h | 19% | 40% |
| 4 | $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ | Benzène | 21h | 10% | 15% |

Tableau 1. Résultats de l'optimisation de la réaction d'amination C-H

De son côté, Del Valle a étudié la sélectivité de la réaction d'insertion C-H de Du Bois, au travers de la synthèse d'une bicycloproline protégée (schéma 35).⁴⁸

⁴⁸ Ranatunga, S.; Del Valle, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2464.

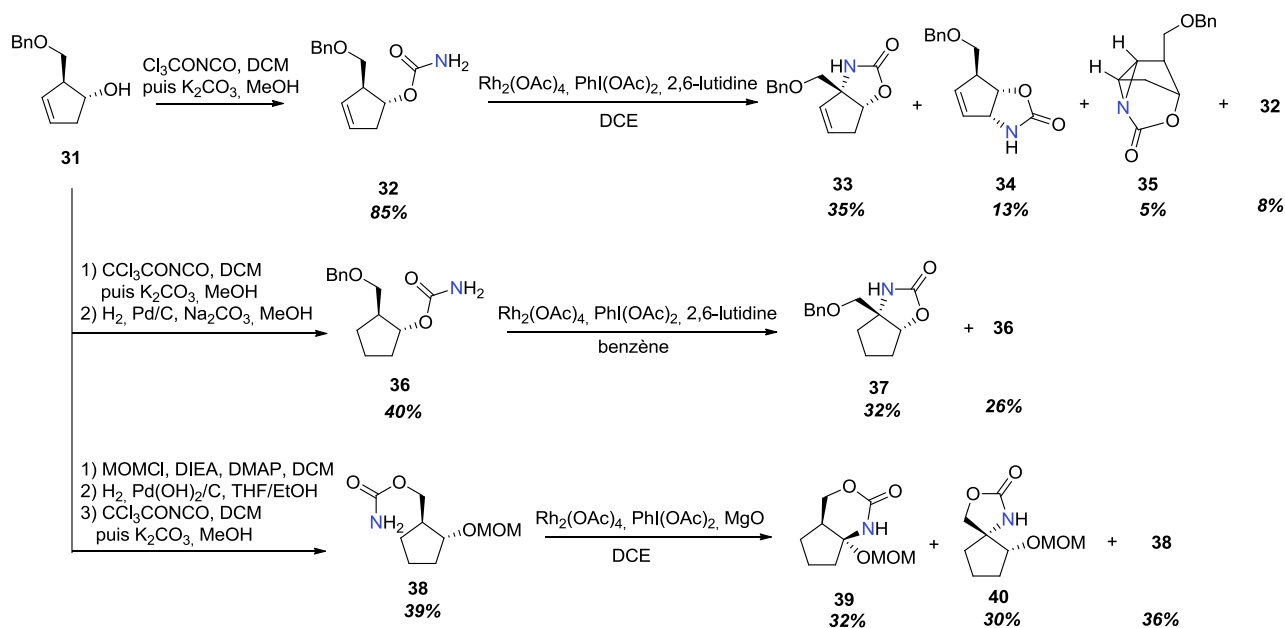


Schéma 35. Sélectivité de l'amination C-H sur différents substrats

Dans le cas de la première voie, le carbamate est directement introduit à partir de **31**. La réaction d'amination C-H conduit à plusieurs composés : 35% du produit attendu **33** est isolé, 13% du produit correspondant à la réaction sur la liaison C-H allylique secondaire **34** est aussi récupéré. Enfin, un faible taux de 5% d'aziridine **35** est aussi observé. Afin d'éviter la formation de la seconde oxazolidinone, la double liaison du carbamate **32** a été dans un premier temps réduite. Cette fois ci, seul le produit attendu **37** est formé. Cependant, le faible rendement de 32% a incité les auteurs à envisager une dernière stratégie. A partir du carbamate **38**, dérivé de l'alcool primaire, la réaction d'amination conduit à la formation majoritaire du *N*-acyloxyaminal **39**. Ce résultat apparait comme plutôt inattendu du fait de la préférence de ce genre de système pour la formation du cycle à 5 chaînons. Ce résultat a été rationalisé par l'encombrement stérique de la face β par le groupement *O*-MOM qui empêcherait le cycle à 5 de se former. Au vu de ces différents résultats, la synthèse de la bicycloproline a été finalisée à partir du dérivé **33**.

En 2004, Cui et He ont développé une méthode d'amination C-H intramoléculaire et stéréospécifique catalysée par le complexe dinucléaire d'argent **41** (schéma 36).⁴⁹ Ce complexe est généré *in situ* à partir d'AgNO₃ et de 4,4',4''-tri-*tert*-butyl-2,2':6,2''terpyridine (^tBu₃tpy) et va réagir avec l'iminoiodane issu d'un carbamate.

⁴⁹ Cui, Y.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4210.

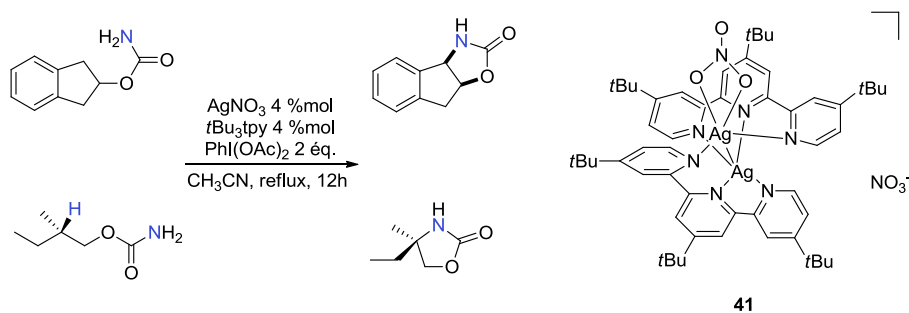


Schéma 36. Cyclisation oxydante catalysée au complexe d'argent

Uccello *et al.* ont appliqué cette méthodologie d'amination C-H à la synthèse d'un analogue aminé **44** de la pleuromutiline, produit naturel aux puissantes activités antibactériennes (schéma 37).⁵⁰

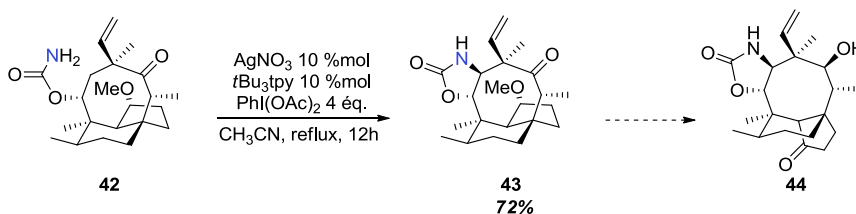


Schéma 37. C-H amination C-H du carbamate **42**

Alors que la réaction d'amination C-H intramoléculaire catalysée par le $Rh_2(esp)_2$ ne permet pas d'isoler l'oxazolidinone **43** avec de bons rendements (29% avec 20% mol de catalyseur), l'utilisation du complexe d'argent a conduit à isoler ce même composé avec un rendement de 72%.

Très récemment, l'équipe de Garg a publié la synthèse totale de trois dérivés de la (-)-*N*-Méthylwelwitindolinone : l'isothiocyanate C, l'isonitrile C et l'isonitrile D qui implique une étape d'insertion C-H.⁵¹ Pour les synthèses de l'isothiocyanate C et de l'isonitrile C, les conditions d'amination de He,^{49,52} c'est-à-dire avec de l'AgOTf, du PhI(OAc)₂ et de la bathophénanthroline dans de l'acétonitrile au reflux, ont été appliquées au composé **45**. Cependant, en plus du produit désiré **47** (obtenu avec un rendement de 33%), la cétone **46** est récupérée avec un rendement de 25% (schéma 38).

⁵⁰ Uccello, D. P.; Miller, S. M.; Dieterich, N. A.; Stepan, A. F.; Chung, S.; Farley, K. A.; Samas, B.; Chen, J.; Montgomery, J. I. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4247.

⁵¹ (a) Hutters, A. D.; Quasdorf, K. W.; Styduhar, E. D.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15797. (b) Quasdorf, K. W.; Hutters, A. D.; Lodewyk, M. W.; Tantillo, D. J.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1396. (c) Styduhar, E. D.; Hutters, A. D.; Weires, N. A.; Garg, N. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12422.

⁵² Li, Z.; Capretto, D. A.; Rahaman, R.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5184.

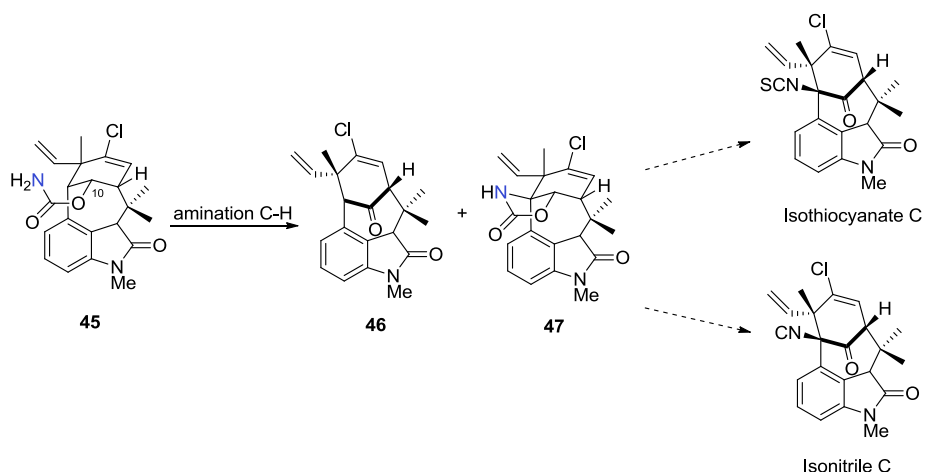


Schéma 38. Amination C-H du carbamate **45**

Cette cétone serait probablement formée à partir de l'insertion du nitrène dans la liaison C₁₀-H. Pour pallier ce problème, Garg a décidé de remplacer l'hydrogène en C₁₀ par un deutérium, ce qui permet d'augmenter le rendement qui passe de 33 à 60%.

Par la même stratégie, l'oxazolidinone **49**, précurseur de l'isonitrile de la (-)-*N*-Méthylwelwitindolinone D, est isolée après réaction du substrat **48** placé dans les conditions de He (schéma 39). Le haut rendement de 70% atteste de l'efficacité de cette méthodologie pour la synthèse de ce type de composé.

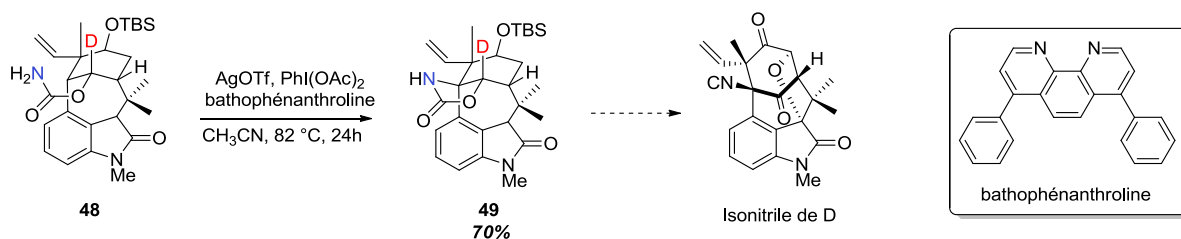


Schéma 39. Synthèse du composé **49** pour la méthode de He

2. Les sulfamates

Les sulfamates sont des précurseurs de nitrène développés par Du Bois, dont l'utilisation en amination C-H peut conduire à différents motifs aminés 1,3-difonctionnalisés.^{29a}

Pour illustrer cette méthodologie, Du Bois a d'abord réalisé la synthèse totale de la Manzacidine A dans laquelle il propose l'installation stéréospécifique d'une carbinolamine tétrasubstituée par réaction d'amination C-H de l'ester de sulfamate **51** (schéma 40).⁵³

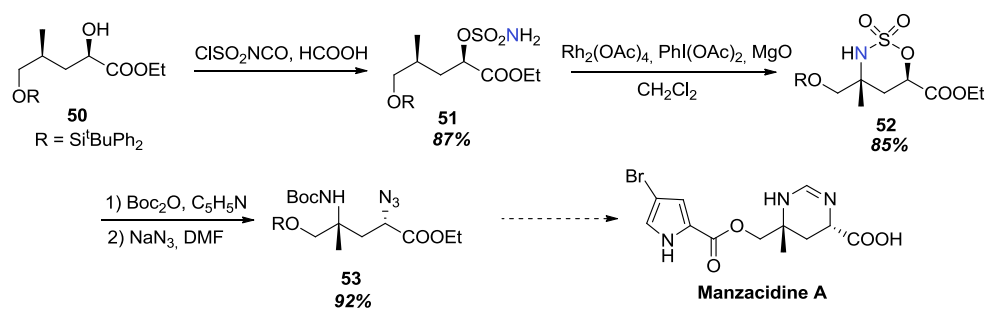


Schéma 40. Synthèse de la Manzacidine A.

Le composé **51**, généré à partir de l'alcool **50**, est engagé dans la réaction d'insertion C-H stéréospécifique en présence de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ and MgO pour former l'oxathiazinane désirée **52** avec un très bon rendement de 85%. Plusieurs étapes successives permettent ensuite de conduire à la Manzacidine attendue. Au final, cette dernière est synthétisée en 10 étapes, avec un rendement global de 28%.

En 2007, ce même groupe a publié la synthèse d'une molécule complexe : la (+)-saxitoxine.⁵⁴ La stratégie envisagée est de mettre en place les groupes guanidiniums le plus tôt possible contrairement aux synthèses précédentes de Kishi et Jacobi.⁵⁵ Il est envisagé de former les trois cycles à partir d'un grand cycle à 9 chaînons, en dernière partie de synthèse (schéma 41). Il est important de noter que la configuration stéréochimique en C_4 sera contrôlée par la chiralité des carbones C_5 et C_6 . Pour préparer le cycle à 9 chaînons, deux stratégies sont envisagées : une métathèse cyclisante à partir de l'alcool **56** ou une condensation intramoléculaire entre l'isothiourée et l'amine à partir du composé **57**.

⁵³ Wehn, P. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950.

⁵⁴ (a) Fleming, J. J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3926. (b) J. Fleming, J. J.; McReynolds, M. D.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9964.

⁵⁵ (a) Hong, C. Y.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7001. (b) Jacobi, P. A.; Martinelli, M. J.; Polanc, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5594.

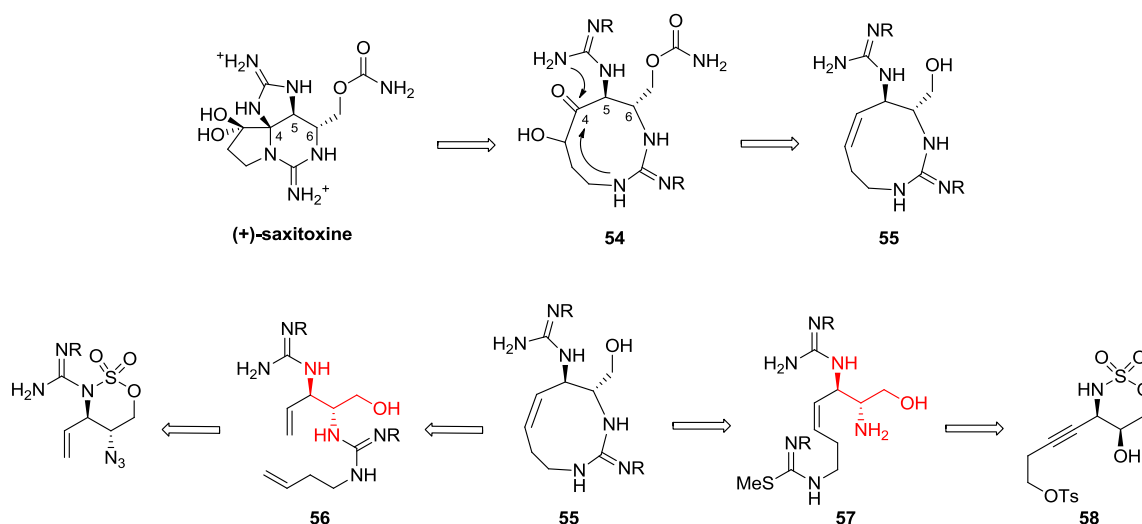


Schéma 41. Schéma rétrosynthétique de la (+)-Saxitoxine

De par la présence d'un motif 1-hydroxy-2,3-*trans*-diaminopentène sur les deux substrats **56** et **57**, Du Bois a décidé d'appliquer sa méthodologie d'amination C-H à un sulfamate insaturé qui, dans ce contexte, fournit un formidable test de chimiosélectivité et d'efficacité de la réaction.

Cependant, pour un résultat optimal, il convient de choisir le sulfamate idéal pour la réaction d'insertion C-H. Dans un premier temps, les deux esters de sulfamate **59** et **60** ont servi de modèle (schéma 42). Malheureusement, dans les deux cas, le produit d'aziridination de la double liaison est récupéré en quantités équivalentes ou supérieures au produit d'amination C-H, quel que soit le catalyseur employé.

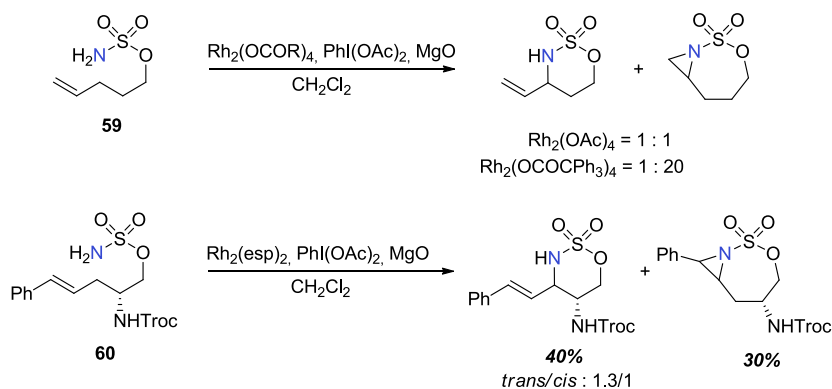


Schéma 42. Exploration de la chimiosélectivité de la réaction

Afin d'éviter la formation de l'aziridine, il devient évident que le sulfamate de départ ne doit pas comporter de double liaison. Après plusieurs études mécanistiques, il s'est avéré que la réactivité de la liaison C-H évolue dans ce sens : 3° > α-éther ~ benzylique > 2° >> 1°.⁵⁶ De plus, l'amination C-H en α d'un oxygène conduit à un *N,O*-acétal qui peut être précurseur d'iminium et cette nouvelle

⁵⁶ Du Bois, J. *CHEMTRACTS-Org. Chem.* **2005**, *18*, 1.

stratégie pourrait donner accès à l'oxathiazinane désiré.^{29b} Dans ce contexte de synthèse, Du Bois a choisi de sélectionner l'ester de sulfamate **61** comme substrat de départ optimal (schéma 43). En utilisant le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, l'oxydation de **61** a lieu facilement avec seulement 0,3% molaire de catalyseur. De plus, l'efficacité de la réaction rend inutile toute étape de purification, et le composé **62** est isolé après une simple filtration suivie d'une précipitation.

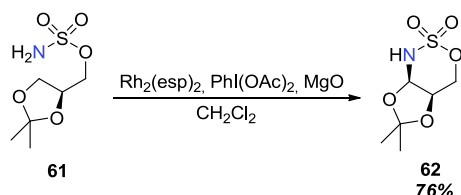


Schéma 43. Amination de la liaison C-H en α de l'oxygène

Une fois le produit de cyclisation **62** en main, Du Bois a testé la stratégie de la métathèse cyclisante. Après 8 étapes, le diène **63** est isolé puis engagé dans la réaction de métathèse qui malheureusement ne donne aucun produit de cyclisation (schéma 44).

Dans le cas de l'autre stratégie, la réaction du produit **62** avec l'alcynure de zinc en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ conduit au composé **58** avec une très bonne stéréosélectivité. Ce dernier est engagé dans une séquence réactionnelle conduisant à l'amine **65** qui va ensuite réagir avec AgNO_3 pour donner la guanidine attendue **64**.

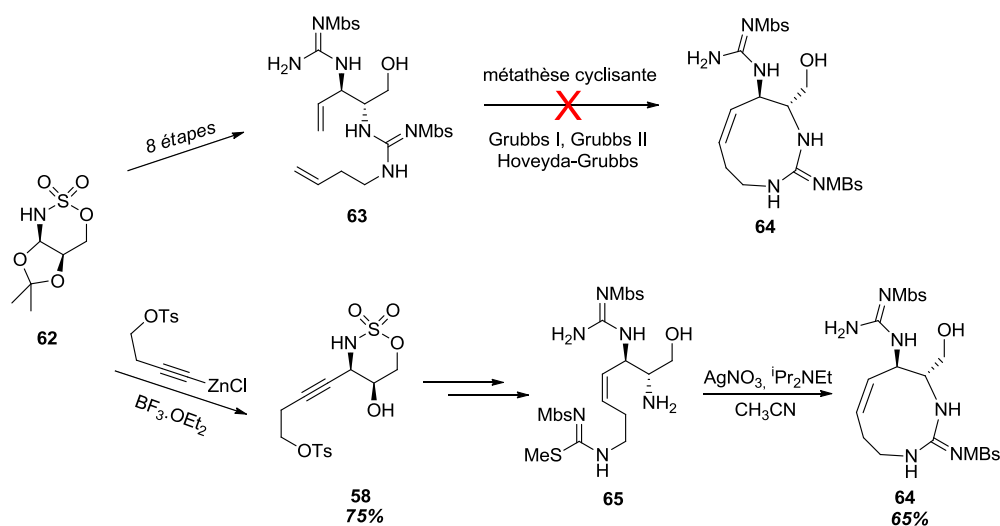


Schéma 44. Différentes voies de synthèse testées.

Plus récemment, Ichikawa *et al.* ont proposé la première synthèse totale de la (-)-Muraymycine D2 et de son épimère.⁵⁷ La stratégie envisagée inclut la préparation d'une partie dipeptide urée contenant une L-*epi*-capreomycidine (schéma 45). Ce motif s'apparente à un analogue de l'arginine,

⁵⁷ Tanino, T.; Ichikawa, S.; Shiro, M.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1366.

où l'azote terminal de la guanidine est inséré dans une liaison C β -H. Comme Du Bois a démontré que l'amination C-H était une méthode efficace pour fonctionnaliser des positions β , Ichikawa a donc décidé de synthétiser cette partie de la molécule en appliquant cette réaction.

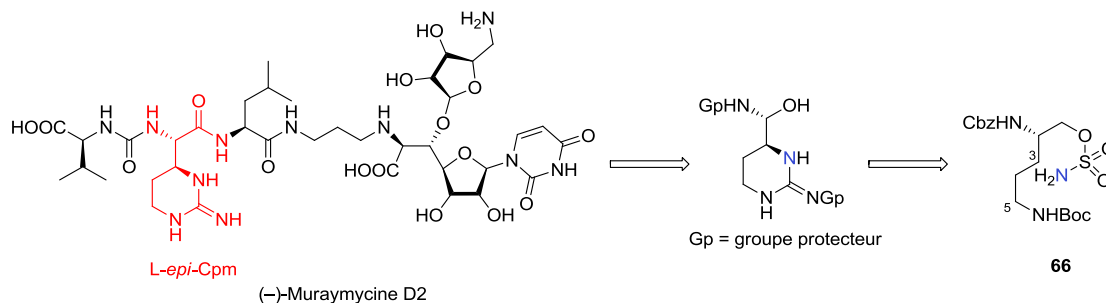


Schéma 45. Voie de synthèse envisagée

Le sulfamate **66** est donc traité par du Rh₂(esp)₂ en présence de PhI(OAc)₂ et de MgO au reflux du dichlorométhane pendant 1h30. Le produit attendu est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères avec un rendement de 47% (schéma 46). Deux produits secondaires, formés par insertions 1,5- et 1,8- du nitrène, sont aussi isolés avec des rendements de 17% et 5%, respectivement.

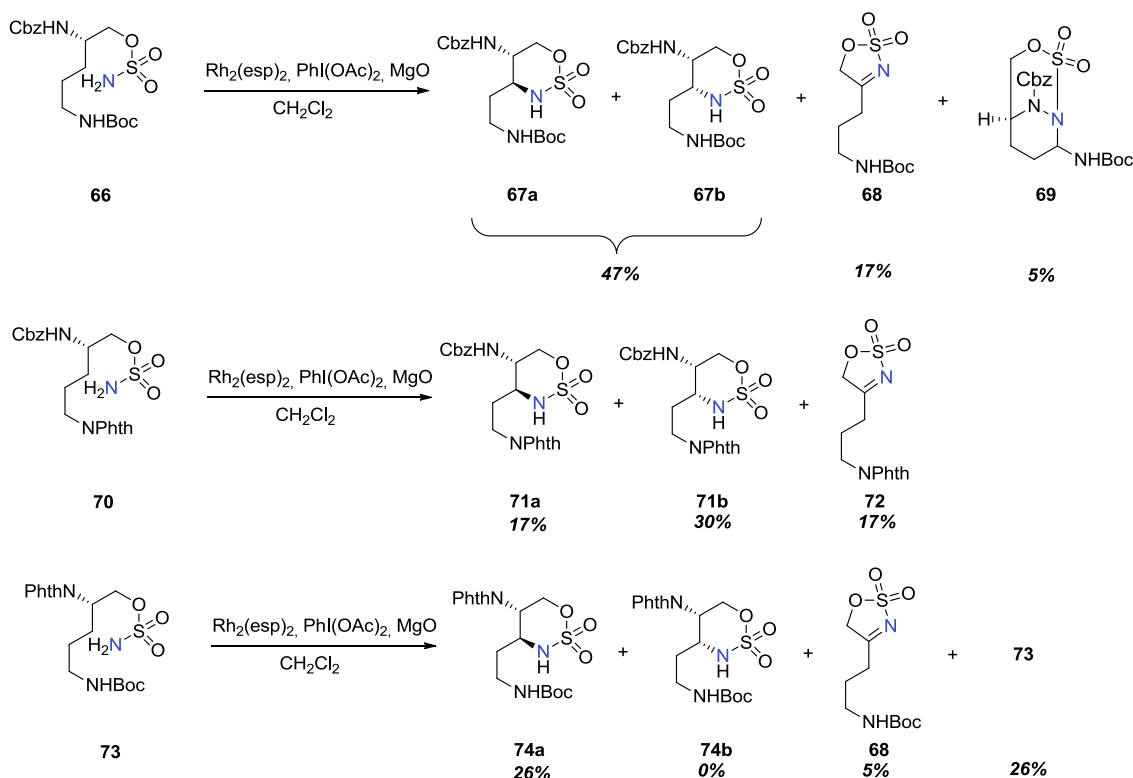


Schéma 46. Etude de la régiosélectivité de la réaction

Afin d'éliminer la formation de ces produits secondaires et d'améliorer la régiosélectivité de la réaction, Ichikawa a décidé dans un premier temps de diminuer la densité électronique au niveau de l'amine terminale du sulfamate **66**. De ce fait, l'insertion-1,8 est défavorisée, étant donnée la préférence des nitrènes pour les liaisons C-H riches en électrons. Pour diminuer cette densité électronique, le groupement Boc est remplacé par un phtaloyle (Phth), plus électro-attracteur. Le traitement du nouveau substrat test **70** dans les conditions classiques de l'amination C-H donne cette fois-ci l'oxathiazinane de façon majoritaire (17% de **71a** et 30% de **71b**) ainsi que 17% du produit d'insertion-1,5 **72**.

De plus, pour comprendre le fait que les diastéréoisomères non désirés **67b** et **71b** sont obtenus majoritairement, Ichikawa a étudié les deux états de transition possibles de la réaction (schéma 47). Il a suggéré que la présence d'une liaison H intramoléculaire en position 2 favoriserait ET2 (donnant donc les diastéréoisomères non attendus) plutôt que ET1 (conduisant aux diastéréoisomères désirés).

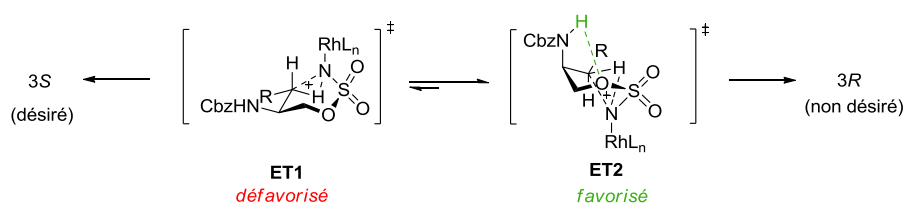


Schéma 47. États de transition proposés

Afin de tester cette hypothèse, le groupement Cbz a été substitué par un groupement phtaloyle (schéma 46). Dans les conditions d'amination de Du Bois, le sulfamate **73** réagit pour former l'oxathiazinane sous la forme d'un seul diastéréoisomère (avec la configuration absolue *S*), démontrant l'influence probable de la liaison H sur la diastéréosélectivité de la réaction. En revanche, d'autres produits secondaires, dont le produit d'insertion-1,5, sont toujours observés.

Il faut noter qu'aucune réaction n'a lieu lorsque deux groupements phtaloyles sont présents sur le sulfamate de départ.

Finalement, Ichikawa a optimisé la synthèse de la partie *L-epi*-Cpm en choisissant un sulfamate plus réactif.⁵⁸ Ce sulfamate possède, en plus d'un groupement phtaloyle, un noyau aromatique qui permet d'effectuer la réaction d'amination C-H sur une position benzylique, nettement plus réactive (schéma 48). Au regard des états de transition, l'ET4 est favorisé du fait des substituants en positions équatoriales. En définitive, le diastéréoisomère **76**, issu de cet état de transition, est le seul produit isolé avec un très bon rendement de 92%.

⁵⁸ Tanino, T.; Ichikawa, S.; Matsuda, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4028.

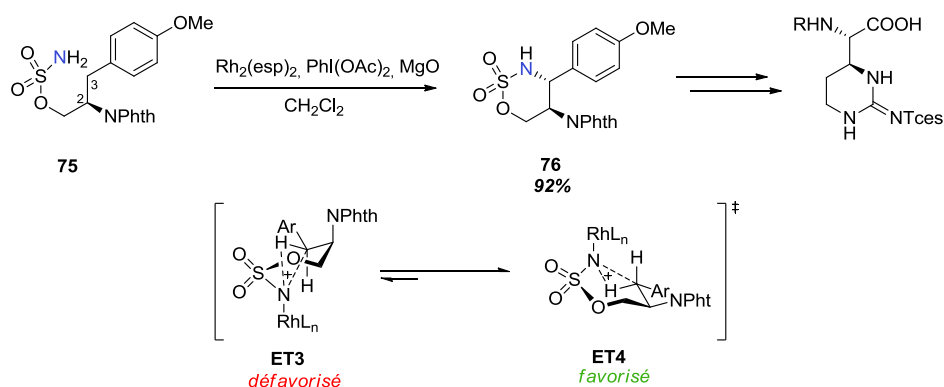


Schéma 48. Nouveaux résultats proposés par Ichikawa en 2011

Enfin, très récemment, Hatakeyama a combiné deux réactions d'amination C-H à partir d'un sulfamate puis d'un carbamate pour la synthèse de la (-)-Kaitocéphaline.⁵⁹ En effet, une première réaction d'insertion C-H en position benzylique, suivie d'une attaque nucléophile d'un atome d'azote sur le groupement sulfamate conduit à un cœur pyrrolidine. Puis, une seconde amination C-H allylique, avec un carbamate cette fois, permet d'obtenir un intermédiaire clé **77** de la synthèse de la (-)-Kaitocéphaline (schéma 49).

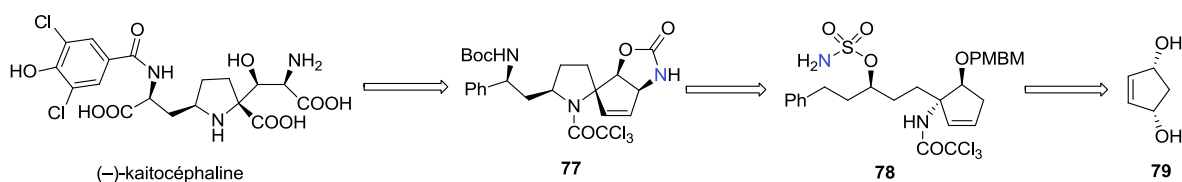
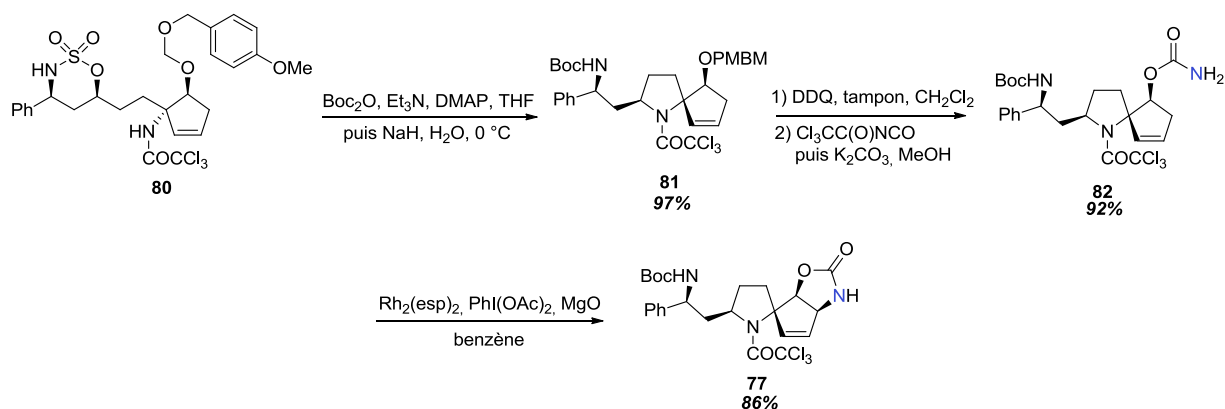


Schéma 49. Analyse rétrosynthétique de la Kaitocéphaline

Après formation du sulfamate **78** en quelques étapes, celui-ci est placé dans les conditions de Du Bois pour donner le produit d'amination C-H oxydante en position benzylique, de manière totalement régio- et stéréosélective avec un rendement de 74%. Puis, le sulfamate cyclique **80** est protégé par un groupement Boc, avant de réagir en milieu basique pour donner la pyrrolidine **81** avec un très bon rendement de 97% (schéma 50). Cette méthodologie, développée par Hatakeyama, a été récemment exemplifiée avec la synthèse d'un large panel d'hétérocycles qui repose sur l'application de l'amination C-H catalysée au rhodium.⁶⁰

⁵⁹ Takahashi, K.; Yamaguchi, D.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1644.

⁶⁰ Takahashi, K.; Yamaguchi, D.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Synlett* **2014**, *25*, 133.



Après déprotection du groupe *p*-méthoxybenzyloxyméthyle (PMBM), suivie d'une étape de carbamoylation, le carbamate **82** est isolé avec un rendement de 92%. L'amination C-H allylique envisagée a lieu en traitant le carbamate dans les conditions de Du Bois pour donner l'oxazolidinone **77** avec un très bon rendement de 86%.

Finalement, ce survol non exhaustif des travaux consacrés à l'application de l'amination C-H nous a permis de comprendre que cette réaction est devenue un outil utile pour la préparation de molécules bioactives. La méthode phare est sans conteste celle développée par Du Bois, en version intramoléculaire autour des carbamates et des sulfamates. C'est dans ce contexte qu'un premier objectif de thèse m'a été proposé, consistant en la synthèse d'alcaloïdes isolés d'éponges marines, via la méthodologie d'insertion intermoléculaire de nitrène développée au laboratoire, et qui implique l'utilisation d'un sulfonimidamide.

II. Vers la synthèse d'alcaloïdes d'origine marine

1. Bibliographie

Les éponges marines sont une source inépuisable d'alcaloïdes. On retrouve notamment un nombre important de composés comprenant un squelette pyrrole-imidazole.⁶¹ La première molécule isolée, contenant ce cœur pyrrole-imidazole, fut l'oroidine.⁶² En a découlé, un grand nombre d'alcaloïdes présentant les mêmes caractéristiques structurales. Parmi eux, les phakellines sont un petit groupe de produits naturels extraits d'éponges marines et qui présentent des motifs pyrroles et imidazoles modifiés. Cette famille, que l'on nommera bromopyrrole-imidazole, se compose de la (-)-dibromophakelline **83**,⁶³ la (-)-bromophakelline **84**, la (-)-dibromophakellstatine **85**,⁶⁴ la (-)-dibromoisophakelline **86**⁶⁵ et l'ugibohline **87**⁶⁶ (figure 4).

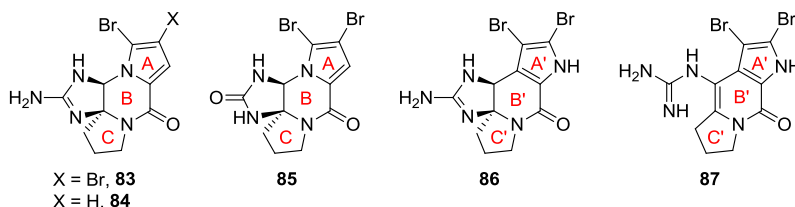


Figure 4. Structure des phakellines

Leur complexité structurale, leur ratio N/C (~1:2) ainsi que leurs activités biologiques intéressantes ont fait des bromopyrrole-imidazoles des composés très étudiés par les chimistes organiciens.⁶⁷ D'après ces structures, on distingue deux cœurs différents nommés ABC (pour les phakellines et les phakellstatines) et A'B'C' (pour les isophakellines et l'ugibohline) par l'équipe de Al-Mourabit.⁶⁸ Ce dernier, ainsi que le groupe de Horne, a étudié la nucléophilie relative des positions N₁ et C₃ des bromopyrroles en fonction des conditions réactionnelles, afin de contrôler la régiosélectivité de la cyclisation.^{68,69}

L'équipe de Al-Mourabit a démontré, dans un premier temps, que l'acidité joue un rôle important sur la régiosélectivité de la réaction (schéma 51). A partir d'un même substrat, une forte acidité conduira à une cyclisation en C₃ tandis que des conditions plutôt neutres permettront la cyclisation en N₁.

⁶¹ Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1143.

⁶² Forenza, S.; Minale, L.; Riccio, R.; Fattorusso, E. *J. Chem. Soc. D.* **1971**, 1129.

⁶³ Burkholder, P. R.; Sharma, G. M. *Lloydia* **1969**, *32*, 466.

⁶⁴ Pettit, G. R.; McNulty, J.; Herald, D. L.; Doubek, D. L.; Chapuis, J. C.; Schmidt, J. M.; Tackett, L. P.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 180.

⁶⁵ Fedoreyev, S. A.; Utkina, N. K.; Ilyin, S. G.; Reshetnyak, M. V.; Maximov, O. B. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3177.

⁶⁶ Goetz, G. H.; Harrigan, G. G.; Likos, J. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1581.

⁶⁷ Weinreb, S. M. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 931.

⁶⁸ Travert, N.; Martin, M. T.; Bourguet-Kondracki, M. L.; Al-Mourabit, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 249.

⁶⁹ (a) Marchais, S.; Al-Mourabit, A.; Ahond, A.; Poupat, C.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5519. (b) Barrios Sosa, A. C.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4295.

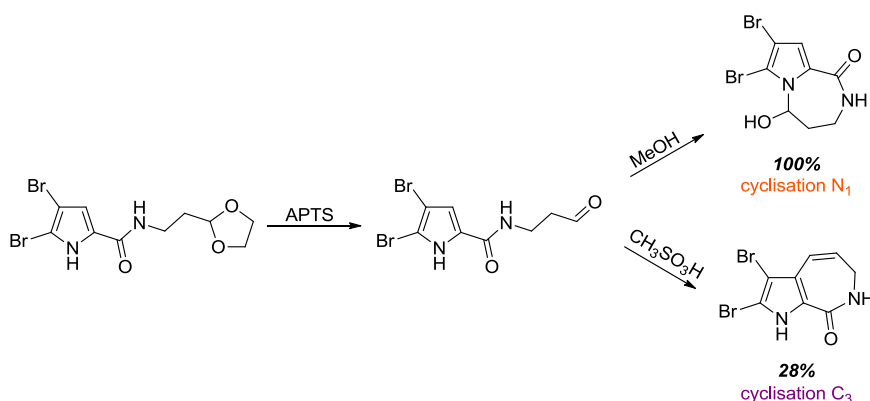


Schéma 51. Etude de la régiosélectivité selon l'acidité

De plus, selon Horne, la taille du cycle formé aurait elle aussi un rôle dans la régiosélectivité de la réaction et ce, en dépit des conditions acides. La formation de cycles à 5 ou à 6 chaînons favoriserait la cyclisation N₁ alors que la formation d'un cycle à 7 serait avantagée par une cyclisation C₃ (schéma 52).

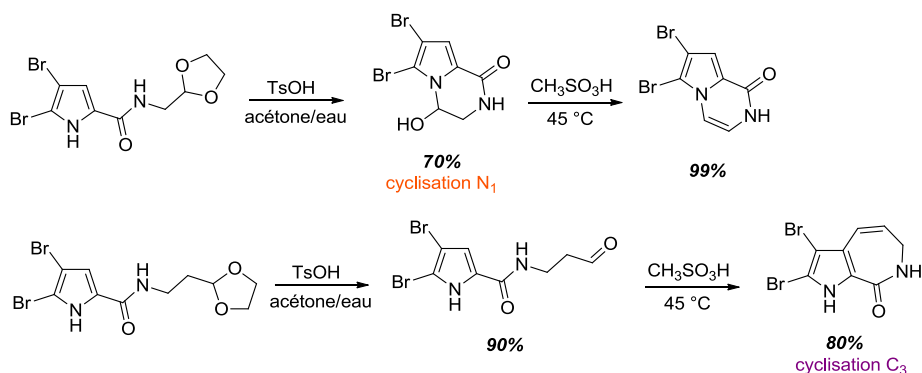


Schéma 52. Etude de la régiosélectivité en fonction de la taille du cycle

Finalement, en 2005, Al-Mourabit a apporté une information supplémentaire en démontrant que la présence des deux bromes sur le pyrrole a une influence sur le mode de cyclisation du substrat (schéma 53). Il conclut que l'effet du brome ici n'est pas stérique, mais plutôt électronique. En effet, selon lui, l'influence des conditions acides sur la régiosélectivité est totalement masquée par l'effet électronique des bromes.

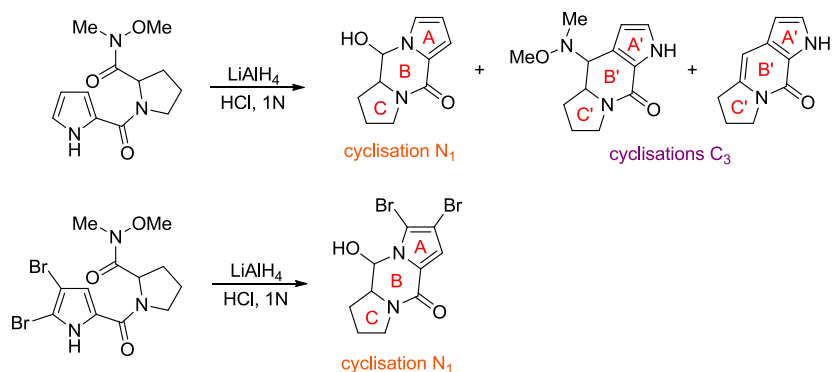
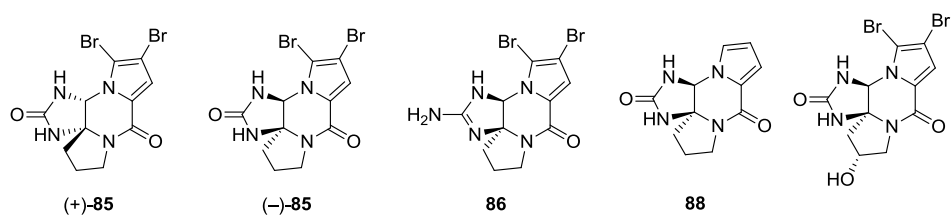


Schéma 53. Etude de la régiosélectivité selon la présence des bromes

Dès sa découverte en 1997, la dibromophakellstatine est apparue comme un anti-cancéreux intéressant. En effet, contrairement à la dibromophakelline, qui ne présente qu'une cytotoxicité très moyenne sur plusieurs lignées cancéreuses, la dibromophakellstatine, possède une activité beaucoup plus intéressante.⁶⁴ Le groupe de Lindel a décidé d'étudier l'activité antitumorale de cette molécule et a proposé ainsi une étude de relation structure-activité,⁷⁰ résumée dans le tableau 2.



| | | | | | |
|------------------|-----|------|-----|-----|------|
| OVXF 889L | >30 | 0,09 | >30 | >30 | 0,70 |
| LXF 259L | >30 | 42,5 | >30 | >30 | 2,15 |
| UXF 1138L | >30 | 0,07 | >30 | >30 | 0,27 |
| PXF 1752L | >30 | 2,31 | >30 | >30 | 0,59 |
| GXF 251L | >30 | 39,8 | >30 | >30 | 0,73 |

Tableau 2. Résumé de l'étude structure-activité (IC50, μM)

Il en résulte que seule la (-)-dibromophakellstatine **85** montre une activité antitumorale intéressante (l'autre énantiomère étant totalement démunie de toute cytotoxicité), notamment sur les lignées OVXF 899L (0,09 μM), UXF 1138L (0,07 μM) et PXF 1752L (2,31 μM). De plus, la (-)-dibromophakelline apparaît comme non cytotoxique sur toutes les lignées cellulaires testées, tout comme la molécule déshalogénée **88** qui perd toute activité. Enfin, on voit que le cycle C peut être fonctionnalisé, notamment par un groupement hydroxy, qui permet d'obtenir des résultats très

⁷⁰ (a) Zöllinger, M.; Kelter, G.; Fiebig, H. H.; Lindel, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 346. (b) Moldovan, R. P.; Zöllinger, M.; Jones, P. G.; Kelter, G.; Fiebig, H. H.; Lindel, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 685.

satisfaisants, néanmoins beaucoup moins sélectifs que la dibromophakellstatine de référence. Pour récapituler, les groupements nécessaires à l'activité anti-tumorale sont représentés sur la figure 5.

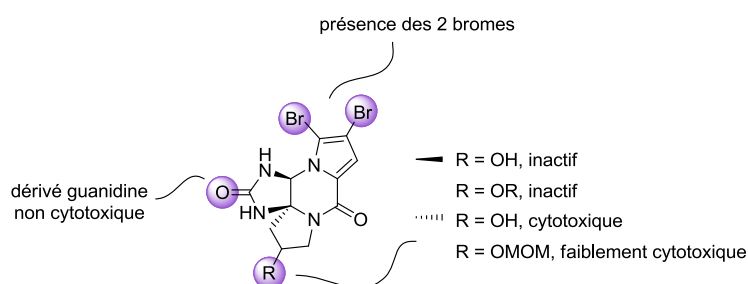


Figure 5. Groupements nécessaires à la cytotoxicité

Au vu des propriétés antinéoplasiques de la dibromophakellstatine, cette dernière a été beaucoup étudiée par les chimistes organiciens, et plusieurs synthèses totales ont été publiées à ce jour.

Une des premières synthèses fut développée par l'équipe de Horne en 2002.⁷¹ L'étape clé de cyclisation biomimétique lui permet d'isoler le produit attendu en seulement 4 étapes. Néanmoins, un rendement moyen de 45%, avec notamment la formation d'un produit secondaire en quantité non négligeable, est observé lors de l'étape finale (schéma 54).

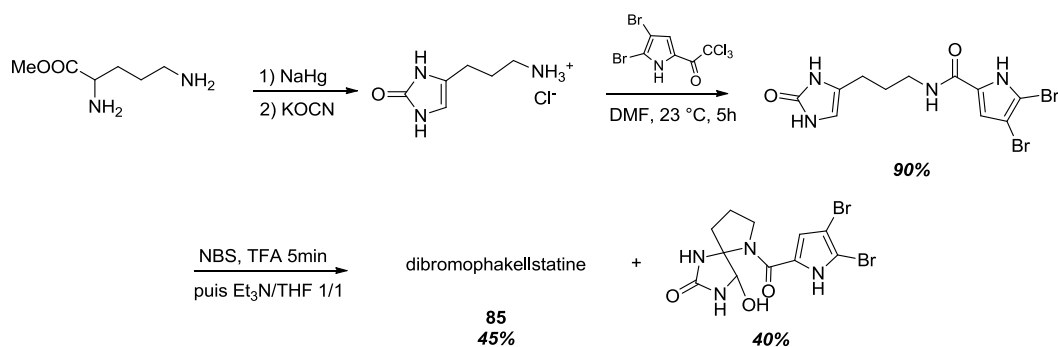


Schéma 54. Stratégie de cyclisation biomimétique de Horne

Plus tard, le groupe de Chen a publié une méthodologie intéressante de fonctionnalisation directe d'imidazolinone catalysée au palladium.⁷² Pour illustrer sa méthode, il l'a appliquée à la synthèse de la dibromophakellstatine obtenue en 5 étapes avec un rendement de 39% (schéma 55).

⁷¹ Wiese, K. J.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5135.

⁷² Lu, J.; Tan, X.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7768.

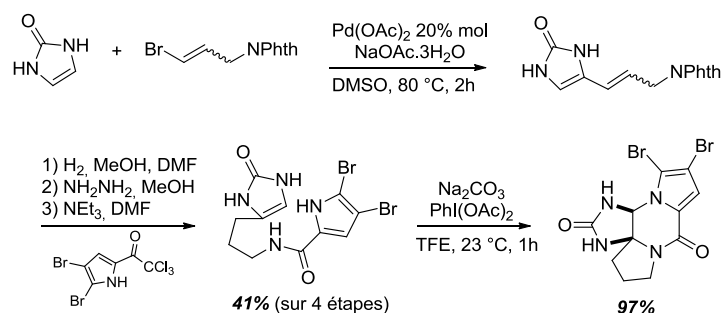


Schéma 55. Synthèse développée par Chen

Parallèlement, Feldman a développé une autre stratégie de synthèse qui propose comme étape clé, une réaction de Pummerer à partir d'un dérivé d'imidazole.⁷³ Cette nouvelle stratégie permet d'éviter les problèmes de sur-oxydation de cycles ou encore le manque de contrôle de la régiosélectivité que l'on peut rencontrer dans d'autres cyclisations oxydantes. Le substrat test pour la réaction de Pummerer est synthétisé en quelques étapes à partir de l'imidazole protégé **88** selon la séquence réactionnelle décrite par Vollinga (schéma 56).⁷⁴ Le thiol **90** est alors traité par le réactif de Zhdankin⁷⁵ PhI(CN)OTf pour donner directement le produit de cyclisation avec un rendement de l'ordre de 60 à 73%. Enfin, l'hydrolyse oxydante par du nitrate de cérium ammoniacal (CAN) conduit à la dibromophakellstatine racémique **92**.

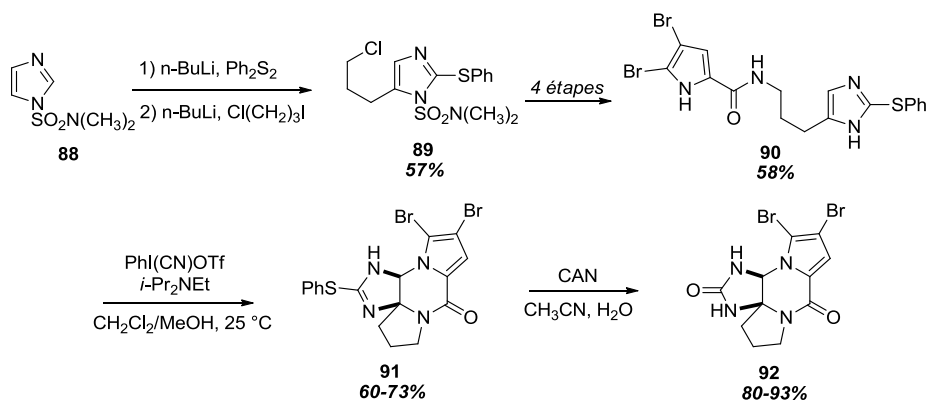


Schéma 56. Synthèse développée par Feldman

Concernant le mécanisme, deux voies sont possibles (schéma 57). La première, dite « additive Pummerer », implique une réaction de type S_N2 qui conduit à un intermédiaire plus électrophile **93** subissant ensuite une cyclisation N₁. La seconde voie, nommée « vinylogous Pummerer », est guidée par l'élimination des groupements partants, suivie par la formation de la liaison C-N, donnant l'imine électrophile **95**. Enfin, la cyclisation N1 permet d'obtenir le polycycle **91**.

⁷³ (a) Feldman, K. S.; Skoumbourdis, A. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 929. (b) Feldman, K. S.; Skoumbourdis, A. P.; Fodor, M. D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8076. (c) Feldman, K. S.; Fodor, M. D.; Skoumbourdis, A. P. *Synthesis* **2009**, *18*, 3162.

⁷⁴ Vollinga, R. C.; Menge, W. M. P. B.; Timmerman, H. *Recl. Trav. Pays-Bas* **1993**, *112*, 123.

⁷⁵ Stang, P. J.; Williamson, B. L.; Zhdankin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5870.

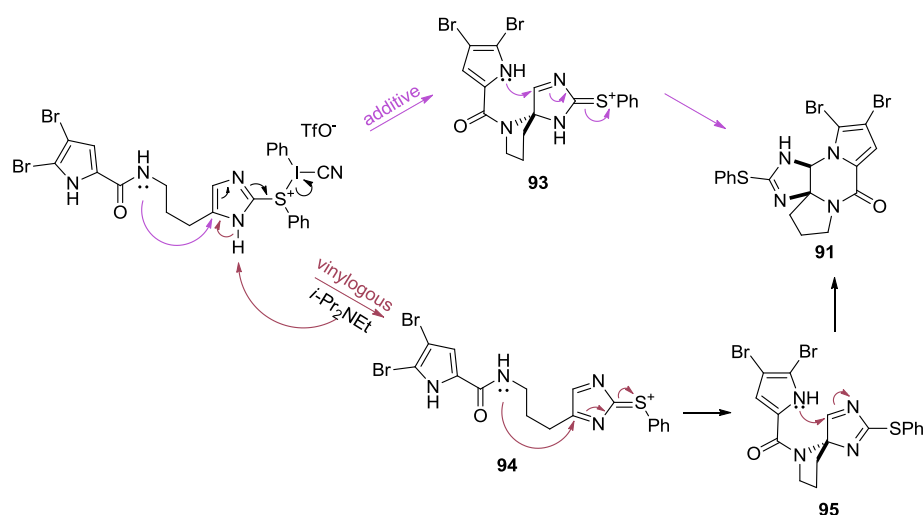


Schéma 57. Mécanismes de la réaction de Pummerer

De son côté, Lindel a aussi proposé une synthèse dans laquelle la partie imidazole n'est intégrée que tardivement via une diamination stéréosélective.⁷⁶ En effet, il emploie une « stratégie ABC », c'est-à-dire que le dernier cycle D est synthétisé en une seule étape à partir du substrat tricyclique ABC (schéma 58).⁷⁷

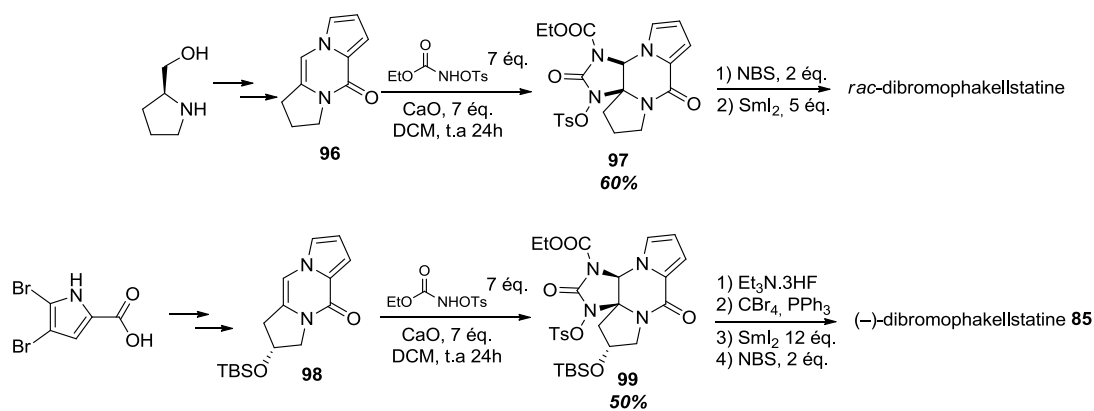


Schéma 58. Synthèse totale de la dibromophakellstatine selon Lindel

Selon Lindel, un ion acyliminium intermédiaire serait formé par attaque nucléophile directe du *N*-tosylcarbamate sur le substrat de départ **96** (ou **98**). Puis, ce réactif réagirait à nouveau sur l'intermédiaire formé par une *syn*-attaque nucléophile. Enfin, une condensation de l'imidazolidinone avec perte d'une molécule d'éthanol conduirait au composé **97** (ou **99**).

⁷⁶ (a) Jacquot, D. E. N.; Zöllinger, M.; Lindel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2295. (b) Zöllinger, M.; Mayer, P.; Lindel, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9431. (c) Zöllinger, M.; Mayer, P.; Lindel, T. *Synlett* **2007**, *17*, 2756.

⁷⁷ Jacquot, D. E. N.; Hoffmann, H.; Polborn, K.; Lindel, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3699.

Enfin, il faut citer la synthèse des (+)-monobromophakelline et (+)-phakelline qui repose sur une étape clé d'amination C-H intramoléculaire à partir d'une guanidine. Cette méthode, développée par Du Bois,^{31b} a été utilisée par Romo au départ de la guanidine **100** accessible à partir du tricycle **101**, lui-même préparé en 3 étapes à partir de la L-proline (schéma 59).⁷⁸

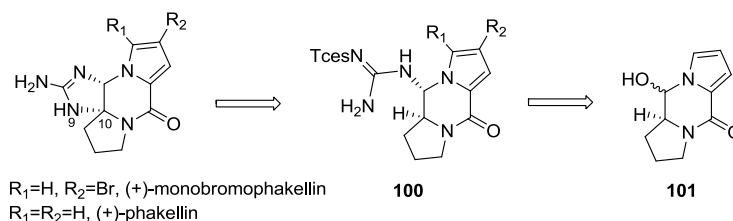


Schéma 59. Analyse rétrosynthétique impliquant une disconnexion N9-C10

Une fois la guanidine **100** obtenue, Romo a dans un premier temps appliqué les conditions de Du Bois pour effectuer la réaction d'insertion C-H. Cependant, il a rapidement constaté que le rhodium n'était pas nécessaire à la réaction et que de meilleurs rendements, certes moyens, étaient obtenus seulement avec $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ et de MgO dans du CH_2Cl_2 (schéma 60).

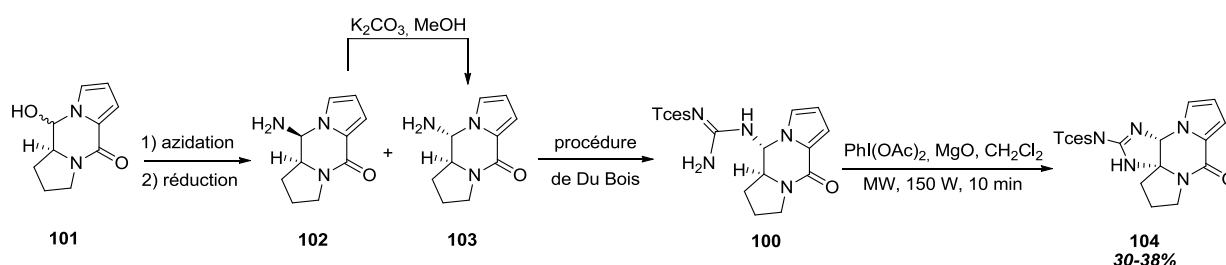


Schéma 60. Synthèse de l'intermédiaire **104**

Sur la base de ce résultat, Romo a fait l'hypothèse qu'en réalité, le mécanisme mis en jeu serait une simple oxydation. Un scénario possible impliquerait la cyclisation de la guanidine sur un intermédiaire acyliminium généré par oxydation d'une urée vinylogue avec le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (schéma 61).

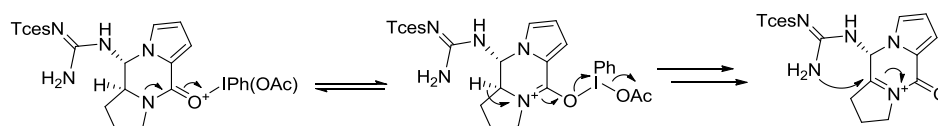


Schéma 61. Mécanisme proposé

⁷⁸ Wang, S.; Romo, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1284.

2. Vers la synthèse de la (-)-dibromophakellstatine

Afin de proposer une nouvelle stratégie pour la synthèse de la (-)-dibromophakellstatine, nous avons envisagé d'appliquer la méthodologie d'amination C-H du laboratoire.

Sur la base des résultats précédents obtenus pour l'amination C-H de composés benzyliques, il est alors légitime de penser qu'une amination en position 5 du produit **105** serait susceptible de conduire à un précurseur avancé de la (-)-dibromophakellstatine. Ici, nous pouvons assimiler la position en α du cycle pyrrolique à une position « pseudo benzylique » et donc potentiellement activée (schéma 62).

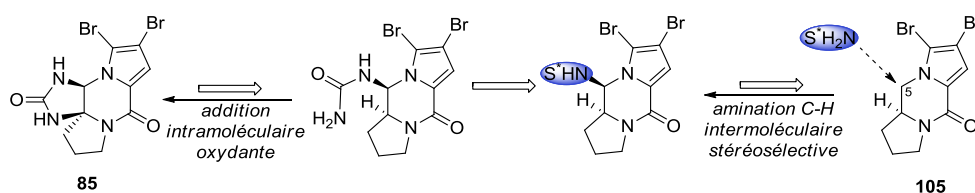


Schéma 62. Rétrosynthèse envisagée

La stéréosélectivité générée lors de cette étape d'amination devrait permettre par la suite d'induire la sélectivité lors de l'addition intramoléculaire oxydante.

a. Synthèse du substrat pour l'amination C-H

La synthèse du tricyclic bromé **105** a d'abord été envisagée. Nous avons vu précédemment des stratégies de synthèses reposant sur la formation initiale du tricyclic.^{77,78} Cependant dans les deux cas, le carbone 5 était fonctionnalisé, soit par une insaturation pour Lindel, soit par un groupement hydroxy chez Romo. Dans notre cas, nous avons voulu synthétiser ce tricyclic ABC sans aucune fonctionnalisation au niveau de ce carbone. Nous avons donc considéré la séquence réactionnelle suivante (schéma 63) :

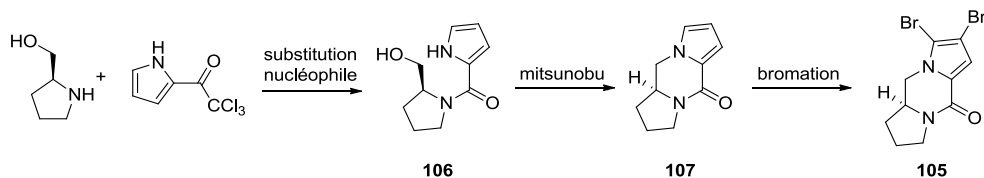


Schéma 63. Séquence réactionnelle considérée

Le composé **106** serait obtenu par condensation entre le L-prolinol et le trichloroacétylpyrrole. Une réaction de Mitsunobu permettrait la cyclisation du composé et la formation des trois cycles ABC et enfin une bromation conduirait au dérivé dibromé **105**.

En premier lieu, nous avons effectué la réduction de la L-proline commerciale selon le protocole de Widiанти *et al.*⁷⁹ afin d'obtenir le L-prolinol avec un rendement quantitatif. Le brut réactionnel est ensuite directement engagé dans la réaction de condensation avec le trichloroacétylpyrrole pour donner le composé **106**. Les conditions d'Austin,⁸⁰ conduisant à un rendement correct de 69%, nous ont paru satisfaisantes et faciles à mettre en œuvre, puisque la réaction a lieu pendant 12h à température ambiante dans le dichlorométhane (schéma 64).

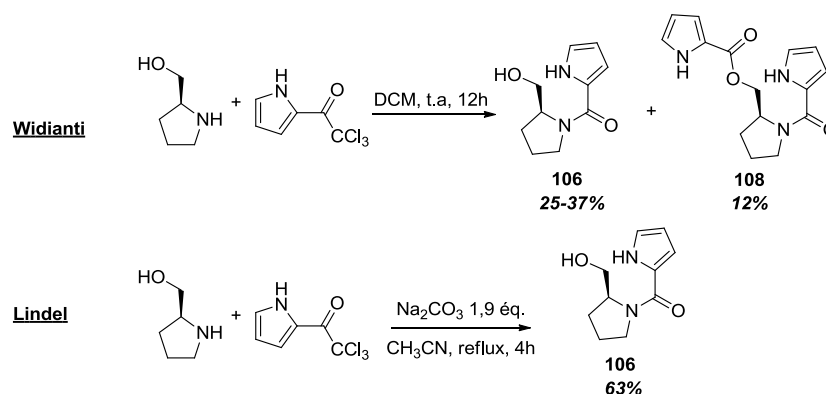


Schéma 64. Condensation entre le L-prolinol et le trichloroacétylpyrrole

Il s'est avéré que, dans notre cas, les rendements ne dépassaient pas les 40% avec notamment la formation d'un produit secondaire **108** en quantité significative. Ce dernier résulte de la double condensation du prolinol sur le trichloroacétylpyrrole.

Nous nous sommes donc tournés vers les conditions développées par Lindel⁷⁷ qui consistent à ajouter une base inorganique (Na₂CO₃) tout en diminuant le temps réactionnel à 4h grâce à un changement de solvant (l'acétonitrile) qui permet de chauffer à 80 °C. Cette fois ci, un rendement plus satisfaisant de 63% est obtenu. De plus, alors qu'une recrystallisation en plus d'une chromatographie sur gel de silice est nécessaire pour le premier mode opératoire, dans ce cas, une simple chromatographie sur colonne de silice est suffisante pour purifier le produit.

Une fois le composé pyrrolique **106** en main, la formation du tricycle a été envisagée. Dans ce contexte, nous avons opté pour une réaction de Mitsunobu intramoléculaire qui s'est avérée rapidement être une bonne solution. Nous nous sommes tout d'abord inspirés de conditions opératoires décrites où un équivalent de substrat est mis en présence de trois équivalents de diéthylazodicarboxylate (DEAD) et de trois équivalents de triphénylphosphine dans du tétrahydrofurane à température ambiante pendant deux heures. Nous avons cependant remplacé le

⁷⁹ Widiанти, T.; Hiraga, Y.; Kojima, S.; Abe, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 1861.

⁸⁰ Chung, R.; Yu, E.; Incarvito, C. D.; Austin, D. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3881.

DEAD par du DIAD (diisopropylazodicarboxylate) pour des raisons de toxicité et de facilité de manipulation (schéma 65).

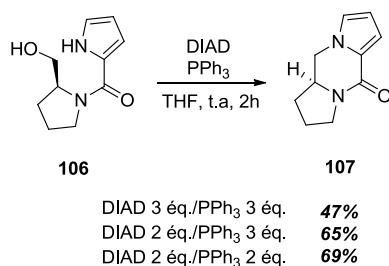


Schéma 65. Optimisation des conditions pour la réaction de Mitsunobu

Lors de l'ajout du DIAD, une forte augmentation de la température est observée (15 °C environ). En conséquence, afin de diminuer cette exothermie et de réduire au maximum la quantité de réactif utilisée, nous avons cherché à optimiser les conditions de réaction. C'est pourquoi, nous avons progressivement diminué la quantité de DIAD et de PPh₃ pour arriver à des conditions optimales qui permettent, en plus, d'augmenter significativement le rendement.

Au cours de cette étape, nous pouvons observer en RMN, la disparition des pics correspondants aux protons de l'alcool et de l'amine (respectivement 4,77 et 10,31 ppm) qui nous indique que la réaction de Mitsunobu intramoléculaire aurait bien lieu pour donner le produit attendu.

Pour la synthèse du tricyclic dibromé **105**, il nous a semblé cohérent d'utiliser les conditions mises au point par Austin⁸⁰ malgré le faible rendement décrit de 30%. Ces conditions consistent à faire réagir le tricyclic **107** avec 2,6 équivalents de *N*-bromosuccinimide (NBS) en solution dans du THF. Dans notre cas, un mélange de deux produits inséparables a été récupéré. Après analyse RMN, il s'est avéré qu'en plus du produit dibromé attendu, le dérivé tribromé **108** est aussi formé (2:1, **105:108**). La solution a donc été de réduire la quantité de NBS à 2,1 équivalents afin de former uniquement le produit attendu et pouvoir ainsi l'isoler avec des rendements très satisfaisants allant jusqu'à 91% (schéma 66).

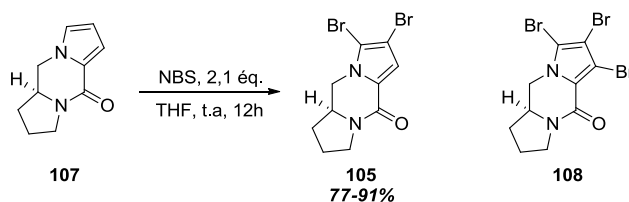


Schéma 66. Etape de bromation au NBS

Finalement, nous avons pu synthétiser le tricycle bromé **105**, non fonctionnalisé en position 5, en quatre étapes avec un rendement global d'environ 40%.

b. Amination C-H : l'étape clé

L'objectif suivant a été d'appliquer la méthodologie d'amination C-H pour la synthèse de la dibromophakellstatine. Deux choix s'offraient à nous :

- effectuer l'amination sur le composé **107**, puis réaliser la bromation
- effectuer l'amination directement sur le produit bromé **105**.

Dans le cas du premier choix, on remarque la possibilité d'une oxydation au niveau du pyrrole libre, puisque ce dernier, très riche en électrons, peut potentiellement réagir dans les conditions oxydantes décrites pour les transferts de nitrene.

Dans un premier temps, afin de réaliser cette étape d'amination, nous avons préalablement préparé le *N*-(*p*-toluènesulfonyl)-*p*-toluènesulfonimidamide **109**, selon la séquence décrite dans le schéma 67.⁸¹

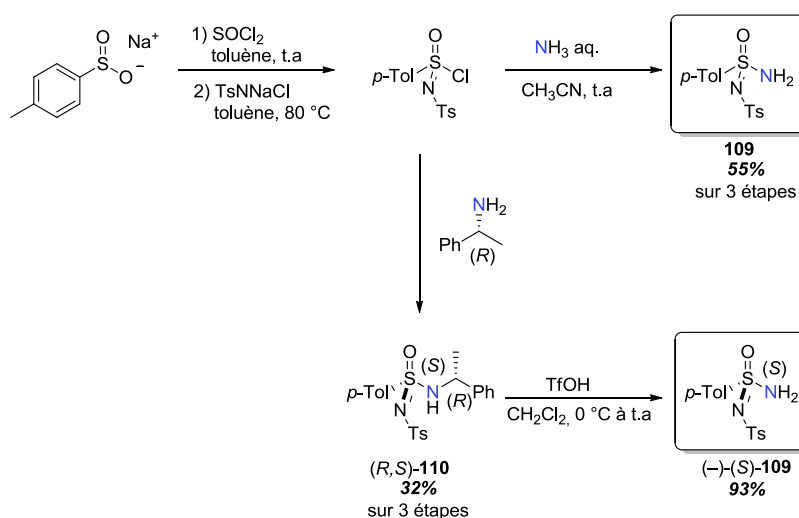


Schéma 67. Synthèse du sulfonimidamide

A partir du *p*-toluènesulfinate de sodium commercial, les réactions successives avec le chlorure de thionyle puis la chloramine-T anhydre permettent l'obtention du chlorure de sulfonimidoyloyle correspondant. L'addition d'ammoniaque conduit alors au composé racémique **109**, tandis que le produit énantiomériquement pur peut être obtenu *via* une condensation du chlorure de sulfonimidoyloyle avec la (*R*)-1-phényléthylamine. Le dédoublement par recristallisation dans de l'éthanol, suivi de la déprotection du diastéréoisomère (*R,S*)-**110** ainsi obtenu, par l'acide triflique, aboutit

⁸¹ Tsushima, S.; Yamada, Y.; Onami, T.; Oshima, K.; Chaney, M. O.; Jones, N. D.; Swartzendruber, J. K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1167.

finalement à l'isolement de (-)-**109**. L'énantiomère (*R*) peut être de même préparé à partir du filtrat contenant le diastéréoisomère (*R,R*)-**110**, selon la même séquence après purification sur colonne de silice. Cette séquence réactionnelle permet d'isoler (*S*)-**109** avec un rendement de 30% en partant de 50g de produit de départ.

Le complexe de rhodium $\text{Rh}_2[(S)\text{-nta}]_4$ **112** utilisé n'étant pas commercial, il a aussi été nécessaire de le synthétiser (schéma 68). Tout d'abord, le ligand **111** est préparé sur plusieurs grammes à partir de la L-alanine selon la procédure de Reger *et al.*,⁸² puis le complexe de rhodium chiral **112** est obtenu par simple échange de ligand à partir du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ au reflux du chlorobenzène. Cette étape permet d'isoler jusqu'à 2,5g de catalyseur avec un excellent rendement de 95%.

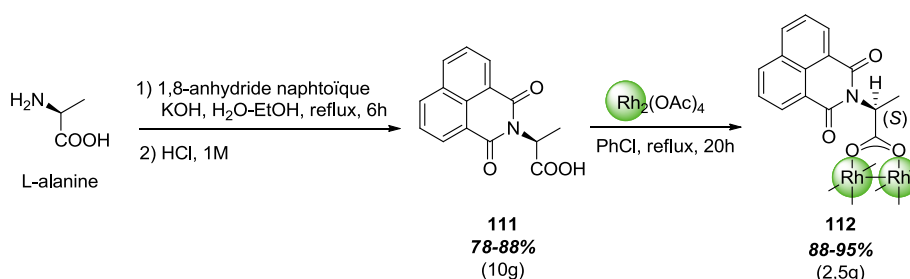


Schéma 68. Préparation du catalyseur chiral

Comme expliqué précédemment, nous avons d'abord choisi de réaliser l'amination C-H sur le composé **107**. Ce dernier a donc été traité dans les conditions d'insertion C-H développées par le laboratoire (schéma 69).

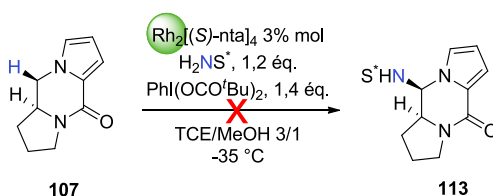


Schéma 69. Etape d'amination sur le composé **107** par la méthode du laboratoire

A l'issue de ce premier essai, aucun produit d'amination n'a pu être isolé. Seul le produit de départ est récupéré. Un deuxième essai, à température ambiante, n'a pas non plus permis de former le produit attendu.

A titre de test de la réactivité du composé **107**, nous avons décidé d'utiliser les conditions d'amination C-H intermoléculaire développées par Justin Du Bois,⁸³ impliquant le 2,2,2-trichloroéthoxysulfonamide (TcesNH_2) et le catalyseur de rhodium $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$. Cette méthode permet

⁸² Reger, D. L.; Horger, J. J.; Debreczeni, A.; Smith, M. D. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 10225.

⁸³ Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 562.

aussi d'amincer des positions benzyliques avec de bons rendements. Cependant, elle ne permet pas d'effectuer des réactions asymétriques, c'est pourquoi nous nous attendions à isoler deux isomères dans des proportions quasi équivalentes (schéma 70).

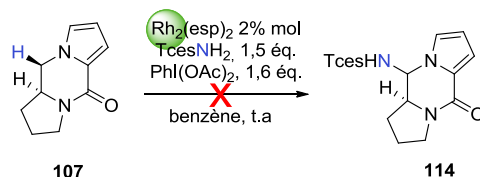


Schéma 70. Etape d'amination sur le composé **107** par la méthode de Du Bois

Encore une fois, le produit d'amination souhaité n'a pas été formé. Cependant, un autre composé a été isolé. La RMN indique que le sulfamate ainsi qu'un groupement acétate, issu du réactif iodé, ont été introduits sur le pyrrole (figure 6), sans pour autant qu'on puisse déterminer la régiosélectivité de cette double addition.

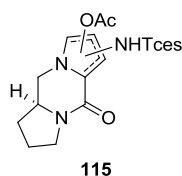


Figure 6. Composé issu de la réaction sur le pyrrole

Ces résultats ne sont pas étonnants si on se réfère aux travaux effectués par le laboratoire sur l'oxyamination en positions 2 et 3 d'indoles.⁸⁴ Toutefois, il semblerait que pour le pyrrole les groupements puissent se placer différemment, comme le montrent les travaux de Du Bois sur la synthèse de la (+)-Gonyautoxine (schéma 71).⁸⁵

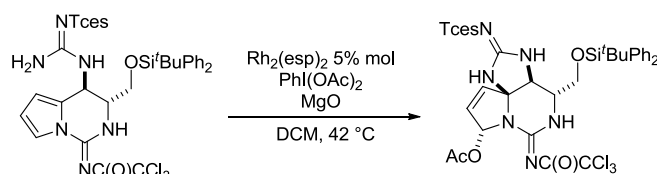


Schéma 71. Oxydation du pyrrole dans la synthèse de la Gonyautoxine

Pour s'assurer de la structure du composé obtenu, des essais de recristallisation ont été entrepris, encouragés par la présence du groupement Tces, en vain, cependant.

⁸⁴ Beaumont, S.; Pons, V.; Retailleau, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1634.

⁸⁵ Mulcahy, J. V.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12630.

En parallèle, un criblage des paramètres réactionnels a été engagé pour améliorer le rendement, sans grand succès non plus (tableau 3).

| Entrée | quantité de 107 | Conditions | Rdt |
|----------|------------------------|-------------|-------------|
| 1 | 1 éq. | t.a, 48h | 9% |
| 2 | 4 éq. | t.a, 48h | 8% |
| 3 | 4 éq. | Reflux, 48h | dégradation |
| 4 | 1 éq. | t.a, 72h | 19% |

Tableau 3. Tentative d'optimisation de la réaction

Ces résultats, plutôt décevants, nous ont contraints à abandonner cette stratégie à partir du tricycle **107**. De plus, après un essai d'amination C-H dans les mêmes conditions sur le composé **105**, les résultats ont été tout aussi décevants. Seuls ont été récupérés quelques milligrammes de produit de départ ainsi que plusieurs produits de dégradation non identifiés. Comme précédemment, nous avons décidé d'appliquer les conditions décrites par Du Bois, dans l'espoir que l'amination C-H aurait bien lieu sur le carbone 5, le pyrrole étant désactivé par la présence des deux bromes. Après plusieurs essais, nous n'avons pu récupérer que des produits de dégradation dont les structures n'ont pu être élucidées.

Enfin, en analysant la conformation possible du tricycle bromé, qui présente une forme concave, nous avons émis l'hypothèse que l'absence de réactivité avec le sulfonimidamide était peut-être la conséquence d'un effet de mauvais appariement (figure 7).

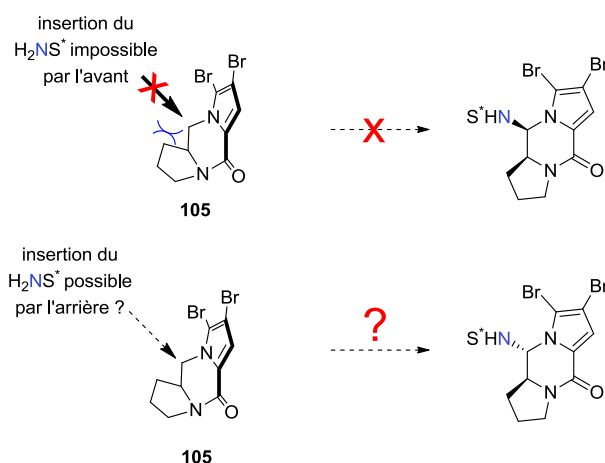


Figure 7. Géométrie du composé **105** et insertion du sulfonimidamide

Une dernière tentative d'amination C-H sur ce composé a été réalisée, en choisissant cette fois ci les réactifs de configuration absolue *R*, de façon à former un carbone asymétrique *S* en position 5 (schéma 72).

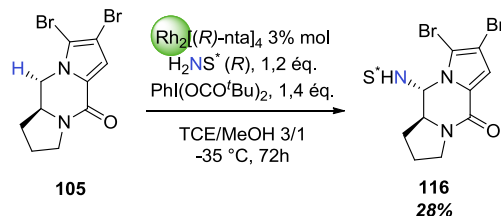


Schéma 72. Tentative d'amination avec les sulfonimidamide et rhodium *R*

Effectivement, après 3 jours de réaction à -35 °C, un produit correspondant au substrat aminé a pu être isolé après chromatographie sur gel de silice. Le spectre de RMN ^1H présentant les signaux caractéristiques des produits d'amination (1H à environ 4,10 ppm correspondant au CH au pied de l'azote et 1H à environ 5,40 ppm correspondant au NH du sulfonimidamide) supporte la formation de ce composé. Cependant il s'est avéré que ce dernier n'était absolument pas stable et qu'il se dégradait très rapidement à température ambiante.

En conclusion, l'application de la réaction d'amination C-H, que ce soit dans les conditions décrites par notre équipe ou bien celles de Du Bois, n'a pas donné de résultats probants aussi bien avec le tricyclic **107** que son analogue dibromé **105**. Une réaction formelle d'aminohydroxylation est obtenue dans le premier cas, mais n'a pas pu être exploitée en raison des faibles rendements obtenus. Dans le second cas, seuls des produits de dégradation ont été observés. Finalement, le produit d'amination a pu enfin être formé et isolé après réaction avec les réactifs d'amination de configuration *R*. Malheureusement, l'instabilité de la molécule rend impossible toute manipulation ultérieure.

3. La dibromophakelline, une nouvelle cible pour l'amination C-H

Afin de valider l'hypothèse proposée, et surtout d'appliquer l'amination C-H en synthèse totale, de nouvelles cibles ont été choisies : la (+)-dibromoisophakelline ainsi que son analogue « urée », la (+)-dibromoisophakellstatine (figure 8). La stratégie retenue a impliqué la préparation du tricycle A'B'C' avant de réaliser la réaction d'amination C-H, toujours en position benzylique.

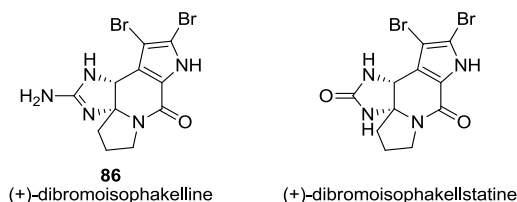


Figure 8. Nouvelles cibles

Très peu d'exemples de synthèse des dérivés de dibromoisophakelline ont été publiés et aucun ne concerne la préparation préalable du tricycle A'B'C'. Seule l'équipe de Al-Mourabit⁶⁸ s'est intéressée à la formation d'un tel motif sans pour autant parvenir à l'isoler avec des rendements satisfaisants (schéma 73).

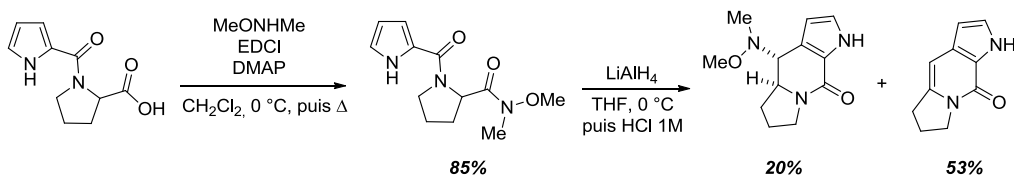
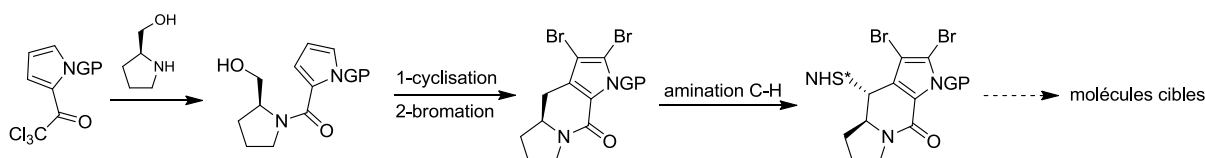


Schéma 73. Synthèse des tricycles A'B'C' par Al-Mourabit

La stratégie envisagée, similaire à la première, consistait à condenser le trichloroacétylpyrrole sur le prolinol, pour cycliser ensuite l'intermédiaire formé avant d'effectuer l'étape de bromation, tout en prenant soin de protéger le pyrrole préalablement afin d'éviter tout produit de cyclisation sur l'azote (schéma 74).



Dans un premier temps, nous avons cherché à protéger simultanément l'amine libre du pyrrole ainsi que la fonction alcool de l'intermédiaire **106** avec un groupement phénylesulfonyle. Nous

pensions ainsi pouvoir combiner l'étape suivante de cyclisation résultant de l'attaque en C₃ du pyrrole sur le groupe partant formé (schéma 75).

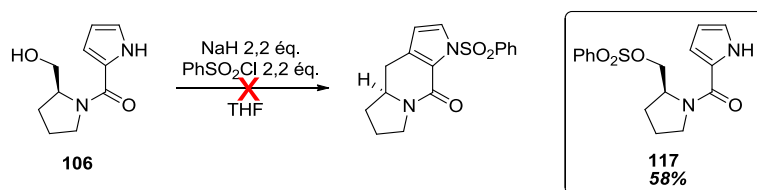


Schéma 75. Tentative de cyclisation en "one-pot"

Malheureusement, d'une part, aucun produit de cyclisation n'a pu être isolé, et d'autre part, malgré différentes conditions testées (t.a, chauffage...), le pyrrole n'a jamais pu être protégé. Seul le produit **117** issu de la protection de l'alcool a pu être isolé avec un rendement maximum de 58%.

Il a donc été envisagé de protéger le pyrrole avant toute étape de condensation. Une première protection avec un groupement *p*-méthoxybenzyle (PMB) a été testée mais sans résultat probant. L'application de conditions classiques pour la protection par un groupement benzyle,⁸⁶ a permis d'isoler le produit attendu **118** avec un rendement de 65%. De même que précédemment (schéma 64), la condensation avec le prolinol a été réalisée selon les conditions de Lindel⁷⁷ et le composé désiré **119** a été obtenu avec des rendements variant de 54 à 59% (schéma 76).

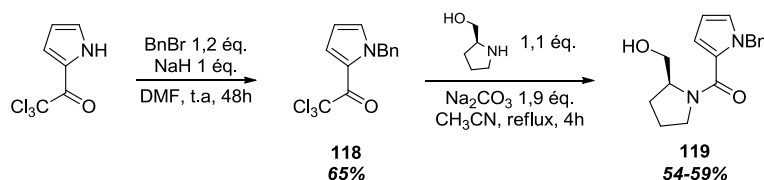


Schéma 76. Synthèse de l'intermédiaire 119

Pour l'étape de cyclisation, des travaux de la littérature indiquent que celle-ci est favorisée en C₃ pour la formation d'un cycle à 7 chaînons.^{69b} Or, dans le cadre de la synthèse de la dibromoisophakelline, seul le cycle à 6 doit être formé. D'après l'étude d'Ali Al-Mourabit,⁶⁸ l'absence des deux bromes pourrait favoriser la cyclisation C₃ par rapport à la cyclisation N₁ (schéma 53). Nous avons donc choisi d'effectuer d'abord la cyclisation avant l'étape de bromation.

Dans un premier temps, nous avons tenté une cyclisation en C₃ du composé **119** dans les conditions de Mitsunobu décrites précédemment, sachant que le pyrrole était protégé. Malheureusement, à température ambiante, aucune réaction n'a lieu, tandis qu'à reflux du tétrahydrofur seuls des produits de dégradation sont observés.

⁸⁶ Ouairy, C.; Michel, P.; Delpech, B.; Crich, D.; Marazano C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4311.

Dans un second temps, nous avons donc cherché à transformer la fonction hydroxyle en groupement partant, afin d'effectuer ensuite la cyclisation, par chauffage (schéma 77).

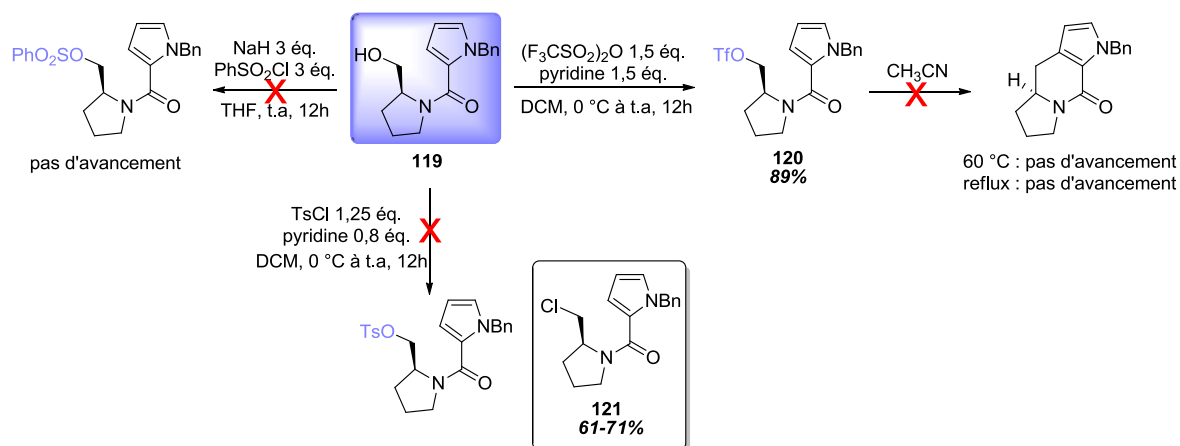


Schéma 77. Essais d'introduction de groupements partants

On remarque sur ce schéma, qu'il est très difficile d'introduire sur l'alcool un groupement sulfonyle. Seul l'anhydride trifluorométhanesulfonique (Tf_2O) a réagi en milieu basique avec le composé **119** pour donner le produit attendu avec un rendement très satisfaisant de 89%. Néanmoins, lorsque le produit **120** est chauffé dans l'acétonitrile, aucun produit de cyclisation n'est observé.

Nous nous sommes alors inspirés du travail de Peter Gmeiner qui a décrit des conditions pour la cyclisation en C_3 à partir d'un alcool primaire.⁸⁷ Pour cela, le produit de départ est mis en présence d'anhydride trifluorométhanesulfonique et de 4-méthyl-2,6-di-*tert*-butylpyridine, une base très encombrée et accepteur de protons efficace (schéma 78). Pour Gmeiner, la cyclisation implique l'activation de l'alcool avec le Tf_2O puis l'attaque du pyrrole sur le carbone portant le groupement partant.

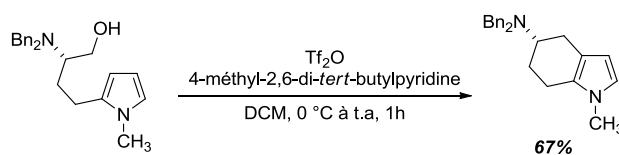


schéma 78. Cyclisation selon Gmeiner

Cependant, il est important de noter qu'il s'est avéré nécessaire pour Gmeiner de réduire le carbonyle présent sur le carbone en α du pyrrole afin de pouvoir effectuer la cyclisation. Dans notre cas, ce même carbonyle ne peut être réduit de par sa présence obligatoire sur la molécule cible. Néanmoins, nous avons tout de même testé les conditions de Gmeiner sur l'intermédiaire **119** (schéma 79).

⁸⁷ Bergauer, M.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1197.

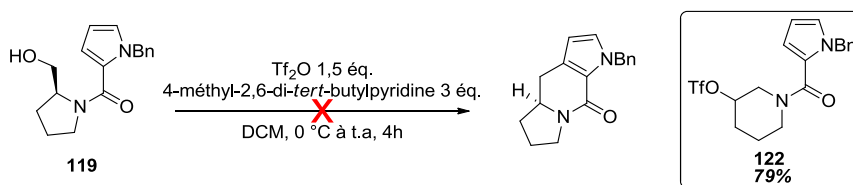


Schéma 79. Conditions de Gmeiner sur l'intermédiaire **119**

Après 4h de réaction à température ambiante, une conversion totale est observée mais aucun produit de cyclisation n'a été isolé. En revanche, un autre composé a pu être récupéré avec un bon rendement de 79%. Plusieurs analyses ont démontré la présence d'un groupement triflate, et nous avons émis l'hypothèse que ce produit secondaire pouvait être le composé **122**. Un premier mécanisme (schéma 80) pourrait en expliquer la formation : après activation de l'alcool libre sous forme de triflate, l'azote de la fonction amide déplacerait ce dernier, conduisant à un aziridinium intermédiaire. Son ouverture par action du contre-ion triflate donnerait le produit observé. Cependant, l'intermédiaire **120** isolé de la réaction précédente (schéma 77), semble stable et ne réagit pas sur lui-même dans les conditions de la réaction. La 4-méthyl-2,6-di-*tert*-butylpyridine semble nécessaire à la formation du composé **122**. Un deuxième mécanisme où cette pyridine jouerait un rôle de nucléophile et déplacerait tout d'abord le triflate, pourrait être envisagé.

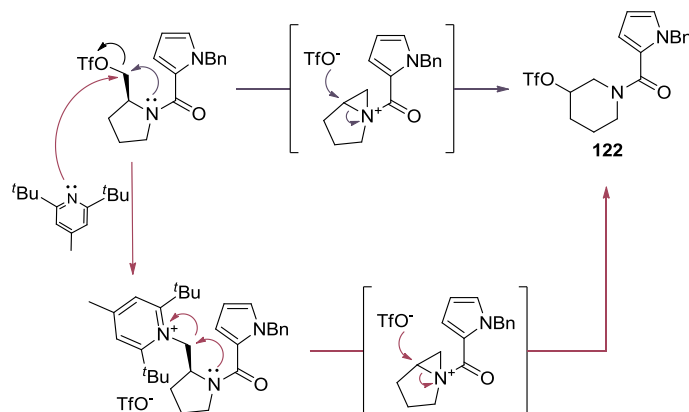


Schéma 80. Mécanismes proposés pour la formation de **122**

Constatant que les tentatives de protection de l'alcool n'aboutissaient pas, nous avons par la suite, cherché à remplacer le groupement hydroxyle par un halogène. Un premier composé halogéné **121** avait été déjà formé inopinément suite à l'essai d'introduction d'un groupement tosyloxy (schéma 77). La réaction du composé **121** en présence d'AgBF₄ au reflux du diméthoxyéthane, cependant, ne conduit qu'au seul produit chloré **123** avec un très bon rendement de 84% (schéma 81). La même réaction effectuée à partir de l'analogie iodé **124** ne s'est pas avérée plus concluante.

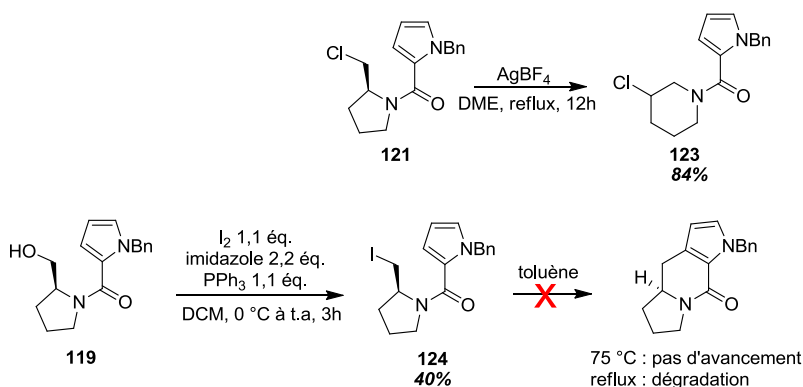


Schéma 81. Cyclisation à partir d'un dérivé halogéné

Finalement, nous nous sommes tournés vers l'oxydation de l'alcool en aldéhyde susceptible de cycliser en milieu acide, comme l'avait proposé Horne.^{69b} Cette oxydation est réalisée dans les conditions de Dess-Martin⁸⁸ en mettant le substrat en présence de DMP (Dess-Martin periodinane) dans du dichlorométhane à température ambiante pendant 2h. Le brut réactionnel contenant l'aldéhyde **125** est directement engagé dans la réaction de cyclisation, afin de limiter la perte de produit lors de l'étape de purification.

Comme on l'a vu précédemment (schéma 51),⁶⁸ l'ajout d'acide fort est nécessaire à la cyclisation de l'aldéhyde. Un premier essai de cyclisation a été réalisé en plaçant l'aldéhyde **125** en présence d'acide chlorhydrique 1M à température ambiante (schéma 82). Après 3h de réaction, le produit de cyclisation se forme ; on observe cependant l'élimination d'une molécule d'eau conduisant au tricycle insaturé **126**, isolé avec un rendement quantitatif. Toutefois, nous nous sommes aperçus qu'une faible concentration en acide était suffisante pour effectuer cette transformation. En effet, il apparaît que l'intermédiaire **125** cyclise en présence de chloroforme deutéré, dans le tube RMN pour former ce même tricycle **126**.

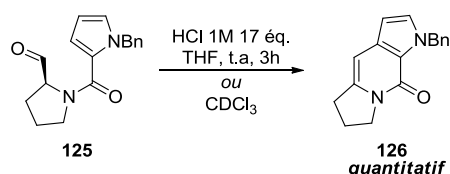


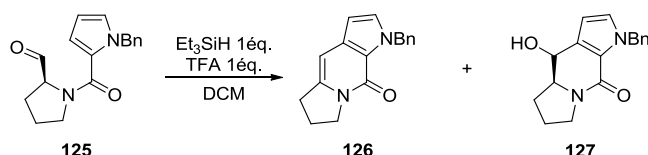
Schéma 82. Première cyclisation en conditions acides

Une fois ce tricycle **126** en main, nous avons essayé de réduire la double liaison dans des conditions de réductions classiques, à savoir en présence de palladium sur charbon dans de l'acétate d'éthyle, sous atmosphère de H₂. Étonnamment, quelle que soit la température appliquée, aucune réaction n'a lieu dans ces conditions et seul le produit de départ est récupéré.

⁸⁸ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.

Afin de contourner ce problème, nous avons envisagé de développer des conditions pour la cyclisation de l'aldéhyde, en présence de triéthylsilane susceptible de réduire l'alcool en milieu acide.

Les réactions se font généralement à température ambiante. Or, on a vu dans notre cas que même dans des conditions faiblement acides, l'élimination a lieu à température ambiante. Ce constat a été corroboré par le premier essai (tableau 4, entrée 1) impliquant l'utilisation de triéthylsilane et de TFA avec l'aldéhyde **125** dans du dichlorométhane à température ambiante.



| Entrée | Conditions | Rendements | |
|--------|-----------------|------------|-----|
| 1 | 0 °C à t.a, 12h | 53% | - |
| 2 | 0 °C, 2h | 46% | 20% |
| 3 | -35 °C, 12h | 12% | 40% |
| 4 | -78 °C, 12h | 16% | 13% |

Tableau 4. Optimisation des conditions de cyclisation

Finalement, la température la plus favorable pour l'obtention de l'alcool **127** est de -35 °C (entrée 3). En effet, ce dernier a pu être isolé avec un rendement de 40% tandis que le composé **126** est, lui, récupéré avec seulement un rendement de 12%. En revanche, lorsque la température est maintenue à -78 °C (entrée 4), le rendement reste faible pour les deux produits. Par ailleurs, on remarque que malgré l'utilisation du triéthylsilane, le tricycle attendu **128** n'est jamais observé.

Néanmoins, une fois le tricycle **127** isolé et caractérisé, des conditions plus classiques de réduction d'alcool ont été appliquées, s'inspirant de celles utilisées par Govinda Rajulu dans la synthèse des paniculidines B et C.⁸⁹ Encore une fois, même en maintenant la température à 0 °C, le seul produit formé après 40 minutes de réaction est le tricycle insaturé **126** (schéma 83).

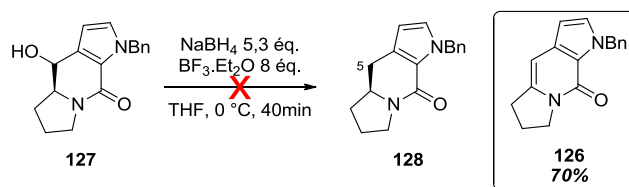


Schéma 83. Réduction de l'alcool **127** par NaBH₄

⁸⁹ Selvakumar, N.; Govinda Rajulu, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4429.

En définitive, en dépit de nombreuses conditions testées pour la formation du tricycle A'B'C' de la dibromoisophakelline et de ses dérivés, l'intermédiaire clé **128** n'a jamais pu être formé, et seuls les tricycles **126** et **127** ont été isolés.

Pour conclure sur cette partie, destinée à la synthèse de molécules naturelles *via* l'amination C-H développée au laboratoire, l'instabilité du produit d'amination obtenu dans le cadre de la synthèse de la (-)-dibromophakellstatine a rendu impossible son exploitation pour la suite de la synthèse. De plus, dans le cas de la synthèse de la (+)-dibromoisophakelline, le substrat clé attendu n'a jamais été formé. L'ensemble de ces résultats nous a conduits à abandonner ce projet de synthèse.

III. Application de l'amination C(sp³)-H à la synthèse de motifs perhydroindoles

Afin de valoriser l'amination C-H, nous avons mis au point une courte séquence réactionnelle stéréosélective pour l'élaboration de motifs perhydroindoles retrouvés dans plusieurs produits naturels ou à visée thérapeutique.

1. Bibliographie

Il est connu que la chimie médicinale classique repose principalement sur le couplage et la fonctionnalisation de composés aromatiques. Cependant, une nouvelle tendance est apparue récemment, encourageant les chimistes à préparer de nouvelles molécules complexes saturées. En effet, il semblerait que réduire le caractère aromatique d'une molécule bioactive ou encore créer un nouveau centre asymétrique serait susceptible d'améliorer ses propriétés pharmacocinétiques.⁹⁰

Une des structures les plus étudiées ces dernières années est l'indole, dont le motif se retrouve dans plusieurs molécules naturelles ainsi que dans plusieurs médicaments.⁹¹ Cependant, son analogue saturé n'en reste pas moins important et se retrouve aussi dans un certain nombre de molécules à visée thérapeutique comme la Lycorine, la Pancracine ou encore l'Aeruginosine 298-A d'origine marine. Tous ces composés illustrent la capacité d'obtenir de nouveaux composés bioactifs par modulation du cœur polyhydroindolique. L'importance croissante de ces dérivés a entraîné le développement de nombreux procédés stéréosélectifs pour leur préparation. Parmi eux, on recense notamment l'hydrogénation catalytique de substrats indoliques,⁹² les réactions stéréosélectives de dérivés de tyrosine, particulièrement dans le cadre de la synthèse de l'Aeruginosine,⁹³ ou encore les cycloadditions.⁹⁴

- *hydrogénation catalytique de substrats indoliques*

Récemment, l'équipe de Fache a étudié l'influence de la nature du catalyseur et du solvant sur la sélectivité de la réaction d'hydrogénation d'indoles.^{92c} Il en résulte que grâce à l'utilisation de

⁹⁰ Marson, C. M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5514.

⁹¹ Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 347.

⁹² (a) Sayago, F. J.; Laborda, P.; Calaza, A. I.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011. (b) Sayago, F. J.; Calaza, A. I.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 84. (c) Clarisse, D.; Fenet, B.; Fache, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6587.

⁹³ (a) Bonjoch, J.; Catena, J.; Isabal, E.; Lopez-Canet, M.; Valls, N. *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, *7*, 1899. (b) Wipf, P.; Methot, J. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4213. (c) Valls, N.; Lopez-Canet, M.; Vallribera M.; Bonjoch, J. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3446.

⁹⁴ (a) Pearson, W. H.; Lovering, F. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3607. (b) Padwa, A.; Brodney, M. A.; Dimitroff, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5304. (c) Basch, C. H.; Brinck, J. A.; Ramos, J. E.; Habay, S. A.; Yap, G. P. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10416. (d) Coldham, I.; Crapnell, K. M.; Moseley, J. D.; Rabot, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1758.

l'hexafluoroisopropanol (HFIP), des conditions douces permettent d'obtenir des dérivés d'octahydroindoles avec de très bons rendements (schéma 84).

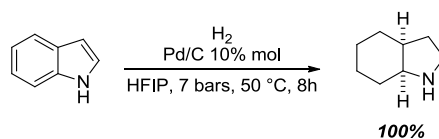


Schéma 84. Hydrogénation d'indole dans des conditions douces

De plus, Fache a étudié aussi l'influence d'une substitution par un groupement électro-donneur ou électro-attracteur en C₂ et C₃ de l'indole (schéma 85). En général, en plus de l'octahydroindole, la formation d'une indoline survient en présence d'un groupement électro-donneur, tandis que le tétrahydroindole est lui formé en présence d'un groupement électro-attracteur. Il a été émis l'hypothèse que le groupement donneur stabilise l'iminium intermédiaire qui est hydrogéné en premier tandis que le groupement attracteur défavorise la formation de cet iminium et donc la partie benzénique sera hydrogénée en premier.

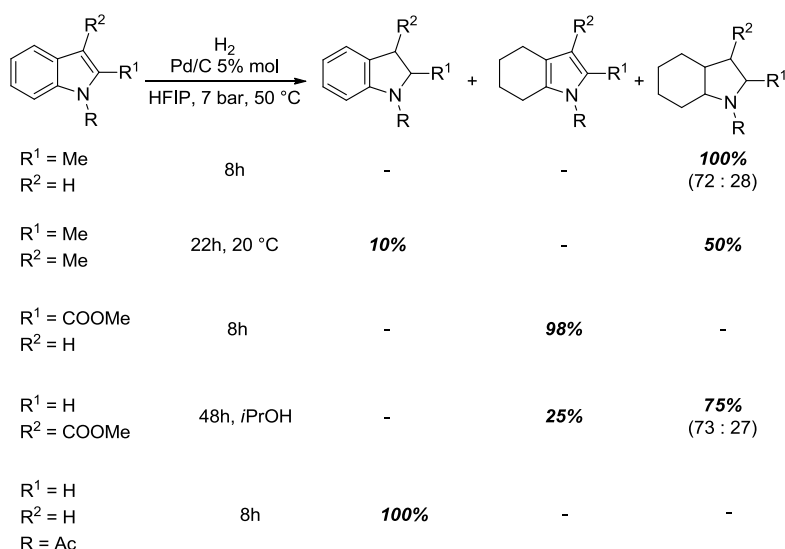


Schéma 85. Influence de différents groupements sur la sélectivité de la réaction d'hydrogénation

Finalement, il a aussi été démontré que la présence d'un groupement protecteur sur l'azote (Boc, Ac, Ts...) diminue les chances d'obtenir l'octahydroindole désiré.

- réactions stéréosélectives de dérivés de tyrosine

Depuis sa découverte en 1994 par l'équipe de Murakami,⁹⁵ l'Aeruginosine a fait l'objet de nombreuses études.^{93,96} Parmi celles-ci, les synthèses de Bonjoch et de Wipf se démarquent de par leur

⁹⁵ Murakami, M.; Okita, Y.; Matsuda, H.; Okino, T.; Yamaguchi, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3129.

originalité dans la préparation du motif octahydroindole.⁹³ En partant d'un dérivé de la L-tyrosine, une séquence réactionnelle permet en quelques étapes la formation du cœur octahydroindole désiré (schéma 86).

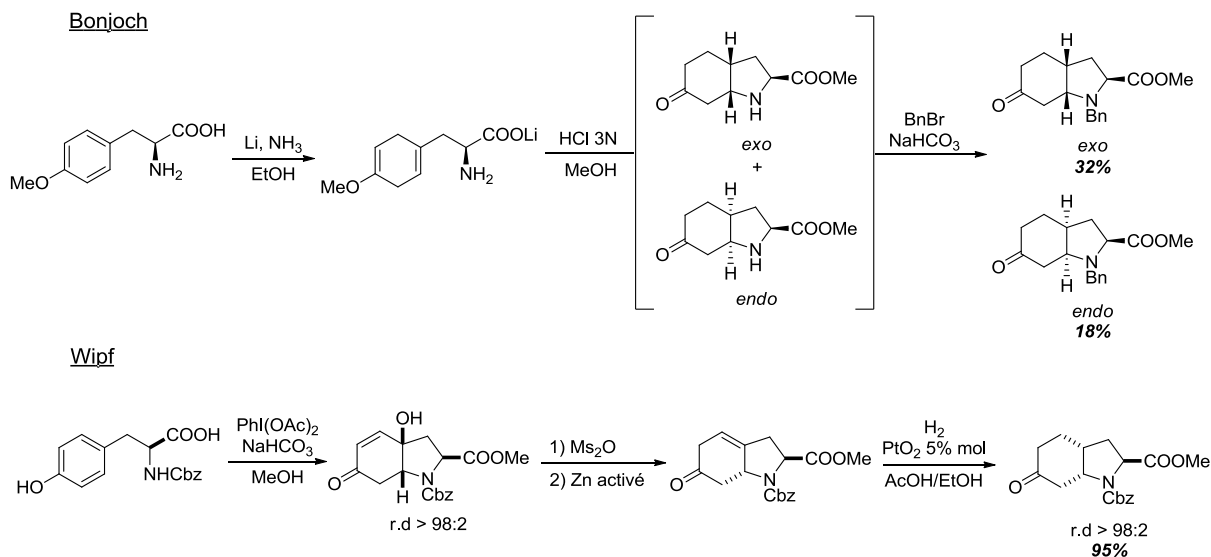


Schéma 86. Préparation d'octahydroindole à partir de dérivés de la tyrosine.

Bonjoch utilise une réduction de Birch pour la désaromatisation de la tyrosine. Après un traitement acide, le motif octahydroindole est formé sous la forme de deux diastéréoisomères, isolés après benzoylation. Les rendements obtenus après 3 étapes sont de 32% et de 18% pour les motifs exo/endo respectivement.

Wipf, quant à lui, met à profit la méthodologie qu'il a développée, pour la formation d'hydroindolénone basée sur une oxydation par un dérivé de l'iode hypervalent.⁹⁷ Il est ainsi capable d'isoler le motif attendu sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Finalement après quelques étapes, une réduction au platine permet de récupérer le cœur octahydroindole attendu avec un excellent rendement de 95%.

- Cycloaddition

Les cycloadditions, comme les réactions de Diels Alder^{94b} ou 1,3-dipolaire,^{94c} permettent aussi de préparer des motifs octahydroindoles. Padwa, entre autres, a proposé une réaction de Diels Alder entre un furane et une oléfine terminale pour la synthèse d'un dérivé d'hydroindolénone avec des rendements pouvant aller jusqu'à 87%. De son côté, le groupe de Habay a utilisé un oxazole pour

⁹⁶ (a) Sandler, B.; Murakami, M.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 595. (b) Wang, G.; Goyal, N.; Hopkinson, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3798. (c) Hanessian, S.; Wang, X.; Ersmark, K.; Del Valle, J. R.; Klegraf, E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4232.

⁹⁷ Wipf, P.; Kim, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5477.

effectuer une cycloaddition 1,3-dipolaire conduisant à un dérivé d'octahydroindole avec un bon rendement de 72% et un très bon rapport diastéréoisomérique de 92:8 (schéma 87).

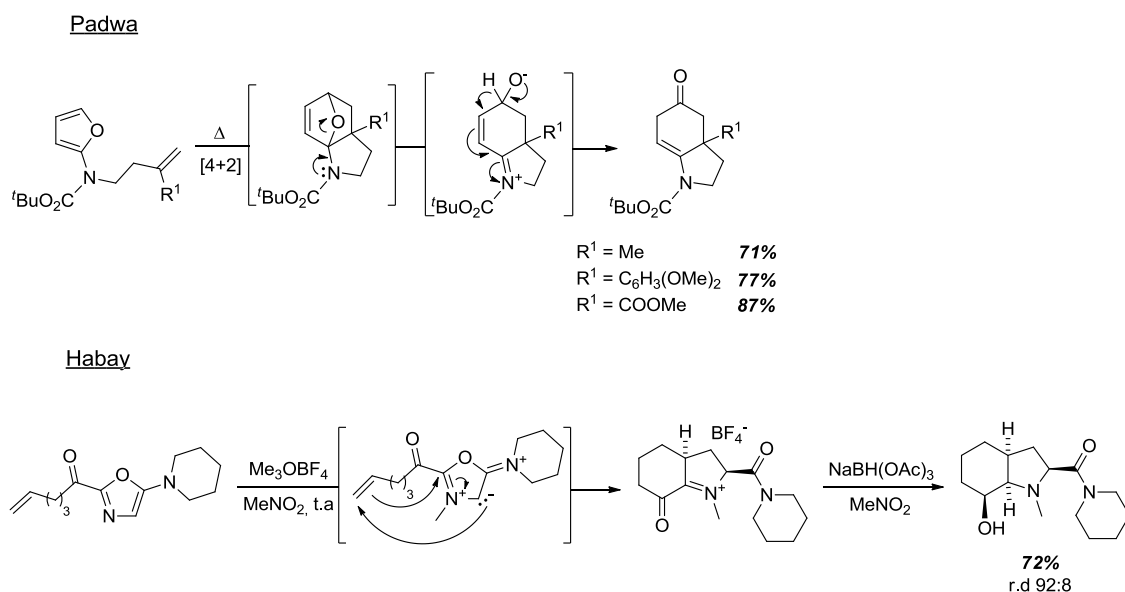


Schéma 87. Accès au motif octahydroindole par cycloaddition

C'est dans ce contexte de formation de motif octahydroindole que nous avons cherché à développer une méthode alternative rapide basée sur l'application de la fonctionnalisation catalytique de liaisons C(sp³)-H. Plus particulièrement, nous avons choisi d'exploiter l'amination C-H intermoléculaire développée par le laboratoire, en s'appuyant sur les résultats obtenus sur les éthers d'énol.^{39c}

2. Stratégie envisagée à partir des éthers d'énol

(En collaboration avec le Dr Camille Lescot)

Les travaux du laboratoire sur le développement de l'amination C-H, et surtout l'extension de son champ d'application à d'autres fonctions comme les éthers d'énol, nous ont conduits à développer une stratégie simple pour la préparation de motifs perhydroindoles présents dans des molécules d'intérêt biologique (schéma 88).

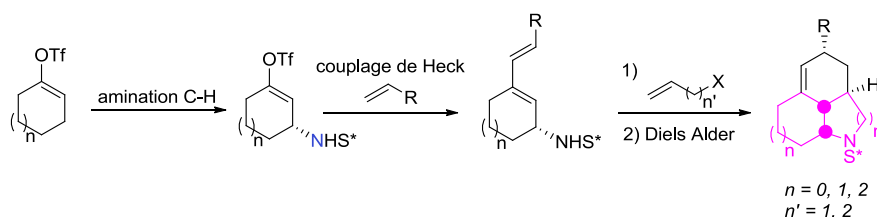


Schéma 88. Préparation d'une librairie d'hétérocycles octahydroindoles

Après réaction d'amination C-H sur un triflate d'énol, un couplage de Heck devrait permettre d'isoler un diène. L'introduction d'un alcène sur la fonction amine donnerait un intermédiaire approprié pour conduire à la formation du tricycle après cycloaddition de Diels Alder intramoléculaire.

a. Travaux préliminaires

Les travaux préliminaires effectués par Camille Lescot ont permis de valider la stratégie envisagée.

Dans un premier temps, il a été montré que la réaction d'amination C-H, habituellement effectuée sur 0,2 mmol, pouvait être montée en échelle sans pour autant perdre en efficacité et en sélectivité. Ainsi, à partir d'une mmole de triflate, on obtient le produit d'amination avec un rendement de 87% (schéma 89). Par ailleurs, le ratio diastéréoisomérique initialement de 5:1 peut être amélioré à 20:1 après recristallisation dans de l'éther diisopropylique.

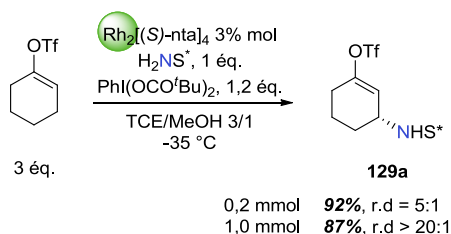


Schéma 89. Montée en échelle de la réaction d'amination C-H

Le couplage de Heck réalisé dans les conditions décrites par Stille en 1985,⁹⁸ permet d'installer une oléfine substituée par un groupement électro-attracteur (COOMe) ou un groupement riche en électrons (phényle) avec des rendements moyens (schéma 90). Le diène **130** récupéré est majoritairement de configuration (*E,E*).

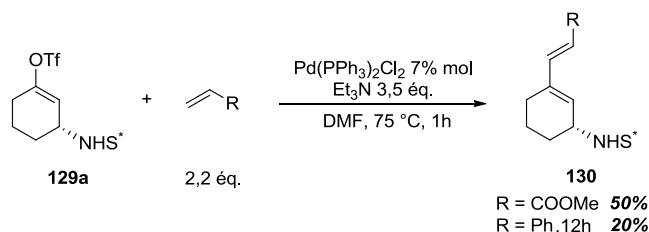


Schéma 90. Couplage de Heck

Avant d'effectuer la réaction de Diels Alder, il est nécessaire d'introduire le diénophile sur le sulfonimidamide. Cependant, la réaction d'alkylation en présence d'iodure d'allyle et d'une base ne donne pas les résultats escomptés. En effet, malgré plusieurs bases testées (Et_3N , DBU, $t\text{BuOK}$), aucun produit d'alkylation n'a pu être isolé. Nous nous sommes donc tournés vers la réaction de Mitsunobu qui avait été décrite pour la fonctionnalisation de sulfonimidamides.^{34d} Un premier essai réalisé dans les conditions publiées par le groupe de Malacria à partir du composé **130a** permet d'isoler le produit attendu **131a** mais celui-ci est contaminé par le diisopropylazodicarboxylate (DIAD) excédentaire, même après plusieurs purifications (schéma 91).

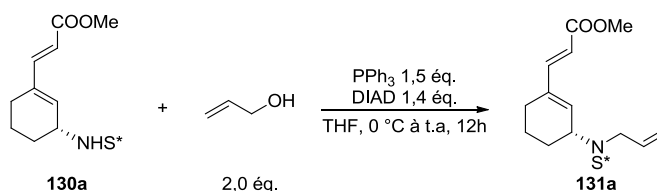


Schéma 91. Conditions de Mitsunobu décrites par Malacria

Pour éviter cette contamination, le di-*tert*-butylazodicarboxylate (DBAD), connu pour être plus facilement éliminé, a été utilisé en remplacement du DIAD. Cette fois ci, 51% de produit **131a** pur ont pu être isolés. Sur le diène comportant le phényle, le rendement atteint même 62%. Enfin, l'alcool homoallylique est lui aussi capable de réagir avec le composé **130a** pour former le produit correspondant avec un rendement corrigé de 50% (schéma 92).

⁹⁸ Scott, W. J.; Pena, M. R.; Sward, K.; Stoessel, S. J.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2302.

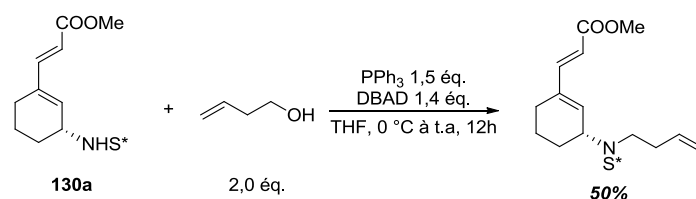


Schéma 92. Conditions de Mitsunobu avec DBAD

Finalement, une fois les composés insaturés **131** formés, ces derniers ont été placés dans les conditions cyclisantes (au reflux du toluène pendant 12h), conduisant aux cycloadduits correspondants sous la forme d'un stéréoisomère unique issu d'un état de transition *exo* (schéma 93).⁹⁹ Ainsi, la configuration absolue du carbone portant l'amine contrôlerait la configuration des autres centres stéréogènes.

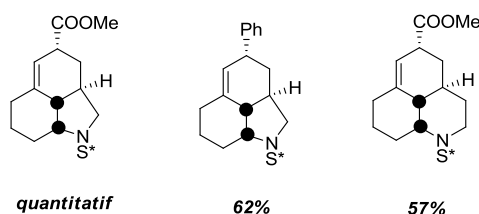
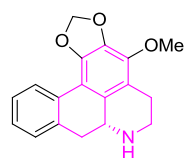


Schéma 93. Cycloadduits isolés après réaction de Diels Alder

A ce stade de l'étude, mes objectifs de thèse ont été d'optimiser les étapes de synthèse afin de pouvoir exemplifier cette séquence réactionnelle et ainsi créer une bibliothèque de composés tricycliques complexes énantiopurs. La déprotection de la partie sulfonimidoyl a constitué aussi une dernière étape à envisager pour appliquer cette nouvelle méthodologie à la synthèse d'un produit naturel comme la Desmorostratine par exemple (figure 9).



Desmorostratine

Figure 9

b. Résultats sur l'amination C-H

Dans un premier temps, dans l'optique d'améliorer la sélectivité de la réaction d'amination C-H à partir d'éthers d'énol, il a été envisagé de remplacer le triflate d'énol par un nonaflate d'énol ($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2$). Pour cela, un premier essai a consisté à placer la cyclohexanone en présence de fluorure

⁹⁹ Burke, S. D.; Smith Strickland, S. M.; Powner, T. H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 454.

de nonafluorobutanesulfonyle et de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS) dans du THF pendant 3h, sans pour autant isoler l'éther d'énol attendu (schéma 94).

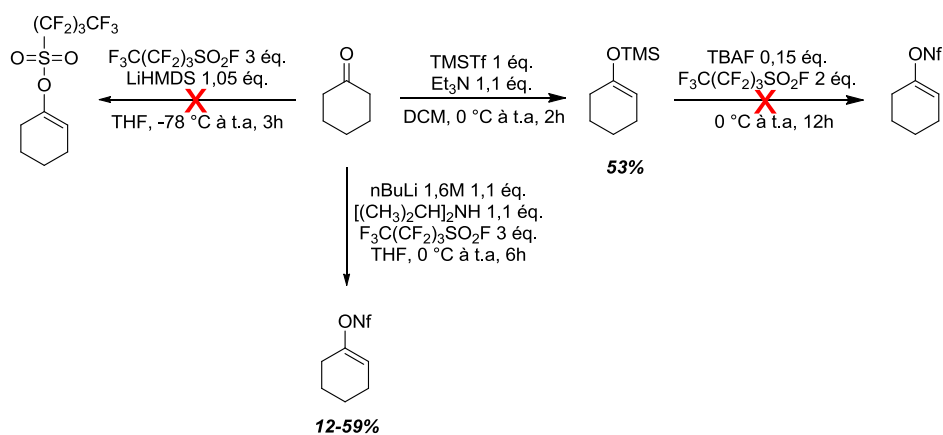


Schéma 94. Préparation du nonaflate d'énol

Ensuite, les conditions développées par Reißig en 2002,¹⁰⁰ nous ont permis d'isoler un éther d'énol silylé avec un rendement de 53% mais qui n'a malheureusement pas pu évoluer en nonaflate d'énol. Enfin, une troisième méthode générant du diisopropylamidure de lithium (LDA) *in situ* a permis d'isoler le produit attendu après distillation au four à boules, avec des rendements variant de 12 à 59%.

L'étape d'amination a pu être réalisée en partant de 3 équivalents de substrat. Le produit d'amination est isolé avec un rendement insatisfaisant de 19% et un rapport diastéréoisomérique similaire à celui précédemment obtenu avec le triflate d'énol (5:1) (schéma 95).

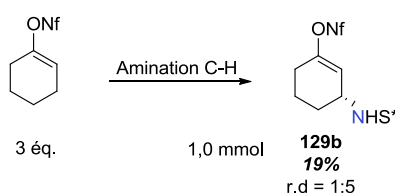


Schéma 95. Amination C-H sur le nonaflate d'énol

A la vue de ces résultats, le triflate d'énol, qui possède l'avantage d'être commercial pour le cycle à 6, semble être plus adéquat pour ce type de réaction.

Dans le but d'étendre la réaction d'amination C-H à d'autres substrats, plusieurs triflates d'énol, avec des tailles de cycle différentes ont été synthétisés (schéma 96). Les cétones commerciales correspondantes sont traitées par de l'anhydride trifluorométhanesulphonique (Tf₂O) en présence de

¹⁰⁰ Lyapkalo, I. M.; Webel, M.; Reißig, H. U. *Eur. J. Org. Chem*, **2002**, 1015.

pyridine dans du dichlorométhane selon la méthode décrite par Vasu Nair.¹⁰¹ Ainsi, trois nouveaux triflates d'énols cycliques ont pu être isolés avec des rendements allant de 38 à 95%.

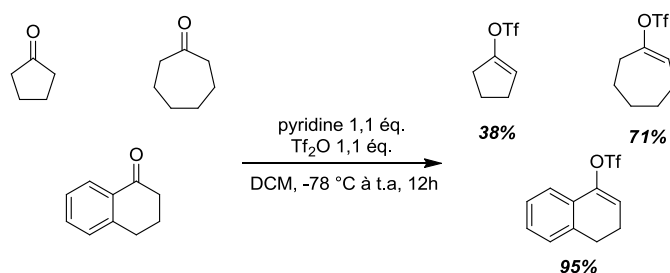


Schéma 96. Préparation de plusieurs triflates d'énol

Nous avons aussi envisagé de préparer le triflate dérivé de la δ -valérolactone, en vain malgré plusieurs conditions testées (schéma 97).¹⁰²

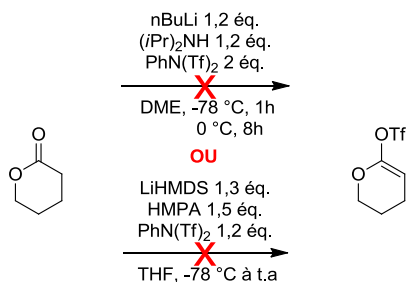


Schéma 97. Préparation de l'acétal de cétène dérivé d'une lactone

En définitive, nous avons pu isoler trois triflates d'énols différents auxquels nous avons appliqué la méthodologie d'insertion C-H du laboratoire (schéma 98).

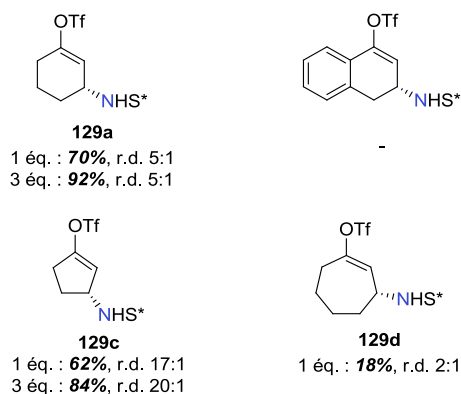


Schéma 98. Application de l'amination C-H à plusieurs triflates d'énol

¹⁰¹ Adah, S. A.; Nair, V. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 6747.

¹⁰² (a) Wentworth, A. D.; Wentworth, P.; Mansoor, U. F.; Janda, K. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 477. (b) Tsushima, K.; Araki, K.; Murai A. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1313.

Nous avons vu précédemment que l'amination C-H sur le triflate d'énol dérivé de la cyclohexanone donnait un rendement de 92% et un rapport diastéréoisomérique de 5:1, en présence de trois équivalents de substrat. A partir du triflate d'énol à 5 chaînons, malgré le rendement légèrement inférieur au résultat précédent, nous obtenons un rapport diastéréoisomérique très satisfaisant de 17:1 avec un équivalent de substrat engagé, et de 20:1 avec trois équivalents (schéma 98). En revanche, dans le cas du cycle à 7, les résultats sont nettement moins bons avec un équivalent de substrat (rdt : 18%, r.d. 2:1) et ils ne nous ont pas encouragés à poursuivre l'étude avec ce substrat. Finalement, nous n'avons pas pu récupérer le produit d'amination attendu à partir du dérivé de la tétralone. Ce résultat était envisageable dans la mesure où, de par la présence d'un noyau aromatique, on peut s'attendre à une compétition entre les positions benzylique et allylique. En revanche, de façon étonnante, aucun produit ne semble avoir été formé puisque nous n'avons pas été capable d'isoler ne serait-ce qu'un mélange de plusieurs composés.

Comme expliqué en introduction, l'équipe a développé une méthode d'amination C-H hautement chimiosélective. Pour illustrer cette propriété, nous avons décidé de réaliser d'abord le couplage de Heck avant d'effectuer la réaction d'amination C-H. Pour ce couplage, nous avons choisi de faire réagir, dans un premier temps, le triflate dérivé de la cyclohexanone avec du styrène afin de former un diène enrichi en électrons, susceptible de réagir plus facilement avec le nitrène (schéma 99). Ainsi, lors de cette étape d'amination, le composé attendu **130b** est isolé avec un rendement proche de 60%. En comparaison, le rendement chute à 14% dans le cas de son analogue ester (liaison C-H appauvrie en électron), avec un rapport diastéréoisomérique de l'ordre de 13:1. Il est important de noter que la réaction est totalement chimiosélective et qu'aucun autre produit d'addition du nitrène (aziridination, amination sur une autre liaison C-H) n'est observé.

Etrangement, dans le cas du cycle à 7, de meilleurs résultats sont obtenus sur le diène, même appauvri en électrons, plutôt que sur le triflate d'énol correspondant (schéma 98). En effet, le produit désiré **130k** est récupéré avec un rendement de 37% (contre 18% sur le triflate d'énol) et un rapport diastéréoisomérique satisfaisant de 10:1.

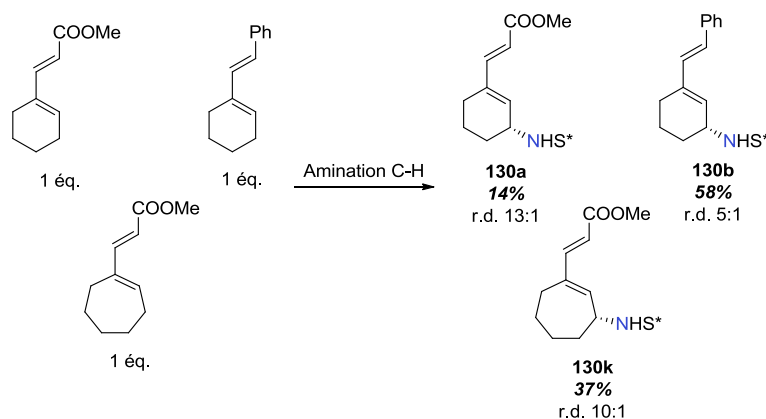


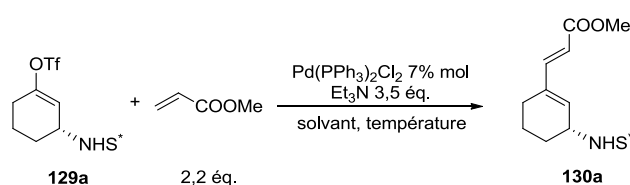
Schéma 99. Application de l'amination C-H à des diènes

c. Le couplage pallado-catalysé de Heck

Précédemment, Camille Lescot avait pu appliquer les conditions du couplage de Heck au produit d'amination **129a** conduisant à deux diènes **130a** et **130b** avec des rendements non optimisés de 50% et 20%, respectivement.

A ce niveau de l'étude, mon premier but a été d'optimiser ces résultats pour pouvoir ensuite, étendre le champ d'application à d'autres alcènes.

En se basant sur la réaction du triflate aminé **129a** avec l'acrylate de méthyle en présence de Pd(PPh₃)₂Cl₂ à 75 °C dans le diméthylformamide (DMF) pendant 1h, nous avons criblé plusieurs paramètres (température, solvants et catalyseurs) et les résultats sont résumés dans les tableaux suivants.



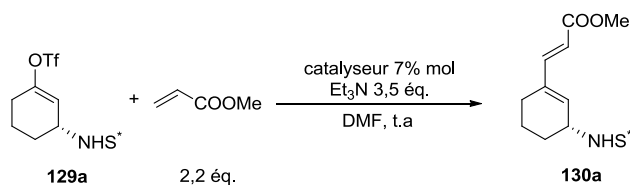
| Entrée | Solvants | Température/Temps | Rendements |
|--------|--------------------|-------------------|------------|
| 1 | DMF | 75 °C, 1h | 50% |
| 2 | DMF | t.a, 45h | 72% |
| 3 | DMSO | t.a, 48h | 33% |
| 4 | NMP | t.a, 120h | 30% |
| 5 | CH ₃ CN | t.a, 22h | 68% |

Tableau 5. Criblages du solvant et de la température

On note que lorsque l'on effectue la réaction à température ambiante (tableau 5, entrée 2), le rendement passe de 50 à 72% malgré un temps réactionnel beaucoup plus long de 45h. On a décidé donc de réaliser le screening de solvants à cette température.

Pour éviter un criblage trop contraignant, on a choisi de n'utiliser que des solvants polaires aprotiques qui semblent être les plus appropriés dans ces conditions.⁹⁸ Le diméthylsulfoxyde (DMSO) et la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) ne donnent pas des résultats satisfaisants puisque le rendement chute aux alentours de 30% (entrées 3 et 4). L'emploi d'acétonitrile, quant à lui, permet de diminuer de moitié le temps réactionnel tout en gardant un rendement proche de 70%. Cependant, nous n'avons pas retenu ce solvant pour les études suivantes car un problème de solubilité a été observé lors de la réaction.

Afin d'augmenter encore le rendement, nous avons alors étudié l'influence du catalyseur (tableau 6).



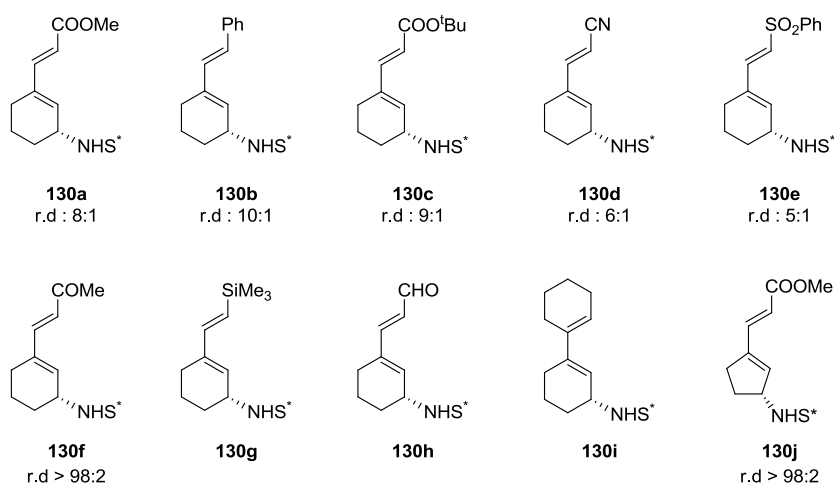
| Entrée | catalyseur | Temps | Rendements |
|--------|--|------------|------------|
| 1 | Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ | 45h | 72% |
| 2 | Pd(OAc) ₂ | - | - |
| 3 | PdCl ₂ | - | - |
| 4 | Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ | - | - |
| 5 | Pd(PPh ₃) ₄ | 69h | 49% |
| 6 | Pd(dppf)Cl₂ | 12h | 90% |

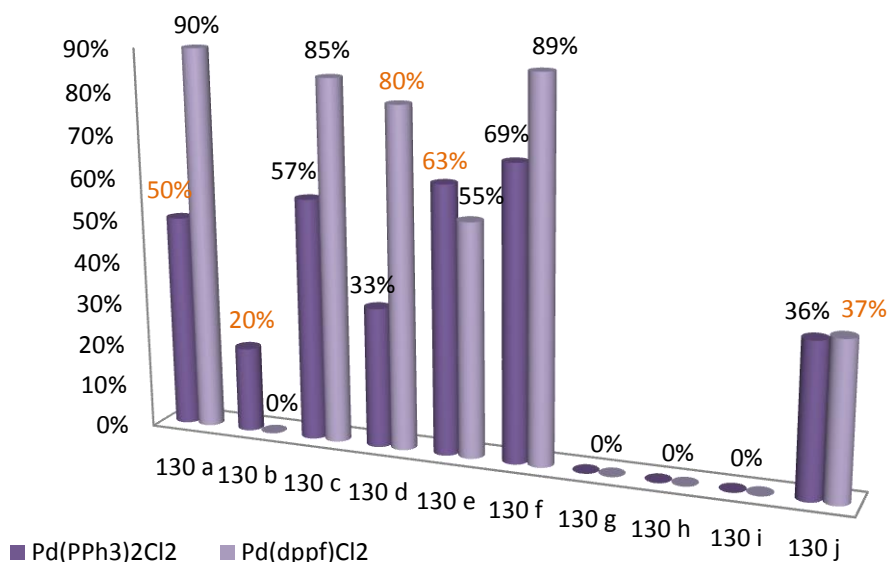
Tableau 6. Criblage de catalyseur

Plusieurs catalyseurs de palladium, avec des degrés d'oxydation différents, ont été testés. Seuls trois ont donné des résultats satisfaisants (Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄ et Pd(dppf)Cl₂). Notamment, le palladium diphénylphosphine ferrocène dichloro, qui possède un ligand bidentate, conduit non seulement à un rendement de 90% mais aussi permet un temps de réaction beaucoup plus raisonnable de 12h.

En conclusion, le criblage des conditions réactionnelles a permis d'améliorer le rendement de 50 à 90%.

Plusieurs alcènes possédant différents groupements électroattracteurs comme des cétones, des esters, des nitriles ou encore des sulfones ont été engagés dans la réaction de Heck. Les résultats obtenus sont présentés dans le graphe 1.





Graphe 1.

Malgré l'optimisation effectuée préalablement, il a été nécessaire de réaliser les réactions de couplage en parallèle avec les catalyseurs Pd(PPh₃)₂Cl₂ et Pd(dppf)Cl₂. En effet, pour les composés **130b** et **130e**, le premier complexe de palladium donne des résultats plus satisfaisants que le complexe bidentate. De plus, un manque de réactivité a été observé avec certains alcènes. De ce fait, afin d'avoir une conversion totale, nous avons été contraints de chauffer le mélange réactionnel quelques heures à 75 °C dans certains cas (**130b**, **130d**, **130e** et **130j**). Enfin, dans les cas du triméthylsilyle (TMS), du formyle et du cyclohexyle, aucun produit de couplage n'a pu être isolé quel que soit le complexe de palladium engagé.

Au final, nous avons été capables d'isoler huit diènes différents (**130a**, **130b**, **130c**, **130d**, **130e**, **130f**, **130j** et **130k**) avec des rendements plus ou moins bons allant de 20 à 90%. On note que les différents rapports diastéréoisomériques observés pour chaque composé isolé lors de cette étape correspondent à la diastéréosélectivité de différents lots de réactif **129** engagés.

d. La réaction de Mitsunobu

Comme expliqué précédemment, une fois les diènes **130** en main, seule la réaction de Mitsunobu permet d'introduire une chaîne insaturée sur l'azote portant le groupement sulfonimidoyl. Dans ces cas aussi, l'utilisation du DIAD posait des problèmes de purification car celui-ci ne pouvait être séparé des produits formés lors de la purification sur gel de silice. Un remplacement par le DBAD s'est avéré utile puisqu'une seule purification sur colonne permet de récupérer les produits attendus **131a** et **131b** purs.

Toujours dans le but d'exemplifier la réaction, nous avons alors réalisé la réaction de Mitsunobu en utilisant dans un premier temps les différents diènes isolés précédemment. Les résultats obtenus sont décrits dans le schéma ci-dessous (schéma 100).

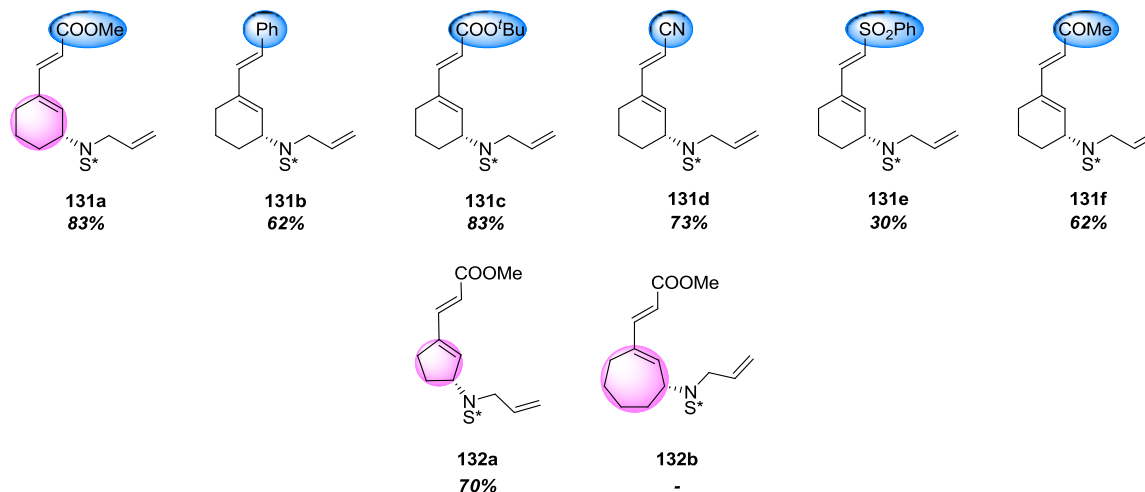


Schéma 100. Réaction de Mitsunobu sur différents diènes

Chaque diène réagit avec l'alcool allylique pour former les composés **131** et **132** correspondants avec des rendements plutôt satisfaisants. Curieusement, la réaction de Mitsunobu en partant du diène **129k**, dérivé de la cycloheptanone, n'a pas lieu, et seul le produit de départ est récupéré.

Durant cette exemplification, nous avons parfois rencontré des problèmes de purification malgré l'utilisation du DBAD. Cependant, il a été décrit que le dérivé réduit du DBAD réagit avec l'acide chlorhydrique dans du dioxane pour former des composés gazeux ainsi que de l'hydrazine facilement éliminable par extraction en milieu acide (schéma 101).¹⁰³ Nous avons donc appliqué cette méthode dans chaque cas afin d'obtenir des composés purs.

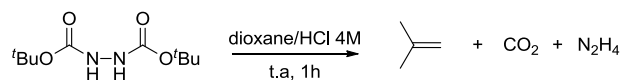


Schéma 101. Décomposition de la forme réduite du DBAD en milieu acide

Après avoir fait varier les groupements au niveau du diène, nous avons par la suite criblé les alcools insaturés (schéma 102). Tout comme l'alcool allylique, l'alcool homoallylique permet de récupérer le composé **133a** avec un bon rendement de 71%.

¹⁰³ Kiankarimi, M.; Lowe, R.; McCarthy, J. R.; Whitten, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4497.

De plus, l'alcool propargylique est lui aussi capable de former le produit de Mitsunobu avec un très bon rendement de 80%. Cependant, le composé **133b** n'a pas pu être caractérisé du fait de sa capacité à cycliser à température ambiante (vide infra).

En revanche, son analogue homopropargylique ne réagit pas pour donner le produit **133e**.

Enfin, étonnamment, on remarque une forte différence de réactivité entre le 2-méthylprop-2-énol et le (*E*)-but-2-énol donnant respectivement **133c** et **133d**. Cette différence pourrait être attribuée à l'influence de la position de l'insaturation mais qui reste cependant à démontrer sur d'autres alcènes.

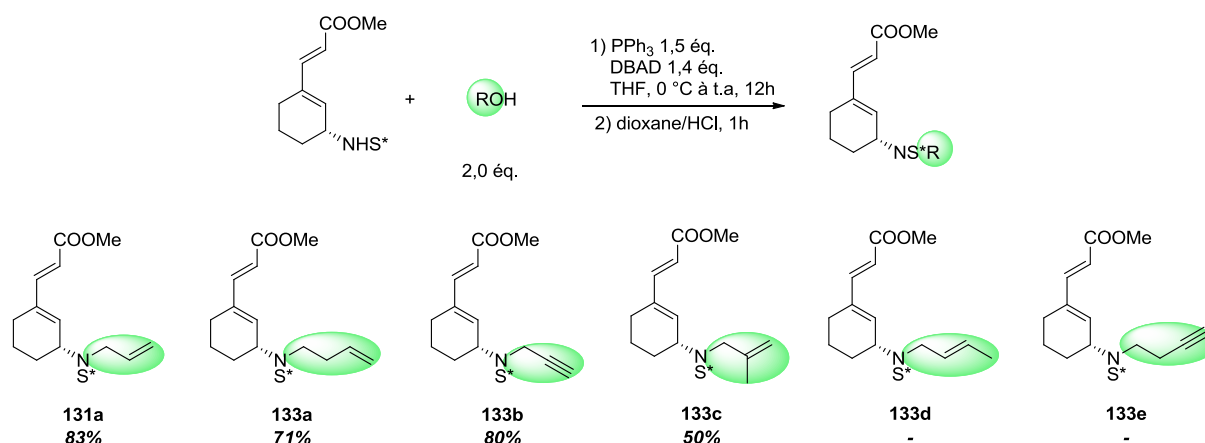


Schéma 102. Réaction de Mitsunobu avec différents alcools

e. Cycloaddition de Diels Alder

La dernière étape qui permet de conduire au dérivé octahydroindole attendu est la cycloaddition de Diels Alder. Dans notre cas, cette réaction s'effectue de manière intramoléculaire entre la chaîne insaturée greffée sur l'amine et le diène formé après couplage de Heck. Par ailleurs, la chiralité présente sur le carbone portant l'amine est capable de contrôler la stéréosélectivité de la réaction de Diels Alder qui s'effectuerait selon un état de transition *exo* plus favorable (schéma 103).

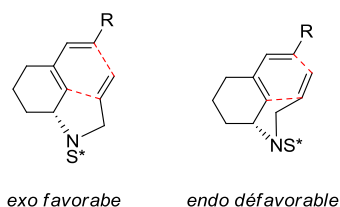


Schéma 103. Etats de transition de la réaction de Diels Alder intramoléculaire

Pour réaliser cette réaction, nous avons utilisé le toluène comme solvant, permettant un chauffage aux alentours de 110 °C pendant 12h. Les résultats obtenus à partir des différents composés **131**, **132** et **133** sont présentés ci-dessous (schéma 104).

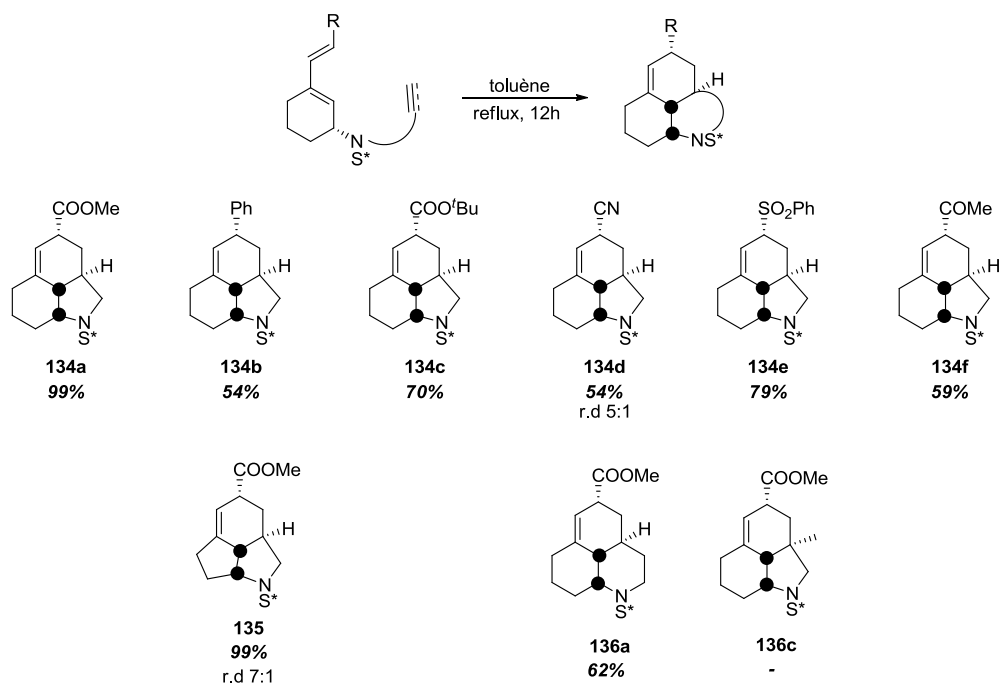


Schéma 104. Formation des cycloadduits par cycloaddition de Diels Alder

On note que la majorité des tricycles a pu être isolée avec des rapports diastéréoisomériques supérieurs à 20:1. Néanmoins, pour deux d'entre eux (**134d** et **135**) des rapports diastéréoisomériques plus faibles ont été observés (5:1 et 7:1 respectivement). Ce dernier résultat nous a paru surprenant, surtout dans le cas de **135** puisque le produit de départ **132a** avait été isolé avec un rapport diastéréoisomérique de 18:1 (cf partie expérimentale).

Afin de déterminer le site de l'épimérisation, nous avons chauffé le cycloadduit **135** au reflux du toluène, sans pour autant observer un changement dans la diastéréosélectivité. Ce résultat sous-entend que le produit **135** est stable et que la perte de la pureté optique a lieu avant la cyclisation. Sur la base des résultats enregistrés lors des couplages de Heck, l'hypothèse avancée serait que le centre stéréogène au niveau de l'amine épimériserait avant la cyclisation.

De plus, comme évoqué précédemment, le composé **133b** a tendance à cycliser à température ambiante. Néanmoins, pour obtenir une conversion totale dans un temps raisonnable, il est nécessaire de placer ce dernier dans les conditions décrites ci-dessus. La réaction de Diels Alder a alors lieu, suivie de la réaromatation spontanée du produit pour conduire au tricycle **136b** (schéma 105).

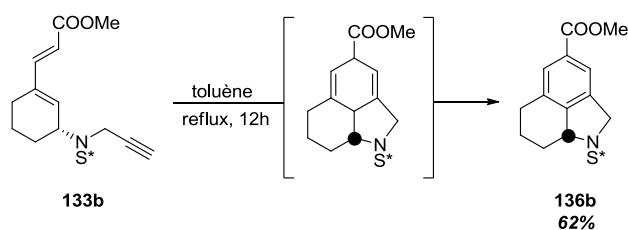


Schéma 105. Diels Alder sur le composé **133b**

Enfin, nous avons également envisagé d'insérer une chaîne acryloyle sur le sulfonimidamide afin d'accroître la diversité moléculaire accessible. Pour ce faire, nous avons placé le diène **130a** dans des conditions classiques d'acylation,¹⁰⁴ c'est-à-dire en présence du chlorure d'acryloyle et d'une base dans du dichlorométhane (schéma 106).

De manière inattendue, après 12h de réaction à température ambiante, le composé isolé n'est pas le produit d'acylation, mais le cycloadduit. Il semblerait qu'une fois acylé, le composé cyclise spontanément à température ambiante pour donner le cycloadduit correspondant **137** avec un rendement tout à fait correct de 77%.

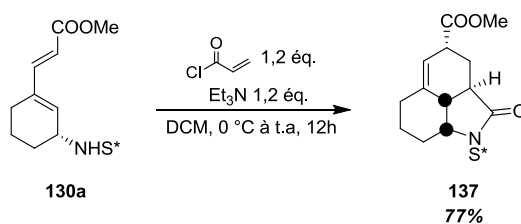


Schéma 106. Préparation du tricycle **137**

La recristallisation du composé **137** dans le méthanol a permis d'obtenir des cristaux dont l'analyse par diffraction des rayons X a confirmé la stéréochimie du cycloadduit formé (figure 10).

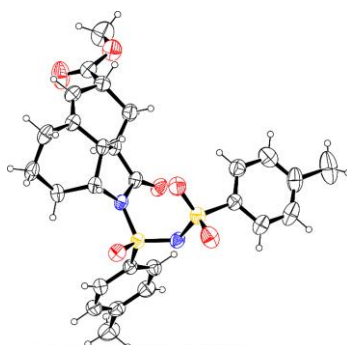


Figure 10. Structure RX obtenue pour le composé **137**.

¹⁰⁴ Sandrock, D. L.; Jean-Gérard, L.; Chen, C.; Dreher, S. D.; Molander, G. A *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17108.

Pour conclure, l'application de la réaction d'amination C-H aux éthers d'énol, a abouti à la création d'une librairie de molécules cycliques complexes énantio-pures. Cependant, afin de pouvoir dérivatiser ces cycloadduits au niveau de la fonction amine, il était nécessaire de procéder à la déprotection de l'auxiliaire chiral introduit lors de l'étape d'amination stéréosélective.

f. Déprotection du groupement sulfonimidoylé

Lorsque le laboratoire a développé la méthodologie d'amination C-H par insertion d'un nitrène dérivé du sulfonimidamide, il a été démontré que l'auxiliaire chiral pouvait être enlevé en présence d'un radical naphthalénide formé à partir d'un mélange sodium/naphtalène.¹⁰⁵ Il est apparu que cette coupure s'effectuait facilement sur les substrats benzyliques sans aucune épimérisation du centre asymétrique créé (schéma 107).^{39a}

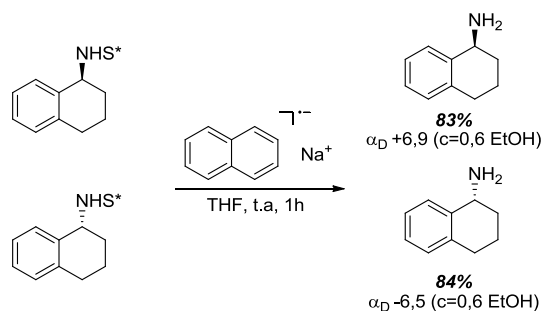


Schéma 107. Déprotection de l'auxiliaire chiral par sodium/naphtalénide

Plus tard, une deuxième méthode, initialement utilisée pour déprotéger des groupements tosyloxy,¹⁰⁶ a été appliquée et a permis d'étendre la coupure du groupement sulfonimidoylé à d'autres types de substrats, comme par exemple les substrats allyliques (cycliques ou acycliques) ou encore les alcanes (schéma 108).^{39b} Cette fois-ci, la déprotection se réalise en deux étapes. Une première étape consiste à protéger l'amine par un groupement *tert*-butoxycarbonyle (Boc) avant d'enlever le groupement sulfonimidoylé sous l'action du magnésium dans du méthanol sous ultrasons. Il est intéressant de constater que la première étape semble s'effectuer sans aucun problème malgré d'éventuels problèmes d'encombrement stérique.

¹⁰⁵ Scott, N. D.; Walker, J. F.; Hansley, V. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 2442.

¹⁰⁶ Xu, Y. M.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 417.

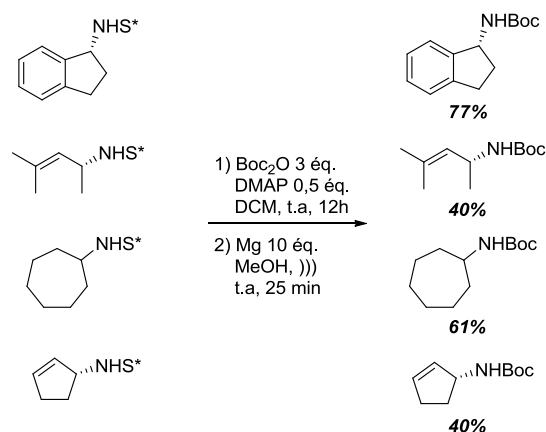


Schéma 108. Déprotection du sulfonimidoyloyle par Mg/MeOH

Pour les premiers essais de déprotection, nous avons choisi dans un premier temps comme substrat test, le tricyclic **134a** obtenu en grande quantité. Parce que ce composé correspond à une amine tertiaire, nous avons décidé d'appliquer directement les conditions impliquant un mélange Mg/MeOH. Malheureusement, après plusieurs heures au sonicateur, aucun produit n'a été obtenu et seule la matière première est récupérée (schéma 109). Pour pallier ce manque de réactivité, nous avons alors envisagé d'utiliser un réducteur plus puissant sur ce même substrat, mais l'emploi de sodium/naphtalénide dégrade complètement le substrat engagé.

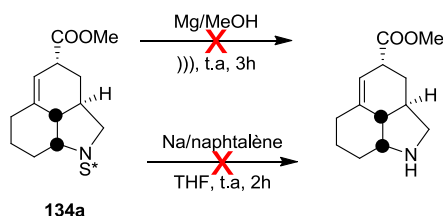
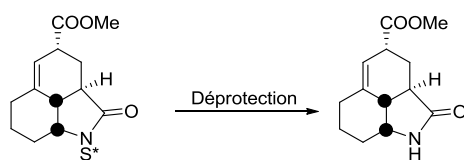


Schéma 109. Tentatives de déprotection en partant de **134a**

Au vu des premiers résultats obtenus, nous avons supposé que le cycloadduit choisi n'était pas adéquat, et que le manque de réactivité du substrat **134a** en présence de Mg/MeOH était dû à l'absence de groupement électroattracteur en α de l'amine. Nous avons donc décidé de poursuivre les essais en utilisant cette fois-ci le lactame **137**. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.



137

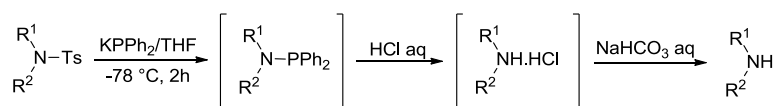
| Entrée | Conditions | Température | Résultats |
|--------|-------------------------------------|-------------|-------------------------|
| 1 | Mg, THF | t.a,))) | Pas d'avancement |
| 2 | Mg, THF/MeOH (2/1) | t.a,))) | Pas d'avancement |
| 3 | Mg, THF/MeOH (2/1) | reflux,))) | Dégradation |
| 4 | Mg, I ₂ , THF/MeOH (2/1) | t.a,))) | Partiellement déprotégé |
| 5 | Mg, I ₂ , THF/MeOH (2/1) | 60 °C,))) | Partiellement déprotégé |
| 6 | KPPH ₂ , THF | -78 °C | Pas d'avancement |
| 7 | KPPH ₂ , THF | t.a | Pas d'avancement |
| 8 | KPPH ₂ , THF | reflux | Dégradation |
| 9 | Na, naphthalène, THF | t.a | Dégradation |

Tableau 7. Essais de déprotection à partir de **137**

Le substrat étant insoluble dans le méthanol, nous avons choisi de le dissoudre dans du tétrahydrofurane (THF) pour effectuer la réaction de déprotection (tableau 7, entrée 1). Dans ces conditions, aucune réaction n'a lieu. Nous avons donc décidé par la suite d'ajouter du méthanol comme co-solvant. Tandis que rien ne se produit à température ambiante, à reflux on observe une dégradation du substrat (entrées 2 et 3). Finalement, une quantité catalytique (20 %mol) d'iode est ajoutée afin d'augmenter la réactivité du réducteur. Cette fois ci, quelle que soit la température appliquée (entrées 4 et 5), on récupère une petite quantité d'un produit non pur. L'analyse RMN révèle la présence d'un seul groupement tosyle, ce qui pourrait donc correspondre au substrat partiellement déprotégé.

Lors de nos travaux, nous avons relevé une nouvelle méthode de déprotection de groupement tosyle développée par le groupe de Tomooka.¹⁰⁷ Il s'agit de traiter une amine tertiaire tosylée par une solution de diphenylphosphide de potassium dans du THF à -78 °C. L'ajout de HCl (aq) suivi d'un traitement par une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO₃) permet d'isoler une amine secondaire avec de bons rendements (schéma 110).

¹⁰⁷ Yoshida, S.; Igawa, K.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19358.



Mécanisme proposé :

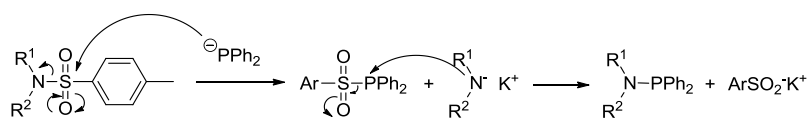
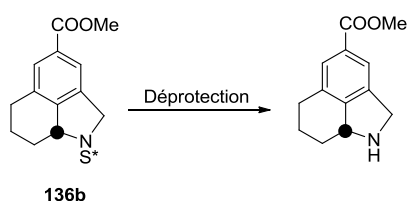


Schéma 110. Méthodologie développée par Tomooka

La structure analogue de nos substrats nous a incités à tirer profit de ce travail pour la déprotection du groupement sulfonimidoylo de nos tricycles. Malheureusement, il semblerait que cette méthode ne convienne pas à nos composés puisque quelle que soit la température appliquée aucun produit déprotégé n'a pu être récupéré (tableau 7, entrées 6 à 8).

En dernier recours, nous avons tenté d'appliquer les conditions de déprotection en présence de sodium naphthalénide mais, comme précédemment, la dégradation complète du cycloadduit a été observée (entrée 9).

Au regard du tableau précédent, les meilleurs résultats ont été obtenus en ajoutant de l'iode au magnésium puisqu'une déprotection partielle du sulfonimidoylo a été observée. Nous avons donc décidé d'appliquer ces conditions au tricycle **136b** dont la structure benzylque s'apparente à celle du tétrahydronaphtalène qui avait été précédemment étudié avec succès (tableau 8).



| Entrée | Conditions | Température | Résultats |
|--------|---|-------------|-------------------------|
| 1 | Mg, I ₂ , MeOH | t.a,))) | 12% (non reproductible) |
| 2 | 1) Mg, I ₂ , MeOH 2) AcCl | t.a,))) | Dégradation |
| 3 | KPPh ₂ , THF | -78 °C | Dégradation |
| 4 | Na, naphthalène, THF | t.a | Dégradation |

Tableau 8. Déprotection sur le composé **136b**

Cette fois ci, le produit étant bien soluble dans le méthanol, l'addition de THF n'est pas nécessaire. Au bout d'une heure au sonicateur, le composé **136b** est totalement consommé (entrée 1).

Cependant, après une purification difficile (produit très polaire, formation de plusieurs composés), seul 12% de d'amine libre ont pu être isolés. Cependant, ce rendement n'a jamais pu être reproduit. Pour faciliter l'étape de purification, l'addition de chlorure d'acétyle à la fin de la réaction a été envisagée (entrée 2), sans résultat néanmoins.

L'utilisation de $KPPH_2$ ou de sodium naphthalénide a aussi été tentée, sans plus de succès (entrée 3 et 4).

Après tous ces essais réalisés, il apparaît que les tricycles formés soient très délicats à déprotéger. En effet, on observe soit un manque de réactivité à température ambiante, soit une dégradation rapide du substrat à plus haute température. Nous avons donc finalement envisagé de couper la copule chirale avant cyclisation. Deux possibilités s'offraient à nous : déprotéger l'amine formée directement après la réaction d'amination C-H ou alors effectuer cette déprotection sur le diène isolé après couplage de Heck.

L'étape de protection par un groupement Boc a lieu sans difficulté majeure sur ces deux types de composés **129a** et **130a**, avec des rendements de 80% et 93% respectivement (schéma 111).

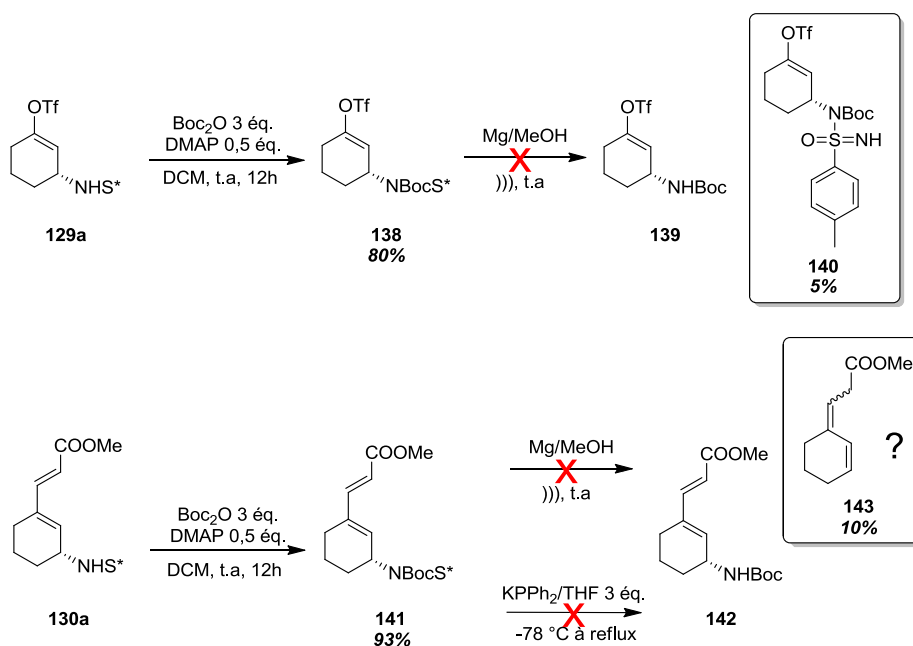


Schéma 111. Déprotection de la copule en cours de synthèse

En revanche, la déprotection au $Mg/MeOH$ à partir du triflate **138** ne donne pas le produit attendu **139** mais 5% de produit partiellement déprotégé **140**. De même, l'amine **142** n'a pas pu être formée sous l'action du magnésium sur le diène **141**. L'analyse du spectre RMN du composé obtenu indique que ce dernier ne possède plus d'amine portée par le groupement Boc. Il semblerait, que cette

molécule correspond à la structure présentée **143**. Finalement, un dernier test dans les conditions de Tomooka à partir de ce diène **141** ne s'est pas révélé plus fructueux.

Pour conclure sur cette partie, nous avons été capables de mettre au point une séquence réactionnelle permettant de valoriser la méthodologie d'amination C-H catalytique développée au laboratoire pour la préparation d'une librairie de motifs octahydroindoles retrouvés dans plusieurs molécules biologiquement actives. Néanmoins, la coupure de la copule chirale constitue une limite non négligeable à l'application plus large de cette méthodologie en synthèse. Nos travaux à ce sujet se sont concentrés sur des substrats qui ont en commun de posséder une fonction ester susceptible d'interférer avec les processus de réduction. Ce choix a été fait pour des raisons de disponibilité du produit en grande quantité. Une option éventuelle serait alors de se tourner vers des composés dépourvus de cette fonction.

3. Accès à d'autres hétérocycles avec les benzocyclobutènes

Les résultats obtenus lors de l'application de l'amination C-H à la synthèse de motifs octahydroindoles nous ont incités à développer une méthodologie similaire, basée cette fois ci sur l'amination C-H catalytique de liaisons C(sp³)-H de substrats benzyliques. Nous avons précédemment démontré que l'indane et le tétrahydronaphtalène pouvaient être convertis efficacement dans les conditions décrites pour donner les amines benzyliques correspondantes avec d'excellents rendements et diastéréosélectivités.^{39b} Nous avons donc envisagé une stratégie basée sur l'amination du benzocyclobutène, précurseur connu pour effectuer des réactions de cycloadditions [4+2] intramoléculaires.^{108,109}

Ici, l'accès aux hétérocycles complexes énantio purs implique une séquence réactionnelle de trois étapes. Après réaction d'insertion C-H, une chaîne insaturée sera directement greffée sur l'amine correspondante, avant la réaction intramoléculaire de Diels Alder conduisant aux motifs polycycliques attendus (schéma 112).

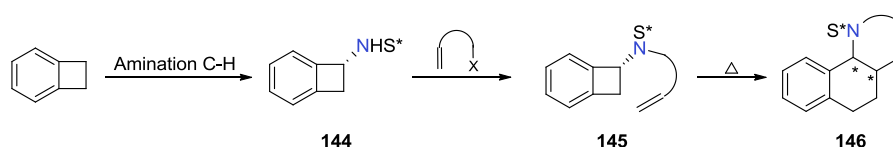
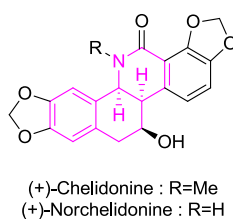


Schéma 112. Préparation de motifs perhydroindoles par application de l'amination C-H sur le benzocyclobutène

On note cependant que dans ce cas, la chiralité introduite lors de la première étape est perdue lors de l'ouverture du benzocyclobutène. Nous comptons sur la chiralité du sulfonimidamide pour favoriser la formation sélective d'un seul diastéréoisomère.

Ce nouveau motif perhydroindole se retrouve dans plusieurs molécules à visée thérapeutique comme notamment la Chélidonine (figure 11) connue pour ses propriétés antitumorales.



(+)-Chélidonine : R=Me
(+)-Norchélidonine : R=H

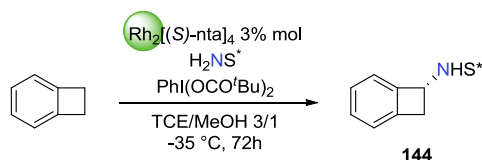
Figure 11

¹⁰⁸ (a) Oppolzer, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3833. (b) Oppolzer, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3834. (c) Oppolzer, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3836.

¹⁰⁹ (a) Mehta, G.; Kotha, S. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 625. (b) Sanada, A. K.; Saini, R. K.; Billups, W. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1539.

a. Amination C-H du benzocyclobutène

L'amination de liaisons C(sp³)-H en position benzylique est connue pour donner d'excellents rendements et diastéréosélectivités. Néanmoins, cette réaction n'avait jamais été testée sur le benzocyclobutène.



| Entrée | Echelle | Conditions | Résultats |
|--------|-----------------|---|------------------------|
| 1 | 0,2 mmol | 1 éq. substrat 1,2 éq. oxydant | 41% (r.d. 15:1) |
| 2 | 0,2 mmol | 3 éq. substrat 1,2 éq. oxydant | 57% (r.d. 15:1) |
| 3 | 0,2 mmol | 3 éq. substrat 2 éq. oxydant | 68% (r.d. 16:1) |
| 4 | 1,0 mmol | 3 éq. substrat 2 éq. oxydant | 90% (r.d. 16:1) |

Tableau 9. Résultats de l'amination C-H sur le benzocyclobutène

Le premier essai a été réalisé dans les conditions classiques de l'amination C-H, c'est-à-dire avec 1 équivalent de substrat et 1,2 équivalents d'iode hypervalent (tableau 9). Le produit d'amination **144** a alors été isolé avec un rendement très moyen de 41% mais un très bon rapport diastéréoisomérique de 15:1 (entrée 1). En augmentant la quantité de substrat, puis d'oxydant, le rendement a pu être amélioré en gardant le même rapport diastéréoisomérique (entrées 2 et 3). Finalement, la montée en échelle a permis de récupérer le produit attendu avec un très bon rendement de 90% (entrée 4).

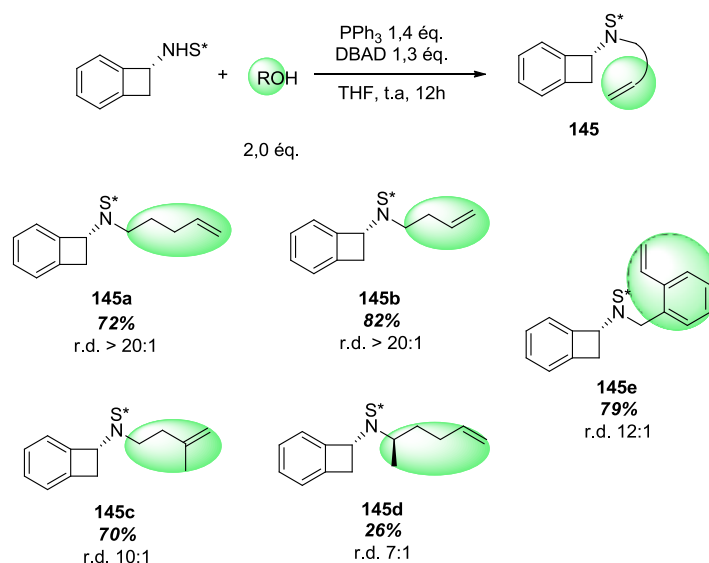
b. Introduction d'une chaîne insaturée

D'après les résultats précédents, nous avons vu que seule la réaction de Mitsunobu permet d'introduire une chaîne alkyle pour donner les produits attendus, tandis qu'une acylation est possible en présence d'une base et d'un chlorure d'acide. A partir du composé **144**, nous avons utilisé ces deux méthodes pour greffer des chaînes insaturées différentes.

Réaction de Mitsunobu :

Différentes chaînes alkyles ont pu être introduites en utilisant les conditions de Mitsunobu décrites dans la partie précédente avec des rendements allant de 26 à 82% (schéma 113). Les

diastéréosélectivités mentionnées correspondent à chaque produit isolé après purification sur colonne de gel de silice. C'est pourquoi elles diffèrent selon le composé obtenu.



Dans le cas de la réaction conduisant au composé **145e**, l'alcool ajouté a dû être préparé préalablement en deux étapes à partir de l'acide correspondant selon la méthode décrite par Vacher.¹¹⁰

Acylation à partir de chlorures d'acide et de chloroformates :

La méthode d'acylation à partir d'un chlorure d'acide et d'une base donnait précédemment accès directement au cycloadduit (schéma 106). Néanmoins, dans le cas des benzocyclobutènes, la cycloaddition intramoléculaire est très peu probable à température ambiante, puisque le cyclobutène doit nécessairement s'ouvrir (sous l'effet de la chaleur par exemple) pour effectuer ce type de réaction. Les résultats de la réaction d'acylation sont présentés dans le schéma ci-dessous (schéma 114).

¹¹⁰ Bonnaud, B.; Funes, P.; Jubault, N.; Vacher, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3360.

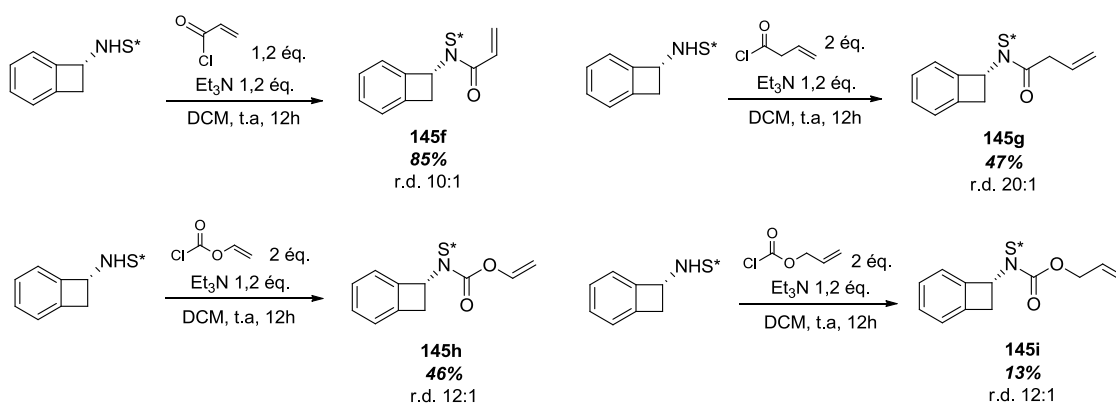


Schéma 114. Préparation de composés carbonylés par acylation

Grâce à cette méthode, nous avons pu former des amides (**145f** et **145g**) ainsi que des carbamates (**145h** et **145i**).

Dans la perspective de la synthèse des dérivés de la Chélidonine, nous avons aussi cherché à insérer un motif vinylbenzyle. Une fois le chlorure d'acide correspondant préparé, nous avons placé ce dernier en présence du benzocyclobutène **144** et de triéthylamine dans du dichlorométhane (schéma 115). Cependant, après 12h de réaction, aucun produit n'est formé, et seuls les réactifs de départ sont récupérés.

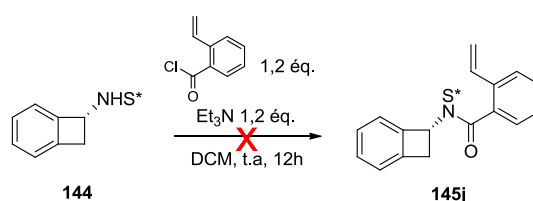


Schéma 115. Préparation du composé **145j**

Il semblerait que l'absence de réactivité soit liée à un problème d'encombrement stérique. Une réaction test impliquant le chlorure de benzoyle moins encombré ne permet d'obtenir le produit attendu qu'avec un rendement de 11%.

En résumé, grâce aux réactions d'acylation et de Mitsunobu, nous avons pu isoler neuf composés différents qui vont pouvoir être activés thermiquement, pour essayer de former le produit de Diels Alder.

c. Cycloaddition de Diels Alder

Pour effectuer la réaction de Diels Alder, nous décidons de chauffer les substrats en solution dans différents solvants. Sous l'action de la température, le benzocyclobutène va s'ouvrir de manière conrotatoire pour réagir ensuite avec la double liaison intramoléculaire.

En 1971, Oppolzer a étudié la sélectivité de la cycloaddition intramoléculaire à partir de différents benzocyclobutènes.¹⁰⁸ Il a observé qu'en partant d'un benzocyclobutène fonctionnalisé par un amide en position 3, deux produits se forment en proportion 4,7:1 (schéma 116). En émettant l'hypothèse que l'état de transition formé est uniquement de configuration *E*, les composés *trans* et *cis* sont issus des états de transition *E exo* et *E endo* respectivement.

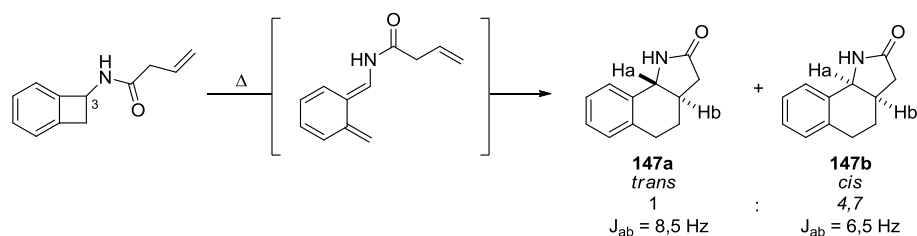


Schéma 116. Etude de la stéréosélectivité de la réaction de Diels Alder

De plus, Oppolzer a aussi constaté que la stéréochimie relative à la jonction de cycle dépend de la longueur de la chaîne en position 3. Ce constat est illustré dans l'exemple suivant où à partir du composé **148** seul le cycloadduit **149** *trans* est obtenu (schéma 117). En revanche pour le benzocyclobutène **150**, plus flexible, seul le produit *cis*, issu de l'état de transition *endo*, est récupéré.

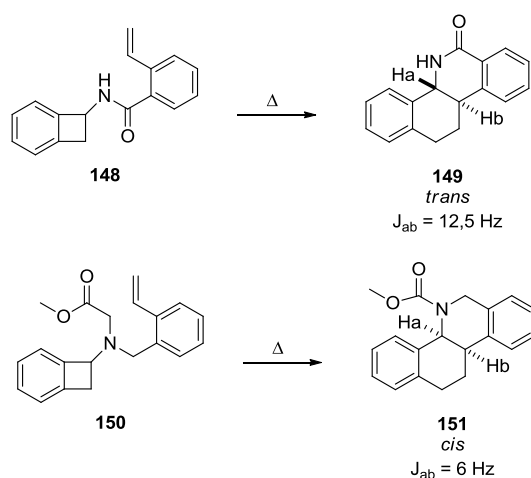


Schéma 117. Etude de la stéréosélectivité de la réaction de Diels Alder

Cependant, en 2004, Santelli a émis l'hypothèse que la formation de l'état de transition de configuration *Z* est tout aussi possible.¹¹¹ En effet, après calculs des énergies de formation de plusieurs xylènes, il s'est avéré que dans certains cas, le composé *Z* était plus stable que le *E* (schéma 118). De ce fait, il conclut que le tricycle **147b** *cis* obtenus par Oppolzer serait plutôt issu de l'état de transition, moins tendu, *Z exo*.

¹¹¹ Mariet, N.; Pellissier, H.; Parrain, J.-L.; Santelli, M. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2829.

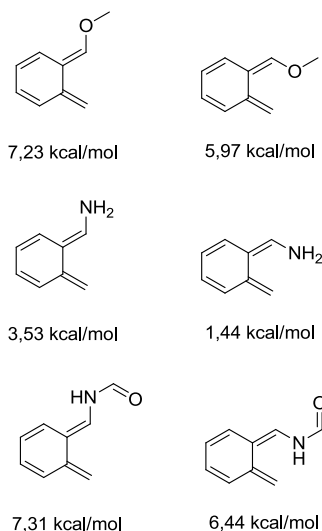
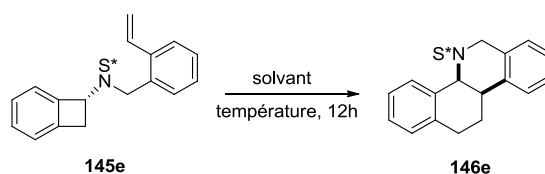


Schéma 118. Etude de l'énergie de formation de différents xylènes

En conclusion, d'après ces études, on peut dire que la jonction *cis/trans* des tricycles formés dépend énormément de la substitution en position 3 (longueur de chaîne, flexibilité...).

Pour réaliser la réaction de cycloaddition intramoléculaire de Diels Alder, nous avons dans un premier temps chauffé le benzocyclobutène **145e** dans du toluène à 110 °C (tableau 10, entrée 1). Après 12h de chauffage, l'étude du brut réactionnel en RMN nous montre une conversion totale pour un rapport diastéréoisomérique de 1:2,6. On note une même constante de couplage d'environ 6 Hz entre les deux hydrogènes en jonction de cycle pour les deux isomères. Cette observation suggère la formation de deux composés de configuration *cis*, distingués uniquement par la disposition faciale des hydrogènes. Par ailleurs, ceci sous-entend que la chiralité du sulfonimidamide n'induit pas une forte sélectivité faciale.



| Entrée | Solvant | Température | Diastéréosélectivité | Conversion |
|----------|------------------|---------------|----------------------|--------------------|
| 1 | toluène | 110 °C | 2,6:1 | totale (rdt : 96%) |
| 2 | toluène | 90 °C | 2,3:1 | 45% |
| 3 | toluène | 70 °C | - | aucune |
| 4 | DMF | 110 °C | 2:1 | totale |
| 5 | <u>octane</u> | <u>110 °C</u> | <u>3:1</u> | <u>totale</u> |
| 6 | <i>o</i> -xylène | 110 °C | 2,5:1 | totale |

Tableau 10. Criblages des solvants et températures

En abaissant la température de la réaction à 90 °C ou 70 °C, on note une conversion incomplète voire nulle. De plus, cette diminution de la température n'a pas d'influence sur la stéréosélectivité de la réaction (entrée 2).

Finalement, un criblage de solvants (DMF, octane, *o*-xylène) n'a pas permis d'améliorer la diastéréosélectivité. Nous avons donc décidé de réaliser les cycloadditions dans l'octane plutôt que dans le toluène car ce solvant donne des résultats légèrement meilleurs. De plus, le brut obtenu après réaction est totalement propre et aucune purification n'est nécessaire.

Après ce screening, nous avons appliqué les conditions opératoires aux autres substrats **145** (schéma 119).

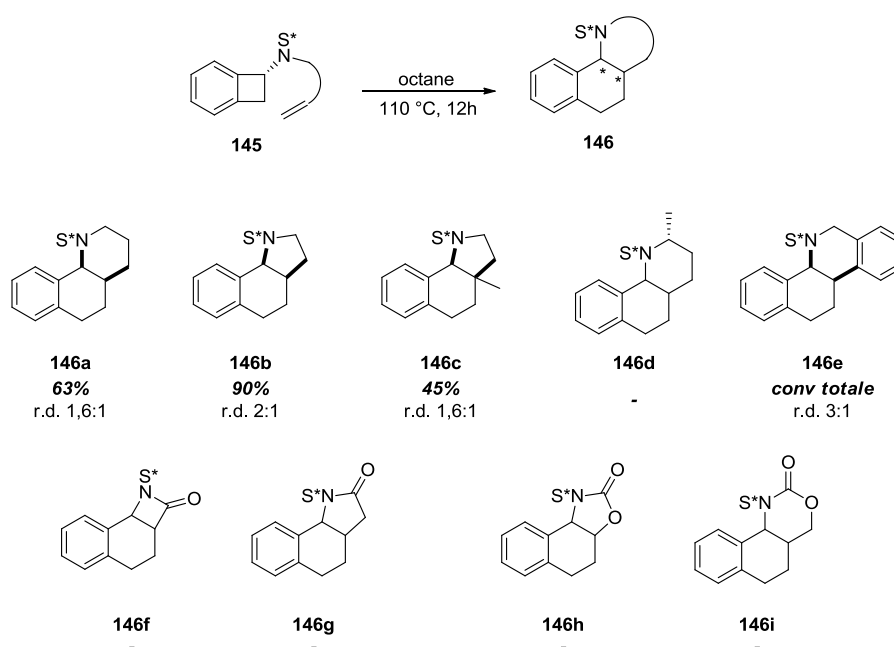


Schéma 119. Cycloaddition de Diels Alder

Nous remarquons que seuls les substrats non carbonylés ont donné les produits attendus (**146a** à **146e**). En revanche, un mélange de produits inséparables est formé dans le cas de **145d**. De plus, comme mentionné précédemment, les rapports diastéréoisomériques très moyens attestent que le groupement sulfonimidoyloyle n'induit qu'une faible diastéréosélectivité faciale.

De manière inattendue, le composé **145g** n'a pas réagi contrairement à son analogue déprotégé, étudié par Oppolzer. Il en est de même pour les carbamates **145h** et **145i**.

Nous n'avons donc pu obtenir que quatre polycycles avec des rendements moyens à bons et des rapports diastéréoisomériques très modestes. Cependant, pour chaque produit seuls les isomères *cis* ont été récupérés (voir partie expérimentale pour les constantes de couplage). Parce que selon

l'étude de Santelli, nous ne pouvons pas exclure la formation d'un xylène *Z* intermédiaire, on peut supposer que les composés *cis* isolés sont issus soit d'un état de transition *Z* *exo*, soit d'un état de transition *E* *endo*, avec pour chaque cas une attaque du diénophile par la face supérieure ou inférieure du diène.

d. Déprotection de la copule chirale

Comme précédemment, après avoir formé les cycloadduits, nous avons envisagé d'enlever la copule chirale. Contrairement aux produits étudiés dans la première partie, les composés issus des benzocyclobutènes nous semblaient plus simples à déprotéger. En effet, d'une part ils ne possèdent pas de fonctions sensibles aux conditions de réduction. D'autre part, l'amine introduite se situe sur une position benzylique, pour laquelle les conditions de déprotection s'appliquent plus facilement.

Les essais de déprotection ont été réalisés sur le composé **146b** obtenu avec de bons rendements et dont les diastéréoisomères ont pu être séparés par purification sur gel de silice (schéma 120). Malheureusement, la méthode de Tomooka ne permet pas une déprotection totale du substrat engagé, tandis que les conditions impliquant l'emploi de Na/naphtalène ne donnent qu'un mélange de plusieurs composés.

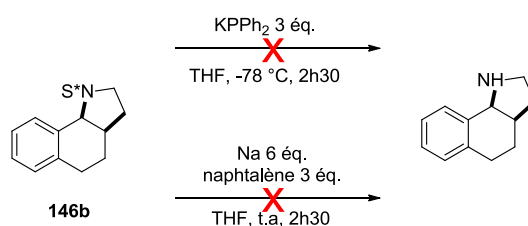


Schéma 120. Déprotection de la partie sulfonimidoyloyle

De la même manière que précédemment, il a donc été envisagé de déprotéger le sulfonimidamide juste après la réaction d'amination C-H. Pour ce faire, nous avons donc protégé le benzocyclobutène aminé **144** par un groupement Boc, puis nous avons placé le produit formé dans les conditions réductrices Mg/MeOH. Après 1h de réaction, le produit attendu est isolé avec un très bon rendement de 85% (schéma 121).

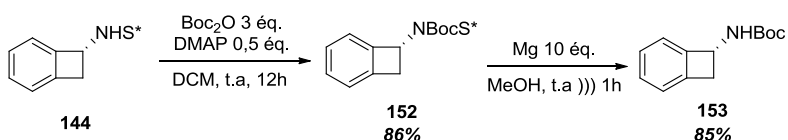


Schéma 121. Déprotection du sulfonimidoyloyle sur le benzocyclobutène aminé **144**

Avec ce composé déprotégé en main, nous avons par la suite envisagé d'appliquer les conditions d'acylation ou de Mitsunobu décrites pour les sulfonimidamides. Malheureusement, le benzocyclobutène **153** ne semble pas assez stable dans les conditions basiques et se dégrade facilement. De ce fait, il nous a été impossible de continuer la séquence réactionnelle envisagée.

En conclusion, adapter la stratégie développée précédemment aux benzocyclobutènes nous semblait intéressant du fait que ces composés donnent accès à des structures polycycliques par réaction de Diels Alder intramoléculaire. Cependant, les faibles diastéréosélectivités obtenues ainsi que le faible champ d'application ne nous ont pas permis de valoriser cette méthodologie comme nous le souhaitions.

4. Cytotoxicité des produits synthétisés

La séquence réactionnelle développée précédemment, nous a permis de préparer une librairie de composés complexes, énantiopurs dans la plupart des cas. Cependant, les problèmes rencontrés lors de la déprotection de la partie sulfonimidoyloyle limitent l'application de cette méthodologie en synthèse totale. Néanmoins, afin de valoriser ces résultats, nous avons testé la cytotoxicité éventuelle de nos produits sur différentes lignées cellulaires ; les résultats les plus intéressants sont répertoriés dans le tableau ci-dessous (tableau 11). Ces derniers correspondent au pourcentage d'inhibition de la croissance cellulaire pour deux concentrations différentes dans le DMSO.

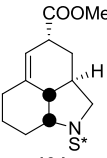
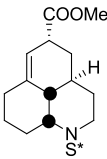
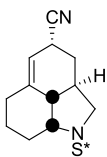
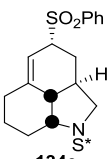
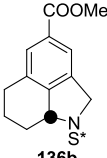
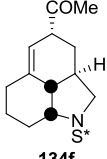
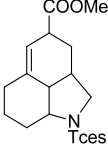
| Entrée | Molécule | HCT 116 | | HL 60 | |
|--------|---|--------------|-------|-------------|-------|
| | | 10-5M | 10-6M | 10-5M | 10-6M |
| 1 |  134a | <u>91±1</u> | 10±2 | <u>88±1</u> | 3±3 |
| 2 |  136a | <u>99±1</u> | 14±5 | <u>83±2</u> | 8±6 |
| 3 |  134d | <u>97±1</u> | 8±4 | <u>76±5</u> | 6±7 |
| 4 |  134e | 36±2 | 5±1 | 23±3 | 5±5 |
| 5 |  136b | 30±2 | 4±1 | 22±3 | 11±4 |
| 6 |  134f | 38±2 | 0±1 | 4±9 | 0±1 |
| 7 |  134g | <u>100±1</u> | 10±1 | <u>87±4</u> | 20±9 |

Tableau 11. Résultats obtenus sur la cytotoxicité des molécules synthétisées

Il en ressort de cette étude que la taille de l'hétérocycle n'a pas d'importance puisqu'on ne perd pas l'activité cytotoxique en passant de **134a** à **136a** (entrées 1 et 2). En revanche, le caractère non aromatique est nécessaire pour le cycle issu de la réaction de Diels Alder car **136b** ne possède qu'une faible activité cytotoxique contrairement à **134a** (entrée 5). De plus, après avoir remplacé le groupement sulfonimidoyloxy par un groupement Tces on remarque une cytotoxicité légèrement meilleure dans le deuxième cas (entrée 7). On en conclut que le sulfonimidoyloxy n'est pas indispensable à l'activité de la molécule. Enfin, le groupement en α de l'insaturation peut être indifféremment un ester ou un cyano (entrées 1 et 3) mais pas une sulfone ou une cétone (entrées 4 et 6).

En conclusion, certaines molécules ont montré une activité antitumorale intéressante sur les lignées HTC 116 et HL 60 pour une concentration de 10^{-5} M mais qui disparaît presque totalement lorsque la concentration diminue à 10^{-6} M.

IV. Conclusion

Pour conclure sur ce premier chapitre, l'application de l'amination C-H développée au laboratoire il y a quelques années était un premier objectif de ma thèse. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'alcaloïdes d'origine marine avec la (-)-dibromophakellstatine et (+)-dibromoisophakelline. Cependant, dans les deux cas nous n'avons pas pu aller au bout de la synthèse. En effet, dans le premier cas, le produit d'amination formé est instable, et ne peut être exploité pour la suite de la synthèse. Dans le deuxième cas le substrat clé attendu n'a jamais été formé. De ce fait, aucune amination C-H n'a pu être testée.

Dans un second temps, une suite réactionnelle de quelques étapes a permis de construire une dizaine de dérivés perhydroindoliques à partir de l'amination C-H d'éther d'énols ou du benzocyclobutène. Ces motifs polycycliques se retrouvent dans plusieurs molécules à visée thérapeutique. Il avait été envisagé d'appliquer ensuite cette méthodologie en synthèse totale (desmorostratine, chelidonine...). Cependant, nous avons rencontré d'énormes difficultés à cliver la copule chirale introduite lors de l'étape d'amination ce qui a compromis nos objectifs de synthèse.

Afin de valoriser nos résultats, nous avons pu tester l'activité antitumorale de certaines de nos molécules sur diverses lignées cellulaires (HCT 116, HL 60, KB). De bons résultats ont été obtenus dans le cas des lignées HCT 116 et HL 60 pour des concentrations de 10^{-5} M mais qui ne perdurent pas à des concentrations inférieures.

Chapitre 2 :

**Vers le développement d'un procédé
éco-compatible pour l'insertion de
nitrène dans des liaisons C(sp³)-H**

I. Les haloamines comme précurseurs de nitrène

1. Rappels bibliographiques sur les chloramines

Nous avons vu que ces dernières années, la réaction d'amination C-H a pu émerger grâce à l'utilisation d'iminoiodanes comme précurseurs de nitrène. Ces iminoiodanes, générés *in situ*, impliquent l'emploi d'un réactif de l'iode hypervalent en quantité stoechiométrique. Il en résulte donc la formation en quantité non négligeable d'iodobenzène, ce qui constitue une limitation en matière d'éco-compatibilité.

Dans ce contexte, les haloamines, connues pour être des précurseurs de nitrène, nous sont apparues constituer une alternative intéressante pour contourner cette limitation puisque le seul produit secondaire théoriquement formé est le chlorure de sodium.

Les chloramines, et principalement la chloramine T **154**, ont été utilisées pour la première fois en tant que précurseurs de nitrène dans des processus catalytiques à partir des années 80 par Motherwell.¹¹² Cependant, l'utilisation de ces amines a connu un essor seulement à partir de la fin des années 1990. Des réactions de transfert de nitrène catalysées par différents métaux de transition permettant la formation de diverses aziridines ont alors été décrites dans un premier temps.

Taylor a tout d'abord développé un complexe de cuivre pour former l'aziridine attendue.^{13a,113} Ce catalyseur possède l'avantage d'éviter le séchage de la chloramine T (explosive sous l'action de la chaleur), cette dernière peut alors être utilisée directement sous sa forme commerciale (trihydrate). Cependant, les rendements restent très moyens avec en plus la formation de produits secondaires (schéma 122). Néanmoins, ces travaux ont permis l'observation de premiers exemples d'amination C-H (vide infra).

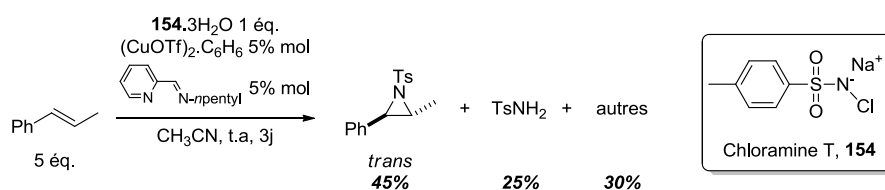


Schéma 122. Aziridination selon Taylor

L'équipe de Komatsu a en parallèle, développé une autre méthode d'aziridination impliquant la chloramine T. L'utilisation de la chloramine T anhydre et de CuCl, permet l'obtention de rendements

¹¹² Barton, D. H. R.; Hay-Motherwell, R. S.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 445.

¹¹³ Aujla, P. S.; Baird, C. P.; Taylor, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7453.

plus satisfaisants (schéma 123).¹¹⁴ L'obtention de tels rendements requiert cependant l'introduction du substrat en large excès (5 équivalents).

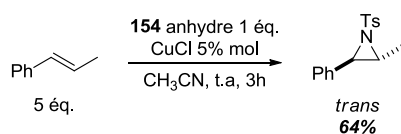


Schéma 123. Aziridination selon Komatsu

Les réactions d'aziridination sont aussi catalysées par des complexes de fer (IV) comme l'a montré l'équipe de Gross en 2001.¹¹⁵ En effet, avec seulement 1% molaire du catalyseur **155**, le produit d'aziridination issu du styrène est isolé avec un rendement correct de 56% (schéma 124).

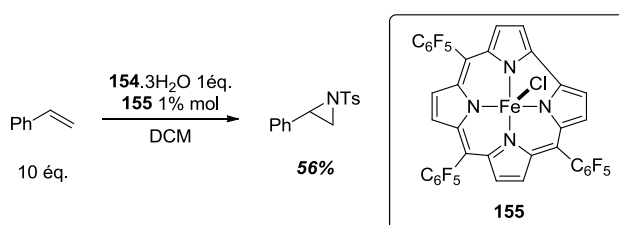


Schéma 124. Aziridination catalysée au fer (IV)

De manière plus significative, Sharpless a démontré que l'emploi d'une quantité catalytique de dibrome permet d'améliorer les rendements ainsi que d'étendre le champ d'application à d'autres substrats.¹¹⁶ L'introduction de phényltriméthylammonium tribromide (PTAB) conduit, par exemple, à la formation de l'aziridine dérivée de l' α -méthylstyrène *E* avec un rendement de 76% (schéma 125). Le mécanisme proposé par Sharpless implique la formation initiale d'un bromonium ouvert par l'attaque de la chloramine T.

¹¹⁴ Ando, T.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 309.

¹¹⁵ Simkhovich, L.; Gross, Z. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8089.

¹¹⁶ Jeong, J. U.; Tao, B.; Sagasser, I.; Henniges, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6844.

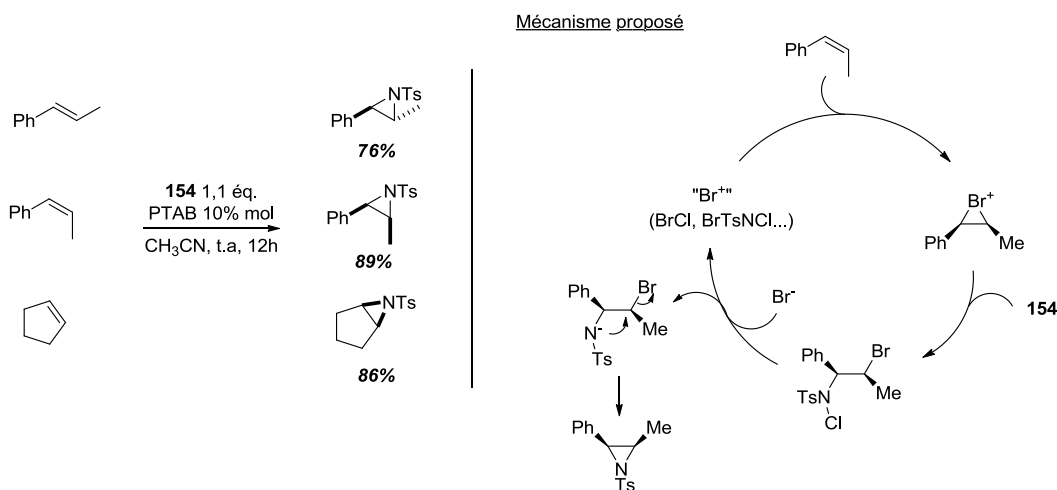


Schéma 125. Aziridination proposée par Sharpless

Les premiers résultats sur la réaction d'amination C-H impliquant une chloramine comme précurseur de nitrène ont été décrits par l'équipe de Taylor lors du traitement du cyclohexène dans les conditions d'aziridination présentées précédemment.^{13a} En effet, en partant d'1,1 équivalent de substrat, le produit d'amination est formé de façon majoritaire. Après une optimisation des conditions opératoires, le groupe de Taylor a alors démontré qu'il est possible d'effectuer des réactions d'amination avec la chloramine T, catalysées au cuivre, sur différents éthers et substrats benzyliques riches en électrons avec des rendements très satisfaisants (schéma 126).¹¹⁷

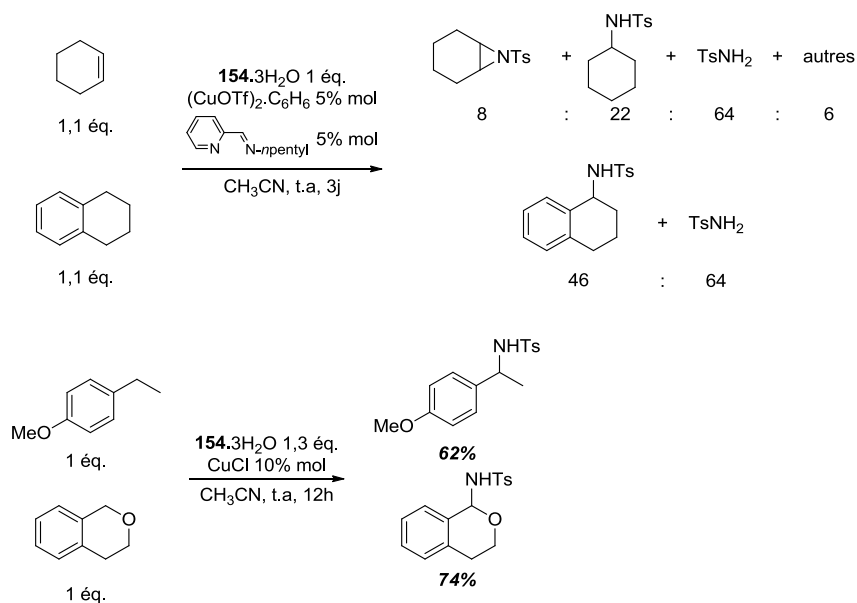


Schéma 126. Amination C-H développée par Taylor

¹¹⁷ Albone, D. P.; Challenger, S.; Derrick, A. M.; Fillery, S. M.; Irwin, J. L.; Parsons, C. M.; Takada H.; Taylor, P. C.; Wilson, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 107.

Les travaux de Nicholas ont permis d'étendre le champ d'application de l'amination C-H à toute une gamme de substrats benzyliques grâce à l'utilisation du complexe de cuivre commercial $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$.¹¹⁸ Par exemple, le produit d'amination issu de l'indane est isolé avec un rendement de 64% après 10h de réaction à 65 °C (schéma 127).

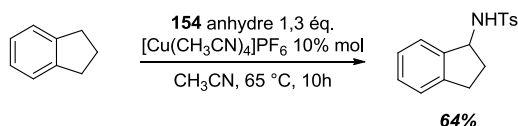


Schéma 127. Amination C-H selon Nicholas

Pérez et collaborateurs ont, de leur côté, démontré que l'utilisation de ligands scorpionate, développés au sein de leur laboratoire, associés au cuivre permet également de réaliser ce type de fonctionnalisation.¹¹⁹ Les rendements obtenus sont très bons, notamment en ce qui concerne les liaisons C-H en α d'un hétéroatome. Cependant, le champ d'application reste limité (toluène, tétrahydrofurane, dioxane...) et les substrats sont toujours utilisés en large excès (solvants).

Plus récemment, Nicholas a décidé d'explorer la version énantiosélective de la réaction précédemment décrite par son équipe.¹²⁰ Il a développé un système catalytique chiral de type cuivre-phénanthroline pour effectuer une amination énantiosélective. Cependant, un excès énantiomérique de seulement 12% est obtenu avec le ligand possédant un groupement dérivé du camphre en position C₂ de la phénanthroline (schéma 128).

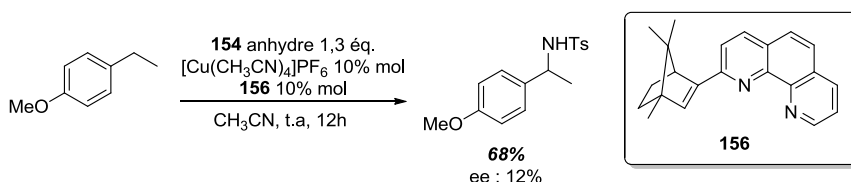


Schéma 128. Tentative d'amination C-H stéréosélective

Sur la base de ces résultats et en l'absence de travaux relatifs à la combinaison de chloramines avec un catalyseur de rhodium, nous avons envisagé l'utilisation de la chloramine dérivée de notre sulfonimidamide dans des réactions d'amination C-H stéréosélective. En effet, nous supposons que ce nouveau précurseur de nitrène, combiné au $\text{Rh}_2[(S)\text{-nta}]_4$, devait permettre la formation du métallanitrène intermédiaire. Ce dernier réagirait ensuite avec le substrat selon le même mécanisme

¹¹⁸ Bhuyan, R.; Nicholas, K. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3957.

¹¹⁹ Fructos, M. R.; Trofimenko, S.; Mar Diaz-Requejo, M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11784.

¹²⁰ Barman, D. N.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1815.

que précédemment pour donner le produit d'amination et le chlorure de sodium comme unique produit secondaire (schéma 129).

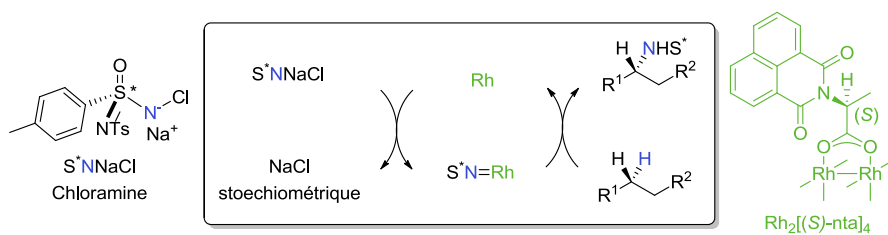


Schéma 129. Amination C-H stéréosélective envisagée avec un nouveau précurseur de nitrene

2. Les chloramines pour l'amination C-H catalysée au rhodium

Dans un premier temps, nous avons mis au point la synthèse de la chloramine dérivée du sulfonimidamide (schéma 130). Cette réaction implique l'utilisation d'hypochlorite de *tert*-butyle ($t\text{BuOCl}$), fraîchement préparé à partir de *tert*-butanol et d'eau de javel. En présence de soude, la chloramine attendue **157**, caractérisée par spectrométrie de masse, est isolée sous la forme d'une poudre blanche, avec un rendement quantitatif.



Schéma 130. Préparation de la chloramine dérivée du sulfonimidamide

Connu pour sa bonne réactivité dans le cas de l'amination C-H, l'indane a été choisi comme substrat test pour rechercher des conditions réactionnelles optimales.

Pour commencer, nous avons tenté l'amination à température ambiante mais seules des traces de produit attendu ont été observées (schéma 131).

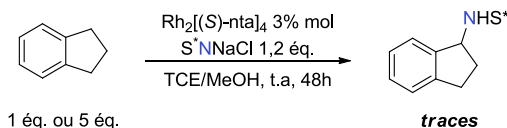


Schéma 131. Premier essai d'amination C-H avec la chloramine

Nous avons attribué ce résultat à la faible solubilité de la chloramine, et avons décidé de cribler différents solvants et évaluer l'influence de la température. Cependant, quels que soient les solvants (tétrachloroéthane, toluène, dichlorométhane, acétonitrile, benzène) et la température (température ambiante, 100°C) utilisés, la solubilité de la chloramine reste très faible et aucune amélioration n'a été possible. De plus, le produit d'amination récupéré (<5%) est sous la forme de deux diastéréoisomères dans les proportions 50:50. Un criblage de catalyseurs de rhodium ($\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4$...) n'a pas donné plus de résultats.

Finalement, les premiers résultats encourageants ont été obtenus en s'inspirant de la méthode de Nicholas.⁶ Celle-ci, pour rappel, consiste à faire réagir un substrat benzylique avec la chloramine T, en présence d'un catalyseur de cuivre dans l'acétonitrile.

Nous avons donc appliqué le même protocole, à partir de la chloramine dérivée du sulfonimidamide, et avons obtenu, à 65 °C, un mélange de deux diastéréoisomères (proportions 50:50) avec un rendement de 19% (schéma 132).

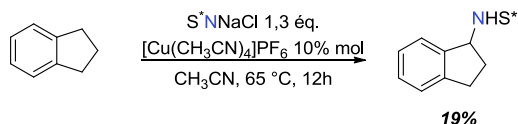


Schéma 132. Amination C-H impliquant la chloramine avec un catalyseur de cuivre

La présence de ces deux diastéréoisomères nous indique que le mécanisme semble être différent de celui observé précédemment avec l'iode hypervalent, et qu'il implique la formation d'un intermédiaire radicalaire.

Néanmoins, devant ces résultats peu encourageants, nous avons décidé de nous tourner vers l'utilisation de la bromamine à la place de la chloramine.

3. Les bromamines, précurseurs de nitrène plus efficaces

Peu de temps après les premiers résultats publiés avec la chloramine T, l'équipe de Bedekar a constaté que la bromamine T **158** est un précurseur de nitrène plus efficace.¹²¹ En effet, remplacer la chloramine T par la bromamine T dans les conditions de la réaction d'aziridination décrite par Komatsu permet d'augmenter significativement le rendement (schéma 133).^{121a} L'utilisation combinée des micro-ondes permet de plus d'améliorer ce résultat.

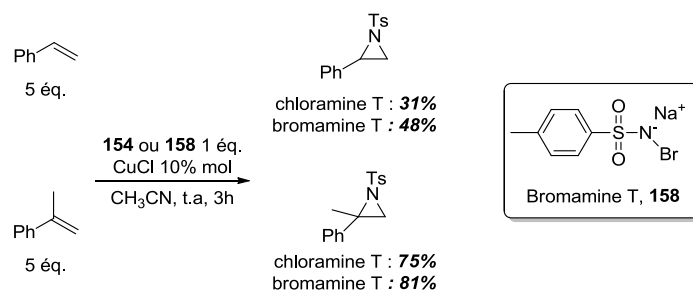


Schéma 133. Comparaison chloramine/bromamine

La réactivité accrue de la bromamine T serait due à la liaison N-Br, plus faible, qui faciliterait la formation du métallanitrène *in situ*.

Suite à cette observation, Bedekar a décrit l'amination C-H de composés benzyliques en présence de bromamine T et d'un catalyseur de rhodium, métal connu pour favoriser la réaction d'amination C-H.^{121b} Dans ce cas, une sonication est nécessaire à l'obtention de rendements corrects (schéma 134).

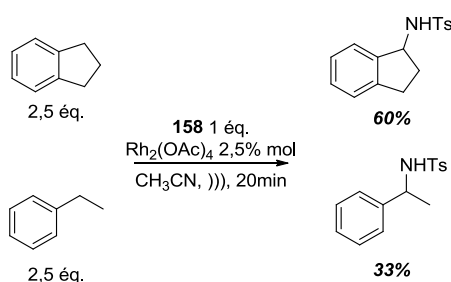


Schéma 134. Premiers résultats d'amination C-H avec une bromamine

A partir de 2007, l'emploi de bromamine dans l'amination C-H intermoléculaire a reçu une attention croissante et plusieurs équipes de recherche ont démontré que différents métaux de transition peuvent être utilisés dans ce but.

¹²¹ (a) Vyas, R.; Chanda, B. M.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4715. (b) Chanda, B. M.; Vyas, R.; Bedekar, A. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 30.

Ainsi, Zhang a décrit l'amination de composés benzyliques à l'aide d'un catalyseur de cobalt.¹²² Ce dernier permet d'isoler l'indane aminé avec un très bon rendement de 75% (schéma 135). Néanmoins, sur d'autres substrats comme le 2-éthyl-naphtalène, les résultats sont plus décevants.

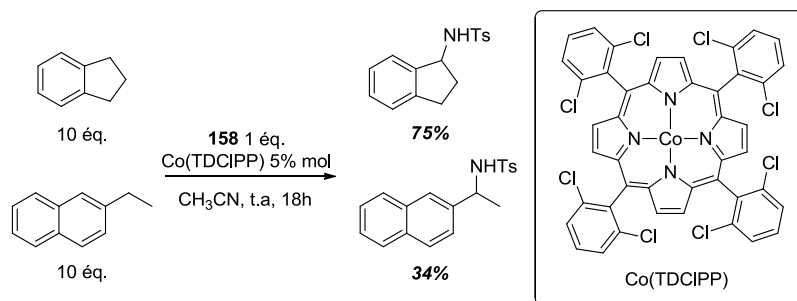


Schéma 135. Amination C-H en présence d'un catalyseur de cobalt

La bromamine T, certes plus réactive, possède l'inconvénient de ne pas être commerciale. De ce fait, deux étapes de synthèse à partir de la chloramine T sont nécessaires pour former l'analogue bromé.¹²³

Pour s'affranchir de la préparation de la bromamine, l'équipe de Fu a développé une méthode de génération *in situ* en présence d'un sulfonamide et de *N*-bromosuccinimide (NBS).¹²⁴ La bromamine va pouvoir réagir avec le catalyseur pour former un intermédiaire qui va ensuite donner le métallanitrene réactif (schéma 136). Fu a démontré que l'on peut utiliser indifféremment FeCl₂ ou CuBr pour effectuer la réaction d'amination C-H sur différents substrats benzyliques.

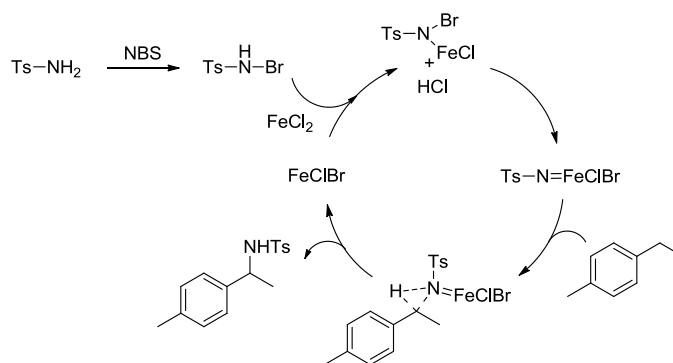


Schéma 136. Mécanisme envisagé par Fu

¹²² Harden, J. D.; Ruppel, J. V.; Gao, G.; Zhang, X. P. *Chem. Commun.* **2007**, 4644.

¹²³ (a) Nair, C. G. R.; Indrasenan, P. *Talanta* **1976**, *23*, 239. (b) Nair, C. G. R.; Lalithakumari, R.; Senan, P. I. *Talanta* **1978**, *25*, 525.

¹²⁴ (a) Wang, Z.; Zhang, Y.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1863. (b) Liu, X.; Zhang, Y.; Wang, L.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6207.

Plus récemment, Du Bois a développé une méthode alternative pour la formation d'une bromamine *in situ*.¹²⁵ Cette fois ci, un mélange d'hypochlorite de sodium et de bromure de sodium permet d'effectuer, en présence d'un sulfamate, une réaction d'amination C-H intramoléculaire catalysée par un complexe de rhodium. Pour des raisons de solubilité, le solvant utilisé est un mélange biphasique CH₂Cl₂/Na₂HPO₄(aq) (schéma 137).

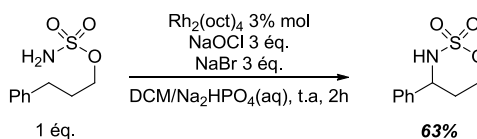


Schéma 137. Amination intramoléculaire par une bromamine développée Du Bois

Sur la base de ces résultats, on a cherché à développer une méthode d'amination C-H intermoléculaire catalysée au rhodium plus éco-compatible, en générant une bromamine *in situ*. Notre but était tout d'abord de proposer, pour la première fois, une version asymétrique de ce type de réaction grâce à la combinaison rhodium chiral/sulfonimidamide. Il était ensuite prévu d'étendre le champ d'application à d'autres substrats, tels que les substrats allyliques ou encore les alcanes.

¹²⁵ Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *Synlett* **2009**, 143.

4. Génération de bromamine *in situ*

Pour démarrer notre étude, nous avons décidé de nous inspirer des conditions développées par Du Bois afin d'effectuer l'amination intermoléculaire de l'indane en présence du sulfonimidamide et du catalyseur $\text{Rh}_2[(S)\text{-nta}]_4$ (schéma 138). Après une nuit à température ambiante, nous avons pu isoler le produit d'amination attendu avec un rendement de l'ordre de 20%. L'utilisation d'un excès d'indane n'a pas induit de hausse du rendement.

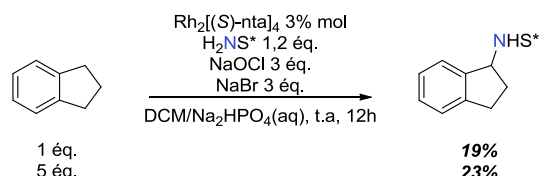


Schéma 138. Adaptation de la méthode de Du Bois au sulfonimidamide

La même réaction réalisée à 0 °C n'a pas permis d'améliorer significativement ce résultat, surtout en matière de stéréosélectivité puisque le produit est isolé sous la forme d'un mélange équimolaire de deux diastéréoisomères. Une fois de plus, cette observation suggère que le mécanisme implique la formation de radicaux.

De plus, un essai sans catalyseur a aussi permis de récupérer le produit attendu avec un rendement néanmoins inférieur à 19%. Ce test nous permet donc de confirmer que le métallanitride ne semble pas être un intermédiaire réactionnel dans ce cas, même si le complexe de rhodium semble avoir un effet bénéfique.

Aussi, cette hypothèse est corroborée par l'étude de Justin Du Bois qui propose un mécanisme de type Hoffman-Löffler-Freytag pour ce genre de réaction (schéma 139).¹¹

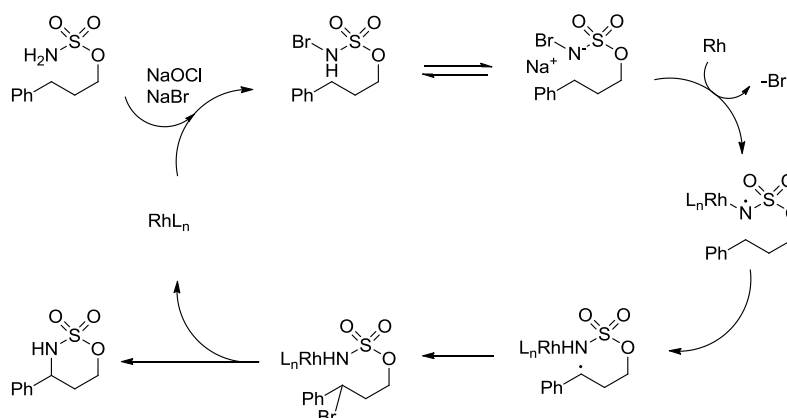


Schéma 139. Mécanisme radicalaire proposé par Du Bois

Suite à ce résultat mitigé concernant la stéréosélectivité de la réaction, nous avons tout de même décidé d'optimiser la réaction afin d'étudier le champ d'application de cette nouvelle

méthodologie. Pour cela, nous avons envisagé un criblage méthodique de tous les paramètres de la réaction. Lors de ce criblage, les sulfonimidamides et catalyseur chiraux ont été utilisés, malgré leur influence limitée sur la réactivité ou la sélectivité.

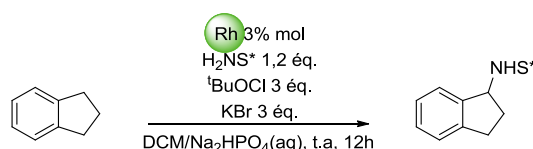
Tout d'abord, le changement de l'eau de javel par une solution de ^tBuOCl fraîchement préparée, a permis de doubler le rendement de la réaction en présence d'un équivalent de substrat (40% au lieu de 19%). Ce résultat reste par ailleurs quasiment inchangé, quand la réaction est effectuée avec cinq équivalents d'indane (43%).

Ensuite, le criblage de différentes sources de bromure nous a permis d'élever le rendement jusqu'à 50% en présence de bromure de potassium (tableau 12, entrée 3). Nous ne pouvons cependant pas conclure quant à l'influence du cation sur le rendement puisque celui-ci fluctue de manière aléatoire avec les différents alcalins. On note enfin que la présence d'un sel de brome est indispensable à l'avancement de la réaction puisque le rendement est nul en l'absence de celui-ci (entrée 6).

| Entrée | Sel | Résultat |
|--------|---------------------|---------------|
| 1 | LiBr | 35% |
| 2 | NaBr | 19% |
| 3 | KBr | 40-50% |
| 4 | CsBr | 43% |
| 5 | Bu ₄ NBr | - |
| 6 | - | - |

Tableau 12. Résultat du criblage de sels

Fort de ce premier résultat plutôt satisfaisant, nous avons continué notre étude avec le screening de différents catalyseurs. Nous ne nous sommes pas restreint à utiliser des catalyseurs chiraux car ceux-ci n'ont aucune influence sur la diastéréosélectivité de la réaction (vide supra). Néanmoins, nous avons décidé d'engager uniquement des catalyseurs de rhodium connus pour leur efficacité dans les réactions d'amination C-H. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 13 ci-dessous.



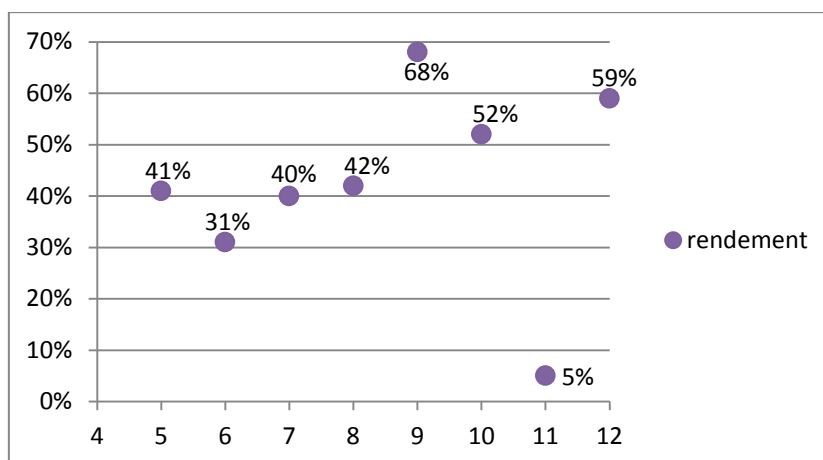
| Entrée | Catalyseur | Résultat |
|--------|--|------------|
| 1 | Rh ₂ (OAc) ₄ | 40-50% |
| 2 | Rh ₂ [OCO(CH ₂) ₆ CH ₃] ₄ | 50% |
| 3 | Rh₂[OCO(CF₂)₂CF₃]₄ | 68% |
| 4 | Rh ₂ (OCOCPh ₃) ₄ .DCM | 56% |
| 5 | Rh ₂ (esp) ₄ | 48% |
| 6 | Rh ₂ [(S)-TFPTTL] ₄ | 51% |
| 7 | Rh ₂ (HNCOCF ₃) ₄ | 37% |
| 8 | Rh ₂ (OCOCF ₃) ₄ | 53% |

Tableau 13. Screening de différents catalyseurs de rhodium

Lors de ce screening, nous avons observé que chaque catalyseur permettait d'isoler le produit attendu avec des rendements plus ou moins similaires aux alentours de 50%. Néanmoins, le rhodium heptafluorobutyrate se détache des autres et a permis d'isoler l'indane aminé avec un rendement très correct de 68% (entrée 3).

Un rapide criblage de composés azotés de type RNH₂ nous a confirmé la meilleure réactivité du sulfonimidamide par rapport à d'autres précurseurs de nitrène. En effet, aucun produit d'amination n'a pu être formé lors des essais en présence de *p*-toluènesulfonamide (TsNH₂), de 4-nitrobenzènesulfonamide (NsNH₂), de 2,2,2-trichloroéthoxysulfonamide (TcesNH₂) ou encore de 2,2,2-trifluoroacétamide (CF₃CONH₂).

Enfin, nous avons voulu tester l'influence du tampon phosphate sur la réaction. Pour cela, nous avons dans un premier temps préparé plusieurs solutions tampon (pH 5 à pH 12). Nous avons ensuite ajouté ces solutions de la même façon que la solution de Na₂HPO₄ (pH 9) utilisée précédemment, c'est-à-dire en mélange avec le dichlorométhane dans les proportions 1:1.



Graphe 2. Rendements obtenus en fonction du pH du milieu réactionnel.

Les résultats alors obtenus sont représentés dans le graphe 2. On remarque que d'une façon générale, les rendements sont légèrement meilleurs à partir du pH 9. Cependant, le résultat au niveau du pH 11, où le rendement chute à 5%, nous est apparu surprenant et nous a incités à réaliser une deuxième fois les réactions avec les pH compris entre 9 et 12. Nous avons alors constaté des écarts importants traduisant des problèmes de reproductibilité. Par ailleurs, en reprenant les meilleures conditions obtenues précédemment ($t\text{-BuOCl}$, KBr et $\text{Rh}_2[\text{OCO}(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3]_4$ à pH 9, tableau 13, entrée 3), nous avons aussi noté que les rendements fluctuent également de 35 à 68%.

Nous avons alors supposé que ces problèmes pouvaient résulter de la formation plus ou moins aléatoire de la bromamine *in situ*. Nous avons donc arrêté le criblage et nous sommes tournés vers la préparation et l'isolement de la bromamine en premier lieu.

Comme nous l'avons expliqué précédemment, la synthèse d'une bromamine est moins aisée que celle d'une chloramine. Afin de nous familiariser avec la préparation de bromamines, nous avons dans un premier temps procédé à la synthèse de la bromamine T selon le protocole de Nair publié dans les années 70.¹²³ Cette synthèse consiste à former d'abord la dibromamine T à partir de la chloramine T, en présence de dibrome, puis la bromamine T est isolée après réaction en présence de soude (schéma 140). En suivant ce mode opératoire, nous avons été capables d'isoler la bromamine T attendue avec un rendement de 43% sur les deux étapes.

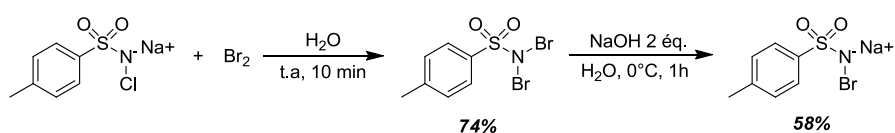


Schéma 140. Préparation de la bromamine T

Afin de confirmer la formation de la bromamine T, nous avons placé cette dernière dans les conditions développées par le groupe de Bedekar^{121b} et nous avons isolé le produit d'amination de l'indane avec un rendement de 31%.

La bromamine T a ensuite été testée dans les conditions oxydantes que nous avons développées précédemment pour l'amination de l'indane. Malheureusement, aucun produit d'amination n'a été observé (schéma 141).

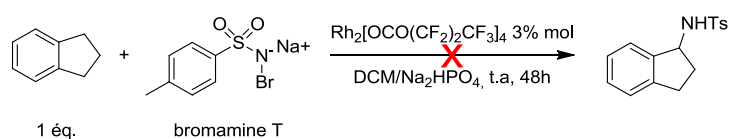


Schéma 141. Test de la bromamine T dans les conditions de l'amination C-H

Nous avons par la suite envisagé la synthèse de la bromamine à partir du sulfonimidamide par la méthode de Nair. Cependant, aucun produit n'a pu être isolé lors de la première étape de dibromation de la chloramine **157** précédemment synthétisée (schéma 130).

Une dernière alternative a consisté à placer le sulfonimidamide dans les conditions de formation de la bromamine *in situ* développées précédemment, c'est-à-dire dans un mélange ^tBuOCl/KBr en milieu basique (schéma 142). Cette fois ci, la bromamine **159** attendue (caractérisée par des analyses de spectrométrie de masse) est récupérée avec un rendement satisfaisant de 80%.

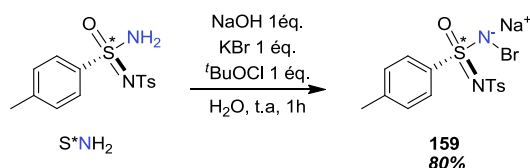


Schéma 142. Préparation de la bromamine dérivée du sulfonimidamide

Enfin, cette bromamine **159** a été mise en présence de rhodium heptafluorobutyrate et d'indane dans un mélange dichlorométhane/hydrogénophosphate de sodium aqueux. Malheureusement, après 48h de réaction à température ambiante, seules des traces de produit d'amination ont été observées (schéma 143).

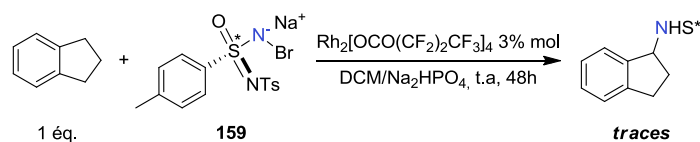


Schéma 143. Test de la bromamine T dans les conditions de l'amination C-H

Par ailleurs, en parallèle de ces travaux d'optimisation de la réactivité, un premier essai d'exemplification sur d'autres substrats nous a indiqué qu'à priori nos conditions optimisées ne sont applicables qu'à des substrats benzyliques et non à des substrats allyliques ou des alcanes (schéma 144). En effet, la réaction avec le 1-méthylcyclopentène conduit exclusivement au produit d'aziridination tandis que l'adamantane ne réagit pas dans ces conditions.

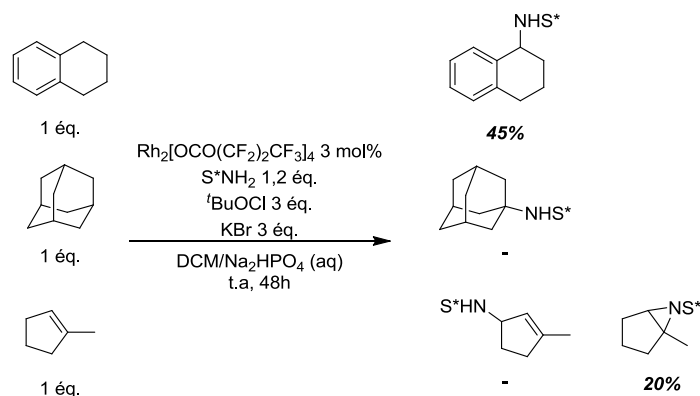


Schéma 144. Exemplification de la réaction à d'autres substrats

Les résultats peu satisfaisants obtenus tant au niveau de l'optimisation des conditions opératoires que de la diastéréosélectivité de la réaction, ainsi que le champ d'application limité nous ont donc incités à abandonner cette stratégie pour la recherche de conditions de réaction éco-compatibles pour l'amination C-H

Pour conclure sur cette partie, nous avons envisagé l'utilisation des haloamines à la place des conditions impliquant l'introduction en quantité stoechiométrique d'iode hypervalent. Les résultats sur la chloramine nous ont montré très rapidement que cette dernière n'était pas compatible avec l'utilisation d'un catalyseur de rhodium pour l'amination C-H. Quant à la méthode basée sur la génération de la bromamine *in situ*, nous avons pu obtenir un produit d'amination à partir de l'indane avec de bons rendements grâce à l'application des conditions développées par Du Bois. Cependant, au cours du criblage, nous nous sommes aperçus que ces résultats n'étaient pas reproductibles et que les rendements variaient du simple au double. De plus, au vu des stéréosélectivités obtenues, il semblerait que le mécanisme de cette nouvelle méthode implique des espèces radicalaires et ne passe pas par un métallanitrène.

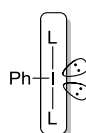
Nous avons donc décidé d'abandonner l'utilisation d'haloamines en tant que précurseurs de nitrènes pour l'amination C-H. Une nouvelle stratégie a alors été envisagée, fondée sur la possibilité de générer *in situ* les réactifs de l'iode hypervalent, et par conséquent susceptible d'offrir l'opportunité d'utiliser une quantité catalytique de ces réactifs. Un tel procédé nécessite cependant de trouver un co-oxydant compatible avec la réaction d'amination C-H.

II. Vers l'utilisation de réactifs iodés en quantité catalytique

1. Généralités

La chimie de l'iode hypervalent a connu un réel essor à partir des années 90.¹²⁶ L'intérêt porté à ces réactifs est dû à leurs propriétés oxydantes combinées à leur disponibilité commerciale et leur faible toxicité. Il est connu depuis quelques années qu'il existe une ressemblance entre les complexes organo-métalliques et les dérivés de l'iode hypervalent. Néanmoins, l'emploi de ces composés permet l'utilisation de conditions oxydantes plus douces.

Fondamentalement, les composés de structure générique $ArIL_2$ possèdent un total de 10 électrons et une géométrie bipyramide trigonale (figure 12). Les deux ligands L sont en positions axiales. Cette disposition se traduit par un système linéaire à 3 centres et 4 électrons. De ce fait, les liaisons L-I-L sont plus longues et plus faibles que des liaisons covalentes classiques et donc hautement polarisées. Cela confère à l'iode hypervalent son fort caractère électrophile.



3 centres, 4 électrons

Figure 12. Structure de l'iode hypervalent type $ArIL_2$

De plus, il est à noter que la densité électronique se situe principalement aux extrémités de ce système linéaire L-I-L. En conséquence, les ligands électronégatifs ou électroattracteurs auront un effet stabilisant sur la molécule.

Les premières réactions catalytiques en iode hypervalent ont été décrites au milieu des années 2000. Néanmoins, l'équipe de Komatsu avait démontré en 1998 la possibilité d'effectuer des réactions d'aziridination dans lesquelles un iode électrophile pouvait être généré *in situ* par ré-oxydation à l'aide de la chloramine T et de ce fait pouvait être introduit en quantité catalytique.¹²⁷

En 2005, Kita et Ochiai ont publié indépendamment les premières oxydations d'iodoarène en iode hypervalent en présence d'acide métachloroperbenzoïque (*m*-CPBA) pour effectuer respectivement des réactions de désaromatisation oxydante¹²⁸ et d' α -acétoxylation de dérivés carbonyles (schéma 145).¹²⁹ La difficulté majeure était alors de trouver un oxydant, de faible toxicité, capable d'oxyder le dérivé iodé de manière sélective (en iode III ou V), plutôt que le substrat ou le produit de la réaction.

¹²⁶ Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299.

¹²⁷ Ando, T.; Kano, D.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13485.

¹²⁸ Dohi, T.; Maruyama, A.; Yoshimura, M.; Morimoto, K.; Tohma, H.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6193.

¹²⁹ Ochiai, M.; Takeuchi, Y.; Katayama, T.; Sueda, T.; Miyamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12244.

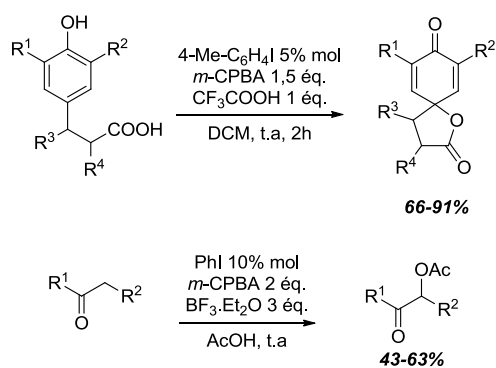


Schéma 145. Travaux de Kita et Ochiai

Ces deux exemples ont été un tremplin pour le développement d'un grand nombre de méthodologies basées sur l'utilisation de l'iode hypervalent en quantité catalytique.¹³⁰

Dans la suite de ce chapitre, ne seront exposés que les résultats concernant la formation de liaisons C-N catalysées par un dérivé iodé.

¹³⁰ (a) Richardson, R. D.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4402. (b) Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 2073. (c) Uyanik, M.; Ishihara, K. *ChemCatChem.* **2012**, *4*, 177. (d) Finkbeiner, P.; Nachtsheim, B. J. *Synthesis* **2013**, *45*, 979.

2. Formation de liaison C-N en présence de quantités catalytiques de composés iodés

a. Aziridination

L'équipe de Che a publié les premiers travaux sur des réactions d'aziridination d'alcènes médiées par un iodoarène oxydé *in situ* par le *m*-CPBA.¹³¹ Dans un premier temps, la réaction a été réalisée en présence d'un équivalent de dérivé iodé. Le mécanisme de la réaction proposé implique le passage par un iode trivalent **160**, puis par un aminoiodane **161** suite à une étape d'échange de ligands avec le *N*-aminophthalimide (PhtNH₂), qui va pouvoir se dissocier et former l'espèce réactive *N*-benzoyloxyaminophthalimide **162**. C'est cette espèce qui réagirait avec le styrène pour donner l'aziridine correspondante (schéma 146). Il est intéressant de noter ici que le *m*-CPBA oxyde sélectivement l'iodoarène en présence du styrène.

Malgré la possibilité de réutiliser l'iodoarène en fin de réaction en le réintégrant dans un nouveau cycle catalytique, les tentatives de réaction en présence de quantités substœchiométriques de ArI se sont révélées infructueuses. Par exemple, la réaction décrite sur le styrène en présence de 0,6 équivalent de dérivé iodé permet d'isoler le produit d'aziridination avec un rendement décevant de 31%.

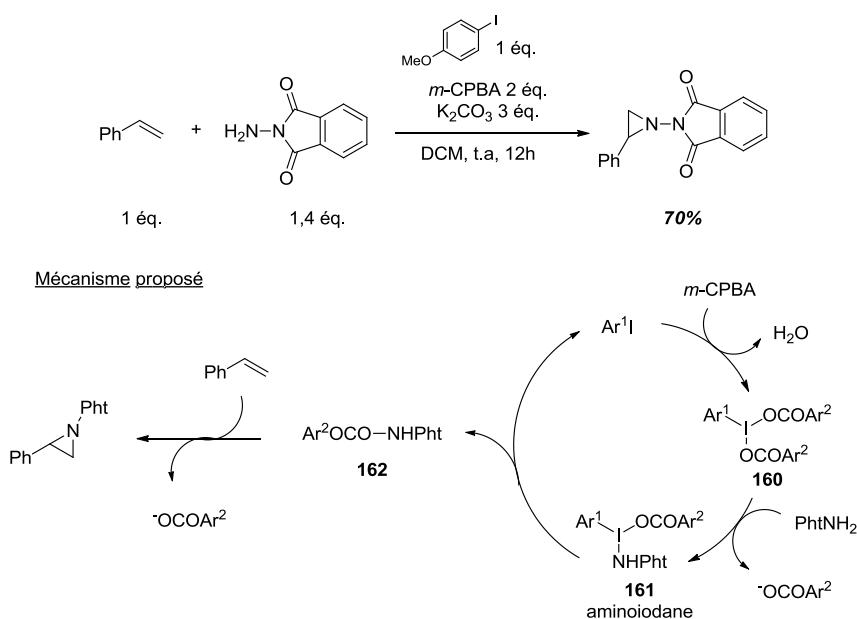


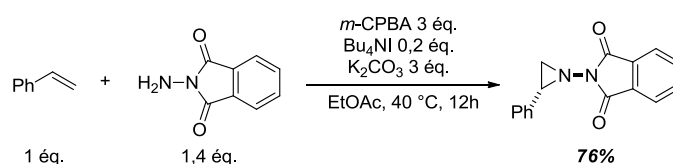
Schéma 146. Aziridination effectuée par génération *in situ* d'un iode trivalent

Il aura fallu attendre le début des années 2010 et l'application de conditions pour l'oxydation d'iodures en iodites (ou hypiodites) pour que cette même réaction d'aziridination puisse être appliquée de manière catalytique en iode, ceci en remplaçant l'iodoarène par l'iodure de

¹³¹ Li, J.; Chan, P. W. H.; Che, C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5801.

tétrabutylammonium (TBAI).¹³² Ce changement va permettre de rendre la réaction catalytique en iode. En conséquence, lorsque le styrène est mis en présence de 0,2 équivalent de TBAI, de 3 équivalents de *m*-CPBA et de carbonate de potassium dans de l'acétate d'éthyle avec le PhthNH₂ comme agent d'amination, l'aziridination s'effectue avec un rendement de 76% et le produit isolé est de configuration *trans* (entre le groupement Phth et le substituant sur l'aziridine) (schéma 147).

En revanche, le mécanisme proposé par Zhdankin diffère de celui de Che. Cette fois-ci, l'oxydation de TBAI par *m*-CPBA conduirait à la formation de l'acide hypoiodéux HOI ou de l'anion hypoiodite IOCOAr. Cette espèce réagirait avec l'alcène pour former l'ion iodonium **163** qui s'ouvrirait sous l'action de l'amine pour donner le β-iodo-*N*-aminophtalimide **164**. La cyclisation de ce dernier conduirait enfin à l'aziridine attendue.



Mécanisme proposé

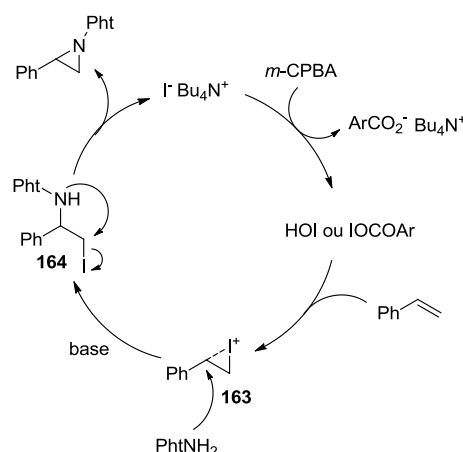


Schéma 147. Aziridination du styrène catalytique en iode

b. Amination C-H

Le développement de l'amination C-H catalytique en iode a fait l'objet d'une attention croissante ces dernières années et a abouti à de nouvelles méthodologies pour l'oxydation de dérivés iodés. On distingue ici deux types d'amination : l'amination de liaisons C(sp²)-H de composés aromatiques, et l'amination de liaisons C(sp³)-H.

¹³² Yoshimura, A.; Middleton, K. R.; Zhu, C.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8059.

- Liaisons C(sp²)-H

Le groupe de Togo a décrit en 2008 la formation de benzothiazines par une réaction d'amination C-H intramoléculaire de sulfonamides impliquant un iode hypervalent généré *in situ*.¹³³ En effet, en présence d'iodobenzène et de *m*-CPBA, l'espèce trivalente formée va pouvoir réagir avec le sulfonamide en solution (schéma 148).

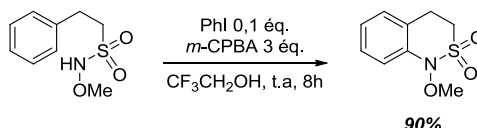


Schéma 148. Formation d'une benzothiazine dans les conditions de Togo

De la même manière, l'équipe de Punniyamurthy a développé très récemment une méthode de préparation de benzimidazoles dans les mêmes conditions oxydantes *via* une amination C-H intramoléculaire.¹³⁴ Les hétérocycles sont isolés avec des rendements allant de 42 à 93% (schéma 149).



Schéma 149. Formation de benzimidazoles dans les conditions de Punniyamurthy

Dans les deux cas, le mécanisme proposé est le même et implique l'attaque de l'amidine sur l'iode hypervalent généré pour donner le composé **165**. La dernière étape de substitution électrophile aromatique intramoléculaire a lieu sur l'intermédiaire **166** dont la formation résulte du caractère hypernucléofuge des réactifs de l'iode hypervalent (schéma 150).

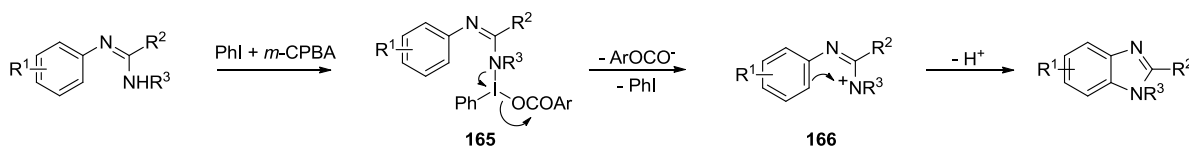


Schéma 150. Mécanisme envisagé

Parallèlement, L'équipe d'Antonchick a mis au point la synthèse d'un bis-iodoarène **167** capable d'être oxydé en présence d'acide peracétique (AcOOH) (schéma 151).¹³⁵

¹³³ Moroda, A.; Togo, H. *Synthesis*, **2008**, 1257.

¹³⁴ Alla, S. K.; Kumar, R. K.; Sadhu, P.; Punniyamurthy, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1334.

¹³⁵ (a) Antonchick, A. P.; Samanta, R.; Kulikov, K.; Lategahn, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8605. (b) Samanta, R.; Bauer, J. O.; Strohmam, C.; Antonchick, A. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5518.

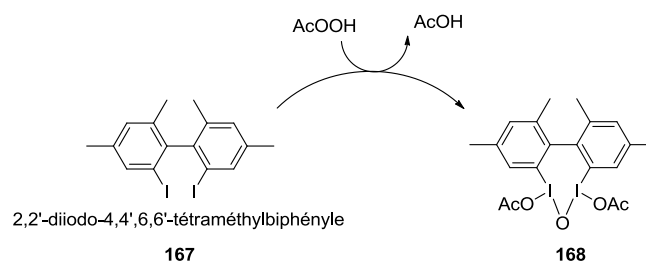


Schéma 151. Oxydation du 2,2'-diiodo-4,4',6,6'-tétraméthylbiphényle

Cette nouvelle espèce réactive a été mise à profit dans des réactions de fonctionnalisation C-H intra- et intermoléculaire (schéma 152). Dans un premier temps, la réaction de composés acétaminobiphényles avec un mélange iodoarène/AcOOH dans une solution d'hexafluoroisopropanol (HFIP)/dichlorométhane conduit de manière totalement régiosélective aux carbazoles correspondants avec des rendements allant de 46 à 98%. Dans un second temps, l'amination de plusieurs arènes non fonctionnalisés a été effectuée à partir de divers composés azotés avec des rendements pouvant aller jusqu'à 96%. Néanmoins, l'ajout de 20 équivalents de substrat est nécessaire à l'obtention de tels rendements. Ici, le mécanisme mis en jeu semble être identique à celui proposé précédemment.

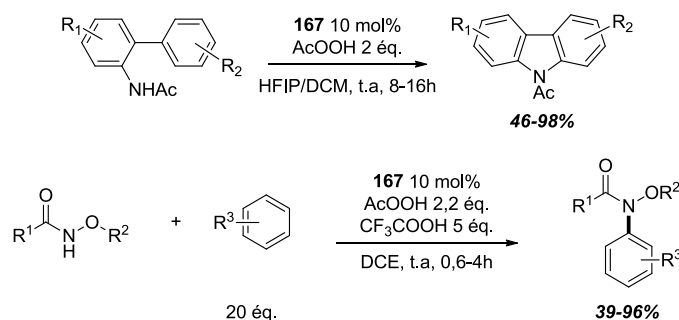


Schéma 152. Développement de l'amination C-H de plusieurs arènes selon Antonchick

Finalement, l'oxydation de TBAI en iodite a été exploitée par l'équipe de Nachtsheim pour réaliser l'amination de benzoxazoles à l'aide d'amines cycliques ou acycliques secondaires (schéma 153).¹³⁶

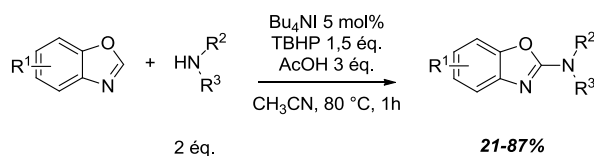


Schéma 153. Amination de benzoxazoles en présence d'iodite

¹³⁶ Froehr, T.; Sindlinger, C. P.; Kloeckner, U.; Finkbeiner, P.; Nachtsheim, B. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3754.

Dans ce cas, le mécanisme mis en jeu diffère totalement de ceux décrits précédemment puisque n'impliquant pas de dérivé de l'iode hypervalent.

Initialement, le premier mécanisme proposé par Nachtsheim impliquait d'abord l'attaque de l'amine sur le dérivé iodé IOAc, formé après oxydation du TBAI par H_2O_2 , suivie de la réaction avec le substrat pour former l'intermédiaire **169**. Cependant l'isolement du composé **170** indique qu'en réalité l'amine attaque directement le benzoxazole qui va s'ouvrir et réagir sur lui-même en milieu acide pour donner le composé **172** dont la réaction avec le dérivé iodé IOAc (ou $I(OAc)_2^-$) conduit à l'intermédiaire **173**. Après départ de l'iode, la molécule cible **174** est enfin formée (schéma 154). Il est important de noter que le succès de cette réaction tient dans l'introduction d'un excès d'acide carboxylique. En effet, ce dernier va d'une part accélérer la fermeture du cycle du benzoxazole et d'autre part stabiliser l'iode électrophile à travers la formation d'une espèce acyl hypoiodite (IOAc).

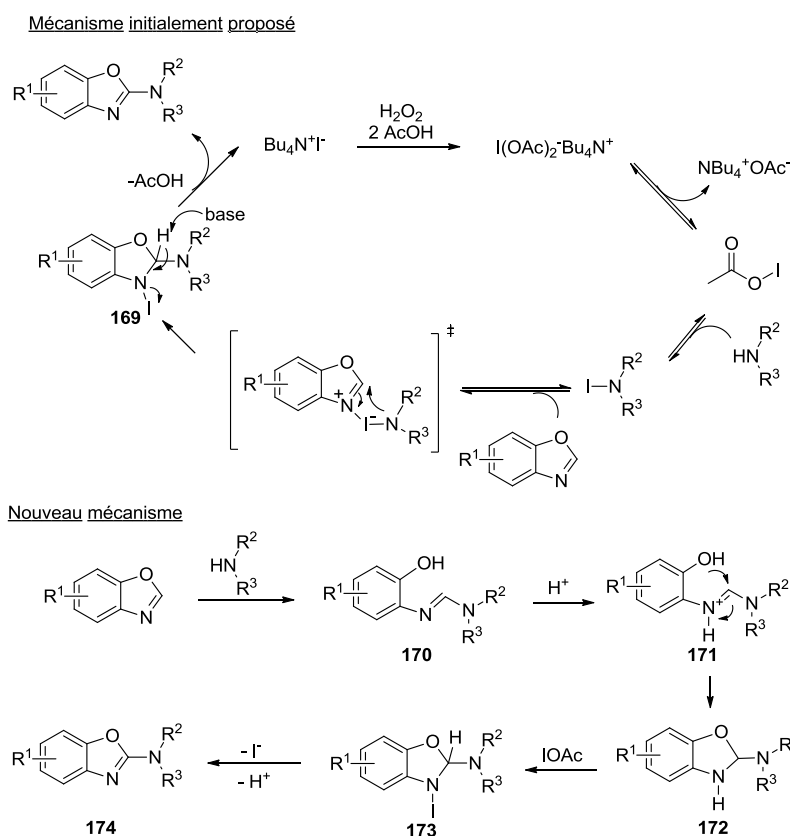


Schéma 154. Mécanismes envisagés par Nachtsheim

Il faut noter que d'autres groupes ont aussi décrit l'amination de benzoxazoles catalysée par un dérivé iodé oxydé *in situ*.¹³⁷

¹³⁷ (a) Lamani, M.; Prabhu, K. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7938. (b) Wagh, Y. S.; Sawant, D. N.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3482.

- Liaisons C(sp³)-H

Les premiers exemples d'amination de liaisons C(sp³)-H catalysée à l'iode n'ont été publiés que très récemment et n'impliquent pas de dérivés de l'iode hypervalent.

L'équipe de Loh a développé une méthode d' α -amination d'aldéhydes à l'aide d'amines secondaires conduisant à des motifs α -aminoacétals.¹³⁸ L'espère réactive, l'acide hypoiodéux (HOI), est générée *in situ* en présence de diiode (I₂) et de percarbonate de sodium (Na₂CO₃·1,5H₂O₂) qui est une source d'eau oxygénée sous forme solide. Ces conditions permettent la formation de plusieurs α -aminoacétals avec des rendements moyens à bons (schéma 155) et sont compatibles avec différentes fonctions comme des groupements benzyles, allyles ou encore des esters.

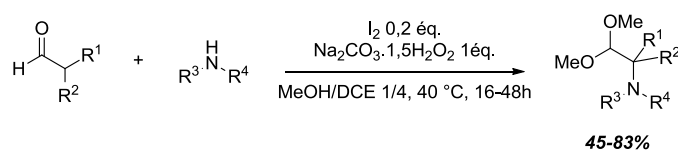


Schéma 155. α -amination d'aldéhydes dans les conditions de Loh

Loh a démontré que de bonnes stéréosélectivités sont obtenues en introduisant des groupements en γ de l'aldéhyde.^{138b} En effet, en faisant varier le groupement « R » du schéma 156, on observe des diastéréosélectivités différentes, avec toujours une préférence pour le diastéréoisomère *syn*. Si « R » est un groupement aliphatique, de bonnes diastéréosélectivités sont observées, en revanche si celui-ci est aromatique, ces dernières sont plus faibles. De même, la place du substituant sur le noyau aromatique influence elle aussi le rapport diastéréoisomérique. Un noyau aromatique substitué en *ortho* (et donc plus encombré) donnera de meilleurs excès qu'un noyau aromatique substitué en *para* (schéma 156).

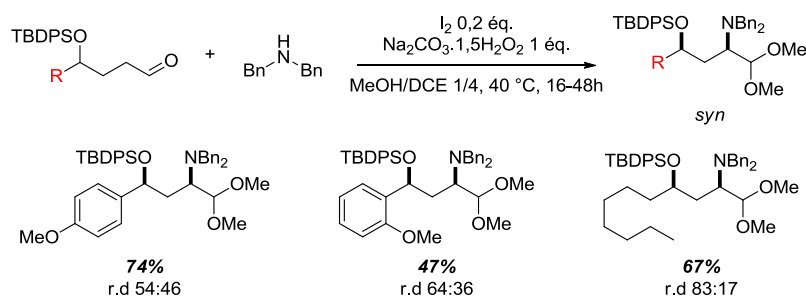


Schéma 156. Influence du groupement "R" sur la diastéréosélectivité de la réaction

Pour comprendre l'origine de cette sélectivité, le mécanisme de la réaction a été étudié. Il est proposé que le diiode serait oxydé en acide hypoiodéux en présence de percarbonate de sodium.

¹³⁸ (a) Tian, J.; Jeffrey Ng, K. W.; Wong, J.; Loh, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9105. (b) Zhang, Y.; Zhang, A.; Tian, J.; Loh, T. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8387.

Celui-ci réagirait avec l'énamine **175**, formée à partir de l'amine et de l'aldéhyde, pour conduire à l'iminium **176**. Une molécule de méthanol pourrait ensuite réagir sur le site électrophile de cet iminium pour donner l'aminal **177** qui, après départ d'I⁻, conduirait aux aziridiniums **178** et **179**. L'encombrement stérique en γ nous indique que le composé **178** est favorisé par rapport à **179**, dans la mesure où R est plus gros que R'. Finalement, l'ouverture de l'aziridinium, suivie de l'addition d'une nouvelle molécule de méthanol conduit au produit final **181** *syn* (schéma 157).

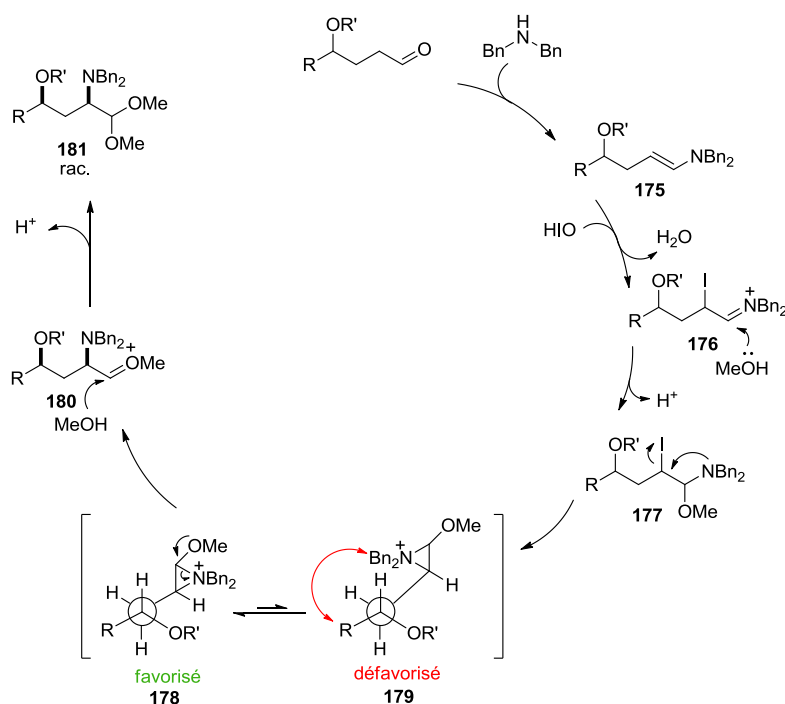


Schéma 157. Mécanisme proposé par Loh

Parallèlement, Li et Meng ont décrit l'amination de liaisons C(sp³)-H adjacentes à une fonction amide, catalysée par de l'iodure de potassium (KI) oxydé en cours de réaction par du *tert*-butylhydroperoxyde (TBHP).¹³⁹ Des rendements allant de 44 à 95% sont obtenus en utilisant des amines secondaires (schéma 158).

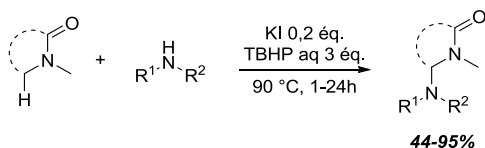


Schéma 158. Amination de liaisons C(sp³)-H dans les conditions de Li et Meng

Le TBHP est connu pour oxyder l'iodure de potassium en hypoiodite, espèce réactive déjà utilisée précédemment. Cependant, dans ce cas, une expérience de contrôle suggère le passage par un

¹³⁹ Lao, Z.; Zhong, W.; Lou, Q.; Li, Z.; Meng, X. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7869.

autre intermédiaire. En effet, lorsque la réaction a lieu en présence de diiode et d'hydroxyde de potassium (permettant uniquement la formation de l'hypoiodite), aucun produit d'amination n'est formé. Li et Meng ont donc conclu à un mécanisme radicalaire présenté dans le schéma ci-dessous (schéma 159).

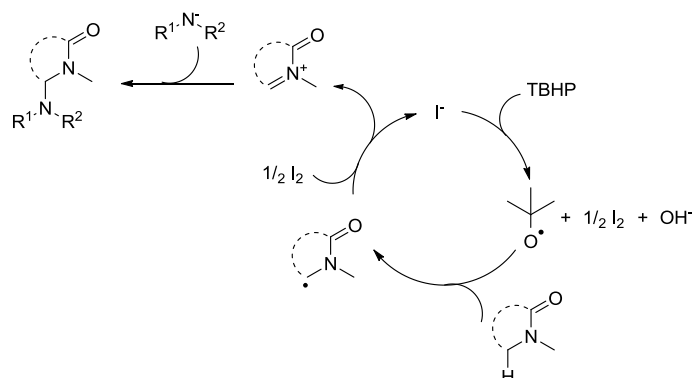


Schéma 159. Mécanisme radicalaire envisagé par Li et Meng

En conclusion, on peut voir qu'il existe des exemples d'aziridination et d'amination C-H catalysées par des dérivés d'iode générés *in situ* par l'addition d'un oxydant. Cependant, l'analyse des mécanismes proposés montre que ceux-ci s'éloignent fortement du mécanisme de l'amination C-H développée au laboratoire. En effet, nous remarquons que très peu de mécanismes envisagent le passage par un dérivé d'iode hypervalent et aucun ne concerne l'implication d'un nitroène comme intermédiaire réactionnel.

c. Réactions impliquant des nitroènes

D'après la littérature, la seule réaction impliquant un nitroène généré par l'addition d'un dérivé iodé en quantité catalytique est le réarrangement d'Hofmann.

Cette réaction décrite en 1881 concerne la formation d'une amine primaire à partir d'un carboxamide en présence de dibrome en milieu basique.¹⁴⁰ Le mécanisme mis en jeu implique le passage par un acylnitroène conduisant à un isocyanate qui va réagir en milieu aqueux pour former, après décarboxylation, l'amine attendue (schéma 160).

¹⁴⁰ Hofmann, A. W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 2725.

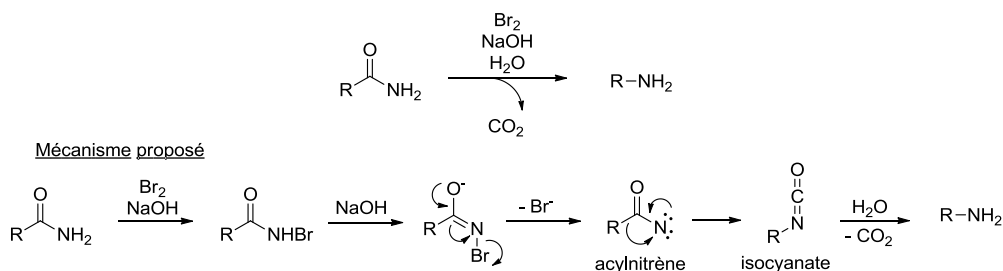


Schéma 160. Réarrangement d'Hofmann

Plus récemment, il a été démontré que ce type de réarrangement pouvait être effectué en présence de réactifs d'iode trivalent, notamment le diacétoxyiodobenzène (PIDA),¹⁴¹ le bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (PIFA)¹⁴² ou encore l'hydroxy(tosyloxy)iodobenzène (réactif de Koser).¹⁴³

En 2010, le groupe de Zhdankin a publié une version différente, où cette fois l'espèce réactive est générée *in situ* à partir de l'iodobenzène et d'un oxydant peu cher et respectueux de l'environnement : l'oxone (2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄) (schéma 161).¹⁴⁴

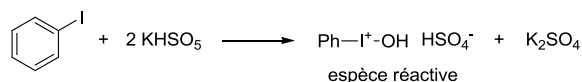


Schéma 161. Génération de l'espèce réactive selon Zhdankin

Pour des questions pratiques, la réaction est réalisée dans du méthanol à la place de l'eau, permettant ainsi la formation de carbamates plus facilement isolables que les amines primaires (schéma 162). Cette méthode, compatible avec des substrats contenant des groupements Boc ou méthoxy, n'est cependant applicable qu'à des alkylcarboxamides, les arylcarboxamides donnant des anilines instables dans les conditions oxydantes utilisées. Les rendements obtenus sont très bons avec des valeurs allant de 75 à 97%.

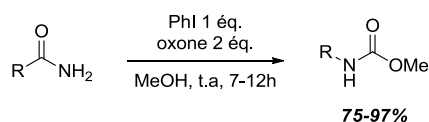


Schéma 162. Conditions développées par Zhdankin pour le réarrangement d'Hofmann

¹⁴¹ (a) Moriarty, R. M.; Chancy, C. J.; II; Vaid, R. K.; Prakash, O.; Tuladhar, S. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2478. (b) Okamoto, N.; Miwa, Y.; Minami, H.; Takeda, K.; Yanada, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9693.

¹⁴² (a) Loudon, G. M.; Radhakrishna, A. S.; Almond, M. R.; Blodgett, J. K.; Boutin, R. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4272. (b) Boutin, R. H.; Loudon, G. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4277.

¹⁴³ (a) Lazbin, I. M.; Koser, G. F.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2669. (b) Moriarty, R. M.; Enache, L. A.; Zhao, L.; Gilardi, R.; Mattson, M. V.; Prakash, O. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 468.

¹⁴⁴ Zagulyaeva, A. A.; Banek, C. T.; Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4644.

Il s'est avéré que l'ajout d'un co-solvant : l'hexafluoroisopropanol (HFIP) ainsi que d'une faible quantité d'eau (permettant la bonne dissolution de l'oxone) permettent d'effectuer la même réaction en présence d'une quantité catalytique d'iodobenzène (0,2 équivalent) sans diminuer le rendement (schéma 163).¹⁴⁵

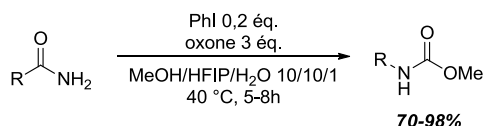


Schéma 163. Réarrangement d'Hofmann catalytique en iodobenzène selon Zhdankin

Selon Zhdankin, la présence de HFIP aiderait à générer une nouvelle espèce active plus électro-déficiente et donc plus réactive, *via* un échange de ligands au niveau de l'iode.

Il est connu que le réarrangement d'Hofmann a lieu avec une rétention de configuration au niveau du carbone qui migre sur l'azote. Afin de déterminer si le mécanisme mis en jeu ici est identique à celui de Hofmann, l'équipe de Zhdankin a effectué la réaction sur un carboxamide de configuration connue. Il en ressort que le carbamate correspondant possédant la même configuration, le mécanisme semble donc être le même et passerait par un acylnitrène se réarrangeant en isocyanate (schéma 164).

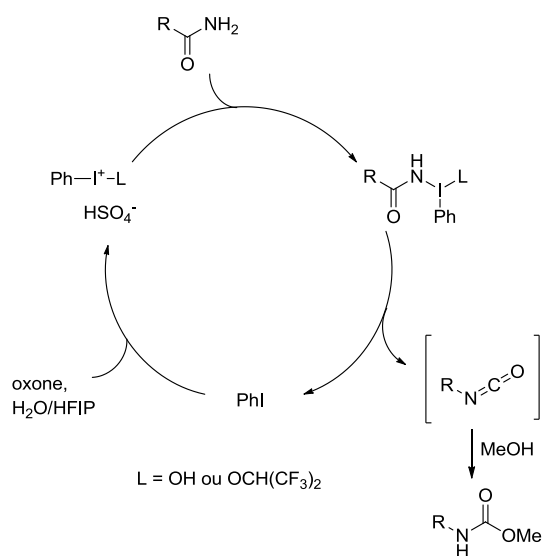


Schéma 164. Mécanisme proposé pour le réarrangement d'Hofmann catalytique en dérivé iodé

¹⁴⁵ Yoshimura, A.; Middleton, K. R.; Luedtke, M. W.; Zhu, C.; Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11399.

Parallèlement, Ochiai et ses collaborateurs ont décrit la même réaction avec seulement 5% molaire de PhI.¹⁴⁶ Pour cela, le *m*-CPBA et l'acide tétrafluoroborique (HBF₄) ont été choisis comme combinaison oxydante. La réaction est réalisée dans un mélange dichlorométhane/eau et un traitement acide (par HCl) permet de récupérer l'amine correspondante sous sa forme chlorhydrate (schéma 165). Ces conditions sont compatibles avec des halogènes, des sulfonamides, des groupements méthoxy ou encore nitro. Cependant, le champ d'application reste là aussi limité aux carboxamides aliphatiques (cycliques ou acycliques).

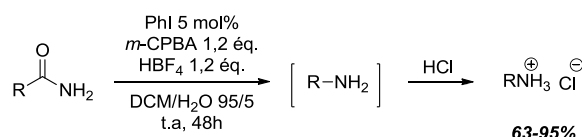


Schéma 165. Réarrangement d'Hofmann dans les conditions de Ochiai

Le mécanisme proposé par Ochiai repose sur le passage par un iode tétracoordinné **182** en tant qu'espèce active conduisant à l'intermédiaire **183** après réaction avec le substrat. Le ligand tétrafluoroborate est favorisé car la liaison linéaire N-I...F semble être la combinaison préférée en terme d'influence *trans* (schéma 166).¹⁴⁷

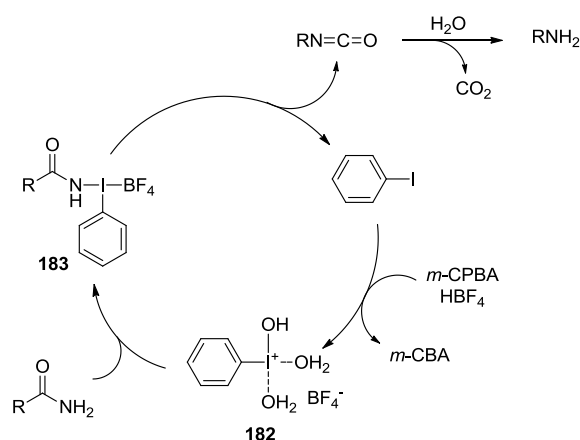


Schéma 166. Mécanisme envisagé par le groupe de Ochiai

En conclusion, ce survol bibliographique montre que peu d'exemples concernant la formation de liaisons C-N catalysée à l'iode ont été publiés jusqu'à présent. De plus, parmi les exemples d'amination C-H, aucun n'implique de nitrène et les mécanismes proposés diffèrent substantiellement de celui envisagé pour l'amination C-H décrite au laboratoire.

¹⁴⁶ Miyamoto, K.; Sakai, Y.; Goda, S.; Ochiai, M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 982.

¹⁴⁷ Ochiai, M.; Sueda, T.; Miyamoto, K.; Kiprof, P.; Zhdkankin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8203.

C'est dans ce contexte que nous avons décidé de relever le challenge synthétique qui consiste à introduire l'iode hypervalent en quantité catalytique dans la réaction d'insertion C-H. Le dérivé de l'iode (I) réduit libéré serait ré-oxydé par un oxydant terminal, plus respectueux de l'environnement. De cette manière, la réaction serait plus éco-compatible, évitant ainsi la formation d'iodobenzène en quantité stoechiométrique (schéma 167).

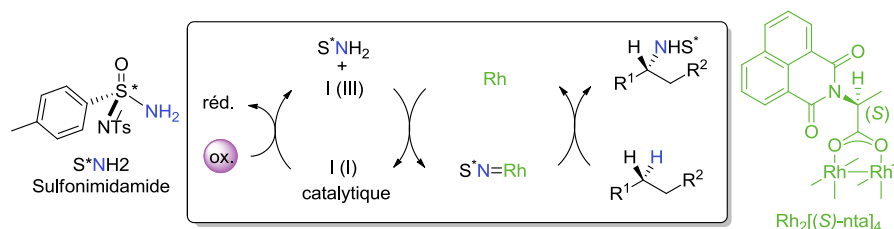


Schéma 167. Stratégie envisagée pour rendre l'amination C-H catalytique en iode hypervalent

3. Vers l'utilisation de l'iode hypervalent catalytique pour l'amination C-H

Dans le but d'utiliser l'iode hypervalent en quantité catalytique, il a été envisagé dans un premier temps de trouver de nouvelles conditions oxydantes compatibles avec la formation du nitrène. Après une optimisation des nouvelles conditions opératoires, il était question dans un second temps de diminuer le nombre d'équivalent en dérivé iodé pour rendre la réaction catalytique en iode, avant d'explorer le champ d'application de cette nouvelle méthode d'amination C-H plus respectueuse de l'environnement.

a. Mises au point de conditions oxydantes adéquates

Un certain nombre de considérations doivent être prises en compte dans la recherche d'un oxydant terminal qui sera utilisé en quantité stœchiométrique :

- il doit être capable de générer *in situ* un réactif de l'iode trivalent à partir d'un iodoarène sans induire de suroxydation de l'iode dans les conditions réactionnelles,
- il ne doit réagir ni avec le substrat ni avec le produit de la réaction,
- il ne doit pas générer de composés toxiques ou difficilement éliminables,
- il doit être disponible commercialement à faible coût.

Pour nous guider dans la recherche de nouvelles conditions oxydantes et notamment dans l'introduction de cette nouvelle espèce oxydante, nous avons d'abord étudié la littérature et avons très vite compris que l'addition d'un acide, en plus de l'oxydant, était nécessaire à la formation du type de réactif escompté. En effet, dès 2005, Kitamura a développé une méthodologie de formation de diacétoxy-iodoarène ($\text{ArI}(\text{OAc})_2$) en utilisant le perborate de sodium ($\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) en présence d'acide triflique ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) dans l'acide acétique (schéma 168).¹⁴⁸ Il a ensuite étendu sa méthodologie à la formation de différents [bis(trifluoroacétoxy)iodo]arènes ($\text{ArI}(\text{OCOCF}_3)_2$) à partir d'un mélange peroxydisulfate de potassium ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$) et TFA dans du dichlorométhane.¹⁴⁹ Enfin, plus récemment, le groupe de Zhdankin a optimisé les rendements grâce à l'introduction d'un autre oxydant : l'oxone, couplé à l'utilisation d'acide trifluoroacétique (TFA) dans du chloroforme.¹⁵⁰

¹⁴⁸ Hossain, M. D.; Kitamura, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6984.

¹⁴⁹ Hossain, M. D.; Kitamura, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 142.

¹⁵⁰ Zagulyaeva, A. A.; Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2119.

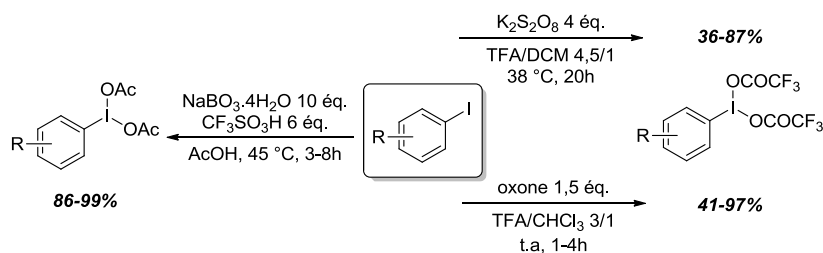


Schéma 168. Différentes méthodes de préparation d'iodes trivalents

Pour démarrer notre étude, nous avons choisi l'oxone comme oxydant permettant à priori de générer l'iode hypervalent à température ambiante. Afin de s'assurer que ce sel, ainsi que l'ajout d'un acide soit compatible avec la formation du nitrène et donc du produit d'amination, nous avons effectué un essai préliminaire en présence de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, d'oxone et d'acide acétique (schéma 169). Comme précédemment, nous avons choisi l'indane, connu pour ses bons résultats sur l'amination C-H pour s'assurer de la compatibilité, et avons constaté que la réaction a lieu avec un rendement comparable de 88% avec un équivalent de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$.

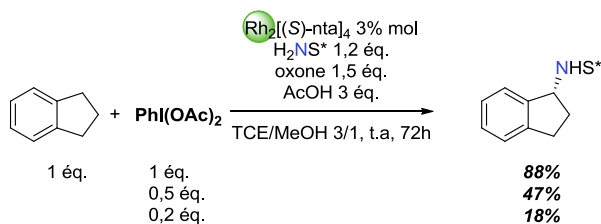


Schéma 169. Etude de la compatibilité de l'oxydant et des conditions acides pour l'amination C-H

Ces résultats nous montrent donc que, l'oxone semble inerte vis-à-vis du substrat engagé ainsi que du produit d'amination formé. Cependant, nous remarquons que le couple oxone/AcOH semble inefficace à la ré-oxydation de l'iodobenzène formé au cours de la réaction puisque le rendement obtenu diminue proportionnellement au nombre d'équivalent en iode hypervalent ajouté.

Suite à cette première observation globalement positive, pour effectuer notre premier essai d'amination C-H en générant l'iode hypervalent *in situ*, nous nous sommes inspirés des conditions développées par Zhdankin qui impliquent l'emploi de l'acide trifluoroacétique (schéma 170).

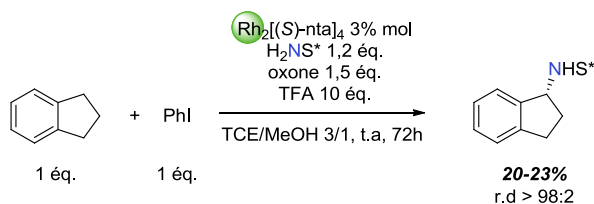


Schéma 170. Premier essai d'amination C-H générant l'iode hypervalent *in situ*

Pour ce premier essai, nous avons pu isoler le produit d'amination attendu avec un rendement aux alentours de 20% en ajoutant seulement un équivalent de substrat. De plus, un excellent rapport diastéréoisomérique supérieur à 98:2 est observé ce qui suggère un mécanisme identique à celui proposé pour l'amination C-H classique (c'est-à-dire passage par un métallanitrène intermédiaire).

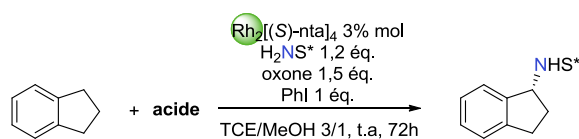
Pour contrôler la nécessité de chaque réactif, la même réaction a été effectuée 3 fois en parallèle en omettant soit l'acide, soit le PhI ou soit l'oxone. Le produit d'amination C-H n'a alors été obtenu dans aucun des cas.

Par ailleurs, une réaction test réalisée à -35 °C, température de la réaction d'amination C-H dans les conditions classiques, n'a pas permis d'isoler le produit attendu, ce qui laisse penser que le réactif de l'iode oxydant ne s'est pas formé à cette température.

Ces résultats plutôt encourageants nous ont incités à envisager un criblage des différents paramètres dans le but d'optimiser le rendement de la réaction.

Criblage des acides

Nous avons décidé de commencer par le criblage des additifs de type acide (tableau 14). Pour chaque essai, 10 équivalents d'acides ont été engagés.



| Entrée | Acide | Résultat |
|--------|--------------------------------|------------|
| 1 | TFA | 20-23% |
| 2 | AcOH | <5% |
| 3 | ^t BuCOOH | <5% |
| 4 | HCOOH | 44% |
| 5 | PhCOOH | <5% |
| 6 | TsOH.H ₂ O | - |
| 7 | MsOH | - |
| 8 | H ₂ SO ₄ | - |
| 9 | (PhO) ₂ POOH | - |

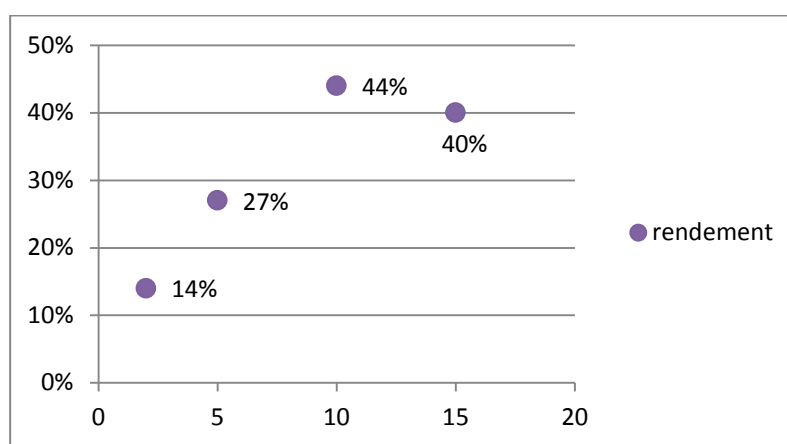
Tableau 14. Criblage des acides

On remarque assez rapidement que seul l'emploi d'acides carboxyliques conduit à la formation du produit désiré. En revanche, les autres types d'acides (acide sulfonique, acide phosphorique ou encore acide minéral) ne donnent aucun résultat (entrées 6 à 9).

De manière étonnante, l'utilisation de l'acide pivalique, précurseur du réactif d'iode hypervalent $\text{PhI}(\text{OCO}^t\text{Bu})_2$ optimal dans les conditions classiques de l'amination C-H, conduit seulement à 5% de produit d'amination (entrée 3).

De façon plus inattendue, le rendement est doublé (44%) en présence d'acide formique, alors que le réactif de l'iode trivalent correspondant n'est pas décrit dans la littérature (entrée 4).

Sur la base de ce dernier résultat, nous avons étudié l'influence de la quantité d'acide formique sur le rendement. Un rapide criblage a permis de déterminer que l'emploi de 10 équivalents conduit au meilleur résultat (graphe 3).

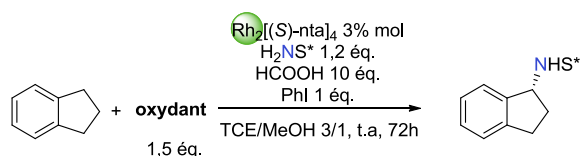


Grappe 3. Rendement obtenu en fonction du nombre d'équivalents d'acide

Criblage des oxydants

Comme mentionné auparavant, plusieurs oxydants permettent de former *in situ* l'iode hypervalent attendu. On a vu que Zhdankin a choisi l'oxone tandis que le groupe de Kitamura préférait le perborate de sodium ou encore le peroxodisulfate de potassium. Le *m*-CPBA a lui aussi beaucoup été utilisé bien qu'il présente moins d'intérêt que les sels de par la formation d'acide *m*-chlorobenzoïque comme produit secondaire.

De ce fait, différents types d'oxydants ont été évalués dans les conditions d'amination C-H (tableau 15).



| Entrée | Oxydant | Résultat |
|--------|--|------------|
| 1 | <u>oxone</u> | <u>44%</u> |
| 2 | K ₂ S ₂ O ₈ | - |
| 3 | KBrO ₃ | - |
| 4 | NaBO ₃ ·4H ₂ O | - |
| 5 | H ₂ NCONH ₂ ·H ₂ O ₂ | - |
| 6 | NaIO ₄ | - |
| 7 | AcOOH | - |
| 8 | <i>m</i> -CPBA | - |
| 9 | TBHP (sec) | - |
| 10 | K ₂ S ₂ O ₈ /TFA | - |

Tableau 15. Criblage des oxydants

De façon surprenante, aucun des nouveaux oxydants testés n'a permis la formation du produit d'amination C-H attendu. Même le K₂S₂O₈, de composition proche de l'oxone et dont le potentiel d'oxydation est supérieur à ce dernier (2,08 V contre 1,85 V), ne permet pas la formation de l'indane aminé (entrée 2). Un nouvel essai a été réalisé en présence de K₂S₂O₈ et de TFA (à la place de l'acide formique), couple permettant la formation de l'iode hypervalent correspondant selon Kitamura,¹⁴⁹ sans pour autant donner de meilleur résultat (entrée 10).

Une dernière série de tests a consisté à évaluer l'influence de la quantité d'oxone introduite. Un rendement de 11% a été alors obtenu en présence de 1 équivalent, résultat qui n'a guère été amélioré avec l'introduction de 2 équivalents (rdt : 18%).

Malgré ces derniers résultats plutôt surprenants, nous avons décidé de continuer l'optimisation des conditions réactionnelles avec 1,5 équivalents d'oxone.

Criblage des solvants (en collaboration avec le Dr Benjamin Darses)

Il a été démontré que l'amination C-H classique était plus efficace lorsqu'elle était effectuée dans le mélange tétrachloroéthane (TCE)/ méthanol (MeOH) 3/1 pour des raisons de solubilité des réactifs. En particulier, le catalyseur de rhodium est très soluble dans ce mélange alors que sa solubilité reste limitée dans chaque solvant pris séparément.

Avant de commencer notre étude sur les solvants, nous nous sommes donc assurés de la bonne solubilité du catalyseur de rhodium et du sulfonimidamide dans différents mélanges de solvants. Pour cela, nous avons testé plusieurs solvants disponibles au laboratoire, et grâce à un

tableau à double entrée, nous avons pu évaluer leurs mélanges. Finalement, nous avons sélectionné différents couples de solvants dans lesquels les réactifs précédemment cités sont solubles.

Le résultat de notre criblage est résumé dans le tableau suivant (tableau 16). Tous les mélanges de solvants ci-dessous sont ajoutés en proportion 1:1.

| Entrée | Solvant | | Résultat |
|--------|---|-------------------|----------|
| 1 | MeOCH ₂ CH ₂ OH (MEG) | | <5% |
| 2 | MEG | MeNO ₂ | <5% |
| 3 | | acétone | <5% |
| 4 | | <i>n</i> PrOAc | <5% |
| 5 | | HFIP | - |
| 6 | HOCH ₂ CH ₂ OH | CHCl ₃ | 16% |
| 7 | PhCF ₃ | MeOH | 27% |
| 8 | | <i>n</i> PrOAc | - |
| 9 | | CHCl ₃ | - |
| 10 | DCM | MEG | <5% |
| 11 | | HFIP | - |
| 12 | | <i>n</i> PrOAc | 6% |
| 13 | | MTBE | 7% |
| 14 | | DME | <5% |
| 15 | | MeOH | 31% |
| 16 | | NMP | - |

Tableau 16. Criblage des solvants

Dans ce tableau, on remarque que les résultats les plus significatifs correspondent à un couple de solvant constitué d'un solvant halogéné et d'un alcool. Par exemple, lorsque le mélange est chloroforme/éthylène glycol, on obtient un rendement de 16% (entrée 6). De plus, ce dernier est de 27% lorsque la réaction s'effectue en présence de trifluorotoluène/MeOH (entrée 7). Cependant, on note que les rendements n'excèdent pas 5% en présence de méthyléthylèneglycol (entrées 1 à 4 et entrée 10), malgré son excellente capacité de solubilisation des réactifs. Finalement, le meilleur rendement obtenu est de 31% et correspond au couple dichlorométhane/méthanol dans les proportions 1:1 (entrée 15). Ce rendement atteint 43% dans un mélange 3:1 dichlorométhane/méthanol comme dans l'amination C-H classique. Ce dernier résultat nous permet donc de nous affranchir de l'utilisation d'un solvant très toxique, le tétrachloréthane, au profit d'un solvant moins toxique, le dichlorométhane, et surtout plus facilement éliminable (par évaporation) tout en conservant un rendement semblable (43% contre 44% en présence de TCE).

Néanmoins, au cours de cette étude, nous nous sommes rendu compte que nous obtenions des rendements différents pour chaque essai réalisé en double. En effet, ces derniers varient entre 0 et 43% en utilisant les mêmes conditions opératoires. De même, en présence de tétrachloroéthane à la place du dichlorométhane, les mêmes conditions peuvent induire de fortes variations dans les rendements, entre 5 et 40%.

Nous nous sommes alors demandé si ce manque de reproductibilité n'était pas la conséquence d'une mauvaise solubilité de l'oxone (un sel) dans le milieu réactionnel. Pour cela, nous avons effectué plusieurs tests. Le premier consistait à piler préalablement l'oxone, cependant aucun produit d'amination n'a pu être obtenu. Dans un deuxième temps, nous avons décidé de sécher l'oxone sous vide avant son introduction, pensant que des traces d'eau pouvaient être néfastes pour le bon déroulement de la réaction. Le rendement obtenu reste alors assez faible, autour de 25%. A l'inverse, l'ajout d'une quantité catalytique d'eau (10% molaire) au mélange réactionnel, nécessaire à la bonne solubilité de l'oxydant, n'a pas non plus permis de rétablir la reproductibilité de la réaction puisque le rendement obtenu est encore une fois aléatoire, n'excédant pas 25%.

Parallèlement à ces derniers tests, le criblage de différents iodoarènes a été réalisé. Cependant, l'absence de reproductibilité observée ne nous a pas permis de conclure quant aux résultats obtenus. En effet, ces derniers sont d'une part très peu satisfaisants en matière de rendement, et d'autre part tout aussi aléatoires (schéma 171).

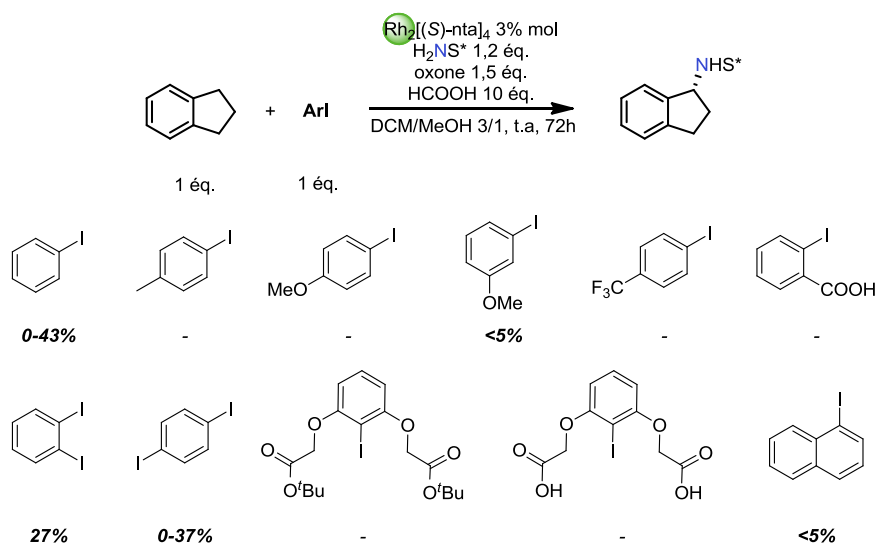


Schéma 171. Criblage des iodoarènes

Dans ce contexte, nous avons d'une part, cherché à comprendre l'origine de ce problème de reproductibilité, et d'autre part essayé de modifier les conditions réactionnelles afin de s'assurer de la reproductibilité des résultats.

b. Compréhension et interprétation des résultats

Dans un premier temps, nous nous sommes aperçu que les meilleurs résultats avaient été obtenus pendant la « période hivernale ». Nous nous sommes alors posé la question de savoir si la température ambiante de cette période, sans doute bien en dessous de 25 °C, ne jouait pas un rôle clé dans la réussite de la réaction. Nous avons donc réalisé la même réaction mais à 10 °C pendant 3 jours (schéma 172).

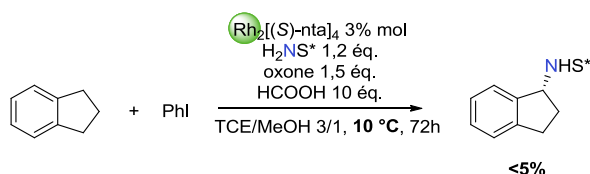
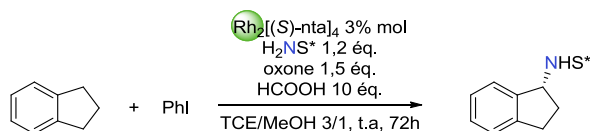


Schéma 172. Influence de la température sur le rendement de la réaction

Cependant, aucun produit d'amination n'a été obtenu. Sans présumer des problèmes de reproductibilité, il semblerait qu'une température minimale soit nécessaire à la formation du nitrene et qu'à 10 °C, l'espèce oxydante ne se forme pas correctement (tout comme déjà observé à -35 °C).

Puis, nous nous sommes demandé si un des réactifs commerciaux ne s'était pas dégradé. Nous avons donc effectué plusieurs manipulations en parallèles en incorporant à chaque fois un seul réactif « neuf » et comparé les résultats obtenus avec ceux de la manipulation comportant tous les « anciens » réactifs (tableau 17).



| Entrée | Réactifs | Résultat |
|--------|----------------------------|----------|
| 1 | « anciens » réactifs | 42% |
| 2 | nouveau pot d'oxone | 28% |
| 3 | indane distillé | 30% |
| 4 | nouveau pot de HCOOH | 22% |
| 5 | nouveaux solvants anhydres | 13% |

Tableau 17. Etude de la stabilité d'un des réactifs commerciaux

Il en ressort que chaque essai donne des rendements très différents et non cohérents dans le sens où l'essai avec les « anciens » réactifs donne un rendement meilleur.

Il faut indiquer que le problème de dégradation est indépendant du catalyseur de rhodium et du sulfonimidamide puisque ces derniers sont connus pour être très stables dans le temps à température ambiante et à l'air libre.

Nous avons alors envisagé d'étudier l'impact de l'avancement de la réaction sur la conversion et la stabilité des produits formés. De même que précédemment, nous avons lancé plusieurs expériences en parallèle en stoppant les réactions à des moments différents (schéma 173). Encore une fois, les résultats obtenus semblent très aléatoires et nous prouvent qu'un paramètre non déterminé joue un rôle important dans la reproductibilité des manipulations.

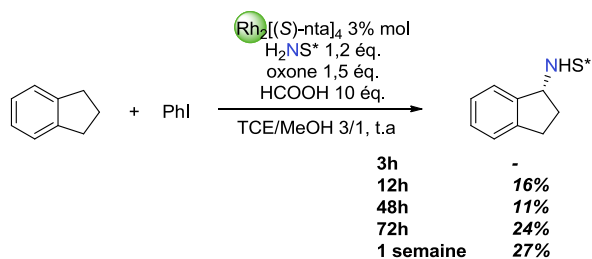


Schéma 173. Etude sur l'évolution de l'avancement en fonction du temps

Par ailleurs, pour tester la stabilité des réactifs en cours de réaction, nous avons placé ces derniers (ainsi que le produit d'amination) dans les conditions oxydantes et étudié par RMN leur dégradation éventuelle au bout de 72h. Il semblerait que seul le catalyseur de rhodium se dégrade légèrement au bout des 3 jours, tous les autres réactifs étant très stables dans les conditions de la réaction. Pour pallier le manque de stabilité du rhodium, des réactions tests ont été réalisées mais elles démontrent qu'une augmentation de quantité de catalyseur ou une introduction de ce dernier par portion ne permet pas de rendre la réaction reproductible.

Nous avons aussi vérifié que l'augmentation de la quantité d'indane (5 équivalents), qui donne un rendement plus faible de 14%, ne change en rien le problème de reproductibilité. Il en va de même pour l'ajout de l'iodobenzène (tableau 18). Selon ces résultats, il semblerait que la formation de l'iode hypervalent ne soit pas meilleure lorsque l'iode monovalent est introduit en excès (entrée 4). Tous ces résultats restent néanmoins à considérer avec précaution compte tenu de l'origine indéterminée de la non reproductibilité.

| Entrée | Equivalent en PhI | Résultat |
|--------|-------------------|----------|
| 1 | 0,1 | 3% |
| 2 | 0,5 | 26% |
| 3 | 1 | 0-44% |
| 4 | 2 | <5% |

Tableau 18. Influence de la quantité de PhI sur le rendement

Finalement, l'étude RMN du brut réactionnel nous a permis de mettre en évidence la formation d'un produit secondaire en plus du produit d'amination (figure 13).

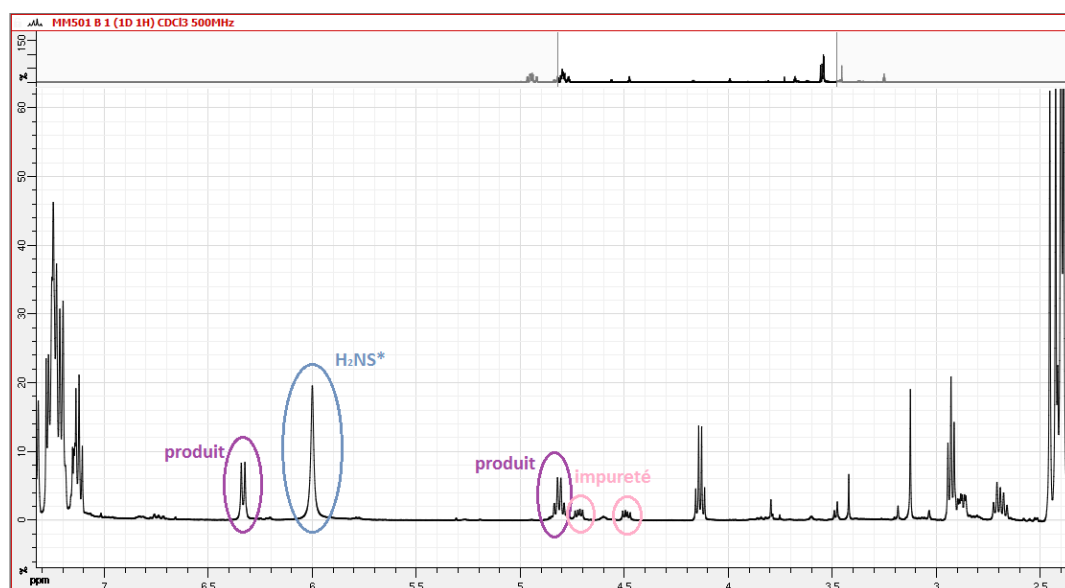


Figure 13. RMN du brut réactionnel

Dans un premier temps, nous avons supposé que cette impureté était due à un produit issu de l'oxydation du substrat de départ (l'indane). Pour mettre en évidence la combinaison de réactifs responsable de la formation de cette impureté, nous avons lancé différentes expériences en parallèle en omettant un réactif à chaque fois. Le résultat de cette étude est résumé dans le tableau suivant (tableau 19).



| Entrée | Conditions | Résultat |
|--------|--------------------------------------|-----------------|
| 1 | sans indane | impureté formée |
| 2 | sans $\text{Rh}_2[(S)\text{-nta}]_4$ | pas d'impureté |
| 3 | sans H_2NS^* | pas d'impureté |
| 4 | sans oxone | pas d'impureté |
| 5 | sans HCOOH | impureté formée |
| 6 | sans PhI | impureté formée |

Tableau 19. Etude sur la formation du produit secondaire

D'après ces résultats, on en conclut que, contrairement à ce que nous pensions, l'indane n'est pas en cause dans la formation de ce produit secondaire (entrée 1). En revanche, il semblerait que l'oxone, le sulfonimidamide et le catalyseur de rhodium soient impliqués dans la formation de ce composé (entrées 2 à 4).

Bien entendu, il a été envisagé d'isoler cette impureté afin de pouvoir la caractériser. Cependant, après purification sur gel de silice, cette dernière n'a pas pu être isolée. Nous nous sommes rendu compte que ce composé était, d'une part, non observable sur chromatographie sur couche mince (CCM), et d'autre part, probablement très volatile. Aucune caractérisation n'a pu donc être réalisée.

Pour mettre toutes les chances de notre côté, un essai a été effectué en présence uniquement des trois réactifs responsables de la formation du produit secondaire, sans réel succès cependant.

Il s'avère en définitive que ce composé volatile semble lui aussi se former de manière totalement aléatoire. En effet, lors des différents essais réalisés pour mettre au point cette nouvelle méthodologie, ce produit secondaire n'apparaît pas à chaque fois. On note tout de même que les meilleurs rendements obtenus (aux alentours de 40%) coïncident avec l'absence de formation de ce produit secondaire. On en déduit donc que ce composé, de structure inconnue, est vraisemblablement responsable, au moins en partie, du problème de reproductibilité de cette méthodologie.

Malgré tous ces résultats, nous avons tout de même envisagé d'étudier le champ d'application de cette méthodologie. De plus, nous voulions savoir si le problème de reproductibilité était rencontré avec d'autres substrats. L'exemplification a donc été réalisée sur un autre composé comportant une position benzylique (le dibenzosubérane), sur une molécule avec une position allylique (le méthylcyclopentène) et sur un alcane (l'adamantane), tous connus pour réagir efficacement en amination C-H (schéma 174).

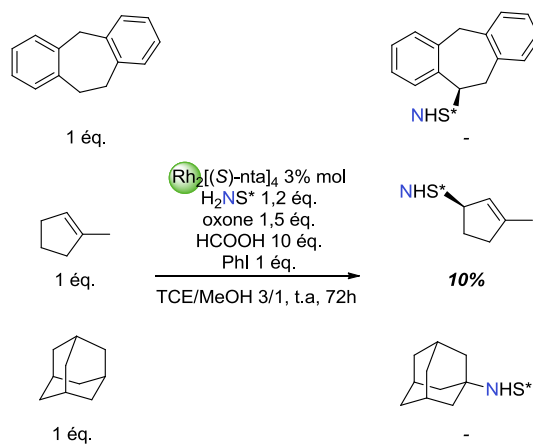


Schéma 174. Etude du champ d'application

Malheureusement, il semblerait que le champ d'application soit très limité et que cette méthodologie de génération de l'iode hypervalent *in situ* ne convienne pas à d'autres substrats que l'indane. En effet, aucun ou très peu de produit d'amination a pu être isolé sur les autres composés testés.

4. Conclusion

En conclusion, nous avons envisagé de développer une nouvelle méthodologie d'amination C-H éco-compatible en générant dans un premier temps le dérivé de l'iode hypervalent *in situ* à partir d'un oxydant et d'un iodoarène. En cas de succès, le but était de diminuer la quantité d'iodoarène afin de rendre la réaction catalytique en iode hypervalent. Les premiers essais nous ont permis d'obtenir des premiers résultats satisfaisants en utilisant l'oxone, un sel libérant des composés bénins pour l'environnement, comme oxydant pour la formation de l'iode hypervalent désiré.

Cependant, lors de l'optimisation de la réaction, nous avons mis en évidence des problèmes de reproductibilité des résultats. En effet, pour des essais identiques en parallèle, des résultats très différents peuvent être obtenus. Plusieurs études ont été menées afin d'interpréter ce phénomène et déterminer la provenance de ce problème. Malheureusement, nous n'avons pas été en mesure de rétablir la reproductibilité de la réaction.

De plus, après une étude rapide du champ d'application, nous nous sommes rendu compte que cette méthodologie était extrêmement limitée avec les conditions réactionnelles utilisées.

Nous avons pour le moment décidé d'abandonner cette voie qui consiste à développer des conditions catalytiques en iode hypervalent dans la réaction d'amination C-H. Le développement de nouveaux systèmes d'amination C-H permettra peut-être à l'avenir de revisiter cette première étude afin d'utiliser des combinaisons différentes de réactifs.

Conclusion Générale

Mes travaux de thèse se sont inscrits dans la continuité d'études sur les transferts de nitrènes stéréosélectifs qui donnent la possibilité d'introduire une fonction azotée au sein de molécules diversement substituées. En particulier, la réaction d'amination C-H diastéréosélective, développée au laboratoire et catalysée par un complexe de rhodium, représente un outil synthétique très efficace. Elle permet, en effet, d'oxyder sélectivement une liaison C-H parmi de nombreuses autres présentes sur des substrats parfois très complexes.

Afin de démontrer l'intérêt de cette méthodologie, une application en synthèse totale de molécules bioactives a été envisagée lors de cette thèse.

Il m'a été confié la synthèse d'une cible : un alcaloïde d'origine marine, la (-)-dibromophakellstatine **85**, dont l'étape clé repose sur l'amination C-H d'une position pseudo-benzylique en α d'un pyrrole. Après plusieurs tentatives, l'utilisation du sulfonimidamide de configuration absolue *R* ainsi que du catalyseur $\text{Rh}_2[(R)\text{-nta}]_4$ a permis la formation du produit d'amination attendu. Cependant, l'instabilité de ce composé a empêché de poursuivre la séquence réactionnelle prévue (schéma 175).

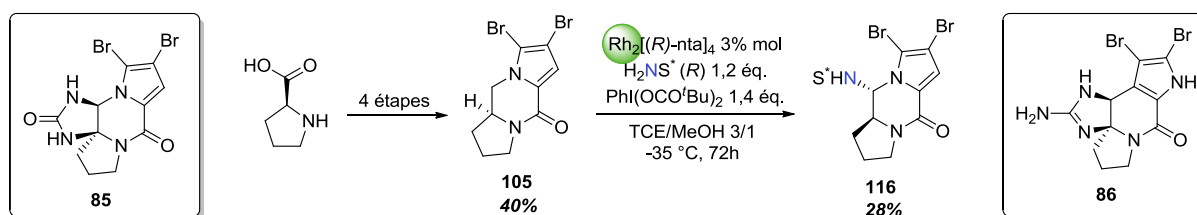


Schéma 175. Obtention du tricycle **116** pour la synthèse de la dibromophakellstatine

La synthèse de la (+)-dibromoisophakelline **86**, dont la partie pyrrole diffère légèrement a aussi été abordée. Malheureusement, cette fois ci, le substrat auquel nous souhaitons appliquer l'étape clé d'amination C-H, n'a pas pu être obtenu malgré plusieurs tentatives (schéma 176).

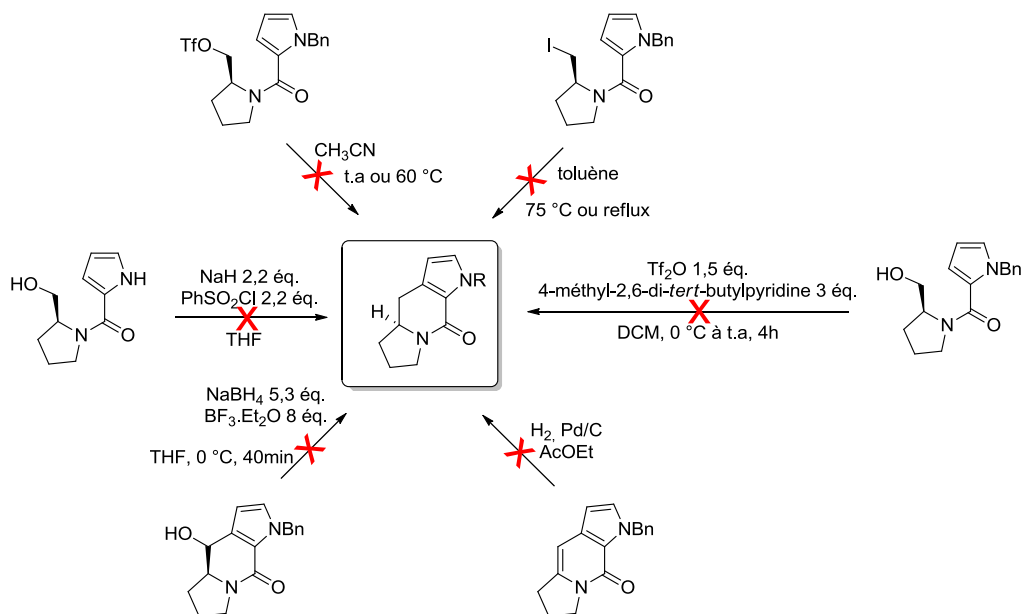


Schéma 176. Tentatives de formation du substrat "clé"

Le deuxième volet du projet d'application en synthèse de l'amination C-H a été de mettre au point une séquence réactionnelle permettant la formation d'une librairie de dérivés perhydroindoliques. L'étape clé de la stratégie a reposé sur l'amination d'éther d'énols et du benzocyclobutène (schéma 177). De ce fait, une dizaine de molécules, dont le squelette se retrouve dans plusieurs composés à visée thérapeutique, a pu être synthétisée. Il reste cependant à trouver des conditions pour retirer le groupement sulfonimidyle sur de telles molécules polycycliques, ce qui constitue pour l'instant une limitation significative à l'application de la réaction d'amination C-H en synthèse.

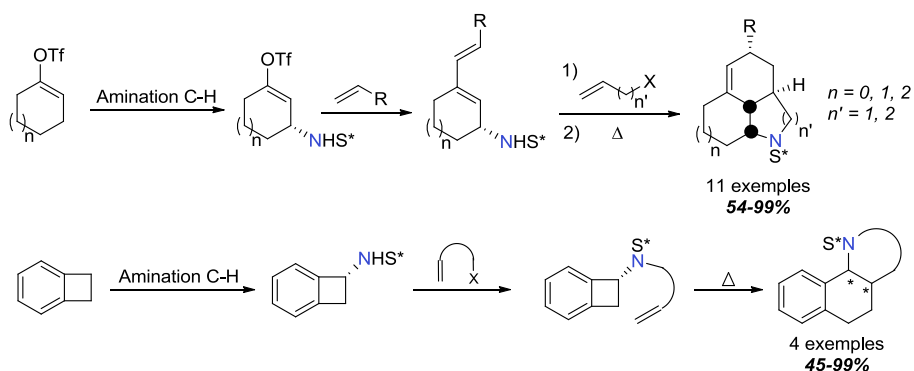


Schéma 177. Préparation de motifs perhydroindoles par application de l'amination C-H

Outre le problème de la déprotection des produits issus de l'amination C-H, une autre limitation concerne l'utilisation en quantité stœchiométrique d'un réactif de l'iode hypervalent $\text{PhI}(\text{OCO}^t\text{Bu})_2$ et par conséquent, la libération d'une même quantité d'iodobenzène PhI . Le deuxième

objectif de ma thèse a donc été de mettre au point de nouvelles conditions oxydantes afin de contourner ce problème.

Tout d'abord, l'utilisation d'haloamines pouvait constituer une alternative éco-compatible intéressante de par la libération de simples sels de sodium. Les résultats obtenus avec les chloramines nous ont rapidement montré que ces dernières ne sont pas compatibles avec l'utilisation d'un catalyseur de rhodium. En nous tournant vers les bromamines, nous avons pu adapter les conditions développées par Du Bois et ainsi isoler un produit d'amination à partir de l'indane avec un rendement encourageant mais sans aucune stéréosélectivité. Néanmoins, au cours de l'optimisation des conditions de la réaction, un problème de reproductibilité nous a contraints à abandonner cette voie (schéma 178).

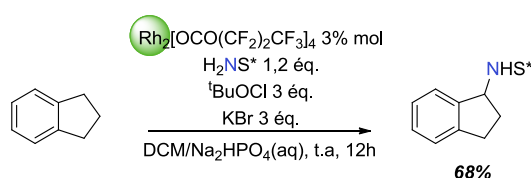


Schéma 178. Alternative à la formation de PhI par génération d'une bromamine *in situ*

Toujours dans le but de limiter la formation de produits secondaires, nous avons envisagé l'introduction du dérivé de l'iode hypervalent en quantité catalytique. L'ajout d'un autre oxydant, plus respectueux de l'environnement, permettrait la ré-oxydation de l'iodoarène généré en espèce réactive.

Dans un premier temps, nous avons recherché des nouvelles conditions permettant l'oxydation de l'iodobenzène en iode trivalent *in situ*, tout en évitant les réactions parasites avec les autres réactifs présents. Rapidement, le couple oxone/acide formique nous a permis d'isoler le produit d'amination attendu avec un rendement correct et surtout d'excellentes diastéréosélectivités (schéma 179).

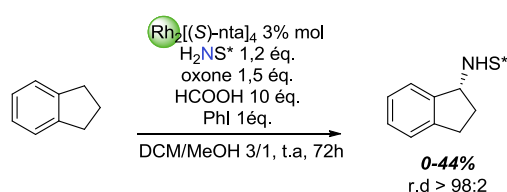


Schéma 179. Nouvelles conditions oxydantes

Malheureusement, comme dans le cas de la bromamine, nous avons rencontré des problèmes de reproductibilité. Dans le but de comprendre l'origine de ces problèmes, plusieurs études ont été menées en parallèle : étude de l'avancement de la réaction, de la RMN du brut réactionnel ou encore de la stabilité des réactifs introduits, sans permettre d'aboutir à une conclusion satisfaisante.

Comme l'a suggéré Thomas Wirth à l'issue de ses travaux sur l'aziridination d'alcènes,¹⁵¹ il est possible qu'il n'existe pas d'oxydant compatible pour développer des transferts de nitrène catalytiques en réactif iodé, pour l'amination de liaisons C(sp³)-H. En ce qui nous concerne, les résultats obtenus dans le cadre de cette thèse nous ont incités à abandonner cette stratégie, pour envisager une autre façon de résoudre le problème de la formation de PhI. Cette nouvelle stratégie repose sur la combinaison de la réaction d'amination avec une réaction de couplage, palladocatalysée par exemple, permettant d'introduire l'iodoarène sur le produit d'amination (schéma 180).

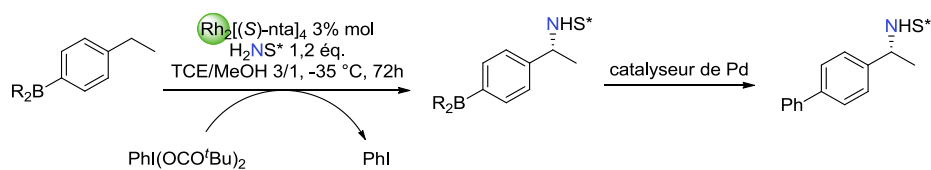


Schéma 180. Nouvelle stratégie envisagée

¹⁵¹ Richardson, R. D.; Desai, M.; Wirth, T. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6745.

Partie expérimentale

General Remarks

Solvents and reagents

-All reagents were obtained from commercial suppliers unless otherwise stated.

-When necessary, organic solvents were routinely dried and/or distilled prior to use and stored over molecular sieves under Argon. THF was distilled from sodium and benzophenone, CH₂Cl₂ and CH₃CN were distilled from calcium hydride.

Chromatography

-Thin-layer chromatography was performed on silica gel 60 F₂₅₄ on aluminium plates (Merck) and visualized under a UV Mineralight UVLS-28 lamp (254 nm), as well as with KMnO₄, ninhydrin or *p*-anisaldehyde in ethanol.

-Flash chromatography was conducted on Merck silica gel 60 (40-63 μm) at medium pressure (300 mbar).

Instrumental

-Melting points (**m.p.**) were measured in capillary tubes on a Büchi B-540 apparatus and are uncorrected.

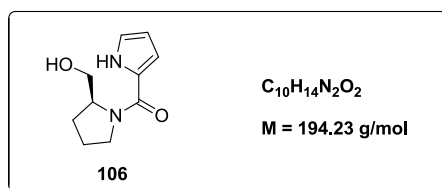
-Optical rotations ($[\alpha]_D^{20}$) were determined with a JASCO P-1010 polarimeter.

-Mass spectra were obtained either with a LCT (Micromass) instrument using electrospray ionization (**ES**), or from a Time of Flight analyzer (ESI-MS) for the high resolution mass spectra (**HRMS**).

-Infrared spectra (**IR**) were recorded on a Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR spectrometer.

-Proton NMR (¹H) spectra were recorded with a Bruker 500 MHz or 300 MHz spectrometer. Carbon NMR (¹³C) spectra were recorded at 125 or 75 MHz, using a broadband decoupled mode with the multiplicities obtained using a DEPT sequence. Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm). NMR experiments were carried out in deuteriochloroform (CDCl₃), deuterobenzene (C₆D₆) or deuterioacetone (CD₃COCD₃). The following abbreviations are used for the ¹H spectra multiplicities: s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, quint: quintuplet, m: multiplet, br: broad. Coupling constants (*J*) are reported in Hertz (Hz). Values in italics refer to the minor diastereoisomer, where applicable.

(S)-2-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)(1H-pyrrol-2-yl)methanone



Prolinol (382 mg, 3.78 mmol) was dissolved in acetonitrile (2 mL) in a flask containing sodium carbonate (690 mg, 6.52 mmol). The mixture was stirred at room temperature during 1h, then 2-(trichloroacetyl)pyrrole (728 mg, 3.43 mmol) was added and the reaction was heated to reflux for 4h. Water (5 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2x 5 mL) and organic layers were washed with water (8 mL) and brine (8 mL). After concentration under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (ethyl acetate) affording a white solid in 63% yield (423 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1.61-1.74 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 1H), 1.99-2.12 (m, 2H), 3.66-3.80 (m, 3H), 3.86-3.96 (m, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 4.74 (s, 1H, OH), 6.24-6.28 (dd, $J = 6.3, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.62-6.67 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 10.27 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 25.1 (CH_2), 28.1 (CH_2), 49.5 (CH_2), 62.5 (CH), 67.4 (CH_2), 110.2 (CH), 113.5 (CH), 121.9 (CH), 125.4 (Cq), 162.8 (Cq).

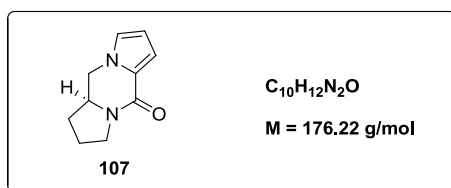
I.R. (Neat, cm^{-1}) 3120, 2910, 2846, 1570, 1540, 1430, 1210, 1120, 1018, 887.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ 195.1128, found 195.1134.

m.p. 124–125 °C.

R_f = 0.28 (ethyl acetate).

(S)-2,3,10,10a-tetrahydropyrrolo[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-5(1H)-one



To a mixture of compound **106** (1.09 g, 5.61 mmol) and triphenylphosphine (2.94 g, 11.2 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (14 mL), was added dropwise azodicarboxylate diisopropyle (2.26 g, 11.2 mmol). The orange mixture was stirred for 2h at room temperature. Water was added and the resulting solution was extracted with ethyl acetate (3x 20 mL). The organic layers were combined, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, ethyl acetate) to afford a white solid in 69% yield (684 mg).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 1.66-1.82 (m, 1H), 1.84-1.99 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 2H), 3.98-4.13 (m, 1H), 4.19-4.27 (m, 1H), 6.17-6.23 (dd, $J = 3.8, 2.6$ Hz, 1H), 6.66-6.71 (m, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 23.4 (CH_2), 30.5 (CH_2), 44.1 (CH_2), 49.8 (CH_2), 57.8 (CH), 109.8 (CH), 112.6 (CH), 122.8 (CH), 125.6 (Cq), 158.5 (Cq).

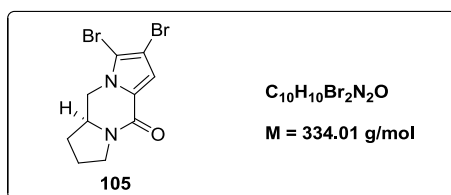
I.R. (Neat, cm^{-1}) 2972, 1627, 1551, 1489, 1442, 1298, 728.

HRMS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ calcd for $C_{10}H_{13}N_2O$ 177.1028, found 177.1027.

m.p. 198–199 °C.

R_f = 0.16 (ethyl acetate).

(S)-7,8-dibromo-2,3,10,10a-tetrahydrodipyrrolo[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-5(1H)-one



Compound **107** (187 mg, 1.06 mmol) was dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (20 mL) and *N*-bromosuccinimide (396 mg, 2.23 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (6 mL) was added. The mixture was stirred for one night at room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate 30/70) to afford a white solid in 91% yield (323 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1.69-1.85 (m, 1H), 1.87-2.02 (m, 1H), 2.08-2.20 (m, 1H), 2.24-2.35 (m, 1H), 3.51-3.64 (m, 2H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.96-4.08 (m, 1H), 4.35-4.43 (dd, $J = 12.3, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.96 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 23.1 (CH_2), 30.5 (CH_2), 44.2 (CH_2), 49.3 (CH_2), 56.5 (CH), 100.4 (Cq), 106.4 (Cq), 114.7 (CH), 126.9 (Cq), 156.4 (Cq).

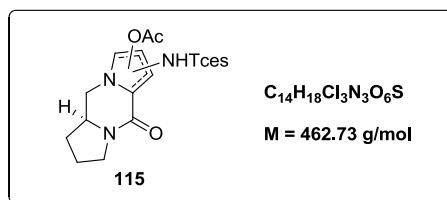
I.R. (Neat, cm^{-1}) 2974, 1698, 1638, 1551, 1436, 1383, 1363, 1338, 1168, 1141, 974, 808, 737.

HRMS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ calcd for $C_{10}H_{11}Br_2N_2O$ 332.9238, found 332.9222.

m.p. 189–190 °C.

R_f = 0.32 (ethyl acetate).

Oxyamination product



Compound **107** (106 mg, 0.600 mmol), trichloroethoxysulfamate (204 mg, 0.900 mmol), $Rh_2(esp)_2$ (9.0 mg, 0.012 mmol) and benzene (1.75 mL) were successively introduced in a 10mL flask. $PhI(OAc)_2$ (307 mg, 0.950 mmol) was then added under argon. The mixture was stirred for 72h at room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate 50/50) to afford colorless oil (53 mg, 19%).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 1.49-1.91 (m, 4H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.07-2.09 (s, 3H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.54-3.68 (m, 3H), 4.38-4.50 (m, 1H), 4.61-4.71 (dd, $J = 11, 2.9$ Hz, 2H), 7.11-7.14 (d, $J = 5, 8$ Hz, 1H), 7.15-7.18 (d, $J = 5, 8$ Hz, 1H).

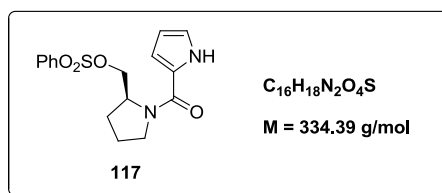
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 21.1 (CH_3), 22.9 (CH_2), 29.9 (CH_2), 30.3 (CH), 45.1 (CH_2), 45.6 (CH_2), 58.9 (CH), 78.9 (CH_2), 90.8 (Cq), 125.1 (CH), 147.7 (CH), 159.3 (Cq), 169.4 (Cq), 170.1 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2922, 1756, 1670, 1612, 1558, 1445, 1357, 1223, 1164, 1129, 1088, 1062, 1011.

HRMS (ESI) m/z (M-H) $^-$ calcd for $C_{14}H_{17}Cl_3N_3O_6S$ 459.9904, found 459.9885.

$R_f = 0.17$ (heptane/ethyl acetate 50/50).

(S)-(1-(1H-pyrrole-2-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)methyl benzenesulfonate



Pyrrole **106** (50.0 mg, 0.258 mmol) was dissolved in dry THF (1 mL) under argon. Sodium hydride 60% wt in oil (13.6 mg, 0.566 mmol) was added at 0 °C. After stirring for 30 min, benzenesulfonyl chloride (72.6 μ L, 0.566 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 12h. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was dissolved with dichloromethane. The organic layer was washed with water, brine then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate 60/40) to afford the product **117** in 58% yield (50.0 mg).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 1.94-2.05 (m, 1H), 2.06-2.21 (m, 3H), 3.71-3.95 (m, 4H), 4.55-4.61 (m, 1H), 6.28-6.33 (m, 1H), 6.62-6.67 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.49-7.67 (m, 2H), 7.92-8.04 (m, 2H), 9.78-9.95 (m, 1H, NH).

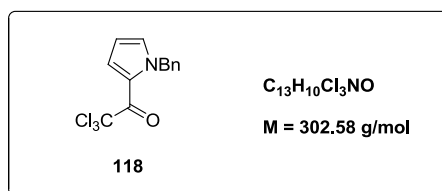
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 24.6 (CH_2), 27.6 (CH_2), 44.9 (CH_2), 49.2 (CH_2), 59.1 (CH), 110.2 (CH), 112.8 (CH), 121.5 (CH), 126.0 (2xCH), 128.1 (2xCH), 129.0 (CH), 134.0 (Cq), 151.1 (Cq), 165.0 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 3231, 2969, 1711, 1632, 1579, 1547, 1438, 1326, 1175, 1148, 1128, 1088, 1052, 1034, 1016, 997, 925, 853, 784, 748.

HRMS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ calcd for $C_{16}H_{19}N_2O_4S$ 334.0987, found 334.0974.

R_f = 0.55 (heptane/ethyl acetate 30/70).

1-(1-benzyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,2,2-trichloroethanone



To a stirred suspension of NaH 60% in mineral oil (943 mg, 23,6 mmol) in anhydrous DMF (15 mL), held under argon at room temperature, were added a solution of 2-trichloroacetylpyrrole (5,00 g, 23,6 mmol) in anhydrous DMF (5 mL), and, then, benzyl bromide (3,36 mL, 28,3 mmol). After stirring for 2 days, diethyl ether (90 mL) and water (90 mL) were added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (2x90 mL). The organic layers were combined, washed first with pure acetic acid (200 mL), then basified to pH 10 with a saturated solution of $NaHCO_3$, dried with $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, heptane/ethyl acetate 90/10) to afford a white solid in 65% yield (4,63 g).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 5.61 (s, 2H), 6.33-6.36 (dd, $J = 4.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.28-7.41 (m, 3H), 7.62-7.65 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 53.5 (CH_2), 96.3 (Cq), 109.4 (CH), 121.5 (Cq), 124.6 (CH), 126.9 (2xCH), 127.8 (CH), 128.8 (2xCH), 133.2 (CH), 137.2 (Cq), 172.6 (Cq).

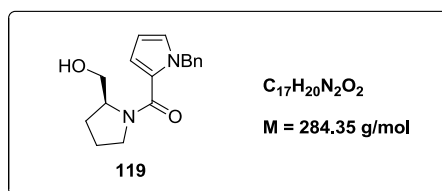
I.R. (Neat, cm^{-1}) 1662, 1412, 1399, 1380, 1225, 1132, 1087, 1001, 878, 836, 740, 674.

HRMS (ESI) m/z (M-H) $^-$ calcd for $C_{13}H_9Cl_3NO$ 299.9750, found 299.9745.

m.p. 50-51 °C.

R_f = 0.55 (heptane/ethyl acetate 80/20).

(S)-(1-benzyl-1H-pyrrol-2-yl)(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)methanone



Prolinol (1.36 g, 13.5 mmol) was dissolved in anhydrous acetonitrile (9 mL) in a flask containing sodium carbonate (2.46 g, 23.2 mmol). The mixture was stirred at room temperature during 1h, then **118** (3.70 g, 12.2 mmol) was added and the reaction was heated to reflux. After stirring for 4h, ethyl acetate (15 mL) and water (15 mL) were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x 10 mL) then the organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 40/60) affording a colorless oil in 59% yield (2.06 g).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 1.48-1.65 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.96-2.09 (m, 1H), 3.37-3.48 (m, 1H), 3.54-3.74 (m, 3H), 4.17-4.28 (m, 1H), 4.88-5.04 (s, 1H, OH), 5.28-5.36 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 5.46-5.54 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.14-6.18 (dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz, 1H), 6.50-6.53 (dd, $J = 3.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.83-6.86 (dd, $J = 2.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.24-7.34 (m, 3H).

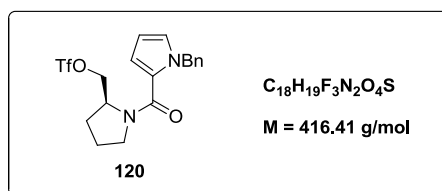
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 24.8 (CH_2), 28.4 (CH_2), 50.9 (CH_2), 52.0 (CH_2), 61.3 (CH), 67.2 (CH_2), 107.3 (CH), 114.0 (CH), 125.9 (Cq), 126.0 (CH), 127.2 (2xCH), 127.5 (CH), 128.5 (2xCH), 138.7 (Cq), 164.7 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 3402, 2998, 2954, 1766, 1603, 1548, 1412, 1396, 1229, 1039, 1015, 701, 692.

HRMS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ calcd for $C_{17}H_{21}N_2O_2$ 285.1603, found 285.1592.

$R_f = 0.12$ (heptane/ethyl acetate 50/50).

(S)-(1-(1-benzyl-1H-pyrrole-2-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)methyl trifluoromethanesulfonate



Compound **119** (80.0 mg, 0.280 mmol) was dissolved in anhydrous DCM (0.7 mL) in a flask containing pyridine (102 μ L, 1.26 mmol). At 0 °C, trifluoromethanesulfonic anhydride (70.7 μ L, 0.420 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH₄Cl and dichloromethane were added and the aqueous layer was extracted with DCM. The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (DCM/MeOH 90/10) affording a yellow oil in 89% yield (104 mg).

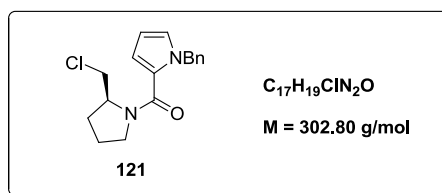
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 1.55-1.69 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 1H), 1.90-2.12 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 4.63-4.76 (m, 2H), 4.84-4.94 (m, 1H), 5.12-5.19 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.26-5.33 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 6.14-6.18 (m, 1H), 6.62-6.66 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 24.6 (CH₂), 27.9 (CH₂), 50.2 (CH₂), 51.8 (CH₂), 57.2 (CH), 64.1 (CH₂), 107.8 (CH), 115.3 (CH), 118.6 (Cq), 124.7 (Cq), 126.7 (2xCH), 126.9 (CH), 127.5 (CH), 128.5 (2xCH), 138.7 (Cq), 164.3 (Cq).

I.R. (Neat, cm⁻¹) 1610, 1494, 1425, 1235, 1167, 1030, 746, 686.

R_f = 0.23 (DCM/MeOH 90/10).

(S)-(1-benzyl-1H-pyrrol-2-yl)(2-(chloromethyl)pyrrolidin-1-yl)methanone



Compound **119** (330 mg, 1.16 mmol) was dissolved in anhydrous DCM (2 mL) in a flask containing pyridine (72.6 μL , 0.9 mmol). At 0 °C, tosyl chloride (276 mg, 1.45 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was washed with H_2O (1x 5mL), with a saturated solution of NH_4Cl (1x 5mL) and brine (1x 5mL). The aqueous layers were then extracted with DCM (2x 20 mL) and the organic layers were combined, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 70/30) affording the undesired product **121** as a colorless oil in 71% yield (215 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1.56-1.67 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.95-2.09 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.65-3.82 (m, 2H), 4.35-4.43 (m, 1H), 5.29-5.34 (d, $J = 14.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.53-5.59 (d, $J = 14.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.14-6.18 (m, 1H), 6.51-6.55 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H).

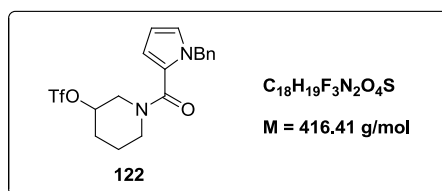
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 24.6 (CH_2), 28.2 (CH_2), 45.4 (CH_2), 50.7 (CH_2), 51.8 (CH_2), 57.8 (CH), 107.2 (CH), 114.0 (CH), 125.8 (Cq), 126.0 (CH), 127.1 (2xCH), 127.4 (CH), 128.5 (2xCH), 138.7 (Cq), 162.8 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2980, 2927, 1619, 1520, 1412, 1398, 1232, 1145, 1028, 688.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}$ 303.1264, found 303.1262.

R_f = 0.68 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

1-(1-benzyl-1H-pyrrole-2-carbonyl)piperidin-3-yl trifluoromethanesulfonate



Compound **119** (150 mg, 0.530 mmol) was dissolved in anhydrous DCM (1.4 mL) in a flask containing 4-methyl-2,6-di-*tert*-butylpyridine (324 mg, 1.58 mmol). At 0 °C, trifluoromethanesulfonyl chloride (133 μ L, 0.790 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 4h. A saturated solution of $NaHCO_3$ and dichloromethane were added and the aqueous layer was extracted with DCM. The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (DCM/MeOH 90/10) affording an undesired product as a brown oil in 79% yield (173 mg).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 1.74-1.88 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 2H), 3.73-3.86 (m, 1H), 3.89-3.99 (m, 1H), 4.60-4.68 (dd, $J = 10.0, 8.7$ Hz, 1H), 4.70-4.84 (m, 1H), 5.05-5.13 (dd, $J = 10.0, 8.7$ Hz, 1H), 5.31-5.39 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.49-5.56 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 6.42-6.47 (dd, $J = 4.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.24-7.27 (dd, $J = 4.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.28-7.38 (m, 3H).

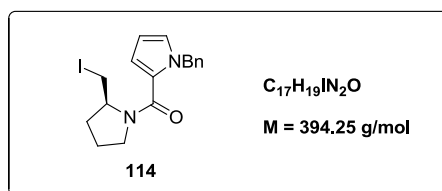
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 28.4 (CH_2), 28.8 (CH_2), 48.5 (CH_2), 53.7 (CH_2), 65.4 (CH), 76.5 (CH_2), 112.6 (CH), 113.1 (Cq), 118.7 (Cq), 126.3 (CH), 127.2 (2xCH), 128.3 (CH), 129.0 (2xCH), 136.0 (Cq), 136.1 (Cq), 161.8 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2975, 1605, 1522, 1478, 1420, 1225, 1214, 1144, 1010, 901, 674.

HRMS (ESI) m/z (M-H) $^-$ calcd for $C_{18}H_{18}F_3N_2O_4S$ 415.0985, found 415.0970.

R_f = 0.51 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(S)-(1-benzyl-1H-pyrrol-2-yl)(2-(iodomethyl)pyrrolidin-1-yl)methanone



Imidazole (52.7 mg, 0.774 mmol) was dissolved in anhydrous DCM (0.4 mL) in a flask containing triphenylphosphine (101 mg, 0.386 mmol). At 0 °C, diiodide (98.0 mg, 0.386 mmol) and **119** (100 mg, 0.352 mmol) in anhydrous DCM (0.2 mL) were added. The mixture was stirred at room temperature for 3h. Water (1 mL) was added and the aqueous layer was extracted with DCM (3x 3 mL). The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (heptane/ethyl acetate 70/30) affording a yellow oil in 40% yield (56 mg).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 1.44-1.57 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 1H), 3.30-3.58 (m, 4H), 3.92-4.05 (m, 1H), 5.17-5.22 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.46-5.51 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.05-6.07 (dd, $J = 3.8, 2.7$ Hz, 1H), 6.42-6.46 (dd, $J = 3.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.72-6.73 (dd, $J = 2.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 3H).

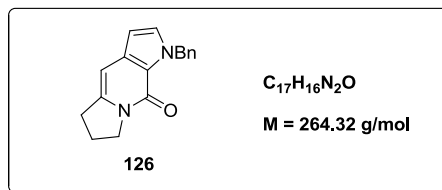
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 24.5 (CH_2), 31.3 (CH_2), 49.6 (CH_2), 51.6 (CH_2), 52.0 (CH_2), 57.3 (CH), 107.3 (CH), 114.3 (CH), 126.0 (Cq), 126.1 (CH), 127.2 (2xCH), 127.4 (CH), 128.5 (2xCH), 138.8 (Cq), 162.8 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2985, 2897, 1722, 1614, 1510, 1402, 1396, 1085, 984, 673.

HRMS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ calcd for $C_{17}H_{20}IN_2O$ 395.0620, found 395.0605.

$R_f = 0.74$ (heptane/ethyl acetate 50/50).

1-benzyl-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-f]indolizin-9(5H)-one



To a solution of aldehyde **125** (85.0 mg, 0.300 mmol) in THF (3 mL), was introduced a solution of HCl 1M (182 mg, 5.00 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3h. After concentration under reduced pressure, water was added and the residue was extracted with ethyl acetate (2x 5 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure affording the product **126** as an oil in quantitative yield (81 mg).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 2.14-2.21 (m, 2H), 3.02-3.07 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.14-4.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.81 (s, 2H), 6.24-6.26 (m, 1H), 6.36-6.38 (m, 1H), 7.03-7.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.22-7.33 (m, 5H).

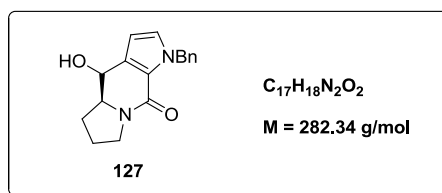
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 22.8 (CH_2), 30.9 (CH_2), 47.4 (CH_2), 51.4 (CH_2), 96.2 (CH), 102.1 (CH), 121.7 (Cq), 127.4 (CH), 127.5 (2xCH), 128.6 (2xCH), 130.6 (CH), 132.9 (Cq), 138.8 (Cq), 140.5 (Cq), 154.8 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2972, 2910, 1785, 1657, 1596, 1511, 1422, 1396, 685, 667.

HRMS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ calcd for $C_{17}H_{17}N_2O$ 265.1296, found 265.1331.

R_f = 0.33 (heptane/ethyl acetate 30/70).

(4*R*,4*a*5)-1-benzyl-4-hydroxy-4*a*,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*f*]indolizin-9(4*H*)-one



To a solution of aldehyde **125** (180 mg, 0.640 mmol) in anhydrous DCM (1.6 mL), were introduced triethylsilane (102 μ L, 0.640 mmol) and trifluoroacetic acid (49.3 μ L, 0.640 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at -35 °C overnight. Water was added (2 mL) and the aqueous layer was extracted with DCM (2x 4 mL). The organic layers were combined and washed with a saturated solution of Na_2CO_3 (5 mL). After concentration under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 50/50) affording the product **127** as a yellow oil in 40% yields (72.0 mg).

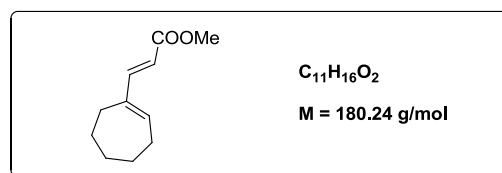
1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 1.13-1.23 (m, 1H), 1.46-1.63 (m, 2H), 2.19-2.34 (m, 1H), 3.26-3.33 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 4.14-4.32 (s, 1H, OH), 4.35-4.42 (m, 1H), 4.74-4.81 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 5.76-5.81 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.18-6.20 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.41-6.43 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.93-7.00 (m, 1H), 7.03-7.10 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 23.5 (CH_2), 26.9 (CH_2), 44.5 (CH_2), 51.5 (CH_2), 62.8 (CH), 64.0 (CH), 106.3 (CH), 122.6 (Cq), 126.7 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (2xCH), 128.6 (2xCH), 130.8 (Cq), 139.2 (Cq), 158.5 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 3309, 2879, 1602, 1531, 1496, 1440, 1314, 1020, 895, 769, 700.

R_f = 0.48 (petroleum ether/ethyl acetate 30/70).

(E)-methyl-3-(cyclohepten-1-yl) acrylate



To a solution of $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (20.1 mg, 0.0287 mmol) in dry DMF (1.3 mL) under argon, were introduced a solution of cyclohept-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (100 mg, 0.409 mmol) in dry DMF (3 mL), methyl acrylate (82 μ L, 0.901 mmol) and triethylamine (193 μ L, 1.43 mmol). The reaction mixture was stirred at 75 °C for 4h. Dichloromethane was added (4 mL) and the organic layer was washed with a saturated solution of ammonium chloride (4 mL), water (4 mL) and brine (4 mL). After concentration under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 90/10) affording a yellow oil in 46% yield (34.0 mg).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) diastereoisomer A 6 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 1.41-1.51 (m, 4H), 1.65-1.75 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.40-5.47 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.68-5.74 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.70-5.75 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.21-6.25 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.18-7.24 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.75-7.80 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) diastereoisomer A 6 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 25.9 (CH_2), 26.2 (CH_2), 27.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 31.8 (CH_2), 51.3 (CH_3), 51.4 (CH_3), 113.3 (CH), 114.1 (CH), 132.7 (CH), 141.9 (Cq), 143.9 (CH), 146.6 (CH), 149.3 (CH), 168.2 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2929, 1712, 1436, 1202.

HRMS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ calcd for $C_{11}H_{17}O_2$ 181.1229, found 181.1248.

$R_f = 0.84$ (petroleum ether/ethyl acetate 70/30).

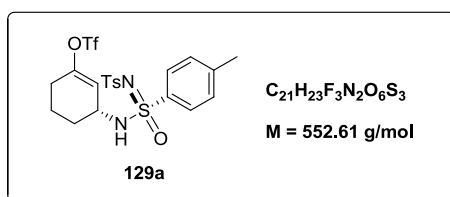
Typical C-H amination procedure A

In an oven-dried tube were introduced activated 4 Å molecular sieves (100 mg), Rh₂[(*S*-nta)₄ **112** (7.70 mg, 0.006 mmol) and (*S*)-*N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidamide (*S*)-**109** (78.0 mg, 0.240 mmol). The tube was capped with a rubber septum and purged with argon. Anhydrous and degassed 1,1,2,2-tetrachloroethane (0.75 mL) and methanol (0.25 mL) were added under argon, and the mixture was stirred for 5 min before addition of the substrate (0.200 mmol). The tube was cooled to –78 °C, and bis(*tert*-butylcarbonyloxy)iodobenzene (115 mg, 0.280 mmol) was added. The mixture was stored in the freezer (–35 °C) for 3 days. After dilution with dichloromethane (3 mL), the molecular sieves were removed by filtration and the filtrate was evaporated to dryness under reduced pressure. The oily residue was purified by flash chromatography on silica gel, affording the corresponding C-H amination product.

Typical C-H amination procedure B

In an oven-dried tube were introduced activated 4 Å molecular sieves, Rh₂[(*S*-nta)₄ **112** (3 mol%) and (*S*)-*N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidamide (*S*)-**109** (1 eq). The tube was capped with a rubber septum and purged with argon. Anhydrous and degassed 1,1,2,2-tetrachloroethane and methanol (3/1) were added under argon, and the mixture was stirred for 5 min before addition of the substrate (3 eq). The tube was cooled to –78 °C, and bis(*tert*-butylcarbonyloxy)iodobenzene (1.2 eq) was added. The mixture was stored in the freezer (–35 °C) for 3 days. After dilution with dichloromethane, the molecular sieves were removed by filtration and the filtrate was evaporated to dryness under reduced pressure. The oily residue was purified by flash chromatography on silica gel, affording the corresponding C-H amination product.

C-H amination product of cyclohexen-1-yl trifluoromethanesulfonate



Prepared following the typical amination procedure B from cyclohexen-1-yl trifluoromethanesulfonate. The corresponding amination product was obtained (heptane/ethyl acetate 70/30) as a white solid in 70% yield (77.5 mg and 5:1 dr ^1H NMR evaluation). A sample of compound **129a** was recrystallized from diisopropyl oxide, affording white needles with >20:1.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) diastereoisomer A 5 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 1.35-1.49 (m, 1H), 1.60-1.81 (m, 3H), 2.21-2.33 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.94-4.04 (m, 1H), 5.30-5.35 (m, 1H), 5.63-5.67 (m, 1H), 6.01 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.24-7.34 (m, 4H), 7.74-7.86 (m, 4H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) diastereoisomer A 5 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 19.4, 21.57, 21.63, 27.1, 28.1, 48.7, 118.8, 120.6, 126.7, 126.8, 127.6, 127.7, 129.3, 129.4, 130.0, 130.1, 135.7, 140.2, 143.2, 145.2, 152.0.

I.R. (Neat, cm^{-1}) 3208, 2925, 1686, 1597, 1417, 1303, 1210, 1143, 1109, 1061, 1017, 897, 815.

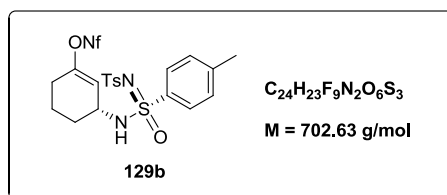
HRMS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ calcd for $C_{21}H_{24}F_3N_2O_6S_3$ 553.0749, found 553.0757.

$[\alpha]_D^{20} + 93.5$ ($c = 1.04$, CHCl_3).

m.p. 114–115 °C.

R_f = 0.30 (heptane/ethyl acetate 70/30).

C-H amination product of cyclohexen-1-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonate



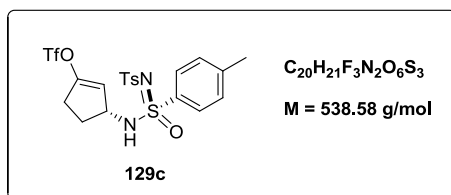
Prepared following the typical amination procedure B from cyclohexen-1-yl nonafluorobutanesulfonate (440 mg, 1.16 mmol). The corresponding amination product was obtained (dichloromethane/ethyl acetate 20/1) as an orange oil in 13% yield (36.0 mg and 5:1 dr ^1H NMR evaluation).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) diastereoisomer A 5 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 1.31-1.44 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.89-3.98 (m, 1H), 5.24-5.28 (m, 1H), 5.58-5.62 (m, 1H), 6.29-6.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.15-7.26 (m, 4H), 7.72-7.78 (m, 4H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) diastereoisomer A 5 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 19.4, 21.53, 21.59, 27.0, 28.0, 48.8, 114.2, 117.4, 118.9, 126.5, 126.7, 127.6, 127.7, 129.27, 129.31, 129.7, 130.0, 130.1, 135.8, 140.2, 143.2, 145.1, 152.1, 152.6.

$R_f = 0.34$ (heptane/ethyl acetate 70/30).

C-H amination product of cyclopenten-1-yl trifluoromethanesulfonate



Prepared following the typical amination procedure B from cyclopenten-1-yl trifluoromethanesulfonate. The corresponding amination product was obtained (dichloromethane/ethyl acetate 20/1) as an orange solid in 62% yield (67.0 mg and 17:1 dr ^1H NMR evaluation).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) diastereoisomer A 17 / *diastereoisomer B* 1 δ (ppm) 1.75-1.88 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.44-2.50 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.57-2.69 (m, 1H), 4.33-4.44 (m, 1H), 5.26-5.30 (m, 1H), 5.53-5.55 (m, 1H), 5.84-5.88 (m, 1H), 6.33-6.36 (d, $J = 9.1$, 1H NH), 6.40-6.46 (d, $J = 9.1$, 1H NH), 7.24-7.34 (m, 4H), 7.80-7.87 (m, 4H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) diastereoisomer A 17 / *diastereoisomer B* 1 δ (ppm) 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 29.0 (CH_2), 29.7 (CH_2), 30.9 (CH_2), 55.6 (CH), 116.3 (Cq), 117.0 (CH), 126.7 (2xCH), 127.7 (2xCH), 129.3 (2xCH), 130.0 (2xCH), 135.6 (Cq), 140.2 (Cq), 143.1 (Cq), 145.1 (Cq), 152.4 (Cq).

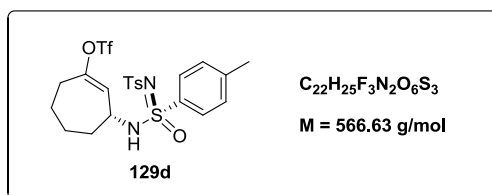
I.R. (Neat, cm^{-1}) 3235, 1667, 1596, 1424, 1299, 1264, 1250, 1204, 1139, 1080, 1090, 1016, 1000, 922, 813, 760, 658.

HRMS (ESI) m/z (M-H) $^-$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_3$ 537.0436, found 537.0458.

m.p. 79-80 $^\circ\text{C}$.

R_f = 0.64 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

C-H amination product of cyclohepten-1-yl trifluoromethanesulfonate



Prepared following the typical amination procedure B from cyclohepten-1-yl trifluoromethanesulfonate. The corresponding amination product was obtained (dichloromethane/ethyl acetate 20/1) as an orange oil in 18% yield (20.0 mg and 2:1 dr 1H NMR evaluation).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) diastereoisomer A 2 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 1.45-1.78 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.37-2.44 (m, 2H), 3.32-3.44 (m, 1H), 3.86-3.98 (m, 1H), 5.31-5.33 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.66-5.70 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.21-6.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H NH), 6.30-6.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H NH), 7.14-7.26 (m, 4H), 7.69-7.80 (m, 4H).

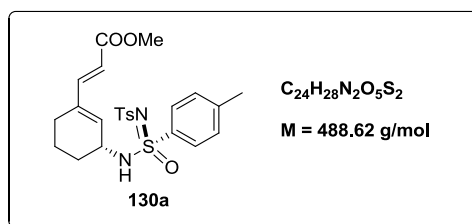
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) diastereoisomer A 2 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 24.1 (CH_2), 24.2 (CH_2), 25.0 (CH_2), 25.1 (CH_2), 30.7 (CH_2), 32.6 (CH_2), 32.8 (CH_2), 33.8 (CH_2), 50.2 (CH), 50.4 (CH), 123.8 (Cq), 125.0 (CH), 126.7 (2xCH), 126.7 (2xCH), 127.6 (2xCH), 127.6 (2xCH), 129.3 (2xCH), 129.3 (2xCH), 129.9 (2xCH), 135.6 (Cq), 140.2 (Cq), 143.1 (Cq), 145.1 (Cq), 153.2 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2927, 1597, 1413, 1303, 1246, 1206, 1107, 1089, 1017, 988, 869, 813.

HRMS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ calcd for $C_{22}H_{26}F_3N_2O_6S_3$ 567.0905, found 567.0904.

R_f = 0.68 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(E)-methyl-3-(cyclohexen-1-yl)[N-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonylimidoyl]acrylate



To a solution of Pd(dppf)Cl₂ (32.3 mg, 44.0 μmol) in dry DMF (15 mL) under argon, were successively introduced the C-H amination product derived from cyclohexen-1-yl trifluoromethanesulfonate **129a** (347 mg, 0.630 mmol) in dry DMF (6 mL), methyl acrylate (125 μL, 1.38 mmol) and triethylamine (296 μL, 2.20 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12h. Dichloromethane was added (30 mL) and the solution was washed with a saturated solution of ammonium chloride (1x30 mL), water (1x30 mL) and brine (1x30 mL). After drying over MgSO₄, filtration and concentration under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 70/30 to 65/35) to afford a white solid in 90% yield (276 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) diastereoisomer A 8 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 1.35-1.53 (m, 2H), 1.56-1.76 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.86-3.99 (m, 1H), 5.62-5.65 (m, 1H), 5.76-5.82 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.78-5.83 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.87-5.92 (m, 1H), 6.40-6.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H NH), 7.03-7.09 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.14-7.29 (m, 5H), 7.76-7.87 (m, 4H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) diastereoisomer A 8 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 19.2 (CH₂), 19.6 (CH₂), 21.5 (CH₃), 21.6 (CH₃), 23.4 (CH₂), 23.5 (CH₂), 28.9 (CH₂), 30.0 (CH₂), 49.9 (CH), 50.0 (CH), 51.7 (CH₃), 117.4 (CH), 126.8 (2xCH), 127.7 (2xCH), 129.2 (2xCH), 129.8 (2xCH), 134.6 (CH), 136.1 (CH), 136.2 (Cq), 137.7 (Cq), 138.2 (Cq), 140.3 (Cq), 142.8 (Cq), 144.7 (Cq), 146.4 (CH), 146.5 (CH), 167.4 (Cq).

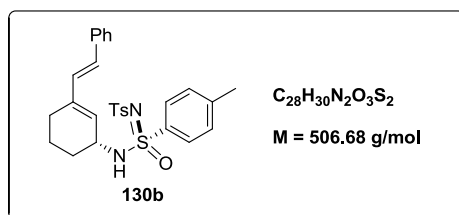
I.R. (Neat, cm⁻¹) 2945, 1715, 1631, 1433, 1303, 1284, 1248, 1124, 1106, 1090, 1062, 1035, 1016, 977, 930, 813, 752, 702, 658.

HRMS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ calcd for C₂₄H₂₉N₂O₅S₂ 589.1518, found 589.1539.

m.p. 63-64 °C.

R_f = 0.48 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(E)-2-(2-(cyclohexen-1-yl)vinyl)[N-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyl]benzene



To a solution of $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5.00 mg, 7.21 μmol) in dry DMF (1 mL) under argon, were successively introduced a solution of the C-H amination product **129a** (57.0 mg, 0.103 mmol) in dry DMF (2mL), styrene (25.3 μL , 0.227 mmol) and triethylamine (49.3 μL , 0.361 mmol). The reaction mixture was stirred at 75 °C for 12h. Dichloromethane was added (10 mL) and the organic layer was washed with a saturated solution of ammonium chloride (10 mL), water (10 mL) and brine (10 mL). After concentration under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate 70/30) to afford a colorless gum in 20% yield (11.0 mg).

$^1\text{H NMR}$ ($CDCl_3$, 300 MHz) diastereoisomer A 10 / *diastereoisomer B 1* δ (ppm) 1.38-1.46 (m, 1H), 1.64-1.77 (m, 3H), 2.22-2.27 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.94-4.04 (m, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 5.73-5.78 (m, 1H), 6.02-6.05 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H NH), 6.20-6.22 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.34-6.40 (d, $J = 16.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.51-6.56 (d, $J = 16.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.69-6.75 (d, $J = 16.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 4H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.83-7.89 (m, 5H).

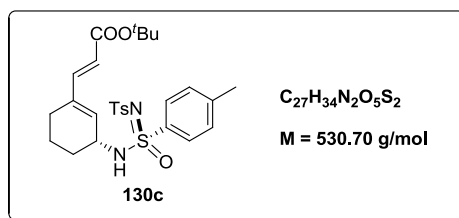
$^{13}\text{C NMR}$ ($CDCl_3$, 75 MHz) diastereoisomer A 10 / *diastereoisomer B 1* δ (ppm) 19.2 (CH_2), 19.5 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 23.9 (CH_2), 29.4 (CH_2), 50.1 (CH), 126.4 (2xCH), 126.7 (2xCH), 127.6 (CH), 127.8 (2xCH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (2xCH), 129.2 (2xCH), 129.8 (2xCH), 130.8 (CH), 136.4 (Cq), 137.1 (Cq), 139.6 (Cq), 140.5 (Cq), 142.8 (Cq), 144.7 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2927, 1709, 1597, 1494, 1448, 1302, 1256, 1152, 1100, 1091, 1064, 1017, 965, 814, 751, 694, 658.

HRMS (ESI) m/z (M-H) $^-$ calcd for $C_{28}H_{29}N_2O_3S_2$ 505.1620, found 505.1650.

$R_f = 0.69$ (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(E)-tert-butyl-3-(cyclohexen-1-yl)[N-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyl]acrylate



To a solution of Pd(dppf)Cl₂ (9.20 mg, 13.0 μmol) in dry DMF (0.5 mL) under argon, were introduced a solution of the C-H amination product of cyclohexen-1-yl trifluoromethanesulfonate **129a** (100 mg, 0.181 mmol) in dry DMF (1.5 mL), *tert*-butyl acrylate (58.0 μL, 0.398 mmol) and triethylamine (86.0 μL, 0.634 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12h. Dichloromethane was added (2 mL) and the organic layer was washed with a saturated solution of ammonium chloride (2 mL), water (2 mL) and brine (2 mL). After concentration under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate 70/30) to afford a colorless gum in 85% yield (81 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) diastereoisomer A 9 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 1.36-1.46 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.49-1.54 (m, 10H), 1.62-1.75 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.88-4.01 (m, 1H), 5.56-5.50 (m, 1H), 5.75-5.80 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.86-5.92 (m, 1H), 6.19-6.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, NH), 6.97-7.02 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.08-7.13 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 4H), 7.73-7.79 (m, 4H).

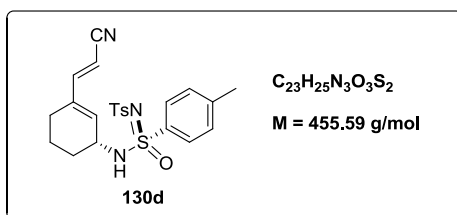
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) diastereoisomer A 9 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 19.5 (CH₂), 21.55 (CH₃), 21.62 (CH₃), 23.6 (CH₂), 23.8 (CH₂), 28.2 (3xCH₃), 29.2 (CH₂), 29.7 (CH₂), 50.0 (CH), 80.5 (Cq), 120.2 (CH), 126.8 (2xCH), 127.8 (2xCH), 129.3 (2xCH), 129.9 (2xCH), 134.5 (CH), 136.2 (Cq), 138.2 (Cq), 140.3 (Cq), 143.0 (Cq), 144.92 (Cq), 144.93 (CH), 166.2 (Cq).

I.R. (Neat, cm⁻¹) 3587, 2255, 1750, 1640, 1392, 1039, 919.

HRMS (ESI) *m/z* (M-H)⁻ calcd for C₂₇H₃₃N₂O₅S₂ 529.1831, found 529.1828.

R_f = 0.74 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(E)-3-(cyclohexen-1-yl)[N-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyl]acrylonitrile



To a solution of Pd(dppf)Cl₂ (9.20 mg, 13.0 μmol) in dry DMF (0.5 mL) under argon, were introduced a solution of the C-H amination product **129a** (100 mg, 0.181 mmol) in dry DMF (1.5 mL), acrylonitrile (26.0 μL, 0.396 mmol) and triethylamine (86.0 μL, 0.634 mmol). The reaction mixture was stirred at 75 °C for 1h. Dichloromethane was added (2 mL) and the organic layer was washed with a saturated solution of ammonium chloride (2 mL), water (2 mL), and brine (2 mL). After concentration under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (dichloromethane/ethyl acetate 95/5 to 90/10) affording a colorless gum in 80% yield (66.0 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) diastereoisomer A 6 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 1.38-1.57 (m, 2H), 1.63-1.81 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.93-4.01 (m, 1H), 5.23-5.26 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.31-5.34 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.66-5.69 (m, 1H), 5.98-6.00 (m, 1H), 6.04-6.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H NH), 6.60-6.63 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.93-6.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.26-7.36 (m, 4H), 7.83-7.87 (m, 4H).

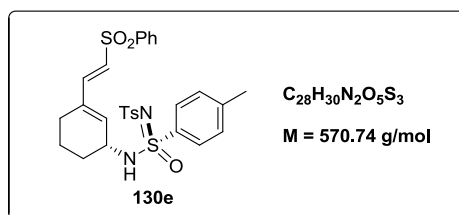
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) diastereoisomer A 6 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 19.4 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.7 (CH₃), 22.8 (CH₂), 28.5 (CH₂), 28.8 (CH₂), 49.9 (CH), 94.4 (CH), 96.1 (CH), 118.1 (CN), 126.7 (2xCH), 127.8 (2xCH), 129.3 (2xCH), 129.9 (2xCH), 136.0 (Cq), 137.0 (CH), 137.2 (Cq), 140.3 (Cq), 143.0 (Cq), 145.0 (Cq), 151.9 (CH).

I.R. (Neat, cm⁻¹) 2928, 2217, 1735, 1598, 1374, 1302, 1244, 1150, 1090, 1016, 968, 926, 813, 753, 703.

HRMS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ calcd for C₂₃H₂₆N₃O₃S₂ 456.1416, found 456.1415.

R_f = 0.47 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(E)-((2-(cyclohexen-1-yl)vinyl)sulfonyl)[N-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyl]benzene



To a solution of $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (17.5 mg, 25.3 μmol) in dry DMF (1 mL) under argon, were introduced a solution of the C-H amination product **129a** (200 mg, 0.362 mmol) in dry DMF (3 mL), (vinylsulfonyl)benzene (135 mg, 0.796 mmol) and triethylamine (171 μL , 1.27 mmol). The reaction mixture was stirred at 75 $^\circ\text{C}$ for 2h. Dichloromethane was added (4 mL) and the organic layer was washed with a saturated solution of ammonium chloride (4 mL), water (4 mL) and brine (4 mL). After concentration under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate 80/20 to 60/40) affording a yellow solid in 63% yield (130 mg).

$^1\text{H NMR}$ ($CDCl_3$, 300 MHz) diastereoisomer A 5 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 1.38-1.45 (m, 1H), 1.46-1.54 (m, 1H), 1.66-1.73 (m, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.91-4.00 (m, 1H), 5.65-5.68 (m, 1H), 5.88-5.90 (m, 1H), 5.92-5.93 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H NH), 6.08-6.10 (m, 1H), 6.24-6.26 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H NH), 6.31-6.34 (d, $J = 15.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.20-7.23 (d, $J = 15.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.62-7.65 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.79-7.87 (m, 4H), 7.89-7.94 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ ($CDCl_3$, 75 MHz) diastereoisomer A 5 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 19.4 (CH_2), 19.8 (CH_2), 21.57 (CH_3), 21.62 (CH_3), 23.6 (CH_2), 24.8 (CH_2), 28.8 (CH_2), 29.1 (CH_2), 50.0 (CH), 50.1 (CH), 126.7 (2xCH), 127.2 (2xCH), 127.4 (2xCH), 127.6 (2xCH), 127.8 (2xCH), 129.2 (CH), 129.3 (2xCH), 129.4 (2xCH), 129.8 (2xCH), 129.9 (2xCH), 133.4 (CH), 135.8 (Cq), 136.3 (Cq), 138.1 (CH), 140.1 (Cq), 140.2 (Cq), 142.9 (Cq), 144.0 (CH), 144.8 (Cq).

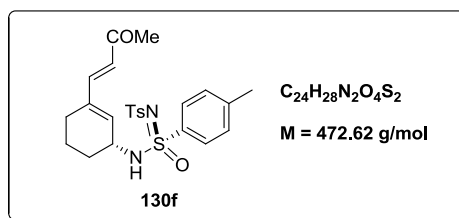
I.R. (Neat, cm^{-1}) 3211, 2927, 1596, 1495, 1447, 1302, 1253, 1145, 1105, 1062, 1016, 972, 928, 836, 812.

HRMS (ESI) m/z ($M+NH_4$) $^+$ calcd for $C_{28}H_{34}N_3O_5S_3$ 588.1661, found 588.1631.

m.p. 71-72 $^\circ\text{C}$

Rf = 0.29 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(E)-4-(cyclohexen-1-yl)[N-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonylimidoyl]but-3-en-2-one



To a solution of Pd(dppf)Cl₂ (9.20 mg, 12.6 μmol) in dry DMF (0.5 mL) under argon, were introduced a solution of the C-H amination product of cyclohexen-1-yl trifluoromethanesulfonate **129a** (100 mg, 0.181 mmol) in dry DMF (1.5 mL), methylvinylketone (34.0 μL, 0.398 mmol) and triethylamine (86.0 μL, 0.634 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12h. Dichloromethane was added (2 mL) and the organic layer was washed with a saturated solution of ammonium chloride (2 mL), water (2 mL) and brine (2 mL). After concentration under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 50/50) affording a yellow oil in 89% yield (76.0 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 1.35-1.48 (m, 1H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.91-4.03 (m, 1H), 6.02-6.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H NH), 6.06-6.09 (m, 1H), 6.10-6.16 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.05-7.10 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.25-7.37 (m, 4H), 7.81-7.87 (m, 4H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 19.6 (CH₂), 21.5 (CH₃), 21.6 (CH₃), 23.5 (CH₂), 27.2 (CH₃), 29.1 (CH₂), 50.1 (CH), 126.7 (2xCH), 127.0 (CH), 127.8 (2xCH), 129.2 (2xCH), 129.9 (2xCH), 136.0 (Cq), 136.5 (CH), 138.3 (Cq), 140.3 (Cq), 142.9 (Cq), 144.9 (Cq), 145.1 (CH), 198.8 (Cq).

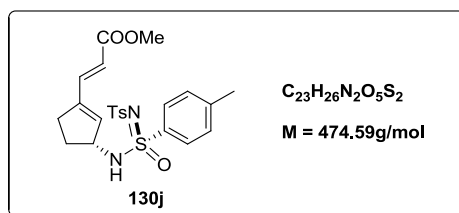
I.R. (Neat, cm⁻¹) 2320, 1737, 1375, 1039, 919.

HRMS (ESI) *m/z* (M-H)⁻ calcd for C₂₄H₂₇N₂O₄S₂ 471.1412, found 471.1413.

$[\alpha]_D^{20} + 218.3$ (*c* = 1.03, CHCl₃).

R_f = 0.48 (petroleum ether/ethyl acetate 40/60).

(E)-methyl-3-(cyclopenten-1-yl)[N-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyl]acrylate



To a solution of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8.35 mg, 11.9 μmol) in dry DMF (1 mL) under argon, were introduced a solution of the C-H amination product of **129c** (89.0 mg, 0.165 mmol) in dry DMF (0.8 mL), methyl acrylate (32.6 μL , 0.360 mmol) and triethylamine (78.0 μL , 0.580 mmol). The reaction mixture was stirred at 75 °C for 16h. Dichloromethane was added (2 mL) and the organic layer was washed with a saturated solution of ammonium chloride (2 mL), water (2 mL) and brine (2 mL). After concentration under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate 70/30) affording a colorless gum in 42% yield (34.0 mg).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1.53-1.64 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.38-2.51 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.29-4.40 (m, 1H), 5.72-5.77 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.85-5.88 (m, 1H), 5.91-5.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H NH), 7.15-7.26 (m, 4H), 7.29-7.34 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.72-7.78 (m, 4H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 29.2 (CH_2), 31.0 (CH_2), 51.7 (CH), 59.5 (CH), 121.1 (CH), 126.7 (2xCH), 127.8 (2xCH), 129.2 (2xCH), 129.9 (2xCH), 135.8 (Cq), 136.7 (CH), 139.3 (CH), 140.3 (Cq), 142.9 (Cq), 143.7 (Cq), 144.9 (Cq), 167.1 (Cq).

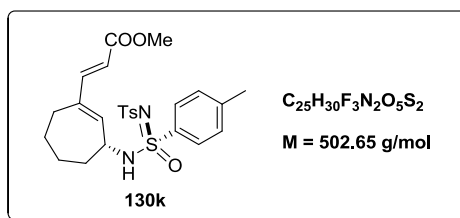
I.R. (Neat, cm^{-1}) 2254, 1717, 1709, 1449, 1388, 1305, 1201, 1163, 1124, 1050, 908.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ 492.1627, found 492.1610.

$[\alpha]_D^{20} + 147.2$ ($c = 1.02$, CHCl_3).

R_f = 0.48 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

C-H amination product of (*E*)-methyl-3-(cyclohepten-1-yl) acrylate



Prepared following the typical amination procedure B from (*E*)-methyl-3-(cyclohepten-1-yl) acrylate. The corresponding amination product was obtained (dichloromethane/ethyl acetate 20/1) as an orange oil in 37% yield (35 mg and 10:1 dr ^1H NMR evaluation).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) diastereoisomer A 10 / *diastereoisomer B* 1 δ (ppm) 1.48-1.60 (m, 2H), 1.62-1.75 (m, 3H), 1.77-1.90 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.03-4.14 (m, 1H), 5.69-5.72 (m, 1H), 5.78-5.80 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.81-5.87 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.00-6.04 (m, 1H), 6.17-6.20 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H NH), 6.29-6.31 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H NH), 6.95-7.00 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.12-7.18 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.78-7.90 (m, 4H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 24.8 (CH_2), 26.9 (CH_2), 27.9 (CH_2), 33.2 (CH_2), 51.6 (CH_3), 54.4 (CH), 116.6 (CH), 126.7 (2xCH), 127.7 (2xCH), 129.3 (2xCH), 129.9 (2xCH), 135.9 (Cq), 140.3 (Cq), 140.4 (Cq), 143.0 (Cq), 143.2 (CH), 144.9 (Cq), 147.7 (CH), 167.6 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 3582, 3000, 2254, 1733, 1438, 1377, 1221, 1040, 921, 759.

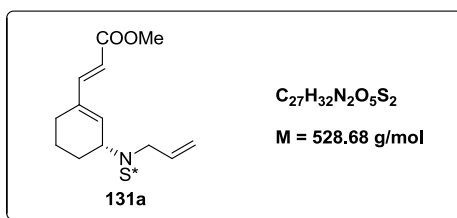
HRMS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ 520.1940, found 520.1954.

R_f = 0.65 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

Typical Mitsunobu procedure

The secondary sulfonimidamide **130** (0.150 mmol) was dissolved in THF (0.7 mL) at room temperature, under an argon atmosphere. Triphenylphosphine (0.225 mmol), the alcohol (0.300 mmol) and di-*tert*-butyl azodicarboxylate (0.210 mmol) were then added at room temperature and the reaction mixture was stirred overnight. A 4M solution of hydrochloric acid in dioxane (0.6 mL) was then added and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. The solvents were removed under reduced pressure and the resulting residue was dissolved in CH₂Cl₂ (2 mL). The organic phase was washed successively with a solution of HCl 4M (2 mL), and HCl 1M (2 mL), before being dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

(E)-3-(cyclohexen-1-yl)[N,N-allyl-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonylimidoyl]acrylate



Prepared following the typical Mitsunobu procedure from **130a** and allylic alcohol. The corresponding product **131a** was obtained (petroleum ether/ethyl acetate 70/30) as a colorless gum in 83% yield (66 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) diastereoisomer A 12 / *diastereoisomer B* 1 δ (ppm) 1.51-1.74 (m, 3H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.79-3.84 (m, 1H), 3.87-3.97 (m, 1H), 4.74-4.84 (m, 1H), 5.07-5.13 (m, 1H), 5.16-5.25 (m, 1H), 5.37-5.42 (m, 1H), 5.53-5.59 (m, 1H), 5.72-5.87 (m, 1H), 5.80-5.85 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.01-6.04 (m, 1H), 7.08-7.13 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.22-7.35 (m, 4H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.85-7.90 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) diastereoisomer A 12 / *diastereoisomer B* 1 δ (ppm) 21.3 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 23.6 (CH_2), 27.6 (CH_2), 47.4 (CH_2), 51.7 (CH_3), 56.7 (CH), 117.2 (CH), 117.9 (CH_2), 126.7 (2xCH), 127.3 (2xCH), 129.2 (2xCH), 129.9 (2xCH), 134.9 (CH), 136.1 (CH), 137.2 (Cq), 139.3 (Cq), 141.0 (Cq), 142.6 (Cq), 144.6 (Cq), 146.1 (CH), 167.5 (Cq).

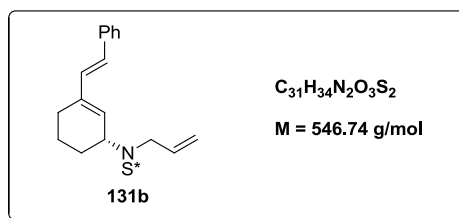
I.R. (Neat, cm^{-1}) 2947, 1712, 1597, 1435, 1362, 1303, 1247, 1153, 1101, 1062, 1014, 813, 749, 703, 656.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ 529.1857, found 529.1831.

m.p. 63-65 °C.

R_f = 0.67 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(E)-(2-(cyclohexen-1-yl)vinyl)[N,N-allyl-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonylimido]benzene



Prepared following the typical Mitsunobu procedure from **130b** and allylic alcohol. The corresponding product **131b** was obtained (petroleum ether/ ethyl acetate 80/20) as a colorless gum in 62% yield (51 mg).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) diastereoisomer A 5 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 1.58-1.67 (m, 2H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.28-2.33 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.83-3.88 (dd, $J = 16.7, 6.2$ Hz, 1H), 3.95-4.01 (dd, $J = 16.7, 6.2$ Hz, 1H), 4.09-4.20 (dd, $J = 16.7, 6.2$ Hz, 1H), 4.62-7.71 (m, 1H), 4.73-4.83 (m, 1H), 5.06-5.14 (m, 1H), 5.17-5.26 (m, 1H), 5.34-5.39 (m, 1H), 5.47-5.51 (m, 1H), 5.76-5.92 (m, 1H), 6.48-6.53 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.60-6.65 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.74-6.79 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.22-7.42 (m, 9H), 7.79-7.93 (m, 4H).

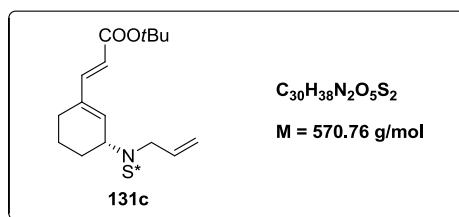
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) diastereoisomer A 5 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 21.51 (CH_2), 21.53 (CH_3), 21.6 (CH_3), 24.0 (CH_2), 28.0 (CH_2), 47.1 (CH_2), 53.0 (CH_2), 55.3 (CH), 56.8 (CH), 117.7 (CH_2), 117.8 (CH_2), 126.2 (2xCH), 126.4 (2xCH), 126.6 (2xCH), 126.7 (2xCH), 127.49 (2xCH), 127.55 (2xCH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (2xCH), 129.1 (2xCH), 129.2 (2xCH), 129.7 (2xCH), 129.9 (2xCH), 130.7 (CH), 130.9 (CH), 135.2 (CH), 136.7 (Cq), 137.1 (Cq), 141.0 (Cq), 141.1 (Cq), 142.5 (Cq), 144.4 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2934, 1732, 1597, 1493, 1448, 1316, 1248, 1153, 1102, 1069, 1015, 962, 910, 812, 729, 691.

HRMS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ calcd for $C_{31}H_{35}N_2O_3S_2$ 547.2089, found 547.2066.

R_f = 0.45 (dichloromethane 100%).

(E)-tert-butyl-3-(cyclohexen-1-yl)[N,N-allyl-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyl]acrylate



Prepared following the typical Mitsunobu procedure from **130c** and allylic alcohol. The corresponding product **131c** was obtained (dichloromethane 100%) as a white solid in 83% yield (71 mg).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) diastereoisomer A 6 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 1.49 (s, 9H), 1.61-1.67 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H), 2.16-2.28 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.73-3.79 (dd, $J = 16.9, 6.2$ Hz, 1H), 3.89-3.95 (dd, $J = 16.9, 5.6$ Hz, 1H), 4.01-4.10 (m, 1H), 4.26-4.37 (m, 1H), 4.73-4.82 (m, 1H), 5.08-5.11 (dd, $J = 10.4$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.18-5.24 (dd, $J = 17.0$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.33-5.38 (m, 1H), 5.45-5.49 (m, 1H), 5.72-5.78 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.72-5.87 (m, 1H), 6.96-7.02 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.22-7.33 (m, 4H), 7.76-7.89 (m, 4H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) diastereoisomer A 6 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 21.3 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 23.7 (CH_2), 26.4 (CH_2), 26.8 (CH_2), 27.7 (CH_2), 28.1 ($3 \times CH_3$), 38.2 (CH), 42.4 (CH), 45.5 (CH), 47.3 (CH_2), 53.0 (CH_2), 56.8 (CH), 59.8 (CH), 80.5 (Cq), 117.8 (CH_2), 118.5 (CH), 119.5 (CH), 126.6 ($2 \times CH$), 126.7 ($2 \times CH$), 127.3 ($2 \times CH$), 127.5 ($2 \times CH$), 129.1 ($2 \times CH$), 129.7 ($2 \times CH$), 129.9 ($2 \times CH$), 135.0 (CH), 135.1 (CH), 136.5 (Cq), 139.5 (Cq), 141.0 (Cq), 142.6 (Cq), 144.6 (Cq), 144.8 (CH), 166.4 (Cq).

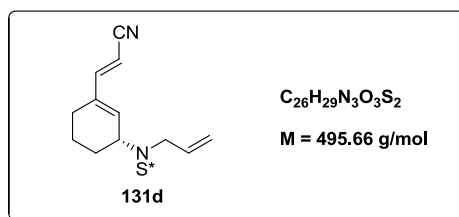
I.R. (Neat, cm^{-1}) 2937, 1724, 1368, 1315, 1249, 1165, 1064, 1015, 845, 813, 734, 702, 657.

HRMS (ESI) m/z ($M+NH_4$) $^+$ calcd for $C_{30}H_{42}N_3O_5S_2$ 588.2566, found 588.2596.

m.p. 79-80 $^{\circ}C$.

Rf = 0.85 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(E)-methyl-3-(cyclohexen-1-yl)[N,N-allyl-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyl]acrylonitrile



Prepared following the typical Mitsunobu procedure from **130d** and allylic alcohol. The corresponding product **131d** was obtained (petroleum ether/ethyl acetate 80/20) as a pasty white solid in 73% yield (54 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) diastereoisomer A 4 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 1.56-1.74 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.17-2.29 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.26-3.35 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.77-3.83 (dd, $J = 16.4, 6.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.90-3.96 (dd, $J = 16.4, 6.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.34-4.46 (m, 1H), 4.73-4.87 (m, 1H), 5.07-5.14 (m, 1H), 5.14-5.33 (m, 2H), 5.62-5.66 (m, 1H), 5.71-5.83 (m, 1H), 6.50-6.54 (d, $J = 16.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.83-6.86 (d, $J = 16.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.23-7.35 (m, 4H), 7.77-7.90 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) diastereoisomer A 4 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 21.1 (CH_2), 21.48 (CH_3), 21.53 (CH_3), 21.6 (CH_3), 22.9 (CH_2), 25.1 (CH_2), 27.2 (CH_2), 27.4 (CH_2), 47.6 (CH_2), 47.7 (CH_2), 56.2 (CH), 56.5 (CH), 94.1 (CH), 95.6 (CH), 118.1 (CH_2), 118.2 (CH_2), 118.3 (CN), 126.6 (2xCH), 127.4 (2xCH), 129.2 (2xCH), 130.0 (2xCH), 134.56 (CH), 134.64 (CH), 137.5 (CH), 138.0 (CH), 138.5 (Cq), 139.5 (Cq), 140.9 (Cq), 142.8 (Cq), 144.8 (Cq), 150.1 (CH), 151.7 (CH).

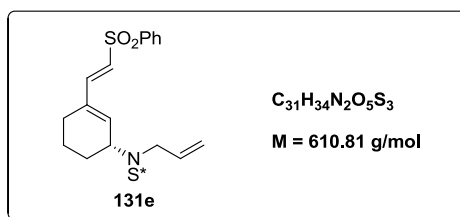
I.R. (Neat, cm^{-1}) 3480, 2953, 2292, 1761, 1374, 1198, 1153, 1094, 815, 754, 658.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ 513.1994, found 513.2011.

m.p. 62-63 °C.

R_f = 0.64 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(E)-((2-(cyclohexen-1-yl)vinyl)sulfonyl)[N,N-allyl-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyl]benzene



Prepared following the typical Mitsunobu procedure from **130e** and allylic alcohol. The corresponding product **131e** was obtained (petroleum ether/ ethyl acetate 70/30) as a colorless gum in 30% yield (28 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) diastereoisomer A 6 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 1.49-1.73 (m, 2H), 1.80-1.97 (m, 3H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.03-3.12 (m, 1H), 3.67-3.73 (dd, $J = 16.9, 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.82-3.87 (dd, $J = 16.9, 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.18-4.30 (m, 1H), 4.66-4.77 (m, 1H), 5.00-5.04 (m, 1H), 5.09-5.15 (m, 1H), 5.40-5.45 (m, 1H), 5.60-5.65 (m, 1H), 5.65-5.78 (m, 1H), 6.16-6.21 (d, $J = 15.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.00-7.05 (d, $J = 15.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.19-7.29 (m, 4H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 1H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.76-7.86 (m, 4H).

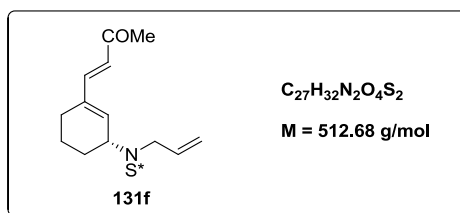
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) diastereoisomer A 6 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 21.1 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 23.7 (CH_2), 27.4 (CH_2), 29.7 (CH_2), 47.49 (CH_2), 47.53 (CH_2), 56.7 (CH), 118.0 (CH_2), 126.6 (2xCH), 126.8 (CH), 127.3 (2xCH), 127.6 (2xCH), 129.2 (2xCH), 129.3 (2xCH), 130.0 (2xCH), 133.4 (CH), 134.7 (CH), 136.4 (Cq), 137.6 (Cq), 138.8 (CH), 140.6 (Cq), 140.9 (Cq), 142.7 (Cq), 143.4 (CH), 144.8 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 3578, 2981, 2254, 1727, 1441, 1380, 1209, 1039, 917, 750.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$ 611.1708, found 611.1708.

R_f = 0.32 (petroleum ether/ethyl acetate 65/35).

(E)-(4-(cyclohexen-1-yl)[N,N-allyl-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyl]but-3-en-2-one



Prepared following the typical Mitsunobu procedure from **130f** and allylic alcohol. The corresponding product **131f** was obtained (petroleum ether/ ethyl acetate 70/30) as a colorless gum in 62% yield (48 mg).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) diastereoisomer A 5 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 1.59-1.71 (m, 2H), 1.84-2.03 (m, 1H), 2.05-2.10 (m, 1H), 2.11-2.14 (m, 1H), 2.20-2.24 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.08-3.25 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 1H), 3.79-3.85 (dd, $J = 16.7, 6.2$ Hz, 1H), 3.94-3.99 (dd, $J = 16.7, 6.2$ Hz, 1H), 4.76-4.86 (m, 1H), 5.07-5.11 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.16-5.22 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.40-5.44 (m, 1H), 5.70-5.75 (m, 1H), 5.75-5.85 (m, 1H), 6.08-6.13 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.21-6.26 (m, 2H), 6.95-7.00 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.08-7.14 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.12-7.27 (m, 4H), 7.67-7.83 (m, 4H).

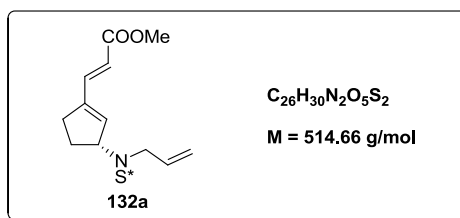
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) diastereoisomer A 5 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 21.3 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 23.7 (CH_2), 27.67 (CH_2), 27.75 (CH_3), 28.4 (CH_3), 45.6 (CH_2), 47.5 (CH_2), 56.7 (CH), 59.6 (CH), 117.0 (CH_2), 118.0 (CH_2), 126.3 (CH), 126.6 (2xCH), 126.7 (2xCH), 127.4 (2xCH), 127.5 (2xCH), 129.2 (2xCH), 129.7 (2xCH), 130.0 (2xCH), 134.8 (CH), 136.5 (Cq), 137.1 (CH), 139.5 (Cq), 140.9 (Cq), 142.6 (Cq), 144.6 (CH), 144.7 (Cq), 198.7 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 3405, 2891, 1726, 1672, 1366, 1245, 1150, 1089, 1012, 815, 723, 650.

HRMS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ calcd for $C_{27}H_{33}N_2O_4S_2$ 513.1882, found 513.1893.

R_f = 0.67 (dichloromethane/ethyl acetate 95/5).

(E)-methyl-3-(cyclopenten-1-yl)[N,N-allyl-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyl]acrylate



Prepared following the typical Mitsunobu procedure from **130j** (33.0 mg, 69.5 μmol) and allylic alcohol (9.45 μL , 0.139 μmol). The corresponding product **132a** was obtained by preparative chromatography (dichloromethane/ethyl acetate 80/20) as a colorless oil in 70% yield (25 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) diastereoisomer A 18 / *diastereoisomer B 1* δ (ppm) 1.89-2.04 (m, 1H), 2.23-2.46 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.69-3.76 (m, 2H), 4.96-5.02 (m, 1H), 5.02-5.10 (m, 1H), 5.10-5.19 (m, 1H), 5.51-5.55 (m, 1H), 5.62-5.75 (m, 1H), 5.72-5.78 (d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.98-6.02 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 4H), 7.26-7.31 (d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.76-7.83 (m, 2H).

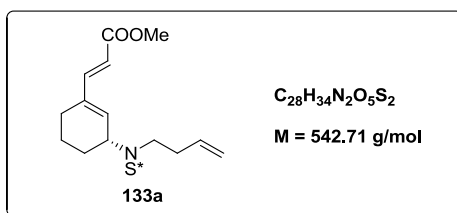
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 27.9 (CH_2), 29.5 (CH_2), 47.0 (CH_2), 51.7 (CH), 64.7 (CH), 117.7 (CH_2), 120.9 (CH), 126.7 (2xCH), 127.4 (2xCH), 129.2 (2xCH), 129.9 (2xCH), 134.8 (CH), 135.6 (CH), 136.2 (Cq), 139.2 (CH), 141.0 (Cq), 142.6 (Cq), 144.6 (CH), 144.7 (Cq), 167.1 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2913, 1726, 1601, 1443, 1310, 1195, 1090, 820, 656.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ 532.1940, found 532.1931.

R_f = 0.70 (dichloromethane/ethyl acetate 98/2).

(*E*)-methyl-3-(cyclohexen-1-yl)[*N,N*-but-3-en-1-yl-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidoyl]acrylate



Prepared following the typical Mitsunobu procedure from **130a** and but-3-en-1-ol. The corresponding product **133a** was obtained (petroleum ether/ethyl acetate 75/25) as a colorless oil in 71% yield (58 mg).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) diastereoisomer A 12 / *diastereoisomer B 1* δ (ppm) 1.54-1.69 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.36-2.53 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.05-3.16 (m, 1H), 3.22-3.34 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.62-4.71 (m, 1H), 5.00-5.02 (m, 1H), 5.04-5.07 (m, 1H), 5.38-5.42 (m, 1H), 5.63-5.77 (m, 1H), 5.79-5.85 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.07-6.11 (m, 1H), 6.95-7.01 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.14-7.27 (m, 4H), 7.70-7.83 (m, 4H).

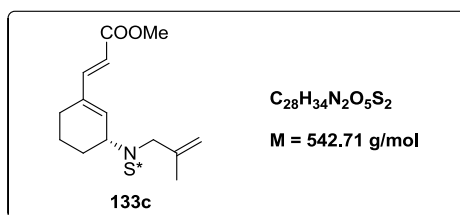
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) diastereoisomer A 12 / *diastereoisomer B 1* δ (ppm) 21.3 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 23.6 (CH_2), 27.6 (CH_2), 35.7 (CH_2), 35.9 (CH_2), 44.7 (CH_2), 51.7 (CH_3), 56.1 (CH), 56.6 (CH), 117.1 (CH_2), 117.2 (CH), 126.7 (2xCH), 127.3 (2xCH), 129.2 (2xCH), 130.0 (2xCH), 134.7 (CH), 136.1 (CH), 136.3 (Cq), 139.4 (Cq), 141.1 (Cq), 142.6 (Cq), 144.7 (Cq), 146.1 (CH), 167.5 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2947, 1717, 1631, 1435, 1303, 1249, 1153, 1102, 1088, 1085, 1015, 911, 813, 728, 655.

HRMS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ calcd for $C_{28}H_{35}N_2O_5S_2$ 543.1987, found 543.1996.

R_f = 0.70 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(E)-methyl-3-(cyclohexen-1-yl)[N,N-propargyl-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyl]acrylate



Prepared following the typical Mitsunobu procedure from **130a** and 2-methylprop-2-en-1-ol. The corresponding product **133c** was obtained (dichloromethane 100%) as a colorless gum in 50% yield (41 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) diastereoisomer A 8 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 1.60-1.68 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.89-1.99 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.11-2.22 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.50-3.56 (d, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.85-3.90 (d, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.83-4.86 (m, 1H), 4.87-4.97 (m, 2H), 5.07-5.11 (m, 1H), 5.37-5.41 (m, 1H), 5.80-5.85 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.03-6.09 (m, 1H), 7.02-7.08 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.22-7.38 (m, 4H), 7.78-7.92 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) diastereoisomer A 8 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 20.2 (CH_3), 21.4 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 23.5 (CH_2), 23.7 (CH_2), 27.6 (CH_2), 28.2 (CH_2), 50.5 (CH_2), 51.7 (CH_3), 56.4 (CH), 57.6 (CH), 113.7 (CH_2), 117.1 (CH), 126.6 (2xCH), 127.2 (2xCH), 127.7 (2xCH), 129.2 (2xCH), 129.9 (2xCH), 130.0 (2xCH), 135.6 (CH), 136.4 (Cq), 139.5 (Cq), 141.0 (Cq), 141.6 (Cq), 142.6 (Cq), 144.7 (Cq), 146.2 (CH), 167.6 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2947, 1713, 1631, 1597, 1435, 1364, 1304, 1250, 1219, 1154, 1104, 1089, 1015, 905, 814, 656.

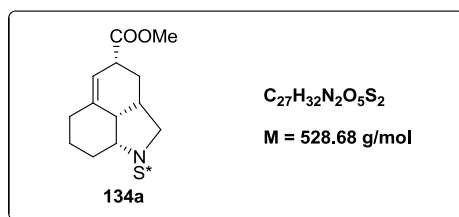
HRMS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ 560.2253, found 560.2280.

R_f = 0.75 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

Typical Diels Alder procedure

The Mitsunobu product was dissolved in toluene at room temperature under an argon atmosphere. The resulting solution was then stirred at 110 °C overnight. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel.

(2a*R*,2a1*S*,4*R*,8a*R*)-methyl 1-(4-methyl-*N*-tosylphenylsulfonimidoyl)-1,2,2a,2a1,3,4,6,7,8,8a-decahydrobenzo[*cd*]indole-4-carboxylate



Following the procedure for the intramolecular Diels Alder starting from **131a** (188 mg, 0.356 mmol), **134a** was obtained (petroleum ether/ethyl acetate 80/20) as a colorless oil in 99% yield (187 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1.66-1.78 (m, 3H), 1.99-2.09 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 2H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.38-2.51 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.12-3.17 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 1H), 3.27-3.32 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.28-4.35 (m, 1H), 5.37-5.42 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.79-7.83 (m, 2H), 7.90-7.94 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 20.4 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 26.4 (CH_2), 26.9 (CH_2), 27.3 (CH_2), 38.2 (CH), 41.5 (CH), 45.5 (CH), 52.1 (CH_3), 53.0 (CH_2), 59.8 (CH), 117.9 (CH) 126.6 (2xCH), 127.5 (2xCH), 129.2 (2xCH), 129.8 (2xCH), 135.8 (Cq), 141.0 (Cq), 141.1 (Cq), 142.5 (Cq), 144.5 (Cq), 174.8 (Cq).

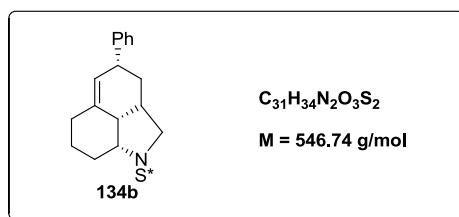
I.R. (Neat, cm^{-1}) 2947, 1714, 1631, 1596, 1435, 1350, 1304, 1250, 1154, 1107, 1089, 1015, 814, 656.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $C_{27}H_{33}N_2O_5S_2$ 529.1831, found 529.1842.

$[\alpha]_D^{20} + 146.0$ ($c = 0.98$, CHCl_3).

Rf = 0.69 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

Diels Alder product of (*E*)-(2-(cyclohexen-1-yl)vinyl)[*N,N*-allyl-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidoyl]benzene



Following the general procedure for the intramolecular Diels Alder starting from **131b** (37.0 mg, 67.7 μ mol), **134b** was obtained (dichloromethane 100%) as a colorless oil in 54% yield (20 mg).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 1.31-1.38 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.26-2.34 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.45-2.48 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.00-3.07 (m, 1H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H), 4.29-4.41 (m, 1H), 5.36-5.40 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 6H), 7.81-7.84 (m, 2H), 7.93-7.96 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 20.7 (CH_2), 21.53 (CH_3), 21.54 (CH_3), 27.0 (CH_2), 27.7 (CH_2), 33.1 (CH_2), 36.2 (CH), 41.4 (CH), 45.8 (CH), 53.0 (CH_2), 60.0 (CH), 123.2 (CH), 126.2 (CH), 126.6 (2xCH), 127.5 (2xCH), 127.8 (2xCH), 128.4 (2xCH), 129.2 (2xCH), 129.7 (2xCH), 135.8 (Cq), 138.7 (Cq), 141.2 (Cq), 142.5 (Cq), 144.5 (Cq), 147.0 (Cq).

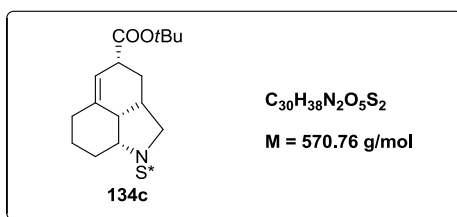
I.R. (Neat, cm^{-1}) 2925, 1597, 1449, 1302, 1247, 1151, 1063, 1015, 813, 757, 701, 654.

HRMS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ calcd for $C_{31}H_{35}N_2O_3S_2$ 547.2089, found 547.2100.

$[\alpha]_D^{20} + 55.9$ ($c = 1.08$, $CHCl_3$).

R_f = 0.76 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(2a*R*,2a1*S*,4*R*,8a*R*)-tert-butyl 1-(4-methyl-*N*-tosylphenylsulfonimidoyl)-1,2,2a,2a1,3,4,6,7,8,8a-decahydrobenzo[*cd*]indole-4-carboxylate



Following the procedure for the intramolecular Diels Alder starting from **131c** (75.0 mg, 0.130 mmol), **134c** was obtained (petroleum ether/ethyl acetate 75/25) as a colorless oil in 70% yield (53 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1.17-1.31 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.59-1.77 (m, 3H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.19-2.26 (m, 3H), 2.38-2.47 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.10-3.23 (m, 3H), 4.27-4.37 (m, 1H), 5.33-5.40 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 4H), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.87-7.96 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 20.4 (CH_2), 21.50 (CH_3), 21.54 (CH_3), 26.4 (CH_2), 26.8 (CH_2), 27.3 (CH_2), 28.1 ($3\times\text{CH}_3$), 38.2 (CH), 42.4 (CH), 45.5 (CH), 53.1 (CH_2), 59.8 (CH), 80.7 (Cq), 118.5 (CH), 126.6 ($2\times\text{CH}$), 127.5 ($2\times\text{CH}$), 129.1 ($2\times\text{CH}$), 129.7 ($2\times\text{CH}$), 135.8 (Cq), 140.6 (Cq), 141.2 (Cq), 142.4 (Cq), 144.5 (Cq), 173.8 (Cq).

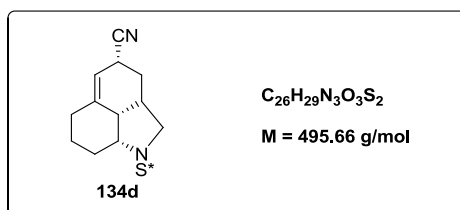
I.R. (Neat, cm^{-1}) 2932, 1723, 1368, 1303, 1249, 1152, 1028, 1015, 813, 753, 657.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $C_{30}H_{39}N_2O_5S_2$ 571.2300, found 571.2330.

$[\alpha]_D^{20} + 96.5$ ($c = 0.77$, CHCl_3).

Rf = 0.85 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

Diels Alder product of (*E*)-methyl-3-(cyclohexen-1-yl)[*N,N*-allyl-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidoyl]acrylonitrile



Following the procedure for the intramolecular Diels Alder starting from **131d** (26.0 mg, 52.4 μ mol), **134d** was obtained (petroleum ether/ethyl acetate 75/25) as a yellow oil in 54% yield (14 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) diastereoisomer A 5 / *diastereoisomer B 1* δ (ppm) 1.73-1.83 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 1H), 2.07-2.12 (m, 1H), 2.14-2.20 (m, 1H), 2.21-2.29 (m, 3H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.52-2.59 (m, 1H), 3.13-3.20 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 4.23-4.31 (m, 1H), 4.36-4.43 (m, 1H), 5.24-5.27 (m, 1H), 5.27-5.31 (m, 1H), 7.22-7.36 (m, 4H), 7.74-7.96 (m, 4H).

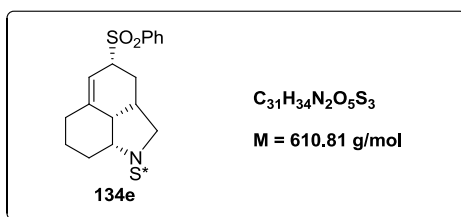
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) diastereoisomer A 5 / *diastereoisomer B 1* δ (ppm) 20.1 (CH₂), 21.55 (CH₃), 21.60 (CH₃), 26.8 (CH₂), 27.3 (CH₂), 27.7 (CH), 28.1 (CH), 28.7 (CH₂), 28.9 (CH₂), 37.9 (CH), 39.3 (CH), 44.8 (CH), 45.0 (CH), 52.3 (CH₂), 52.4 (CH₂), 59.4 (CH), 59.5 (CH), 114.4 (CH), 114.5 (CH), 121.5 (Cq), 126.6 (2xCH), 127.4 (2xCH), 129.3 (2xCH), 129.9 (2xCH), 135.6 (Cq), 140.9 (Cq), 142.7 (Cq), 143.4 (Cq), 144.9 (Cq).

I.R. (Neat, cm⁻¹) 2945, 1597, 1302, 1248, 1152, 1038, 1014, 911, 813, 728, 657.

HRMS (ESI) m/z (M+NH₄)⁺ calcd for C₂₆H₃₃N₄O₃S₂ 513.1994, found 513.1982.

R_f = 0.63 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

Diels Alder product of (*E*)-((2-(cyclohexen-1-yl)vinyl)sulfonyl)[*N,N*-allyl-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidoyl]benzene



Following the procedure for the intramolecular Diels Alder starting from **131e** (23.0 mg, 37.7 μmol), **134e** was obtained (petroleum ether/ethyl acetate 70/30) as a colorless oil in 78% yield (18 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 0.96-1.09 (m, 1H), 1.69-1.80 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.37-2.52 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.96-3.06 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.83-3.92 (m, 1H), 4.25-4.38 (m, 1H), 5.47-5.53 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 4H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.83-7.93 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 20.2 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 24.6 (CH_2), 27.1 (CH_2), 27.2 (CH_2), 36.2 (CH), 45.3 (CH), 52.5 (CH_2), 59.3 (CH), 62.0 (CH), 112.3 (CH), 126.5 (2xCH), 127.4 (2xCH), 129.0 (2xCH), 129.1 (2xCH), 129.2 (2xCH), 129.8 (2xCH), 133.8 (CH), 135.5 (Cq), 137.5 (Cq), 141.0 (Cq), 142.6 (Cq), 144.7 (Cq), 146.9 (Cq).

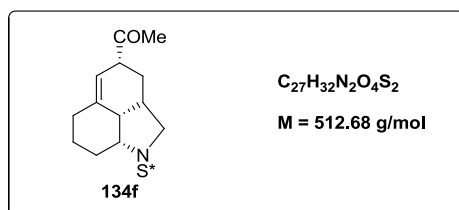
I.R. (Neat, cm^{-1}) 2927, 1596, 1445, 1299, 1248, 1147, 1105, 1079, 1018, 1015, 998, 938, 807, 757, 723, 698, 656.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $C_{31}H_{35}N_2O_5S_3$ 611.1708, found 611.1704.

$[\alpha]_D^{20} + 144.7$ ($c = 0.93$, CHCl_3).

Rf = 0.33 (petroleum ether/ethyl acetate 65/35).

Diels Alder product of (*E*)-(4-(cyclohexen-1-yl)[*N,N*-allyl-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidoyl]but-3-en-2-one



Following the procedure for the intramolecular Diels Alder starting from **131f** (23.0 mg, 37.7 μmol), **134f** was obtained (petroleum ether/ethyl acetate 70/30) as a colorless oil in 59% yield (14.0 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1.51-1.61 (m, 1H), 1.70-1.87 (m, 3H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.37-2.45 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.68-2.73 (dd, $J = 17.1, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.08-3.17 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 1H), 4.44-4.56 (m, 1H), 6.58-6.62 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 4H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.85-7.90 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 18.3 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 25.8 (CH_3), 27.0 (CH_2), 30.1 (CH_2), 33.4 (CH_2), 36.0 (CH), 49.5 (CH), 52.7 (CH_2), 58.4 (CH), 71.8 (Cq), 126.6 (2xCH), 127.5 (2xCH), 129.2 (2xCH), 129.9 (2xCH), 135.1 (Cq), 137.3 (Cq), 142.6 (Cq), 144.7 (Cq), 145.0 (Cq), 145.1 (CH), 199.2 (Cq).

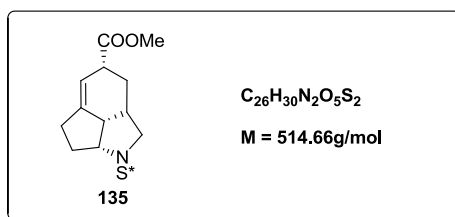
I.R. (Neat, cm^{-1}) 2901, 1669, 1244, 1151, 1082, 1025, 814, 733, 656.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $C_{27}H_{33}N_2O_4S_2$ 513.1882, found 513.1918.

$[\alpha]_D^{20} + 36.7$ ($c = 0.54$, CHCl_3).

Rf = 0.67 (dichloromethane/ethyl acetate 95/5).

(7a*R*)-methyl 1-(4-methyl-*N*-tosylphenylsulfonimidoyl)-2,2a,2a1,3,4,6,7,7a-octahydro-1H-cyclopenta[cd]isoindole-4-carboxylate



Following the procedure for the intramolecular Diels Alder starting from **132a** (18.0 mg, 35.0 μ mol), **135** was obtained (dichloromethane/ethyl acetate 98/2) as a colorless oil in 99% yield (18 mg).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) diastereoisomer A 7 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 1.72-1.82 (m, 2H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.21-2.37 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.66-2.72 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 2.81-2.86 (m, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.49-4.57 (m, 1H), 4.69-4.74 (m, 1H), 5.40-5.43 (m, 1H), 5.72-5.75 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.74-7.76 (m, 2H), 7.87-7.89 (m, 2H).

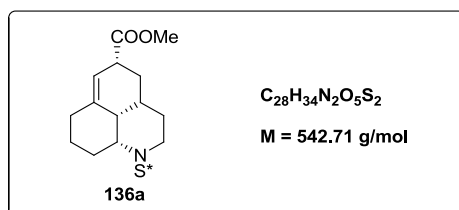
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) diastereoisomer A 7 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 24.0 (CH_2), 24.8 (CH_2), 31.9 (CH_2), 32.1 (CH_2), 33.6 (CH), 38.7 (CH), 41.4 (CH), 46.4 (CH), 51.5 (CH_2), 52.1 (CH_3), 65.6 (CH), 116.3 (CH), 126.6 (2xCH), 127.3 (2xCH), 129.1 (2xCH), 129.8 (2xCH), 136.0 (Cq), 141.1 (Cq), 142.2 (Cq), 142.5 (Cq), 144.4 (Cq), 174.8 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2953, 1732, 1597, 1436, 1315, 1250, 1152, 1053, 1015, 911, 814, 728, 656.

HRMS (ESI) m/z ($M+NH_4$)⁺ calcd for $C_{26}H_{34}N_3O_5S_2$ 532.1940, found 532.1932.

R_f = 0.71 (dichloromethane/ ethyl acetate 98/2).

(3a*S*,3a1*S*,5*R*,9a*R*)-methyl 1-(4-methyl-*N*-tosylphenylsulfonimidoyl)-2,3,3a,3a1,4,5,7,8,9,9a-decahydro-1*H*-benzo[de]quinoline-5-carboxylate



Following the procedure for the intramolecular Diels Alder starting from **133a** (46.0 mg, 85.0 μmol), **136a** was obtained (dichloromethane/ ethyl acetate 90/10) as a colorless oil in 62% yield (29 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1.30-1.38 (m, 1H), 1.39-1.64 (m, 6H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 1H), 2.21-2.29 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 1H), 3.08-3.17 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.75-3.84 (m, 1H), 4.43-4.55 (m, 1H), 5.39-5.44 (m, 1H), 7.19-7.32 (m, 4H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.81-7.87 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 20.7 (CH_2), 21.2 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 27.4 (CH_2), 30.0 (CH_2), 30.2 (CH), 30.9 (CH_2), 40.2 (CH), 41.8 (CH_2), 42.4 (CH), 52.0 (CH_3), 52.1 (CH), 118.2 (CH), 126.6 (2xCH), 127.3 (2xCH), 129.1 (2xCH), 129.8 (2xCH), 136.3 (Cq), 141.1 (Cq), 141.9 (Cq), 142.5 (Cq), 144.3 (Cq), 174.9 (Cq).

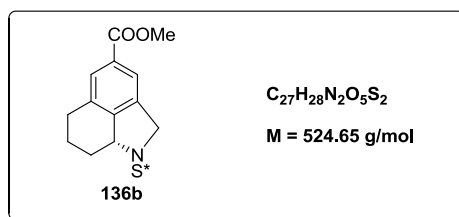
I.R. (Neat, cm^{-1}) 2948, 1730, 1597, 1436, 1315, 1303, 1251, 1197, 1152, 1102, 1088, 1071, 1016, 959, 913, 813, 705, 702, 655.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $C_{28}H_{35}N_2O_5S_2$ 543.1987, found 543.1981.

$[\alpha]_D^{20} + 69.0$ ($c = 0.52$, CHCl_3).

Rf = 0.60 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(8a*R*)-methyl 1-(4-methyl-*N*-tosylphenylsulfonimidoyl)-1,2,6,7,8,8a-hexahydrobenzo[cd]indole-4-carboxylate



Prepared following the typical Mitsunobu procedure from **130a** and propargylic alcohol. The corresponding product **133b**, which was obtained (petroleum ether/ethyl acetate 70/30) as a colorless oil in 80% yield (63.0 mg), was directly engaged in the intramolecular Diels-Alder reaction because of its low stability. Following the general procedure starting from **133b** (60.0 mg, 0.114 mmol), **136b** was obtained (dichloromethane/ethyl acetate 20/1) as a colorless oil in 62% yield (37 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1.78-1.90 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.39-2.49 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.62-2.72 (m, 1H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.85-2.93 (dd, $J = 17.7, 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.30-4.35 (m, 1H), 4.74-4.81 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.87-7.94 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 21.0 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 25.3 (CH_2), 29.6 (CH_2), 52.2 (CH_3), 54.8 (CH_2), 63.0 (CH), 120.8 (CH), 126.7 (2xCH), 128.0 (2xCH), 128.7 (CH), 129.2 (2xCH), 129.9 (2xCH), 130.6 (Cq), 133.9 (Cq), 134.0 (Cq), 134.7 (Cq), 141.0 (Cq), 142.4 (Cq), 142.7 (Cq), 145.1 (Cq), 166.2 (Cq).

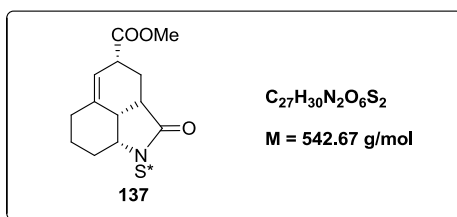
I.R. (Neat, cm^{-1}) 2925, 1717, 1436, 1302, 1216, 1153, 1063, 1015, 814, 769, 657.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ 525.1518, found 525.1527.

$[\alpha]_D^{20} + 21.5$ ($c = 0.99$, CHCl_3).

Rf = 0.69 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(2a*R*,2a1*S*,4*S*,8a*R*)-methyl 1-(4-methyl-*N*-tosylphenylsulfonimidoyl)-2-oxo-1,2,2a,2a1,3,4,6,7,8,8a-decahydrobenzo[*cd*]indole-4-carboxylate



A solution of **130a** (235 mg, 0.481 mmol) in anhydrous dichloromethane (3.4 mL) was added dropwise at 0 °C to a solution of acryloyl chloride (47.0 μ L, 0.577 mmol) in anhydrous dichloromethane (2 mL). Triethylamine (78.3 μ L, 0.577 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 70/30) affording a colorless oil in 77% yield (201 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1.32-1.46 (m, 1H), 1.73-1.90 (m, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.26-2.33 (m, 2H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.44-2.47 (m, 1H), 2.77-2.91 (m, 1H), 3.25-3.36 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.62-4.73 (m, 1H), 5.39-5.46 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 4H), 7.87-7.95 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 19.8 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.7 (CH_3), 23.6 (CH_2), 23.7 (CH_2), 26.2 (CH_2), 40.0 (CH), 41.4 (CH), 41.7 (CH), 52.1 (CH_3), 59.1 (CH), 119.3 (CH), 126.7 (2xCH), 128.3 (2xCH), 129.3 (2xCH), 129.6 (2xCH), 134.2 (Cq), 140.2 (Cq), 141.2 (Cq), 143.1 (Cq), 145.8 (Cq), 172.1 (Cq), 174.2 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2952, 1750, 1733, 1596, 1323, 1263, 1156, 1101, 1091, 1067, 1016, 658.

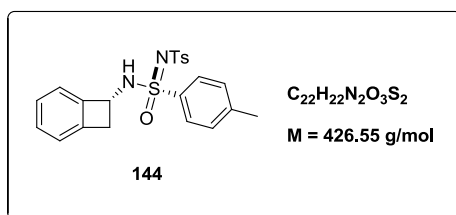
HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ 543.1624, found 543.1620.

$[\alpha]_D^{20} + 258.8$ ($c = 0.84$, CHCl_3).

m.p. 167-168 °C.

R_f = 0.50 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(R)-[N-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonylimido]-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-amine



Prepared following the typical amination procedure B from benzocyclobutene (325 μ L). The corresponding amination product was obtained (dichloromethane/ethyl acetate 20/1) as a white solid in 82% yield (351 mg and 16:1 dr 1H NMR evaluation).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) diastereoisomer A 16 / *diastereoisomer B* 1 δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.83-2.88 (dd, $J = 14.7, 2.6$ Hz, 1H), 3.04-3.11 (dd, $J = 14.7, 2.6$ Hz, 1H), 3.29-3.34 (dd, $J = 14.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.51-3.56 (dd, $J = 14.6, 5.1$ Hz, 1H), 4.71-4.79 (m, 1H), 6.20-6.23 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.51-6.54 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.91-6.98 (dd, $J = 12.4, 7.1$ Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 4H), 7.25-7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74-7.83 (m, 4H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) diastereoisomer A 16 / *diastereoisomer B* 1 δ (ppm) 21.56 (CH_3), 21.64 (CH_3), 39.7 (CH_2), 52.5 (CH), 123.0 (CH), 123.2 (CH), 126.8 (2xCH), 127.7 (CH), 127.9 (2xCH), 129.2 (2xCH), 129.8 (CH), 130.0 (2xCH), 135.6 (Cq), 140.4 (Cq), 142.2 (Cq), 142.9 (Cq), 144.0 (Cq), 145.0 (Cq).

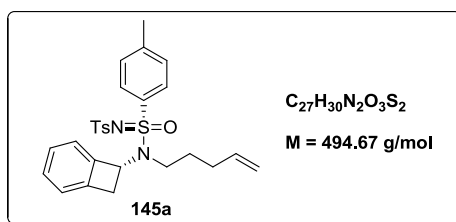
I.R. (Neat, cm^{-1}) 3201, 1595, 1423, 1313, 1303, 1249, 1205, 1184, 1156, 1105, 1090, 1015, 997, 949, 927, 881, 813, 752, 681.

HRMS (ESI) m/z (M-H) $^-$ calcd for $C_{22}H_{21}N_2O_3S_2$ 425.0994, found 425.1010.

m.p. 158–159 $^{\circ}C$.

R_f = 0.67 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(R)-N-(bicyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-yl)-N-(pent-4-en-1-yl)-4-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyl



Prepared following the typical Mitsunobu procedure from **144** (125 mg, 0.293 mmol) and 4-pentenol (55.8 μL , 0.545 mmol). The corresponding product **145a** was obtained (dichloromethane) as a yellow oil in 72% yield (103 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1.59-1.69 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.02-3.17 (m, 2H), 3.20-3.28 (dd, $J = 15.0, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.51-3.60 (dd, $J = 15.0, 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.80-4.83 (m, 1H), 4.84-4.88 (m, 1H), 5.40-5.44 (m, 1H), 5.48-5.62 (ddt, $J = 17.6, 9.7, 6.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.48-6.52 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.03-7.13 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.83-7.92 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 21.7 (CH_3), 21.8 (CH_3), 30.3 (CH_2), 31.0 (CH_2), 38.4 (CH_2), 44.8 (CH_2), 57.6 (CH), 115.3 (CH_2), 123.41 (CH), 123.44 (CH), 126.9 (2xCH), 127.6 (CH), 127.7 (2xCH), 129.4 (2xCH), 129.8 (CH), 130.2 (2xCH), 136.2 (Cq), 137.4 (CH), 141.2 (Cq), 142.7 (Cq), 142.8 (Cq), 143.5 (Cq), 144.8 (Cq).

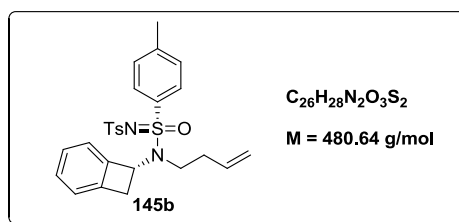
I.R. (Neat, cm^{-1}) 2931, 1597, 1457, 1318, 1258, 1153, 1068, 1015, 970, 913, 812, 752, 707.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ calcd for $C_{27}H_{31}N_2O_3S_2$ 495.1776 found 495.1770.

$[\alpha]_D^{20} + 83.4$ ($c = 0.74$, CHCl_3).

R_f = 0.87 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(R)-N-(bicyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-yl)-N-(but-3-en-1-yl)-4-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyl



Prepared following the typical Mitsunobu procedure from **144** (304 mg, 0.713 mmol) and 3-buten-1-ol (113 μL , 1.32 mmol). The corresponding product **145b** was obtained (dichloromethane) as a yellow oil in 82% yield (281 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 2.26-2.35 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.07-3.27 (m, 2H), 3.23-3.31 (dd, $J = 15.2, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.52-3.60 (dd, $J = 15.0, 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.85-4.96 (m, 2H), 5.37-5.43 (m, 1H), 5.50-5.64 (ddt, $J = 17.0, 10.5, 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.50-6.52 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.04-7.13 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.85-7.92 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 21.7 (CH_3), 21.8 (CH_3), 35.8 (CH_2), 38.3 (CH_2), 44.6 (CH_2), 57.6 (CH), 117.2 (CH_2), 123.42 (CH), 123.48 (CH), 126.9 (2xCH), 127.6 (CH), 127.7 (2xCH), 129.4 (2xCH), 129.8 (CH), 130.2 (2xCH), 134.9 (CH), 136.1 (Cq), 141.2 (Cq), 142.7 (Cq), 142.9 (Cq), 143.4 (Cq), 144.9 (Cq).

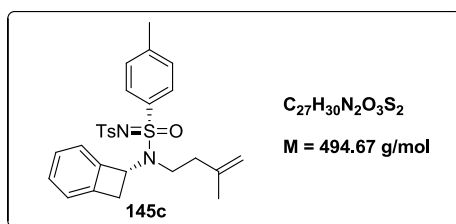
I.R. (Neat, cm^{-1}) 2930, 1597, 1456, 1317, 1257, 1207, 1153, 1068, 1015, 961, 914, 855, 813, 747, 704.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $C_{26}H_{29}N_2O_3S_2$ 481.1620 found 481.1622.

$[\alpha]_D^{20} + 88.4$ ($c = 0.70, \text{CHCl}_3$).

Rf = 0.83 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(R)-N-(bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)-4-methyl-N-(3-methylbut-3-en-1-yl)-N-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyle



Prepared following the typical Mitsunobu procedure from **144** (100 mg, 0.234 mmol) and 3-methylbut-3-en-1-ol (46.5 μL , 0.469 mmol). The corresponding product **145c** was obtained (dichloromethane) as a yellow oil in 70% yield (80 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) diastereoisomer A 10 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 1.48 (s, 3H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.08-3.32 (m, 3H), 3.51-3.60 (dd, $J = 15.0, 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.42-4.47 (m, 1H), 4.59-4.64 (m, 1H), 4.70-4.72 (m, 1H), 5.39-5.44 (m, 1H), 5.53-5.58 (m, 1H), 6.42-6.45 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.55-6.58 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.83-7.93 (m, 4H).

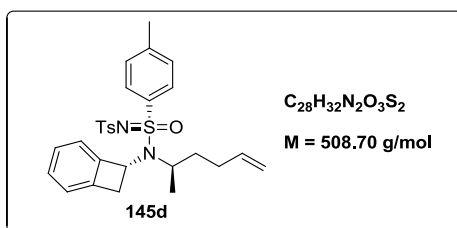
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) diastereoisomer A 10 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 21.75 (CH_3), 21.83 (CH_3), 22.5 (CH_3), 32.2 (CH_2), 32.8 (CH_2), 38.4 (CH_2), 39.5 (CH_2), 44.0 (CH_2), 57.6 (CH), 112.2 (CH_2), 123.5 (2xCH), 126.9 (2xCH), 127.6 (CH), 127.7 (2xCH), 129.4 (2xCH), 129.8 (CH), 130.2 (2xCH), 136.3 (Cq), 141.2 (Cq), 142.6 (Cq), 142.8 (Cq), 142.9 (Cq), 143.4 (Cq), 144.9 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2928, 1597, 1493, 1455, 1374, 1317, 1303, 1259, 1153, 1088, 1064, 1015, 962, 892, 812, 759, 746, 700.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $C_{27}H_{31}N_2O_3S_2$ 495.1776 found 495.1775.

R_f = 0.90 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(R)-N-(bicyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-yl)-N-((R)-pent-4-en-1-methyl)-4-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyl



Prepared following the typical Mitsunobu procedure from **144** (100 mg, 0.234 mmol) and (*R*)-hex-5-en-2-ol (55.6 μ L, 0.469 mmol). The corresponding product **145d** was obtained (dichloromethane/ethyl acetate 90/10) as a yellow oil in 26% yield (30 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) diastereoisomer A 7 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 0.99-1.01 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 1.09-1.11 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.25-3.41 (m, 1H), 3.43-3.48 (dd, $J = 14.8, 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.64-3.70 (dd, $J = 14.7, 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.87-4.99 (m, 2H), 5.45-5.51 (m, 1H), 5.59-5.81 (m, 1H), 6.37-6.40 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.42-6.44 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.02-7.10 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 3H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.72-7.86 (m, 4H).

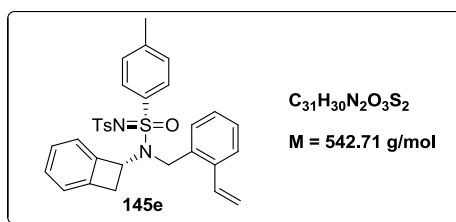
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) diastereoisomer A 7 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 18.6 (CH_3), 21.57 (CH_3), 21.61 (CH_3), 21.7 (CH_3), 29.8 (CH_2), 31.3 (CH_2), 36.3 (CH_2), 36.7 (CH_2), 39.3 (CH_2), 54.9 (CH), 57.6 (CH), 115.1 (CH_2), 115.2 (CH_2), 122.8 (CH), 123.3 (CH), 126.7 (2xCH), 127.1 (CH), 127.2 (2xCH), 127.4 (2xCH), 129.2 (2xCH), 129.4 (CH), 129.68 (2xCH), 129.73 (2xCH), 137.6 (CH), 137.8 (CH), 138.3 (Cq), 141.1 (Cq), 142.4 (Cq), 142.5 (Cq), 144.1 (Cq), 144.4 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2975, 1640, 1598, 1495, 1455, 1318, 1258, 1153, 1101, 1088, 1016, 911, 812, 747, 706, 688.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ 509.1933 found 509.1937.

R_f = 0.88 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(R)-N-(bicyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-yl)-N-(2-vinylbenzyl)-4-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyl



Prepared following the typical Mitsunobu procedure from **144** (217 mg, 0.469 mmol) and (2-vinylphenyl)methanol (126 mg, 0.939 mmol). The corresponding product **145e** was obtained (dichloromethane) as a yellow oil in 79% yield (202 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) diastereoisomer A 13 / *diastereoisomer B 1* δ (ppm) 2.38 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.93-3.02 (dd, *J* = 15.0, 2.6 Hz, 1H), 3.09-3.17 (dd, *J* = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 3.34-3.42 (dd, *J* = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 4.28-4.34 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.35-4.41 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.52-4.57 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.58-4.63 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 5.07-5.13 (dd, *J* = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 5.35-5.44 (dd, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.56-5.60 (m, 1H), 5.60-5.66 (m, 1H), 6.13-6.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.48-6.59 (dd, *J* = 17.3, 11.0 Hz, 1H), 6.89-7.0 (m, 2H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.87-7.93 (m, 4H).

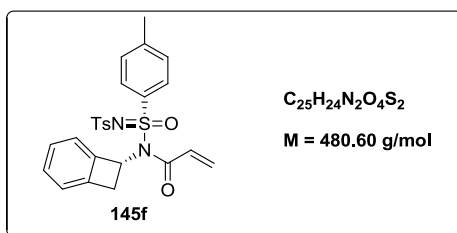
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) diastereoisomer A 13 / *diastereoisomer B 1* δ (ppm) 21.7 (CH₃), 21.8 (CH₃), 37.1 (CH₂), 37.8 (CH₂), 45.7 (CH₂), 57.9 (CH), 58.4 (CH), 116.8 (CH), 123.3 (CH), 123.5 (CH), 126.1 (CH), 127.0 (2xCH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 127.86 (2xCH), 127.91 (CH), 128.8 (CH), 129.4 (2xCH), 129.7 (CH), 130.3 (2xCH), 133.9 (CH), 134.5 (Cq), 135.7 (Cq), 136.7 (Cq), 141.2 (Cq), 142.86 (Cq), 142.89 (Cq), 142.94 (Cq), 145.0 (Cq).

I.R. (Neat, cm⁻¹) 2925, 1596, 1491, 1455, 1318, 1259, 1207, 1154, 1105, 1099, 1078, 1015, 977, 911, 838, 812, 751, 728.

HRMS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ calcd for C₃₁H₃₁N₂O₃S₂ 543.1776 found 543.1741.

R_f = 0.98 (dichloromethane/ethyl acetate 90/10).

(R)-N-(bicyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-yl)-[N-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyl]acrylamide



144 (50.0 mg, 0.117 mmol) was added at 0 °C to a solution of acryloyl chloride (11.4 μ L, 0.141 mmol) in anhydrous dichloromethane (1.25 mL). Triethylamine (18.9 μ L, 0.141 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane/ethyl acetate 95/5) affording a pale yellow oil in 85% yield (48 mg).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) diastereoisomer A 10 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 2.38 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.53-3.60 (dd, $J = 14.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.68-3.77 (dd, $J = 14.2, 5.2$ Hz, 1H), 5.55-5.59 (dd, $J = 10.1, 1.8$ Hz, 1H), 5.57-5.61 (dd, $J = 10.1, 1.8$ Hz, 1H), 5.84-5.87 (m, 1H), 5.87-5.93 (m, 1H), 6.21-6.28 (dd, $J = 16.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.35-6.44 (dd, $J = 16.7, 10.1$ Hz, 1H), 6.36-6.45 (dd, $J = 16.7, 10.1$ Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 7.83-7.92 (m, 4H).

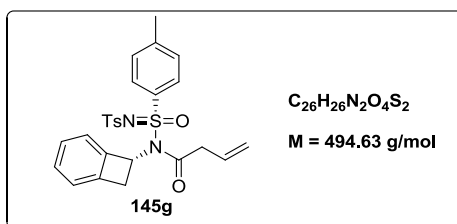
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) diastereoisomer A 10 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 21.8 (CH_3), 21.9 (CH_3), 39.9 (CH_2), 56.1 (CH), 56.4 (CH), 123.2 (CH), 123.4 (CH), 127.0 (2xCH), 127.9 (CH), 128.1 (2xCH), 129.4 (CH), 129.6 (2xCH), 129.9 (CH), 130.0 (2xCH), 131.5 (CH_2), 135.8 (Cq), 140.4 (Cq), 141.0 (Cq), 143.4 (Cq), 145.3 (Cq), 145.9 (Cq), 166.4 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2931, 1691, 1617, 1596, 1493, 1456, 1404, 1324, 1261, 1212, 1156, 1103, 1087, 1063, 1013, 922, 840, 812, 749.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ 481.1256 found 481.1225.

R_f = 0.91 (dichloromethane/ethyl acetate 90/10).

(R)-N-(bicyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-yl)-[N-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyl]but-3-enamide



144 (60.0 mg, 0.141 mmol) was added at room temperature to a solution of but-3-enoyl chloride (29.3 mg, 0.280 mmol) in anhydrous dichloromethane (1.5 mL). Triethylamine (22.7 μ L, 0.168 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 75/25) affording a pale yellow oil in 47% yield (33 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) diastereoisomer A 17 / *diastereoisomer B* 1 δ (ppm) 2.39 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.26-3.31 (m, 2H), 3.58-3.66 (dd, J = 14.4, 3.2 Hz, 1H), 3.51-3.55 (dd, J = 13.9, 5.4 Hz, 1H), 3.69-3.76 (dd, J = 13.9, 5.4 Hz, 1H), 4.86-4.96 (m, 1H), 5.03-5.09 (m, 1H), 5.69-5.81 (m, 1H), 5.81-5.86 (m, 1H), 6.01-6.09 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.82-7.94 (m, 4H).

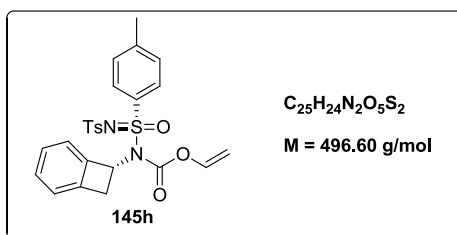
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) diastereoisomer A 17 / *diastereoisomer B* 1 δ (ppm) 21.8 (CH₃), 21.9 (CH₃), 39.7 (CH₂), 39.9 (CH₂), 42.6 (CH₂), 42.8 (CH₂), 56.3 (CH), 119.1 (CH₂), 122.7 (CH), 123.4 (CH), 126.9 (2xCH), 127.8 (CH), 128.1 (2xCH), 129.3 (CH), 129.6 (2xCH), 130.0 (2xCH), 130.2 (CH), 135.6 (Cq), 140.4 (Cq), 141.0 (Cq), 143.5 (Cq), 145.1 (Cq), 145.9 (Cq), 172.1 (Cq).

I.R. (Neat, cm⁻¹) 2932, 1708, 1596, 1400, 1324, 1267, 1211, 1155, 1107, 1088, 1070, 1015, 927, 814, 754, 685, 658.

HRMS (ESI) m/z (M+H)⁺ calcd for C₂₆H₂₇N₂O₄S₂ 495.1412 found 495.1391.

R_f = 0.71 (petroleum ether/ethyl acetate 60/40).

Vinyl(*R*)-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl((*S*)-4-methyl-*N*-tosylphenylsulfonimidoyl)carbamate



144 (60.0 mg, 0.141 mmol) was added at room temperature to a solution of vinyl chloroformate (25.6 μL , 0.280 mmol) in anhydrous dichloromethane (1.5 mL). Triethylamine (22.7 μL , 0.168 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 80/20) affording a white gum in 46% yield (32 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) diastereoisomer A 12 / *diastereoisomer B* 1 δ (ppm) 2.38 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.53-3.59 (dd, $J = 13.8, 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.71-3.78 (dd, $J = 13.5, 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.21-4.26 (dd, $J = 13.8, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.22-4.28 (dd, $J = 13.8, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.31-4.35 (dd, $J = 6.1, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.08-6.11 (dd, $J = 5.3, 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.15-6.19 (dd, $J = 5.3, 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.75-6.82 (dd, $J = 13.8, 6.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 4H), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.87-7.94 (m, 4H).

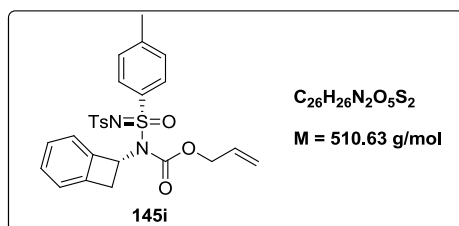
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) diastereoisomer A 12 / *diastereoisomer B* 1 δ (ppm) 21.3 (CH_3), 21.8 (CH_3), 21.9 (CH_3), 39.8 (CH_2), 40.0 (CH_2), 56.0 (CH), 98.7 (CH_2), 122.9 (CH), 123.1 (CH), 127.0 (2xCH), 127.1 (2xCH), 127.8 (CH), 128.3 (2xCH), 128.5 (2xCH), 129.1 (CH), 129.6 (2xCH), 129.9 (2xCH), 135.2 (Cq), 140.3 (Cq), 140.6 (CH), 141.0 (Cq), 143.5 (Cq), 145.6 (Cq), 146.0 (Cq), 148.9 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2931, 1747, 1647, 1596, 1456, 1393, 1328, 1275, 1239, 1159, 1108, 1088, 1031, 1016, 982, 848, 814, 749, 684, 658.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ 514.1470 found 514.1462.

R_f = 0.72 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

Allyl (*R*)-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl((*S*)-4-methyl-*N*-tosylphenylsulfonimidoyl)carbamate



144 (60.0 mg, 0.141 mmol) was added at room temperature to a solution of allyl chloroformate (29.8 μL , 0.280 mmol) in anhydrous dichloromethane (1.5 mL). Triethylamine (22.7 μL , 0.168 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 80/20) affording a white gum in 13% yield (9 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) diastereoisomer A 12 / *diastereoisomer B* 1 δ (ppm) 2.38 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.29-3.37 (dd, $J = 15.0, 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.51-3.60 (dd, $J = 15.0, 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.67-3.77 (dd, $J = 16.4, 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.79-3.88 (dd, $J = 16.4, 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.88-4.92 (m, 1H), 4.93-4.96 (m, 1H), 4.97-5.01 (m, 1H), 5.02-5.05 (m, 1H), 5.51-5.56 (dd, $J = 5.3, 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.64-5.79 (m, 1H), 6.49-6.54 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.01-7.07 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.07-7.12 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.19-7.27 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.82-7.93 (m, 4H).

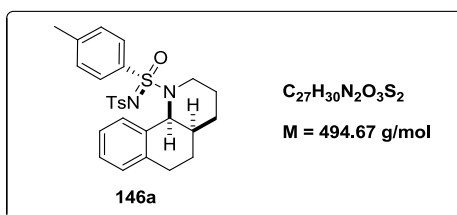
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) diastereoisomer A 12 / *diastereoisomer B* 1 δ (ppm) 21.4 (CH_3), 21.75 (CH_3), 21.83 (CH_3), 38.4 (CH_2), 47.4 (CH_2), 57.85 (CH), 57.90 (CH), 118.0 (CH_2), 123.4 (CH), 123.7 (CH), 127.0 (2xCH), 127.5 (CH), 127.6 (2xCH), 127.7 (2xCH), 129.4 (2xCH), 129.8 (CH), 130.1 (2xCH), 134.9 (CH), 136.3 (Cq), 139.6 (Cq), 141.1 (Cq), 142.8 (Cq), 142.9 (Cq), 143.3 (Cq), 144.8 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2931, 1738, 1597, 1456, 1366, 1320, 1260, 1208, 1156, 1106, 1089, 1074, 1016, 979, 926, 815, 754, 657.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ 511.1361 found 511.1386.

R_f = 0.75 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

**(4a*R*,10b*S*)-1-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidoyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-
octahydrobenzo[*h*]quinolone**



Following the procedure for the intramolecular Diels Alder starting from **145a** (48.0 mg, 0.088 mmol) in octane, **146a** was obtained (dichloromethane/ethyl acetate 90/10) as a pale yellow oil in 96% yield (46 mg and 1.6:1 dr ^1H NMR evaluation).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) diastereoisomer A 1.6 / *diastereoisomer B* 1 δ (ppm) 1.33-1.41 (m, 3H), 1.51-1.62 (m, 1H), 1.62-2.04 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.59-2.79 (m, 2H), 2.80-2.97 (m, 1H), 3.67-3.71 (d, $J = 14.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.04-4.09 (d, $J = 14.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.21-5.22 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.37-5.39 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.00-7.23 (m, 5H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.65-7.93 (m, 5H).

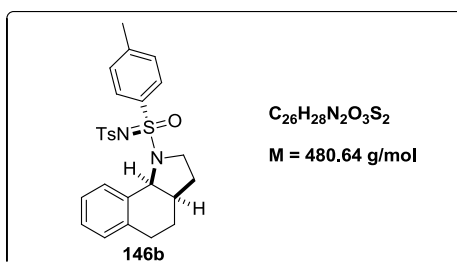
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) diastereoisomer A 1.6 / *diastereoisomer B* 1 δ (ppm) 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 23.3 (CH_2), 23.4 (CH_2), 23.8 (CH_2), 24.1 (CH_2), 24.27 (CH_2), 24.34 (CH_2), 23.25 (CH_2), 27.32 (CH_2), 32.2 (CH), 32.9 (CH), 40.2 (CH_2), 42.6 (CH_2), 56.7 (CH), 57.1 (CH), 126.5 (CH), 126.6 (CH), 126.7 (2xCH), 126.9 (2xCH), 127.0 (2xCH), 127.1 (2xCH), 127.6 (CH), 128.0 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (2xCH), 129.2 (2xCH), 129.9 (CH), 130.0 (2xCH), 132.9 (Cq), 130.0 (Cq), 136.8 (Cq), 137.1 (Cq), 138.1 (Cq), 141.1 (Cq), 142.3 (Cq), 142.5 (Cq), 144.2 (Cq), 144.4 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2925, 1598, 1501, 1472, 1317, 1252, 1154, 1067, 1062, 1016, 954, 933, 813, 746.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ 495.1776 found 495.1782.

R_f = 0.28 (petroleum ether/ethyl acetate 75/25).

[*N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidoyl]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-benzo[*g*]indole



Following the procedure for the intramolecular Diels Alder starting from **145b** (85.0 mg, 0.177 mmol) in octane, **146b** was obtained (petroleum ether/ethyl acetate 75/25) as a pale yellow oil in 90% yield (77 mg and 2:1 dr ^1H NMR evaluation).

Diastereoisomer A (29%)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1.66-1.81 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.91-3.00 (m, 1H), 3.54-3.63 (m, 1H), 5.36-5.39 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 4H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.82-7.91 (m, 4H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 21.76 (CH_3), 21.81 (CH_3), 24.5 (CH_2), 25.9 (CH_2), 29.4 (CH_2), 37.5 (CH), 48.8 (CH_2), 61.2 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (2xCH), 127.2 (CH), 128.3 (2xCH), 128.4 (CH), 129.4 (2xCH), 130.0 (CH), 130.1 (2xCH), 135.7 (Cq), 136.0 (Cq), 137.4 (Cq), 141.3 (Cq), 142.7 (Cq), 145.0 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2924, 1597, 1492, 1453, 1316, 1245, 1151, 1062, 1014, 812, 745, 703.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $C_{26}H_{29}N_2O_3S_2$ 481.1620 found 481.1621.

$[\alpha]_D^{20} - 3.9$ ($c = 0.62$, CHCl_3).

$R_f = 0.35$ (petroleum ether/ethyl acetate 75/25).

Diastereoisomer B (61%)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1.48-1.56 (m, 1H), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.48-2.59 (m, 1H), 2.62-2.75 (m, 1H), 3.41-3.48 (m, 1H), 4.84-4.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.77-7.80 (m, 3H), 7.85-7.88 (m, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 21.76 (CH_3), 21.80 (CH_3), 24.5 (CH_2), 26.0 (CH_2), 29.2 (CH_2), 37.5 (CH), 49.1 (CH_2), 61.2 (CH), 126.88 (CH), 126.92 (2xCH), 127.4 (CH), 127.8 (2xCH), 127.9 (CH), 129.3 (2xCH), 130.0 (CH), 130.1 (2xCH), 134.5 (Cq), 134.7 (Cq), 137.1 (Cq), 141.1 (Cq), 142.8 (Cq), 144.7 (Cq).

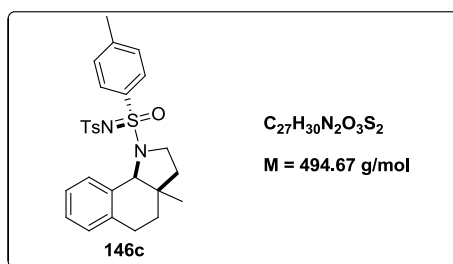
I.R. (Neat, cm^{-1}) 2928, 1602, 1492, 1460, 1312, 1288, 1154, 1065, 1062, 1008, 812, 754, 658.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ 481.1620 found 481.1631.

$[\alpha]_D^{20} + 94.8$ ($c = 1.03$, CHCl_3).

R_f = 0.26 (petroleum ether/ethyl acetate 75/25).

3a-methyl-1-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonylimidoyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-benzo[*g*]indole



Following the procedure for the intramolecular Diels Alder starting from **145c** (57.0 mg, 0.115 mmol) in octane, **146c** was obtained (petroleum ether/ethyl acetate 50/50) as a pale yellow oil in 47% yield (27 mg and 1.5:1 dr ^1H NMR evaluation).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) diastereoisomer A 1.5 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 0.65 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.52-1.70 (m, 3H), 1.77-1.87 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.50-2.75 (m, 2H), 3.02-3.12 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.51-3.67 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.05-7.23 (m, 6H), 7.61-7.73 (m, 2H), 7.81-7.93 (m, 3H).

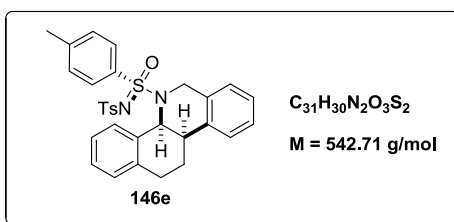
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) diastereoisomer A 1.5 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 21.7 (CH_3), 21.8 (CH_3), 26.0 (CH_3), 26.7 (CH_3), 27.0 (CH_2), 27.2 (CH_2), 33.9 (CH_2), 34.2 (CH_2), 36.4 (CH_2), 37.2 (CH_2), 42.3 (Cq), 42.4 (Cq), 48.1 (CH_2), 48.3 (CH_2), 68.0 (CH), 68.1 (CH), 126.3 (CH), 126.6 (CH), 126.9 (2xCH), 127.0 (2xCH), 127.49 (CH), 127.54 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (2xCH), 128.2 (2xCH), 129.29 (2xCH), 129.31 (2xCH), 129.8 (2xCH), 129.82 (2xCH), 130.8 (CH), 131.0 (CH), 134.8 (Cq), 135.2 (Cq), 135.4 (Cq), 137.5 (Cq), 137.9 (Cq), 142.7 (Cq), 144.5 (Cq), 144.6 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2927, 1597, 1494, 1456, 1316, 1254, 1153, 1103, 1067, 1014, 989, 813, 733, 655.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ 495.1776 found 495.1785.

R_f = 0.47 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30).

(4b*S*,10b*R*)-5-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonylimidoyl -4b,5,6,10b,11,12-hexahydrobenzo[*c*]phenanthridine



Following the procedure for the intramolecular Diels Alder starting from **145e** (48.0 mg, 0.088 mmol), **146e** was obtained (dichloromethane/ethyl acetate 90/10) as a pale yellow oil in 96% yield (46 mg and 2:1 dr ^1H NMR evaluation).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) diastereoisomer A 2 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 1.91-2.04 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.34-2.41 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.41-2.50 (m, 2H), 2.96-3.03 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.99-4.05 (d, $J = 17.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.26-4.32 (d, $J = 17.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.55-4.60 (d, $J = 17.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.94-5.00 (d, $J = 17.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.47-5.49 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.75-5.77 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.74-6.92 (m, 2H), 7.01-7.27 (m, 10H), 7.63-7.65 (m, 1H), 7.71-7.80 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 2H), 7.88-7.91 (m, 2H).

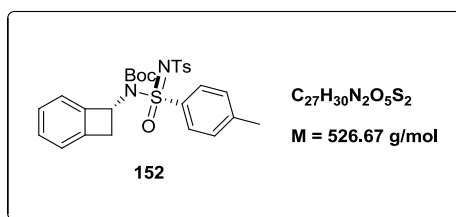
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) diastereoisomer A 2 / diastereoisomer B 1 δ (ppm) 21.65 (CH_3), 21.68 (CH_3), 21.70 (CH_3), 21.73 (CH_3), 24.1 (CH_2), 24.3 (CH_2), 25.57 (CH_2), 25.64 (CH_2), 33.4 (CH), 34.4 (CH), 42.9 (CH_2), 45.1 (CH_2), 55.5 (CH), 56.4 (CH), 125.9 (CH), 126.0 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 126.6 (CH), 126.79 (2xCH), 126.83 (CH), 127.0 (2xCH), 127.1 (2xCH), 127.2 (2xCH), 127.3 (CH), 127.38 (CH), 127.43 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (2xCH), 129.4 (2xCH), 129.8 (2xCH), 129.9 (2xCH), 131.7 (Cq), 132.2 (Cq), 132.5 (Cq), 132.7 (Cq), 133.9 (Cq), 134.3 (Cq), 136.6 (Cq), 137.0 (Cq), 138.0 (Cq), 138.2 (Cq), 141.2 (Cq), 142.6 (Cq), 142.8 (Cq), 144.5 (Cq), 144.6 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2900, 1598, 1495, 1450, 1320, 1249, 1153, 1103, 1062, 1015, 954, 932, 900, 864, 811, 769, 743, 703, 688, 673.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ 543.1776 found 543.1802.

R_f = 0.81 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

***tert*-butyl (*R*)-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl((*S*)-4-methyl-*N*-tosylphenylsulfonimidoyl)carbamate**



To a solution of C-H amination product **144** (293 mg, 0.687 mmol) in DCM (6 mL), were introduced di-*tert*-butyl dicarbonate (450 mg, 2.06 mmol) and 4-*N,N*-dimethylaminopyridine (42.0 mg, 0.344 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12h. After concentration under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 70/30) affording a yellow gum in 86% yield (310 mg).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) diastereoisomer A 16 / *diastereoisomer B* 1 δ (ppm) 1.09 (s, 9H), 2.41 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.59-3.63 (dd, $J = 13.7, 3.1$ Hz, 1H), 3.72-3.77 (dd, $J = 13.7, 5.4$ Hz, 1H), 3.82-3.86 (dd, $J = 13.7, 3.1$ Hz, 1H), 6.04-6.08 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.14-6.20 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.89-7.99 (m, 4H).

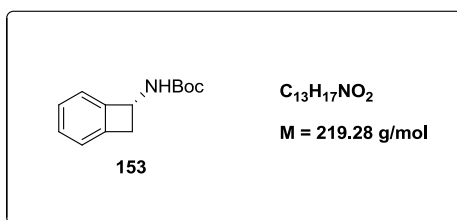
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) diastereoisomer A 16 / *diastereoisomer B* 1 δ (ppm) 21.6 (CH_3), 21.7 (CH_3), 27.4 ($3 \times CH_3$), 39.6 (CH_2), 55.5 (CH), 84.8 (Cq), 122.7 ($2 \times CH$), 126.7 ($2 \times CH$), 127.3 (CH), 127.8 ($2 \times CH$), 128.6 (CH), 129.3 ($2 \times CH$), 129.5 ($2 \times CH$), 136.1 (Cq), 140.7 (Cq), 141.0 (Cq), 143.0 (Cq), 145.1 (Cq), 146.3 (Cq), 149.7 (Cq).

I.R. (Neat, cm^{-1}) 2981, 1736, 1597, 1456, 1370, 1326, 1275, 1217, 1162, 1109, 1089, 1077, 1016, 815, 756, 658.

HRMS (ESI) m/z ($M+NH_4$) $^+$ calcd for $C_{27}H_{34}N_3O_5S_2$ 544.1940, found 544.1945.

R_f = 0.72 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50).

(R)-tert-butyl bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ylcarbamate



To a solution of **152** (367 mg, 0.700 mmol) in methanol (1.40 mL), were added magnesium powder (170 mg, 6.98 mmol). The mixture was sonicated at room temperature for 1h. The reaction mixture was filtered and the solvent was evaporated. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 90/10) affording a white solid in 85% yield (130 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 1.50 (s, 9H), 2.96-3.04 (dd, *J* = 14.3, 2.3 Hz, 1H), 3.64-3.76 (dd, *J* = 14.4, 4.8 Hz, 1H), 5.06-5.21 (m, 1H, NH), 5.21-5.34 (m, 1H), 7.10-7.34 (m, 4H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 28.4 (3xCH₃), 40.9 (CH₂), 51.2 (CH), 79.7 (Cq), 122.4 (CH), 123.3 (CH), 127.3 (CH), 129.0 (CH), 130.4 (Cq), 145.9 (Cq), 155.3 (Cq).

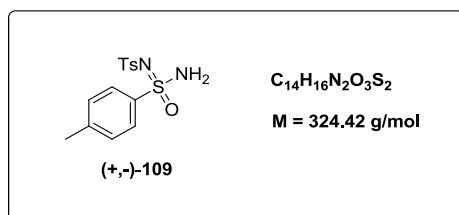
I.R. (Neat, cm⁻¹) 3349, 2984, 1678, 1523, 1366, 1248, 1168, 1054, 759.

HRMS (ESI) *m/z* (M+Na)⁺ calcd for C₁₃H₁₇NO₂Na 242.1157, found 242.1163.

m.p. 117–118 °C.

R_f = 0.75 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50)

(*R,S*)-*N*-(*p*-Toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidamide



To an ice cooled suspension of anhydrous sodium *p*-toluenesulfinate (3.75 g, 21.0 mmol) in toluene (40 mL) under argon was slowly added thionyl chloride (7.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 14 h before being concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil was dissolved in toluene (60 ml) and anhydrous chloramine-T (4.78 g, 21 mmol) (Caution! The trihydrate was dried in a drying pistol at 80 °C for 8 h. Explosion may occur at higher temperatures) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred at 80 °C for 1h30. The sodium chloride precipitate was removed by filtration on celite while the reaction mixture was still hot and the filtrate was evaporated. The crude *N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidoyl chloride was dissolved in acetonitrile (80 ml) and aqueous ammonia (80 ml) was added at 0 °C. After 30 min, the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The organic layer was separated and washed successively with 10% HCl and water, dried with MgSO₄, and concentrated under reduced pressure to afford a pasty yellow solid which was recrystallized from ethyl acetate. A white crystalline solid (2.40 g) was obtained while a second crop was obtained from the mother liquor (1.33 g) yielding a total of 3.73 g (11.6 mmol, 55%) of pure compound as a white solid.

¹H NMR (acetone D₆, 300 MHz) δ (ppm) 2.40 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H).

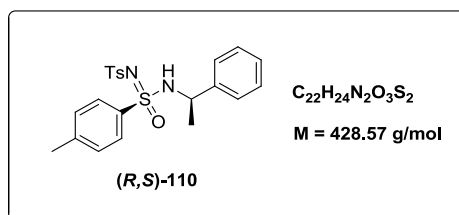
¹³C NMR (acetone D₆, 75 MHz) δ (ppm) 21.5, 21.6, 126.7, 127.2, 129.3, 129.8, 137.1, 140.0, 143.1, 145.0.

I.R. (Neat, cm⁻¹) 3212, 1284, 1149, 1107, 1087, 810, 748, 660.

HRMS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ calcd for C₁₄H₁₇N₂O₃S₂ 325.0675, found 325.0691.

m.p. 152-153 °C.

(S)-N-(p-Toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidamide



The crude *N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidoyl chloride previously obtained was dissolved in dichloromethane (80 mL) and a mixture of (*R*)-(-)- α -methylbenzylamine (3.24 mL, 25.2 mmol) and sodium hydrogenocarbonate (2.10 g, 25.2 mmol) in water (50 mL) was added at 0 °C. After 30 minutes, the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The organic layer was separated and washed successively with 10% HCl and water, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure to afford a pasty yellow solid, which was crystallized from ethanol, affording a white solid (2.90 g, 32%) (d. r. > 95:5, as estimated by 1H NMR).

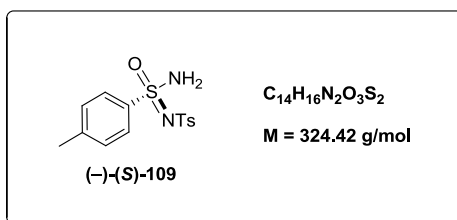
1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 1.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.52 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.26 (m, 9H), 7.82 (m, 4H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 21.5, 21.6, 23.0, 54.0, 126.4, 126.9, 127.8, 127.9, 128.7, 129.3, 129.7, 136.2, 140.5, 141.8, 142.9, 144.7.

I.R. (Neat, cm^{-1}) 3232, 1594, 1301, 1152, 1106, 1070, 1017, 813, 755, 700, 657.

m.p. 156-157 °C.

(S)-N-(p-Toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidamide



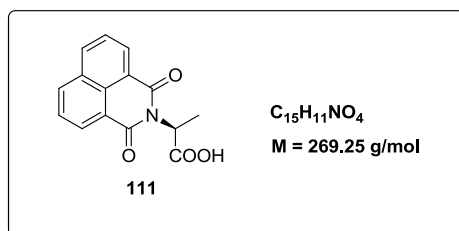
From an equilibrating funnel with a greased glass tap, TfOH (5.33 mL, 60.2 mmol) was added dropwise over 1 min to a solution of the protected sulfonimidamide **(S)-110** (17.2 g, 40.1 mmol) in DCM (55 mL) at 0 °C. After 5 min, the ice bath was removed and the orange solution was stirred at r.t. After 1h a precipitate began to form. When the starting material has been consumed [2h; TLC (EtOAc-DCM, 1:9)], the mixture was poured into PE (250 mL) to precipitate a product. The orange solid was collected by filtration and washed with H₂O (250 mL). The resulting white solid was dried under vacuum for 20h then dissolved in boiling MeOH (100 mL). The vigorously stirred refluxing solution was treated with H₂O (300 mL) previously heated at 65 °C. The mixture was cooled to r.t. and the resulting precipitate was collected by filtration and dried under vacuum to afford the pure sulfonimidamide **(S)-109** as an off-white solid; yield: 12,1g (93%).

$$[\alpha]_D^{20} -110 \text{ (c 0.47, acetone)}$$

ee >99% (HPLC Chiracel OJ-H column, 150*4.6mm, 5μ, Hexane+0.1%HCOOH/ EtOH+0.1%HCOOH: 80/20, 1 mL/min, t_{maj} = 11.76 min)

Other spectral data matched those of **(-/+)-109**

(2*S*)-2-(1,3-Dioxo-1*H*-benzo[*de*]isoquinolin-2(3*H*)-yl)propanoic acid [(*S*)-nta]₄



Lightly crushed pellets of KOH (2.8 g, 50 mmol) were added to a solution of L-alanine (4.9 g, 55 mmol) in H₂O (63 mL), and the mixture was stirred at r.t. for 20 min. EtOH (188 mL) and 1,8-naphthalic anhydride (9.9 g, 50 mmol) were added to give a cream-colored suspension. The mixture was refluxed for 6.5h, and then cooled slightly to about 80 °C. 1M aq HCl (50 mL) was added and the mixture was stirred for 10s and then left to stand for 16-48h. The beige needle crystals were collected by filtration, washed sequentially with H₂O (4x 120 mL) and ice-cold EtOH (120 mL), and dried in vacuo; yield: 11.7g (88%).

¹H NMR (DMSO D₆, 300 MHz) δ (ppm) 1.56 (d *J* = 7.0 Hz, 3H), 5.60 (q *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.82 (dd *J* = 7.8, 7.6 Hz, 2H), 8.40 (d *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.45 (d *J* = 7.6 Hz, 2H), 12.73 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO D₆, 75 MHz) δ (ppm) 14.6, 48.5, 121.7, 127.26, 127.29, 131.1, 131.2, 134.7, 162.9, 171.5.

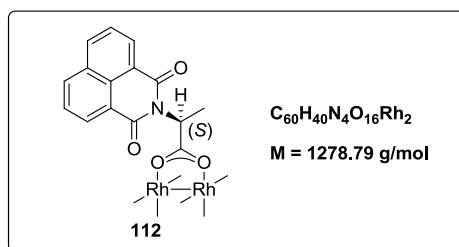
I.R. (Neat, cm⁻¹) 1715, 1670, 1664, 1623, 1587, 1437, 1367, 1328, 1231, 1189, 1103, 1035, 966, 891, 852, 783, 676, 657.

HRMS (ESI) *m/z* (M-H)⁻ calcd for C₁₅H₁₀NO₄ 268.0610, found 268.0621.

[α]_D²⁰ - 25 (c = 0.30, MeOH).

m.p. 262-264 °C.

Rhodium catalyst Rh₂[(*S*)-nta]₄



A mixture of [Rh₂(OAc)₄] (1.00 g, 2.26 mmol) and (*S*)-*N*-1,8-naphthoylalanine (2.92 g, 10.8 mmol) was heated to reflux under argon in dry chlorobenzene (250 mL) in a flask fitted with a soxhlet extractor containing a mixture of anhydrous Na₂CO₃ and sand (55g total). After 24 h, the solvent was evaporated and the gummy residue was purified by flash chromatography (Alumina 200g, dichloromethane/methanol: 90/10) to afford the desired catalyst which was triturated from dichloromethane and dried at 150 °C under vacuum to afford an olive green solid **112** (2.55 g, 88%).

¹H NMR (CDCl₃/MeOD, 300 MHz) δ (ppm) 1.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H), 5.88 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 8H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 8H), 8.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 8H).

¹³C NMR (CDCl₃/MeOD, 75 MHz) δ (ppm) 15.1, 50.6, 122.5, 126.8, 131.2, 131.3, 133.5, 163.3, 188.3.

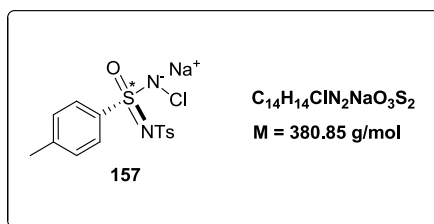
I.R. (Neat, cm⁻¹) 3492, 2939, 1698, 1658, 1585, 1409, 1376, 1357, 1338, 1294, 1237, 1191, 1127, 1096, 1035, 968, 888.

HRMS (ESI) *m/z* (M+HCO₂)⁻ calcd for C₆₁H₄₁N₄O₁₈Rh₂ 1323.0531, found 1323.0549.

$[\alpha]_D^{20} + 127$ (*c* = 0.10, MeOH/DCM 1/9).

m.p. 330-331 °C.

Chloramine of (*S*)-*N*-(*p*-Toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidamide



A solution of NaOH (62.0 mg, 1.55 mmol) in H₂O (1.85 mL) was added to the sulfonimidamide (**S**-109 (500 mg, 1.55 mmol) at room temperature. Then, ^tBuOCl (170 mg, 1.55 mmol) was added dropwise. The solution was stirred for 1h at room temperature, then the solvent was removed under reduced pressure and the residue was triturated in MTBE. The white solid was collected by filtration and dried in vacuo in quantitative yield (592 mg).

¹H NMR (acetone D₆, 300 MHz) δ (ppm) 2.37 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 7.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H).

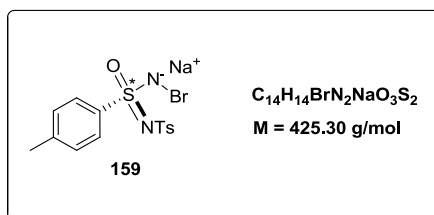
¹³C NMR (acetone D₆, 75 MHz) δ (ppm) 21.6, 21.7, 126.8, 127.0, 129.2, 129.7, 137.0, 140.3, 143.1, 145.3.

HRMS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ calcd for C₁₄H₁₅ClN₂NaO₃S₂ 381.0110, found 381.0128.

$[\alpha]_D^{20} - 30.22$ (c = 1, MeOH).

m.p. 193-194 °C.

Bromamine of (*S*)-*N*-(*p*-Toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidamide



A solution of NaOH (6.0 mg, 0.15 mmol) in H₂O (0.20 mL) was added to the sulfonimidamide (**S**)-**109** (50 mg, 0.15 mmol) at room temperature. Then, ^tBuOCl (170 mg, 1.55 mmol) and KBr (18.0 mg, 0.15 mmol) were added. The solution was stirred for 1h at room temperature, then the solvent was removed under reduced pressure and the yellow residue was triturated in MTBE. The yellow solid was collected by filtration and dried in vacuo in 80% yield (51 mg).

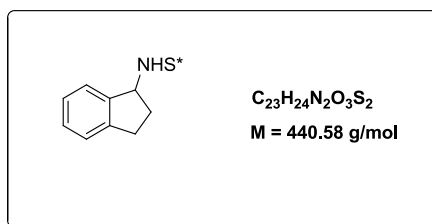
¹H NMR (acetone D₆, 300 MHz) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 7.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H).

¹³C NMR (acetone D₆, 75 MHz) δ (ppm) 21.4, 21.6, 126.2, 126.9, 129.4, 129.5, 137.4, 140.0, 143.0, 145.5.

HRMS (ESI) *m/z* (M-Na)⁻ calcd for C₁₄H₁₄BrN₂O₃S₂ 400.9635, found 400.9662.

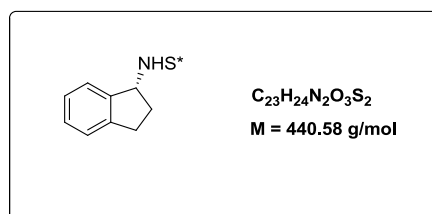
m.p. 163-164 °C.

(-/+) C-H amination product of indane formation procedure



In a flask, protected from light with aluminium foil, were added successively DCM (2 mL), a solution of saturated Na_2HPO_4 in H_2O (2 mL), the sulfonimidamide **(S)-109** (78 mg, 0.24 mmol), the rhodium catalyst **(S)-112** (0.006 mmol), a bromine salt (0.60 mmol), $^t\text{BuOCl}$ (68 mg, 0.60 mmol) and indane (25 μL , 0.20 mmol). The solution was stirred at room temperature overnight and a solution of NaHSO_3 (1M, 1mL) was added. The aqueous layer was extracted with DCM (2x 5 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO_4 and filtered. After concentration under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (DCM/ ethyl acetate 20/1) affording a white solid.

(1R, Ss)-(N-(p-Toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidoyl)-1-aminoindane formation procedure



In an oven-dried tube were introduced activated 4 Å molecular sieves (100 mg), $\text{Rh}_2[(S)\text{-nta}]_4$ **112** (7.7 mg, 6.0 μmol), (-)-N-(p-toluenesulfonyl)-p-toluenesulfonimidamide **(-)-(S)-109** (78 mg, 0.24 mmol) and oxone (91 mg, 1.5 μmol). The tube was capped with a rubber septum and purged with argon. Anhydrous and degassed 1,1,2,2-tetrachloroethane (0.75 mL) and methanol (0.25 mL) were added under argon, and the mixture was stirred for 5 min before addition of indane (25 μL , 0.20 mmol), formic acid (75 μL , 2.0 mmol) and iodobenzene (22 μL , 0.20 mmol). The mixture was stirred for 3 days. After dilution with dichloromethane (3 mL), the molecular sieves were removed by filtration and the filtrate was evaporated to dryness under reduced pressure. The oily residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/ ethyl acetate 20/1), affording the corresponding product.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1.65-1.79 (m, 1H), 2.11-2.22 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.64-2.78 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 1H), 4.83 (q, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7.18-7.41 (m, 8H), 7.84-7.92 (m, 4H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 21.6, 21.7, 30.0, 33.6, 58.4, 124.6, 124.8, 126.8, 127.1, 127.9, 128.6, 129.3, 129.9, 136.3, 140.4, 141.1, 142.7, 142.9, 144.9.

I.R. (Neat, cm^{-1}) 3229, 1593, 1478, 1315, 1241, 1155, 1081, 1066, 1014.

HRMS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2\text{Na}$ 463.1126, found 463.1132.

$[\alpha]_D^{20} + 76.7$ ($c = 0.25$, CHCl_3).

m.p. 158-159 °C.

R_f = 0.56 (heptane/ethyl acetate 50/50).

