



La difonctionnalisation d'énamides en utilisant des dérivés d'iode (III) hypervalent

Sophie Nocquet-Thibault

► **To cite this version:**

Sophie Nocquet-Thibault. La difonctionnalisation d'énamides en utilisant des dérivés d'iode (III) hypervalent. Chimie organique. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. <NNT : 2014PA112270>. <tel-01153733>

HAL Id: tel-01153733

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01153733>

Submitted on 20 May 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 UPR2301 du CNRS*

THÈSE DE DOCTORAT

CHIMIE

par

Sophie Nocquet-Thibault

La difonctionnalisation d'énamides
en utilisant des dérivés d'iode (III) hypervalent

Date de soutenance : **16/10/2014**

Composition du jury :

Directeur de thèse :	Robert. H. DODD	Directeur de recherche (ICSN)
Président du jury :	Cyrille KOUKLOVSKY	Professeur (ICMMO)
Rapporteurs :	Nicolas BLANCHARD	Directeur de recherche (ECPM)
	Fabien GAGOSZ	Directeur de recherche (Ecole Polytechnique)
Examineurs :	Baptiste RONAN	Docteur (sanofi Vitry-Sur-Seine)
	Kevin CARIOU	Chargé de recherche (ICSN)

Les merveilleuses découvertes de la chimie sont surpassées peut-être par la confiserie,

Alexandre Pothey

Remerciements

Cette aventure scientifique n'aurait pas été aussi belle si je n'avais pas rencontré tous ces gens merveilleux que j'ai pu rencontrer dans tous les recoins de l'ICSN.

La première personne qu'il me semble bon de remercier est bien entendu Robert, mon directeur de thèse. Je vous suis très reconnaissante de m'avoir accueillie dans votre laboratoire, de la confiance que vous m'avez accordée pour mener le sujet et d'avoir été présent pendant trois ans par votre aide et vos conseils lors notamment des moments les plus difficiles en restant toujours optimiste et dans la bonne humeur. Un grand merci !

En continuant sur la lignée des chefs, vient alors Kevin, notre « mini-chef ». Je ne sais comment te remercier pour ta disponibilité, ta patience, tes répétitions, nos discussions et ton aide quotidienne. Je ne sais combien de fois tu as du entendre de ma bouche, « Kévin, j'ai un problème ». Un grand grand merci pour avoir été toujours là pour moi.

Il me sera difficile de trouver des chefs qui me feront autant confiance et qui me donneront autant de liberté pour effectuer mon travail.

Après les chefs, je me dois de remercier toute l'équipe 46 en commençant par Josiane qui a toujours des petits conseils miracles en chimie et dont la venue nous fait toujours un grand plaisir. Actuellement dans l'équipe, merci à Corinne de m'avoir épaulée et d'avoir aussi relu toute ma thèse ! Je suis très heureuse d'avoir commencé à te connaître en cette fin de thèse. Nos discussions sont bien agréables. Alex, notre début a été, c'est le moins que l'on puisse dire, un peu difficile mais finalement, j'apprécie tout particulièrement discuté longuement avec toi et que l'on soit devenus plus proches ! Et, je dois avouer que tu me fais beaucoup beaucoup rigoler !

Je tiens à remercier aussi les anciens du laboratoire, Rosa, Nico et particulièrement Carole avec qui j'ai pu partager des moments bien drôles et qui j'apprécie toujours de revoir pour papoter. Et bien entendu, mes brésiliens, Fernanda, Diego et mon petit Joao ... D'avoir partagé ce laboratoire pendant plus d'un an a été un réel bonheur. Ton départ a donc été un très grand vide pour moi. Ta gentillesse, ta bonne humeur, nos nocturnes dansantes seront toujours gravées dans ma mémoire. Merci Joao ! Et disons qu'il faut toujours garder le meilleur pour la fin mais je ne sais pas comment je pourrais assez te remercier ma Steph !! Cela a été aussi très dur pour moi que tu partes même si j'en étais très heureuse pour toi. En effet, tes gâteaux me manquaient !!! Trêve de plaisanterie, la réelle raison est que ma vraie amie, à cette époque, partait. En effet, dès que j'avais un problème professionnel ou personnel, je me suis toujours tournée vers toi et tu étais toujours là pour moi à m'écouter, me conseiller. Mais, finalement, même avec la distance, notre belle complicité est toujours d'actualité et j'en suis ravie ! Cependant, je dois avouer que nos délires m'ont tellement manqué...

A l'ICSN, en dehors de l'équipe, on est amenés à rencontrer des thésards de la même année que la sienne lors des repas CEI. Je dois avouer que grâce à ces rendez-vous hebdomadaires, j'ai pu rencontrer deux personnes que je n'oublierai jamais. D'abord,

mon davidou, certes cévenol, mais tellement patient... Tu as été mon confident pendant deux bonnes années et je te serai toujours reconnaissante du temps que tu m'as consacré à m'écouter, me conseiller et m'aider. Et malgré ton excuse fétiche préférée « je ne peux pas j'ai chabbat », nous avons passé de très bons moments ensemble en dehors de l'ICSN et j'espère que cela continuera. Et enfin, c'est le moment de remercier ma plus belle rencontre de l'ICSN, ma MARIE. J'espère que tu liras ses mots, un jour, car tu sais que je ne suis pas très expressive mais ce serait impossible de ne pas te remercier à la hauteur que tu le mérites. Je ne sais pas comment j'y serai arrivé sans toi. Tu es toujours là pour remonter le moral, pour faire du sport pour se défouler, pour papoter, pour prendre le RER (oui notre fichtre diante RER) et surtout pour rigoler. Des gens comme toi d'une nature vraie, d'une nature tellement généreuse, spontanée et gentille, je n'en ai pas souvent rencontré et une chose est sûre c'est que tu vas tellement me manquer ! Les textos du matin, du midi et du soir ainsi que nos pauses de l'après-midi, nos trajets partagés ensemble à s'espanter tout tout tout ceci serait impossible à effacer... Ces trois ans, nous les avons traversé ensemble et je ne l'oublierai jamais. Marie, reste comme tu es et vive le sud et la guinguette ! Un ENORME MERCI !

Enfin, à l'ICSN, en marchant dans les couloirs, on rencontre pleins de gens comme des anciens de l'école d'ingénieur comme Xavier. Ralala Xavier, par où commencer ? Il est vrai que c'est quand les gens sont loins que l'on se rend compte à quel point ils sont géniaux. Xavier, ou plutôt Jean-Michel je ne réponds pas aux messages ou Jean-Michel je fais n'importe quoi, bref notre Jean-Michel, tu es quelqu'un de super et je suis tellement heureuse de t'avoir rencontré, d'avoir passé tant de moments hilarants avec toi et je suis triste qu'il n'y en ait plus. Mais, je ne les oublierai jamais ! Et puis, quand on passe beaucoup de temps dans le laboratoire de chez les Guillou, j'ai eu aussi le plaisir d'apprendre à connaître Tatiana, qui nous a permis de faire une belle transition au départ de Xavier. En effet, qu'est ce que tu peux me faire rigoler ! En outre, plus je te connais et plus j'apprécie passer du temps avec toi ! Merci aussi pour toutes nos discussions de fille notamment dans mon laboraoire et je te souhaite le meilleur pour ta troisième année !

En se balladant toujours dans les couloirs, je tiens à remercier pour les bons moments passés à rigoler et à oublier les tracas de la chimie : Valérian, mon voisin de Massy que j'ai pu découvrir réellement en dernière année avec un réel plaisir , autour d'un verre, d'un café, d'un jeu de coinche (on va éviter de rejouer ensemble on n'a jamais de chance tous les deux), d'une partie de tennis (merci pour avoir été notre coach et d'avoir été mon coéquipier d'enfer), Kevin, Marion, Camille. En RMN, autour d'un paquet de dragibus, on rencontre aussi des chouettes mecs ! Merci Maxime, pour avoir été présent ces deux dernières années et surtout à la fin. Il y a eu des hauts et des bas mais je garderai en mémoire seulement les forts moments que l'on a passé ensemble. Merci !

Une thèse est possible quand on est épaulé aussi par sa famille et ses amis de toujours. Je tiens donc à remercier particulièrement mes parents qui ont été là pour moi pour bien entendu les déménagements, la mi-thèse, le séminaire bibliographique et avec qui j'ai pu partager de bons moments en rentrant au pays ! Merci pour votre confiance et votre soutien quotidien. Je ne vous remercierai jamais assez et si j'en suis là aujourd'hui, c'est bien grâce à vous. Je souhaite aussi prendre du temps à remercier ma petite sœur.

Claire, je sais que l'on se dispute beaucoup surtout lorsque l'on a vécu ensemble mais cela n'empêche que tu es tellement importante à mes yeux et j'espère que tu vas t'épanouir dans tous les domaines. J'ai été très heureuse de partager des moments à Paris avec toi et quand tu partiras de mon appartement, ce sera un gros vide pour ma part comme ce que peut vivre une maman « Nicoleta ». Ma petite sœur, merci pour avoir été là...

Je tenais aussi à remercier mes cousins, mes grandes tantes que j'ai pu côtoyer tout le long de ma thèse.

Enfin, un très grand merci à mon ancienne colocataire Juliette avec qui on en a traversé des choses qui sont toutes drôles dorénavant, à mes copines de Paris Amélie et Camille, à Stéphane, à Gwendoline et Laure qui me manquent beaucoup beaucoup beaucoup (cette troisième année sans vous est difficile), à Benjamin et je dois en oublier... Même si vous n'êtes pas à Paris, un grand grand merci à ma Bérénice avec qui j'ai pu discuter de mes inquiétudes à propos de la chimie, avec qui j'ai passé six supers années depuis le début de l'école, avec qui je rigole je pleure je partage tout. Mes amis d'école et pour la vie : Sarah (un merci spécial pour avoir été présente H24 ces six derniers mois, quel plaisir que notre amitié se soit fortifiée), Emilie, Anne-Soso et Thomas, mon meilleur ami depuis si longtemps.

Table des matières

Table des matières	1
Abréviations	7
Introduction générale.....	13
Chapitre 1 : Caractéristiques et réactivités des dérivés d'iode (III) hypervalent	17
I). Présentation de l'iode hypervalent	17
1.1). Introduction	17
1.2). La chimie de l'iode hypervalent	17
1.3) Classification et Nomenclature	18
1.4). Aspects pratiques et synthèse	20
1.5). La liaison hypervalente	22
1.6). Caractéristiques structurales importantes.....	23
1.7). Principes généraux de la réactivité des composés d'iode hypervalent	24
1.7.1). Echange de ligands et élimination réductrice	24
1.7.2). Réactions radicalaires.....	25
1.7.3). Réactions de transfert monoélectronique (SET)	26
II). La réactivité de l'iode hypervalent	27
2.1). Halogénéation et « pseudo »-halogénéation :	27
2.1.1). Bromation, iodation et chloration par des dérivés d'iode hypervalent	27
2.1.2). Fluoruration par des dérivés d'iode hypervalent	36
2.1.3). Azidation par des dérivés d'iode hypervalent	43
2.2). Fonctionnalisations catalysées par des dérivés iodés (I) :	56
2.2.1). Les arènes.....	58
2.2.2). Les carbonyles	59
2.2.3). Les doubles liaisons	59
2.2.4). Iodoarènes recyclables en tant qu'organocatalyseur	61
2.3). Réactions asymétriques faisant appel à de l'iode hypervalent (III) :	63
2.3.1). Synthèse/Réactivité des dérivés d'iode hypervalent chiraux en quantité stœchiométrique	64
2.3.2). Génération <i>in situ</i> de dérivés I(III) chiraux	70
Chapitre 2 : (Pseudo)-halogénéation d'énamides	78
I). Présentation des énamides	78
II). Synthèse d'énamides.....	80
III) Réactivité	84
3.1). Les <i>N</i> -halo-succinimides.....	84
3.2). Les dihalogènes.....	86

3.3). L'hypochlorite de tert-butyle:	89
3.4). L'acide hypochloreux	89
3.5). Voie électrochimique	90
3.6). La combinaison NaN_3/CAN	91
Chapitre 3 : Résultats concernant la (pseudo)-halogénéation d'énamides <i>via</i> l'utilisation de dérivés d'iode(III) hypervalent	96
I). Synthèse de précurseurs	96
1.1). Les énamides en série phényle.....	96
1.2). Les énamides en série ester	97
1.3). Les énamides en série alcool.....	98
II). Résultats préliminaires	99
2.1). Résultats antérieurs obtenus au laboratoire	99
2.2). Premiers résultats obtenus avec le chlorure de zinc (ZnCl_2).....	100
2.3). Autres sources de chlore	103
2.4). Source de bromure.....	104
2.5). Éthoxybromation/Acétoxybromation	108
III. La réaction d'éthoxybromation	110
3.1). Optimisation	110
3.2). Champ d'application.....	111
3.2.1). Groupement sulfonyle	111
3.2.2). Groupement R sur l'azote	111
3.2.3). Application de la méthode aux acétamides et carbamates	111
3.2.4). Variation du groupement β de l'énamide	112
3.2.5). Variation du solvant	113
3.2.6). Caractéristiques de la réaction.....	114
3.2.7). Discussions mécanistiques	114
3.2.8). Post-fonctionnalisation	117
3.2.8.1). Post-fonctionnalisation de la partie hémiaminal	117
3.2.8.2). Post-fonctionnalisation de la partie brome	120
IV). La réaction d'éthoxychloration.....	126
4.1). Optimisation	126
4.2). Champ d'application.....	129
4.2.1). Groupement protecteur.....	129
4.2.2). Groupement R sur l'azote	129
4.2.3). Application de la méthode aux acétamides et carbamates	129
4.2.4). Variation du groupement β de l'énamide.....	130
4.3). Caractéristiques de la réaction	131
4.4). Discussions mécanistiques.....	131

4.5). <i>Post-fonctionnalisation</i>	134
4.5.1). Réduction	134
4.5.2). Alkylation	134
V). Version stéréosélective.....	136
5.1). <i>Insertion de copules chirales</i>	136
5.1.1). Copules chirales introduites au niveau de l'ester	136
5.1.2). Copules chirales portées par l'azote	139
5.2). <i>Réactifs d'iode hypervalent chiraux</i>	142
VI). Version catalytique	146
VII). Tentatives d'introduction du fluor	148
VIII). Réaction de pseudo halogénéation : l'azidation	155
8.1). <i>Résultats préliminaires</i>	155
8.2). <i>Optimisation de la réaction de diazidation</i>	159
8.3). <i>Optimisation avec Ph(OPiv)₂</i>	161
8.4). <i>Champ d'application de la réaction de diazidation</i>	165
8.4.1). En série sulfonamide	165
8.4.2). En série carbamate/acétamide	166
8.4.3). En série ester.....	167
8.5). <i>Discussions mécanistiques</i>	168
8.6). <i>Optimisation de la réaction d'oxyamination N₃/TEMPO</i>	172
8.7). <i>Champ d'application</i>	174
8.7.1). Enamides de type sulfonamide	174
8.7.2). En série acétamide/carbamate	175
8.7.3). En série β substituée différemment que par un Ph	176
8.7.4). Extension de la réaction aux doubles liaisons et aux énols.....	177
8.8). <i>Caractéristiques de cette réaction TEMPO/N₃</i>	177
8.9). <i>Post fonctionnalisation des produits 112 et 134</i>	177
8.9.1). La cycloaddition 1,3 d'Huisgen.....	178
8.9.2). Régénération de l'iminium sur les produits diazidés	180
8.9.3). Tentatives de réduction du groupement N ₃ en NH ₂	182
8.9.4). Oxydation du TEMPO	185
Conclusion générale	189
Experimental Section.....	195
I). Materials and methods	195
II). General procedures	195
<i>General Procedure A: Phenyl enamide formation 37</i>	195
<i>General procedure B: Ester enamide formation 38</i>	195

<i>General procedure C: Alcohol enamide formation</i> 39	196
<i>General Procedure D: Ethoxybromination Reaction</i> 50	196
<i>General Procedure E: Ethoxychlorination Reaction</i> 45, 66, 67	196
<i>General Procedure F: Diazidation Reaction</i> 112, 120, 122, 123, 133	196
<i>General Procedure G: Azido Oxamination Reaction</i> 134, 135, 136, 137, 142, 144	196
III). Analytical Data.....	197
3.1). Analytical data for Enamides 37, 38 and 39	197
3.2). Analytical Data for Ethoxybromination products 50, 51, 52	211
3.3). Analytical Data for Products 56, 57, 58, 60, 64, 65	225
3.4). Analytical Data for Ethoxychlorination products 45, 66, 67	233
3.5). Analytical Data for Product 74	245
3.6). Analytical Data for compounds 76-84	246
3.7). Analytical data for compounds 85-93	253
3.8). Analytical data for products from the chiral hypervalent iodine part 94-98	259
3.9). Analytical data for the seven part 102-110	262
3.9). Analytical data for diazido products 112	266
3.10). Analytical data for benzodioxole synthesis 113-118	272
3.11). Analytical data for products 120-133	276
3.12). Analytical data for the oxoamination products 134	282
3.13). Analytical products for the post fonctionnalisation of azido products 148-152	300
Partie bibliographique	307

Abréviations

Abréviations

Ac	Acétyle
Ar	Aryle
aq.	Aqueux
Ad	Adamantyle
AL	Acide de Lewis
Alk	Alkyle
AIBN	Azobisisobutyronitrile
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol
BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Bs	Benzènesulfonyle
Bn	Benzyle
Box	Bis-oxazoline
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
CAN	Nitrate de Cerium et d'Ammonium
cat.	Catalytique
cf.	Confer
CT	Complexe de transfert de charge
DCM	Dichlorométhane
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCE	Dichloroéthane
DHP	Dihydropyrane

DIAD	Diisopropylazodicarboxylate
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Diméthylamino)pyridine
DMEDA	<i>N,N'</i> -Dimethylethylenediamine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMDO	Diméthyldioxirane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
E	Electrophile
e⁻	Electron
ECS	Electrode au calomel saturé
équiv.	Equivalent
EMIm	1-Ethyl-3-méthylimidazolium
Et	Ethyle
ee	Excès énantiomérique
GEA	Groupe électroattracteur
GP	Groupe protecteur
quant.	Quantitatif
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
HRMS	Spectrométrie de Masse Haute Résolution
IBX	Acide 2-iodoxobenzoinique
<i>i</i>-Pr	Isopropyle
<i>i</i>-Bu	Isobutyle
j	Jours
L	Ligand

<i>m</i>	<i>Mé</i> ta
M	Mol/L
MC	Mélange complexe
<i>m</i>CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
Ms	Méthanesulfonyle
MTBE	Méthyl <i>tert</i> -butyl éther
n	Nombre
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -butyllithium
<i>t</i>-BuLi	<i>t</i> -butyllithium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
Ns	4-nitrobenzènesulfonyle
Nu	Nucléophile
<i>o</i>	<i>Ortho</i>
<i>p</i>	<i>Para</i>
Ph	Phényle
Phth	Phtalimide
PIDA	(Diacétoxyiodo)benzène
PIFA	Bis[(trifluoroacétoxy)iodo]benzène
PMB	Para-méthoxybenzyle
PMP	Para-méthoxyphényle
Pr	Propyle
r.d.	Ratio diastéréomérique
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire

Ses	Triméthyl(2-(méthylsulfonyl)éthyl)silane
SET	Single electron transfer
S_N1	Substitution nucléophile d'ordre 1
S_N2	Substitution nucléophile d'ordre 2
T	Température
TA ou t.a.	Température ambiante
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -Butyle
TBACl	Chlorure de tétrabutylammonium
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TBHP	Hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
TEA	Triéthylamine
TEAB	Bromure de tétraéthylammonium
TEMPO	(2,2,6,6-Tétraméthyl-pipéridin-1-yl)oxyde
TFA	Acide trifluoroacétique
TFE	Trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyrane
TIPS	Triisopropylsilyle
TM	Tamis moléculaire
TMS	Triméthylsilyle
TREAT HF	Triéthylamine trihydrofluorure
Tol	Tolyle
tps	Temps
Ts	4-toluènesulfonyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle

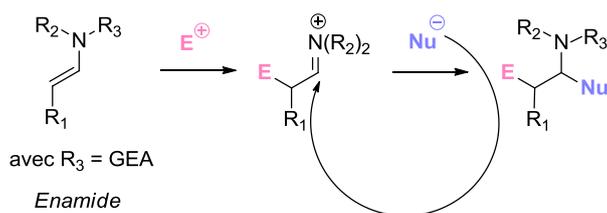
Introduction générale

Introduction générale

Les dérivés d'iode (III) hypervalent sont connus depuis plus d'un siècle, mais c'est depuis les années 2000, avec l'émergence de la chimie verte qu'ils ont vraiment suscité l'intérêt et l'engouement de la communauté scientifique. En effet, ce sont des réactifs doux et non toxiques qui possèdent une grande palette de réactivité tout en étant sélectifs et qui permettent de s'affranchir de l'utilisation de catalyseurs métalliques, souvent chers et parfois toxiques. Leur attrait principal réside dans leur capacité à transférer des groupements fonctionnels de manière électrophile ce que nous détaillerons dans le chapitre 1 « Caractéristiques et réactivités des dérivés d'iode (III) hypervalent ».

C'est dans ce contexte qu'est né mon projet de thèse qui avait pour but d'étudier et de développer une nouvelle série de transformations impliquant divers couples électrophile/nucléophile pour la difonctionnalisation oxydante d'énamides en utilisant des dérivés d'iode hypervalent.

La réaction initiale d'un énamide avec un électrophile peut conduire à un intermédiaire électrophile, lui-même très enclin à subir l'addition d'un nucléophile.

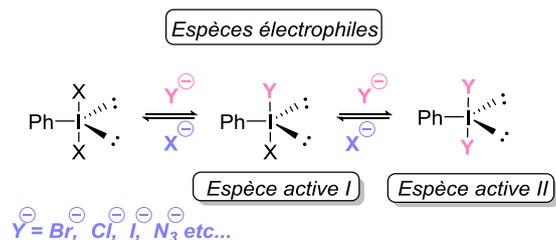


Difonctionnalisation oxydante d'énamides

Comme décrit sur ce schéma, l'utilisation concomitante d'un couple électrophile/nucléophile pourrait permettre la difonctionnalisation (formellement oxydante) régiosélective du substrat. Les généralités concernant cette stratégie seront résumées dans le chapitre 2 « (Pseudo)-halogénéation d'énamides ».

Des essais préliminaires au laboratoire ont montré que des réactions sélectives étaient possibles et que les dérivés d'iode hypervalent en tant qu'électrophiles pourraient être des partenaires attrayants pour réaliser ces transformations.

En faisant appel à ce type de composés comme promoteurs, il serait possible d'introduire de nombreux nucléophiles et notamment des halogénures ou des pseudo halogénures comme des azotures, de manière électrophile. En effet, les dérivés d'iode hypervalent sont capables d'échanger leurs ligands et dès lors que le ligand se situe sur l'atome d'iode, il devient électrophile. Les résultats obtenus lors de cette étude seront alors présentés dans le chapitre 3 « Résultats concernant la (pseudo)-halogénéation d'énamides *via* l'utilisation de dérivés d'iode hypervalent ».



Echange de ligand et formation d'espèces électrophiles

Ainsi, l'électrophile serait généré *in situ* par *umpolung* de l'halogénure en halogénium. Ces espèces actives pourraient alors réagir avec les énammides qui sont de bons nucléophiles pour donner un intermédiaire iminium. Ce dernier pourrait être piégé par un nucléophile externe comme des alcools pour former dans ce cas particulier un hémiaminal qui pourrait lui-même, par la suite, être fonctionnalisé.

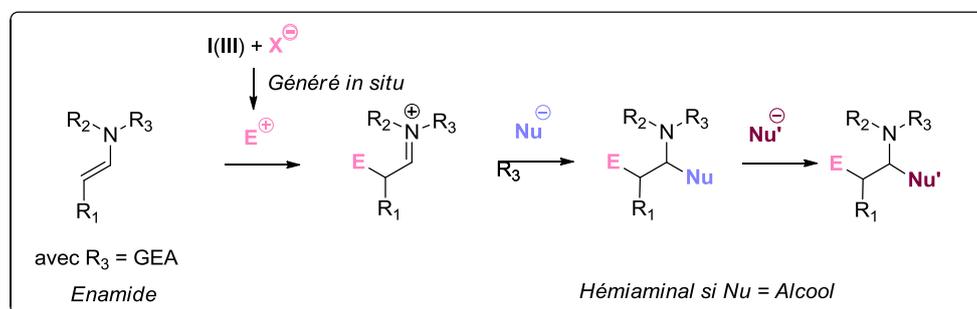


Schéma général de la difonctionnalisation d'énammides via un intermédiaire électrophile généré in situ par la réaction entre I(III) et un halogénure

L'objectif de ma thèse a donc été d'essayer de mettre au point une méthode générale d'introduction d'halogénures et de pseudo halogénures en effectuant leur *umpolung* via l'emploi de dérivés d'iode hypervalent et d'en comprendre les mécanismes réactionnels. Les composés obtenus ont aussi fait l'objet d'études afin de montrer leur polyvalence en synthèse.

Chapitre 1 : Caractéristiques
et réactivités des dérivés
d'iode (III) hypervalent

Chapitre 1 : Caractéristiques et réactivités des dérivés d'iode (III) hypervalent

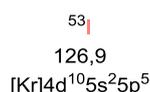
I). Présentation de l'iode hypervalent

1.1). Introduction

L'iode a été isolé pour la première fois par B. Courtois en 1811 et nommé par L. J. Gay-Lussac en 1813. Comme tous les autres halogènes, on trouve l'iode essentiellement sous forme diatomique I_2 , solide gris métallique aux vapeurs violettes.



C'est un élément chimique de numéro atomique 53 appartenant au groupe VII et à la période 5. Il est le plus gros, le moins électronégatif et le plus polarisable des halogènes. Sa configuration électronique lui confère un caractère monovalent à un degré d'oxydation de +1.



Cependant, on peut retrouver des composés iodés aux degrés d'oxydation +3, +5 et +7. Dans la littérature actuelle, ces dérivés polyvalents sont communément appelés 'composés d'iode hypervalent'. Au niveau de ce type de molécules, et par exemple pour les dérivés iodés de degré d'oxydation +3, notés IL_2R , un autre type de liaison est impliqué avec le recouvrement orbitalaire entre l'orbitale $5p$ de l'atome d'iode et les orbitales appropriées des deux ligands L pour former une liaison linéaire $L-I-L$. Une telle liaison à 3 centres et 4 électrons notée « $3c-4e$ » est dite « *liaison hypervalente* ».

Cette liaison « hypervalente » est hautement polarisée, plus longue et plus faible qu'une liaison covalente ce qui confère une réactivité spécifique à ce type de composés et des caractéristiques structurales bien particulières qui présentent souvent des similarités avec des métaux de transition. En effet, les réactions suivent des étapes élémentaires d'addition oxydante, d'échange de ligands, d'élimination réductrice et de couplage de ligands ce que nous développerons par la suite. De plus, l'utilisation de ces composés connaît actuellement un grand essor puisque ce sont aussi des oxydants très performants, non dangereux et faciles de manipulation. Intéressons-nous donc brièvement à l'histoire de ces dérivés hypervalents.

1.2). La chimie de l'iode hypervalent

L'iode est important dans les organismes biologiques. Il est principalement présent dans la glande thyroïde sous forme de thyroxine qui est une hormone régulatrice. Dans les produits naturels, il intervient exclusivement dans son état monovalent. C'est pourquoi,

l'iode hypervalent est le fruit du chimiste organicien. C'est en 1886, que le premier composé d'iode hypervalent est synthétisé : le (dichloroiodo)benzène (PhICl₂) par un chimiste allemand Willgerodt.¹ Suivent rapidement les préparations de nombreux autres composés tels que le (diacétoxyiodo)benzène (PIDA),² l'iodosylbenzène (PhIO)³ en 1892 puis de l'acide 2-iodobenzoïque (IBX)⁴ en 1893. Les sels de diaryliodonium sont préparés en 1894 au cours des travaux de Hartman et Meyer.⁵ En 1914, Willegerodt comptait déjà presque 500 dérivés d'iode hypervalent. Après une longue période de creux, la chimie de l'iode hypervalent est redevenue très en vogue depuis les années 2000.

Avant de nous attarder sur quelques exemples des avancées dans ce domaine, il est important de préciser la classification et la nomenclature de ces composés.

1.3) Classification et Nomenclature

Pour les structures tridimensionnelles des composés d'iode hypervalent, Martin a introduit une classification très utilisée appelée désignation Martin-Arduengo N-X-L^{6,7} avec N le nombre d'électrons de valence, X l'atome central et L le nombre de ligands liés à l'atome central. Les différents squelettes les plus communs sont rassemblés sur le schéma suivant (Schéma 1) :

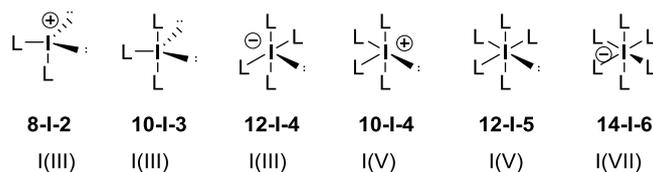


Schéma 1 : Les six squelettes principaux des composés d'iode hypervalent

Les trois premières espèces sont considérées comme étant des dérivés de l'iode trivalent appelés antérieurement 'iodinanes', les deux suivantes comme étant des dérivés de l'iode pentavalent eux-mêmes nommés 'périodinanes' et le dernier comme étant un dérivé de l'iode heptavalent.

Selon la nomenclature IUPAC de 1983, ces anciens noms ne sont plus utilisés et ont été remplacés par la notation lambda⁸ à savoir λ³-iodanes pour les composés iodés (III) et λ⁵-iodanes pour les composés iodés (V). Le symbole λⁿ désigne le nombre de liaisons simples liées à l'iode.

Nous ne traiterons dans cette thèse que des organoiodanes-λ³.

Cependant, cette désignation lambda n'est pas systématiquement utilisée pour nommer les composés les plus courants. Selon les règles IUPAC de 1979, les composés contenant -I(OH)₂ ou -I(Cl)₂ sont dotés d'un préfixe (dihydroxyiodo)- ou (dichloroiodo)- par exemple.

¹ Willgerodt, C. *Journal für Praktische Chemie* **1886**, *33*, 154.

² Willgerodt, C. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1892**, *25*, 3498.

³ Willgerodt, C. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1892**, *25*, 3494.

⁴ Hartmann, C.; Meyer, V. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1893**, *26*, 1727.

⁵ Hartmann, C.; Meyer, V. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1894**, *27*, 426.

⁶ Martin, J. C. *Science* **1983**, *221*, 509.

⁷ Perkins, C. W.; Martin, J. C.; Arduengo, A. J.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753.

⁸ Powell, W. H. *Pure Appl. Chem.* **1984**, *56*, 769.

De même, les composés contenant des groupements $-IO$ et $-IO_2$ sont précédés des préfixes 'iodosyl-' et 'iodyl-' qui remplacent les préfixes antérieurs 'iodoso-' et 'iodoxy-'.

Pour plus de facilité, les composés organoiodés (III) sont classés généralement suivant le type de ligands attachés à l'atome d'iode. Le nombre de ligands carbonés et la nature des ligands hétéroatomiques liés à l'atome d'iode déterminent leur réactivité. Trois grandes familles de dérivés iodanes- λ^3 peuvent être distinguées : les dérivés de type RIL_2 par exemple (R = cycle aromatique, L = ligand hétéroatomique monovalent OAc , OH , $OCOCF_3$, $Cl...$) qui comportent un ligand carboné et deux ligands hétéroatomiques, les dérivés de type R_2IL avec deux ligands carbonés et un ligand hétéroatomique tels que Ph_2ICl et enfin les dérivés R_3I comportant trois ligands carbonés qui sont très instables et donc peu étudiés en synthèse organique. La présence de deux ligands hétéroatomiques est essentielle pour les réactions d'oxydation. En effet, le premier participe à l'étape d'échange de ligand et le second à l'étape d'élimination réductrice. Les composés du type R_2IL ne sont donc pas de bons oxydants mais peuvent réaliser des transferts de ligands carbonés sur de nombreuses espèces nucléophiles.⁹ Les aryliodanes- λ^3 appartenant à la famille de type RIL_2 sont relativement nombreux. Leur stabilité est en grande partie due à l'électronégativité des ligands L . Nous nous intéresserons ici à cette famille d'iodanes- λ^3 dont voici les principales classes des composés I(III) les plus couramment utilisés (Schéma 2) :

- ✓ (difluoriodo)arènes **1**
- ✓ (dichloriodo)arènes **2**
- ✓ iodosylarènes **3**
- ✓ [bis(acyloxyiodo)]arènes **4**
- ✓ aryles iodés (III) organosulfatés **5**
- ✓ hétéropentacycles benziodoxoles **6**
- ✓ sels d'aryliodonium **7**
- ✓ ylures d'aryliodonium **8**
- ✓ imide d'aryliodonium **9**

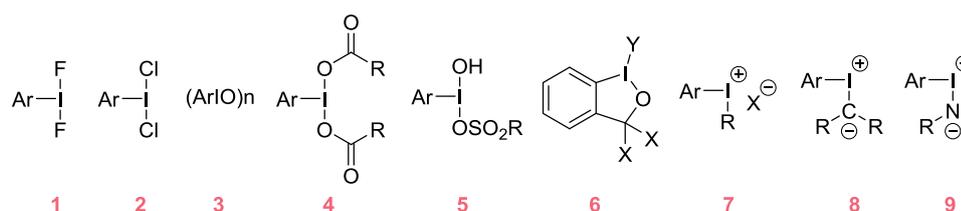


Schéma 2 : Composés d'iode hypervalent I(III)

Notons que les composés commerciaux les plus utilisés sont les composés carboxylés et arylés comme par exemple le (diacétoxyiodo)benzène $PhI(OAc)_2$ (nommé aussi PIDA, DIB, IBD entre autres)¹⁰ et le [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène $PhI(OCOCF_3)_2$ (PIFA ou même BTI) ce qui a été notre cas pour les méthodologies explicitées dans le chapitre 2. Quant aux organosulfonates iodoarylés, le produit le plus couramment employé est l'[hydroxy(tosyloxy)iodo]benzène ou réactif de Koser.⁹

Intéressons-nous à la synthèse de tels produits.

⁹ Merritt, E. A.; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052.

¹⁰ Varvoglis A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Elsevier Ltd. 1996.

1.4). Aspects pratiques et synthèse

La plupart des réactifs d'iode hypervalent sont obtenus à partir de produits commerciaux tels que l'iodobenzène par des réactions d'oxydation (Schéma 3 couleur violette) ou à partir de PIDA qui vient lui-même de PhI par des réactions d'échange de ligands (Schéma 3 couleur bleue). De plus, leur préparation ne fait pas intervenir des méthodes dangereuses et longues.¹¹

Ainsi, le schéma suivant illustre les principales approches des dérivés d'iode hypervalent à partir de l'iodobenzène et de PIDA.

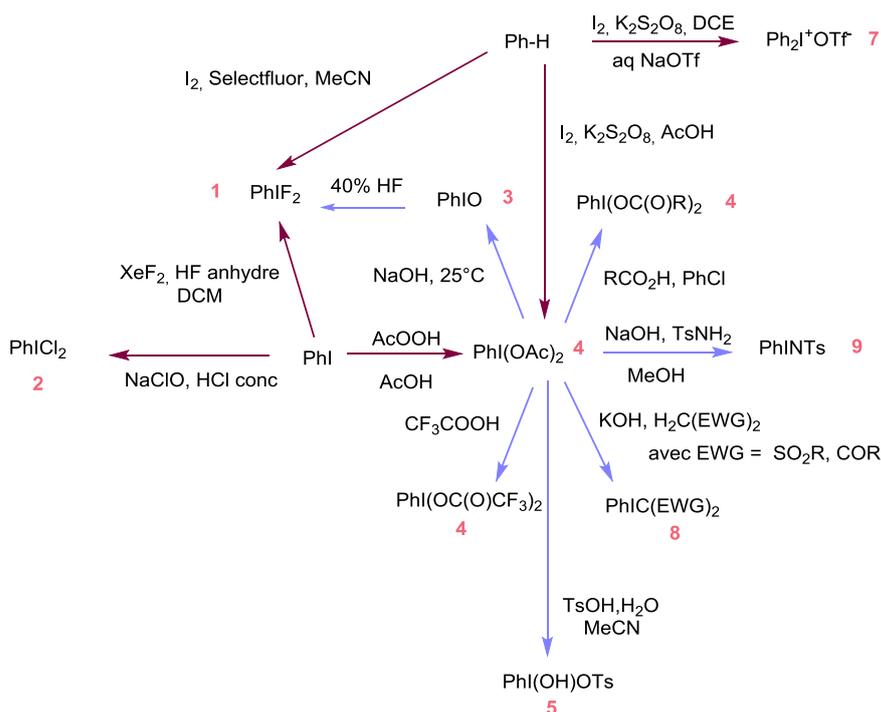


Schéma 3 : Méthodes pour préparer des composés d'iode hypervalent dérivés de l'iodure de phényle et de PIDA

Concernant les (difluoroiodo)aryles **1**, une manière propre, sélective mais chère de les synthétiser est d'utiliser du difluorure de xénon dans du dichlorométhane en présence d'acide fluorhydrique anhydre.^{12,13} Une autre méthode plus directe à partir d'aryles a été mise au point par Shreeve en 2005 en utilisant du diiode et du Selectfluor dans l'acétonitrile.¹⁴ Enfin, une autre façon de procéder consiste en la mise en présence du iodosylarène avec de l'acide fluorhydrique.¹⁵

L'approche la plus courante pour former des (dichloroiodo)aryles **2** s'appuie sur l'utilisation du dichlore gazeux dans du dichlorométhane ou du chloroforme à partir des aryles iodés.¹⁶ Afin d'éviter l'utilisation du dichlore, il est possible de chlorer ces derniers

¹¹ Varvoglis, A. *Tetrahedron* **1997**, *33*, 4, 1179.

¹² Zupan, M.; Pollak, A. *J. Fluorine Chem.* **1976**, *7*, 445.

¹³ Gregorcic, A.; Zupan, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 517.

¹⁴ Ye, C.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3961.

¹⁵ Arrica, M. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 395.

¹⁶ Lucas, H. J.; Kennedy, E. R. *Organic Synthesis*; Wiley & Sons:New York, 1955; Collect. Vol. III, p 482.

à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique concentrée en présence d'un oxydant bien choisi, tel que l'hypochlorite de sodium.¹⁷

Quant aux iodosylarènes **3**, ils s'obtiennent le plus simplement par hydrolyse du PIDA en milieu basique.¹⁸

Pour la synthèse des [bis(acyloxyiodo)]arènes **4**, deux méthodes générales sont employées : soit l'oxydation des aryles iodés en présence d'acide carboxylique soit un échange de ligand à partir de PIDA et de l'acide carboxylique choisi. Notons que la synthèse de PIDA se fait généralement à partir de l'iodobenzène en présence d'acide peracétique dans l'acide acétique.¹⁹ Une multitude d'autres oxydants peuvent être aussi utilisés tels que *m*CPBA et le perborate de sodium (NaBO₃). En utilisant ce dernier oxydant, la synthèse peut être améliorée en ajoutant de l'acide trifluorométhanesulfonique.²⁰ Une approche encore plus efficace met en présence des aryles avec du diiode et avec comme oxydant du persulfate de potassium dans l'acide acétique.²¹ La seconde approche à savoir l'échange de ligands s'effectue à chaud dans un solvant qui possède une température d'ébullition élevée comme le chlorobenzène et en utilisant un acide carboxylique non volatile.²² Un exemple représentatif d'échange de ligands est la synthèse de PIFA à partir de PIDA.²³

Parmi les composés aryles iodés (III) organosulfatés **5**, le plus connu est le réactif de Koser qui est obtenu généralement à partir de PIDA en présence de l'acide *para*-toluènesulfonique monohydraté dans l'acétonitrile.²⁴

Les benziodoxoles **6** seront étudiés ultérieurement (*cf* Chapitre 1, II). Réactivité, 3). Azidation) et ne figurent pas sur le schéma précédent.

En ce qui concerne les sels de diaryliodonium triflatés **7**, une même méthode que pour la synthèse de PIDA à partir d'aryles et en utilisant du diiode et du potassium persulfate suivi dans ce cas d'un traitement au triflate de sodium, a été développée par Kitamura.²⁵ Par la suite, une procédure analogue et efficace pour la synthèse de dérivés symétriques et non symétriques pour des aryles riches et pauvres en électrons a été mise au point en utilisant en tant qu'oxydant le *m*CPBA dans l'acide acétique suivi d'un traitement au triflate de sodium.²⁶

Les ylures d'iodonium **8** PhIC(SO₂R)₂ et PhIC(COR)₂ sont généralement préparés à partir de PIDA et de la disulfone ou du composé dicarboxylé approprié dans des conditions basiques.^{27,28}

¹⁷ Zhao, X.-F.; Zhang, C. *Synthesis* **2007**, 551.

¹⁸ Saltzman, H.; Sharefkin, J. G. *Organic Syntheses*; Wiley & Sons:New York, 1973; *Collect. Vol. V*, p 658.

¹⁹ Sharefkin, J. G.; Saltzman, H. *Organic Syntheses*; Wiley & Sons:New York, 1973; *Collect. Vol. V*, p 660.

²⁰ Hossain, M. D.; Kitamura, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6984.

²¹ Hossain, M. D.; Kitamura, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7889.

²² Kuposov, A. Y.; Boyarskikh, V. V.; Zhdankin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3613.

²³ Spyroudis, S.; Varvoglis, A. *Synthesis* **1975**, 445.

²⁴ Hirt, U. H.; Schuster, M. F. H.; French, A. N.; Wiest, O. G.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1569.

²⁵ Hossain, M. D.; Ikegami, Y.; Kitamura, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9903.

²⁶ Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2610.

²⁷ Hadjiarapoglou, L.; Spyroudis, S.; Varvoglis, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7178.

²⁸ Mueller, P.; Fernandez, D. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 947.

Les iminoiodanes **9** sont habituellement synthétisés à partir de PIDA dans des conditions basiques.²⁹ Les conditions mises au point par Yamamoto,³⁰ à savoir une solution d'hydroxyde de potassium dans le méthanol, sont les conditions les plus utilisées actuellement.

Les réactifs d'iode hypervalent sont des solides amorphes ou cristallins, stables à température ambiante (TA), non sensibles à l'oxygène et à l'humidité de l'air. La précaution la plus courante est de les protéger de la lumière et quelquefois de les stocker au réfrigérateur.

1.5). La liaison hypervalente

Le concept d'hypervalence est posé en 1969 par Musher.³¹ Il définit une « molécule hypervalente [comme étant] une espèce chimique composée d'un élément des colonnes 15 à 18 dans tout état d'oxydation autre que son état le plus bas ». Plus généralement, une molécule est dite « hypervalente » si elle est composée d'un atome qui a plus de 8 électrons dans sa couche de valence et qui ne respecte donc pas la règle de l'octet. Pour expliquer ce phénomène, la participation des orbitales d, en violation avec la règle de l'octet, a été invoquée mais la description des orbitales moléculaires impliquant une liaison à « 3c-4e » semble être une explication plus pertinente.

Ce concept a été proposé par G. C. Pimentel³² et R. E. Rundle.³³ D'après la description fondamentale d'une liaison « 3c-4e » pour L-I-L, une paire d'électrons liants (participant à une liaison chimique) est délocalisée sur les deux ligands L résultant en une distribution de charge de presque -0.5 au niveau de chaque ligand et de +1 pour l'atome central d'iode. Ainsi, dans ce type de composé, la densité électronique est placée majoritairement aux extrémités de la triade ce qui explique pourquoi les ligands électro-négatifs stabilisent les iodanes. Parmi eux, le fluor, le chlore et l'acétate peuvent être cités.

Concernant les molécules d'iode hypervalent (III), l'interaction de l'orbitale 5p remplie de l'atome central I et les orbitales à moitié pleine des deux ligands *trans* entre eux entraîne la formation de trois orbitales moléculaires : une liante, une non liante et une antiliante (Schéma 4).

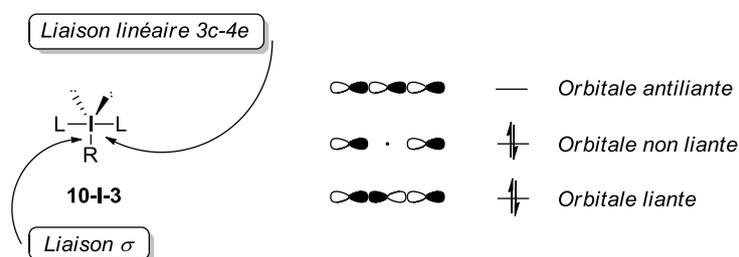


Schéma 4 : Description des orbitales moléculaires d'une liaison 3c-4e dans les molécules d'iode hypervalent (III)

²⁹ Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett* **2003**, 1571.

³⁰ Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, 361.

³¹ Musher, J. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 54.

³² Pimentel, G. C. *J. Chem. Phys.* **1951**, 19, 446.

³³ Hach, R.J.; Rundle, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4321.

Puisque l'orbitale la plus haute occupée HOMO possède une zone sans densité électronique autour de l'iode, les liaisons hypervalentes montrent un caractère très polarisé. Ainsi les atomes les plus électronégatifs ont tendance à occuper les positions axiales, formées par les interactions des orbitales des trois atomes colinéaires. Le substituant carboné R est lié par une liaison σ « classique » et la géométrie globale de la molécule est une bipyramide trigonale distordue avec les ligands L en position apicale et le ligand R le moins électronégatif ainsi que les deux doublets non liants en position équatoriale (Schéma 4).

1.6). Caractéristiques structurelles importantes

Les caractéristiques structurelles suivantes³⁴ sont tirées de différents clichés de diffraction des rayons X :

- ✓ Les composés d'iode hypervalent (III) ont une forme en T.
- ✓ Les liaisons hypervalentes sont plus longues. En voici un exemple avec PIDA. Les longueurs de liaison I-O sont de 2.15-2.16 Å³⁵ alors que la moyenne des rayons covalents des atomes I et O sont de 1.99 Å. Les liaisons sont tout de même plus courtes que des liaisons ioniques. Ainsi, les liaisons « 3c-4e » sont hautement polarisées et plus longues qu'une liaison covalente, ce qui justifie la grande électrophilie de ces composés hypervalents. Une charge positive partielle est portée par l'atome d'iode alors que les charges négatives partielles se trouvent sur les ligands L. Ainsi, les ligands L les plus électroattracteurs se placent en position apicale pour stabiliser cette liaison polarisée.
- ✓ Le réarrangement conformationnel intramoléculaire (Pseudorotation de Berry) entraînant un échange entre les ligands en position apicale et en position équatoriale peut s'effectuer rapidement dans les composés d'iode hypervalent (III) (Schéma 5).³⁶

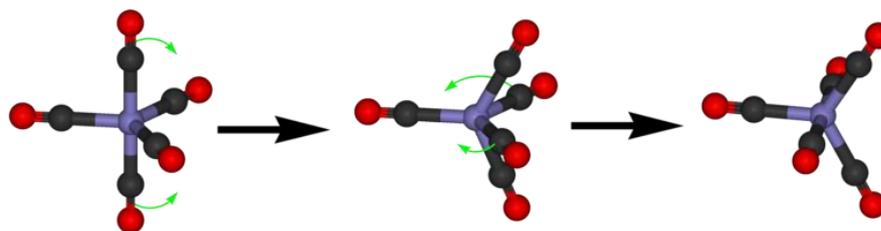


Schéma 5 : Mécanisme de pseudorotation de Berry

Ces particularités des dérivés d'iode hypervalent sont très importantes puisqu'elles expliquent certains mécanismes réactionnels que nous allons détailler dans le prochain paragraphe.

³⁴ Zhdankin, V. V. *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure and Synthetic Applications of Polyvalent Iodane Compounds* ; John Wiley & Sons, Ltd, 2014.

³⁵ Alcock, N. W.; Countryman, R. M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1959**, 851.

³⁶ Illustration tirée deWikipedia.

1.7). Principes généraux de la réactivité des composés d'iode hypervalent

Les composés d'iode hypervalent sont largement utilisés en tant qu'oxydants dont les propriétés chimiques ressemblent sur plusieurs aspects à celles des métaux de transition. Les différentes familles d'iode hypervalent énumérées plus haut (Schéma 2) ont trouvé de larges applications. Les difluoroiodoarènes **1** et dichloroiodoarènes **2** sont, respectivement, des agents de fluoration et de chloration. Les iodossylarènes **3**, les [bis(acyloxyiodo)]arènes **4** et les aryliodane(III) organosulfatés **5** sont de forts oxydants et sont utilisés en tant qu'agents d'oxygénation. Les benziodoxoles **6**, moins électrophiles, sont capables de transférer leur ligand Y. Enfin, les sels d'aryliodonium **7** et les ylures d'aryliodonium **8** peuvent être utiles à la formation de liaisons C-C alors que les imides d'aryliodonium **9** servent comme précurseur de nitrènes.

D'un point de vue synthétique, la richesse de la chimie des iodes hypervalents vient de leur fort caractère électrophile combiné au fait que l'iodure de phényle est un excellent groupement partant.

A un niveau plus avancé, les réactions mettant en jeu des dérivés d'iode hypervalent sont liées aux concepts d'échange de ligands, d'élimination réductrice et de couplage entre ligands comme si l'iode était un métal de transition. Des réactions radicalaires ou transférant un seul électron (SET) sont au cœur de nombreuses études et ce sont toutes ces caractéristiques que nous allons détailler dans les paragraphes suivants.

1.7.1). Echange de ligands et élimination réductrice

Les réactions entre des dérivés d'iode hypervalent (espèces électrophiles) et un nucléophile externe sont résumées sur le schéma suivant (Schéma 6). La première étape consiste en l'échange de ligands au niveau de l'atome central d'iode avec un nucléophile externe suivi d'une élimination réductrice. Un couplage entre ligands peut également avoir lieu dans un second temps.

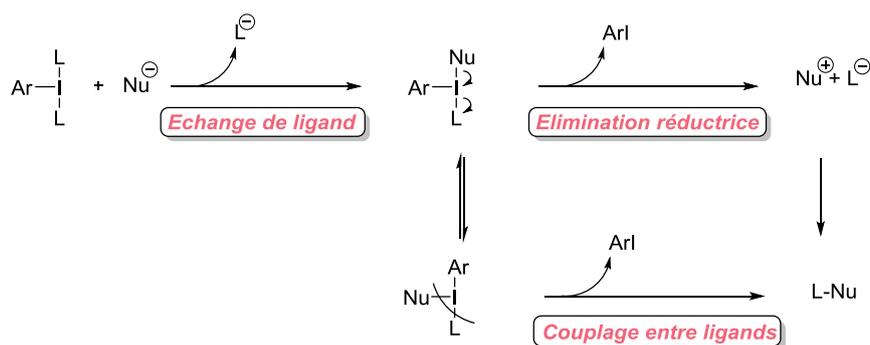


Schéma 6 : Réactions entre des dérivés d'iode hypervalent et un nucléophile externe Nu

Concernant l'étape d'échange de ligands, deux hypothèses sont possibles. L'une privilégierait une voie dissociative et l'autre une voie associative (Schéma 7).³⁷

³⁷ Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 244.

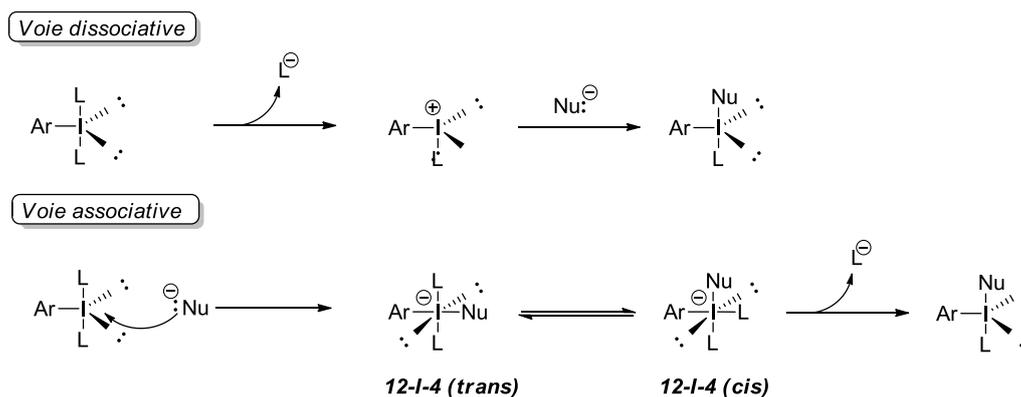


Schéma 7 : Les différentes voies possibles pour l'échange de ligands

La première voie serait moins probable de par la faible stabilité des intermédiaires disubstitués $[\text{ArIL}]^+$ malgré le fait qu'ils aient été observés en spectrométrie de masse en coordination avec un anion ou une molécule de solvant. L'édifice ainsi formé conserve la géométrie en forme de T, forme la plus stable des dérivés d'iode hypervalent (III).

La voie associative commencerait par l'addition du nucléophile pour donner l'intermédiaire **12-I-4 (trans)** qui s'isomériserait ensuite en **12-I-4 (cis)** qui perdrait enfin un ligand. Ces espèces **12-I-4** semblent relativement stables puisque plusieurs d'entre elles ont déjà été isolées puis caractérisées par clichés des rayons X dans plusieurs réactions.

La deuxième étape d'**élimination réductrice** de l'iodure d'aryle est facile et énergétiquement favorisée. En effet, l'iodure de phényle est un groupement partant 10^6 fois meilleur que le triflate.³⁸ De ce fait, Ochai a même suggéré de le surnommer l'«hypernucléofuge». L'élimination de l'iodure d'aryle peut avoir lieu soit sous forme d'une élimination réductrice soit sous forme d'un échange de ligands (Schéma 6). L'élimination réductrice entraîne l'*umpolung* formel du nucléophile $\text{Nu}^- \rightarrow \text{Nu}^+$ qui est un concept indispensable à comprendre dans la chimie de l'iode hypervalent et ce phénomène sera largement exploité dans les chapitres 1 et 2.

Le **couplage entre ligands** demande quant à lui une pseudorotation pour amener les ligands L et Nu en positions apicale et équatoriale favorables au couplage (Schéma 6). En revanche, peu d'études ont été effectuées sur ce processus.

1.7.2). Réactions radicalaires

Les processus impliquant des intermédiaires radicalaires sont relativement courants dans les réactions de dérivés d'iode hypervalent (III) portant des chlores, des oxygènes et des azotes souvent dans des conditions thermiques ou photochimiques. L'énergie de dissociation des liaisons dans les composés est relativement petite ce qui favorise les coupures homolytiques (Schéma 8).

³⁸ Okuyama, T.; Takino, T.; Sueda, T.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360.

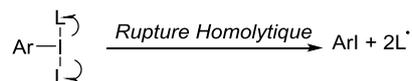


Schéma 8 : Ruptures homolytiques

On détaillera notamment les réactions faisant intervenir des chlorures et des azotures respectivement dans le chapitre 1, II). Réactivité, 1.1). Halogénéation et dans le chapitre 1, II). Réactivité, 1.3). Azidation.

1.7.3). Réactions de transfert monoélectronique (SET)

Ce type de réaction de transfert monoélectronique qui fait intervenir des intermédiaires cationiques et des étapes de transfert d'un électron ne peut avoir lieu que sur des substrats riches en électrons dans des solvants polaires non nucléophiles. Kita a montré le premier que des éthers phénoliques *para* substitués très riches en électrons pouvaient être substitués en *ortho* par des nucléophiles *via* ce mécanisme mono électronique à l'aide de l'oxydant PIFA en utilisant comme solvant des alcools fluorés (Schéma 9).³⁹

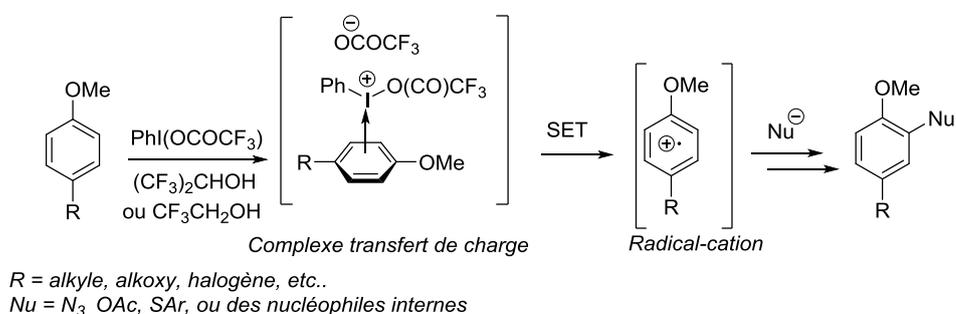


Schéma 9 : Mécanisme simplifié de transfert monoélectronique de la réaction entre éthers phénoliques *para*-substitués et du PIFA

La génération du radical-cation induit par l'oxydation SET du complexe de transfert de charge entre l'éther phénolique et le PIFA, a pu être prouvée par mesure spectroscopique UV et de résonance de spin électronique (ESR).

Après s'être intéressé aux caractéristiques essentielles de l'iode hypervalent, la réactivité de ces dérivés peut alors être présentée.

³⁹ Dohi, T.; Ito, M.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10797.

II). La réactivité de l'iode hypervalent

L'objectif de ma thèse a été de mettre au point des outils méthodologiques permettant de difonctionnaliser des énamides à l'aide de composés d'iode hypervalent et notamment d'introduire des halogènes ou des « pseudo-halogènes ». Je me suis donc intéressée aux agents électrophiles de chloration, de fluoration, d'iodation et de bromation ainsi qu'aux agents d'azidation en considérant l'azoture comme un pseudo-halogène. A plus long terme, une version catalytique en iode hypervalent ainsi qu'une version énantiosélective ont également été envisagées.

Il est donc essentiel de mentionner les études antérieures de la littérature concernant l'insertion d'halogènes ou de pseudo-halogènes à l'aide de dérivés d'iode hypervalent. Ainsi, les autres aspects de la réactivité des I(III), notamment leur pouvoir oxydant, ne seront pas traités ici.

Un premier point important est que si les composés (dichloroiodo)benzène et (difluoroiodo)benzène sont synthétisables et stables, ce n'est pas le cas des dérivés (dibromoiodo)benzène, (diiodoiodo)benzène et (diazidoiodo)benzène puisque le brome, l'iode et l'azote ne sont pas assez électronégatifs pour stabiliser durablement l'édifice hypervalent.⁴⁰ Leurs analogues cycliques, appelés les benziodoxoles, sont quant à eux beaucoup plus stables et isolables ce qui sera illustré dans le chapitre 1, II). Réactivité, 2.1.3). Azidation. Cependant, il est possible d'effectuer des bromations, des iodations et des azidations en utilisant des dérivés d'iode hypervalent, tel que PIDA, par une voie indirecte.

Ainsi en mettant en interaction du PIDA et un halogénure ou un pseudo halogénure noté X^- , des échanges de ligands (*cf* Introduction) peuvent avoir lieu pour former *in situ* les espèces actives I et II comme décrits ci-dessous (Schéma 10).

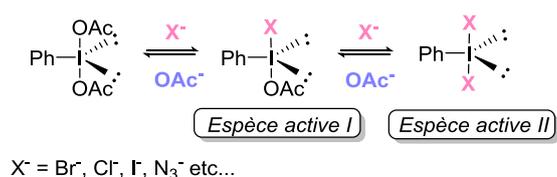


Schéma 10 : Formation *in situ* des espèces actives

Les deux espèces I et II électrophiles ont donc été générées *in situ* par *umpolung*. C'est une stratégie très pratique qui est souvent plus employée que l'utilisation directe de produit halogénant comme le (dichloroiodo)benzène. Ceci n'est pas valable pour l'atome de fluor ce qui sera détaillé ultérieurement (*cf* Chapitre 1, II). 1.2). Fluoration).

2.1). Halogénéation et « pseudo »-halogénéation :

2.1.1). Bromation, iodation et chloration par des dérivés d'iode hypervalent

Cette combinaison sels-dérivés d'iode hypervalent (III) a été très étudiée et permet des réactions avec des composés comme les carbonyles, les arènes riches en électrons, les

⁴⁰ Varvoglis, A. *Synthesis* **1984**, 709.

oléfines et même les liaisons CH aliphatiques que nous allons maintenant illustrer par des exemples représentatifs.

La partie suivante traitera simultanément des trois halogènes puisqu'ils présentent des similarités malgré le fait que l'iode soit plus gros et moins électronégatif que le brome qui est lui-même plus gros et moins électronégatif que le chlore.

2.1.1.1). Les carbonyles

Voici un premier exemple illustrant l' α -halogénéation de composés 1,3-dicarbonylés en utilisant la génération *in situ* de l'halogène électrophile décrite ci-dessus à l'aide de PIDA et d'un sel de titane (IV), acide de Lewis très réactif, capable d'activer les carbonyles (Schéma 11).⁴¹ Les rendements sont excellents, le temps de réaction très rapide car les sels de titane sont très réactifs et la réaction s'applique à des β -cétoesters, des β -cétoamides et β -cétophosphonates. De plus, elle tolère les double liaisons et aucune chloration n'a été observée au niveau des aryles ni des groupements allyles. Cette réaction permet donc une chloration et une bromation efficaces et simples des composés 1,3-dicarbonylés.

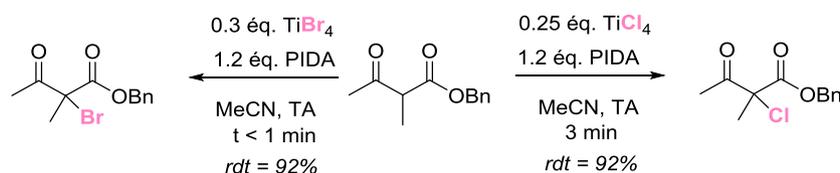


Schéma 11 : α -Halogénéation de composés 1,3-dicarbonylés

Remarquons que ces composés 1,3-dicarbonylés sont substitués en α par un groupement méthyle afin de se limiter à la monohalogénéation. En 2012, Zhu s'est intéressé à la dihalogénéation de β -cétoamides et particulièrement des 3-oxo-butanamides⁴² en appliquant la même méthode. Il emploie, comme acides de Lewis, $ZnCl_2$ et $ZnBr_2$ (Schéma 12). C'est aussi une réaction efficace et rapide tolérant de nombreux aryles différemment substitués.

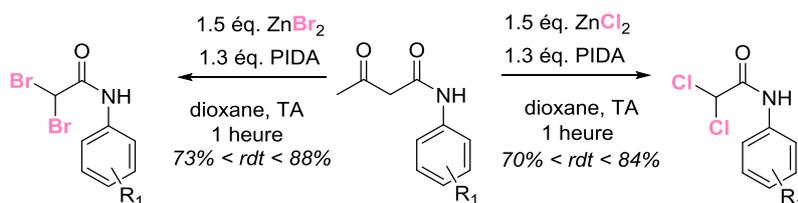


Schéma 12 : Dihalogénéation des 3-oxo-butanamides en 2,2-dihalo-N-phénylacétamide

Comme décrit sur le Schéma précédent, en plus de la dihalogénéation, il se produit aussi une coupure de liaison C-C. Ceci peut être expliqué par le mécanisme suivant (Schéma 13). Notons que l'étape 1 est commune à la monohalogénéation développée par Ibrahim et à la dihalogénéation développée par Zhu. Dans une première étape, les espèces actives halogénantes seraient préalablement générées. Ces espèces ainsi formées pourraient ensuite réagir avec le complexe acide de Lewis-énol qui, après élimination de l'iodure de

⁴¹ Akula, R.; Galligan, M. Ibrahim, H. *Chem. Commun.* **2009**, 45, 6991.

⁴² Liu W. L.; Chen, C.; Zhang, Q.; Zhu Z.-B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 344.

phényle, donneraient le produit **10**. Dans le cas où $R = H$, cette étape pourrait se produire une deuxième fois puisque le complexe acide de Lewis-énol pourrait se reformer. Ainsi serait obtenu le produit **11**. Ce dernier serait activé une nouvelle fois par l'acide de Lewis pour donner l'intermédiaire **12** encore plus électrophile ce qui faciliterait l'attaque nucléophile de l'acétate libéré lors de l'échange de ligands (Etape 1). S'en suivrait une coupure de liaison C-C de l'amide α - α -dihalogéno β -céto amide par un mécanisme de rétro Claisen avec libération d'anhydride acétique. Enfin, la protonation de l'adduit formé **13** donnerait le produit souhaité. L'étape 2 ne serait possible que pour le produit **11** puisque la coupure de la liaison C-C serait rendue beaucoup plus facile par la présence des deux halogènes électroattracteurs.

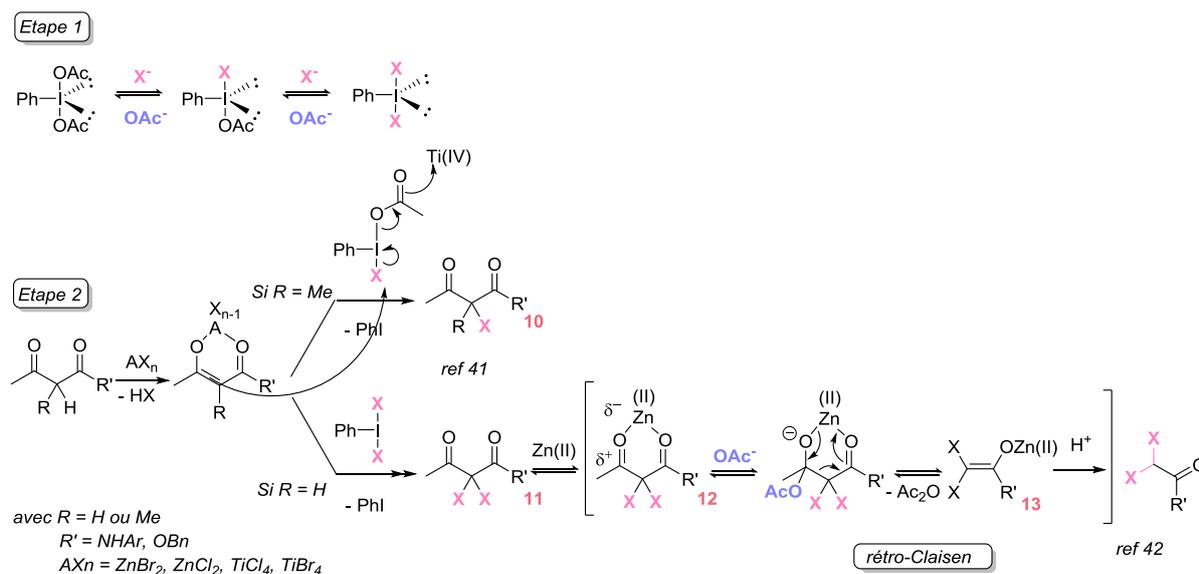


Schéma 13 : Mécanisme de mono halogénéation et de di halogénéation de composés di-carbonylés

L'introduction en α d'un halogène en tant que groupement partant sur des composés dicarbonylés représente une utilité synthétique pour la formation de dérivés tricarbonylés. C'est ce qu'a fait Wasserman,⁴³ en proposant une alternative de synthèse de ces composés en deux étapes en utilisant comme étape clé, la formation d'un produit α -bromé, le brome étant un excellent groupement partant (Schéma 14). La première étape de bromation s'effectue avec d'excellents rendements ($90\% < rdt < 100\%$) et aucune trace de produit α -oxytosylé n'est observée. La seconde étape d'oxydation en présence de diméthylodioxyrane donne des résultats aussi très satisfaisants ($70\% < rdt < 96\%$).

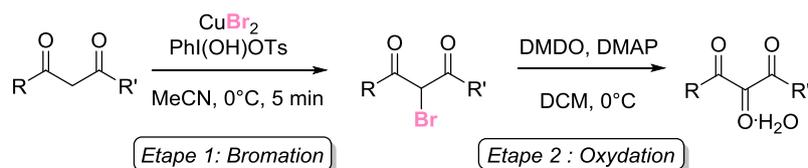


Schéma 14 : Conversion de produits dicarbonylés en α -bromo- β -dicarbonyles puis en tricarbonyles

⁴³ Coats, S.J.; Wasserman, H. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7735.

2.1.1.2). Les alcènes

Les alcènes peuvent aussi être difonctionnalisés de manière semblable et par exemple, la combinaison PIDA-bromure de tétraéthylammonium (TEAB) le permet en introduisant un brome et un acétate de manière régiosélective. Kirschning a utilisé cette méthode sur différents types d'alcène comme les cyclohexènes, les indènes ainsi que des glycols afin de l'appliquer à la synthèse de 2'-deoxy-2'-bromo glycosides **14** (Schéma 15).⁴⁴ Suivant les conditions opérationnelles, il obtient des ratios variables des quatre isomères possibles.

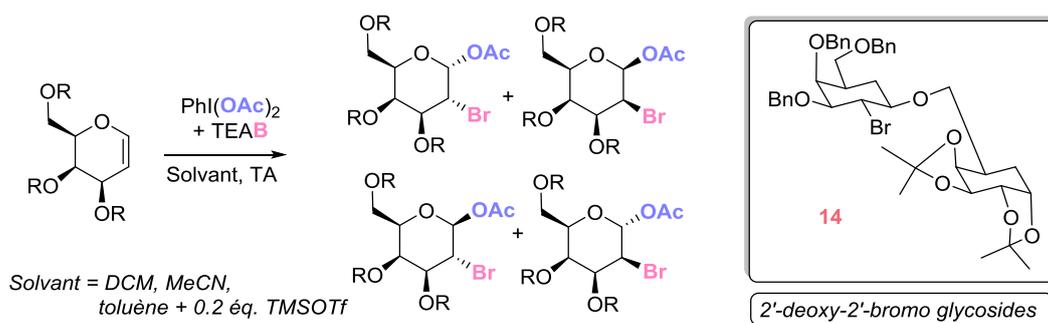


Schéma 15 : Difonctionnalisation de glycols en utilisant du PIDA et du TEAB

Pour expliquer la différence de ratios obtenus suivant les conditions, les auteurs proposent la formation des espèces représentées sur le schéma 16. L'espèce électrophile, quelle qu'elle soit, peut s'additionner à la fois sur la face α et sur la face β de la double liaison du glycol pour former l'intermédiaire ponté bromonium **15** qui est en équilibre avec sa forme ouverte, l'ion oxonium **16**. Dans le cas où le solvant est le toluène, 0.2 équivalent de TMSOTf doivent être ajoutés pour compenser le manque de solubilité du PIDA et du TEAB ce qui accélère la formation de l'espèce active et qui favorise largement la formation de l'intermédiaire **15**. Ainsi, dans ces conditions, seuls les produits *trans* 1,2 sont formés après l'attaque nucléophile de l'acétate. Dans les autres conditions, les deux intermédiaires sont en équilibre ce qui résulte aussi en la formation des produits *syn*. De plus, l'intermédiaire **17**, issu de l'addition de MeCN lorsqu'il est utilisé comme solvant, pourrait expliquer la formation de certains produits d'élimination comme **18**.

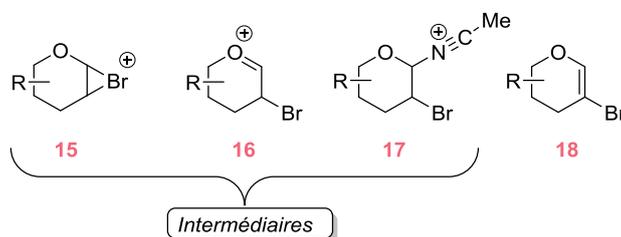


Schéma 16 : Intermédiaires possibles et sous-produit obtenu

⁴⁴ Hashem, M. A.; Jung, A.; Ries, M.; Kirschning, A. *Synlett*. **1998**, 195.

Cette combinaison, sels de bromure de tétraalkylammonium et du PIDA, a été aussi utilisée pour la bromation de flavones donnant naissance à des 3-bromoflavones, synthons très intéressants, comme décrit ci-dessous (Schéma 17).⁴⁵

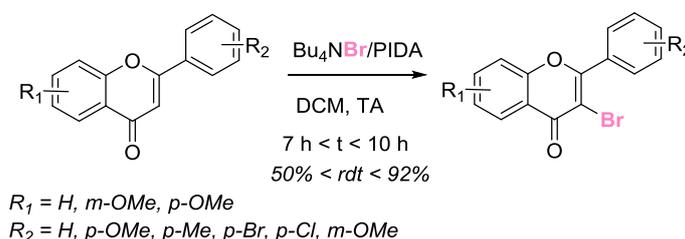


Schéma 17 : Synthèse de 3-bromoflavones

Une variante des conditions de Kirschning, en milieu aqueux, a été développée par Maiti et a abouti à la formation d'halohydrines à partir d'alcènes (Schéma 18, 1) et de dihalogénocétones à partir d'alcynes (Schéma 18, 2) de manière complètement régiosélective et stéréosélective.⁴⁶ La difonctionnalisation directe des doubles liaisons fonctionnalisées activées ou non et des doubles liaisons situées sur des sucres s'effectue relativement rapidement (1 h à 2 h de réaction) avec des bons rendements (70-87%). L'addition *anti* se fait de manière diastéréosélective et régiosélective. Notons que l'iode peut être aussi transféré et que si l'eau est remplacé par du DCM, (ce qui revient plus ou moins aux conditions élaborées par Kirschning) le groupement acétoxy est transféré. De plus, le surfactant joue un rôle important dans la réaction qui se fait dans un nano réacteur micellaire, généré *in situ*.

Concernant la dihalogénocétonisation des alcynes fonctionnalisés par des substituants soit donneurs soit accepteurs d'électrons, la réaction se déroule rapidement (2,5 h à 4,5 h) et avec des rendements corrects (65-83%) et un seul produit est formé à chaque fois.

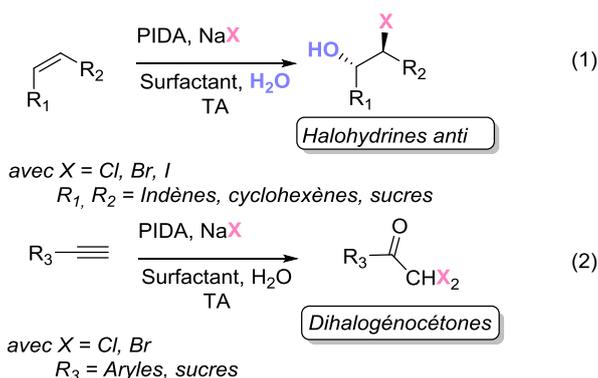


Schéma 18 : Formation d'halohydrines et de dihalogénocétones

Un autre moyen d'accéder aux iodohydrines repose sur la combinaison $I_2\text{-PhICl}_2$. Yusubov a proposé une méthode assez générale permettant la chlorométhoxylation,

⁴⁵ Rho, H. S.; Ko, B.-S.; Kim, H. K.; Ju, Y.-S. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1303.

⁴⁶ Pandit, P.; Gayen, K. S.; Khamarui, S.; Chatterjee, N.; Maiti, D. K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6933.

l'iodométhoxylation et l'iodohydroxylation de styrènes en utilisant du PhICl_2 (Schéma 19).⁴⁷

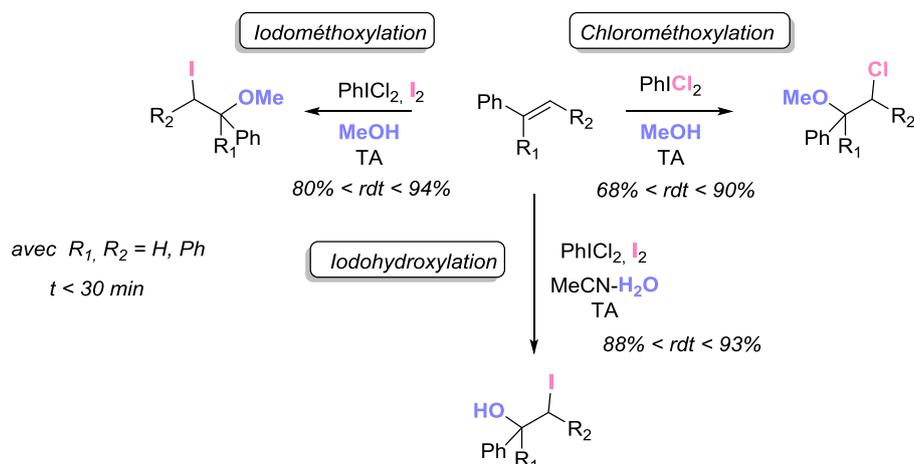
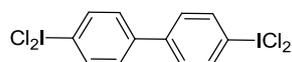


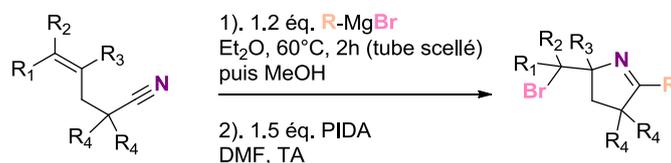
Schéma 19 : Chlorométhoxylation, iodométhoxylation et iodohydroxylation de styrènes

Des résultats similaires ont été obtenus par Yusubov et Zhdankin avec l'utilisation comme dérivé d'iode hypervalent du 4,4'-bis(dichloroiodo)biphényle.⁴⁸ Ce composé offre plusieurs avantages à l'utilisation du PhICl_2 puisque sa forme réduite, le 4,4'-diiodobiphényle, est pratiquement insoluble dans les composés organiques à TA et donc peut être éliminée par simple filtration contrairement au iodobenzène (*cf* Chapitre 1, II.2.4). Iodoarènes recyclables en tant qu'organocatalyseur).



4,4'-Bis(dichloroiodo)biphényle

Il est aussi possible de réaliser ce type de réaction avec un nucléophile interne ce qui conduit à une cyclisation. Ainsi, l'halocyclisation de doubles liaisons bien choisies permet d'accéder rapidement à des molécules plus complexes comme des hétérocycles azotés. Voici des exemples de synthèse de bromoéthyl dihydropyrroles et de dihydroisoquinolines à partir de carbonitriles et de réactifs de Grignard *via* une iminobromation initiée par PIDA. Ainsi, cette méthode appliquée par Chiba permet la formation en 2 étapes monotopes de liaisons C-C, C-N et C-Br (Schéma 20).⁴⁹



avec $R = \text{aryle, thiényle, styrène}$
 $R_1 = Ph, Me, H$
 $R_2 = Ph, Me, H$
 $R_3 = Ph, H$
 $R_4 = Ph, \text{Allyle}, Me, H$

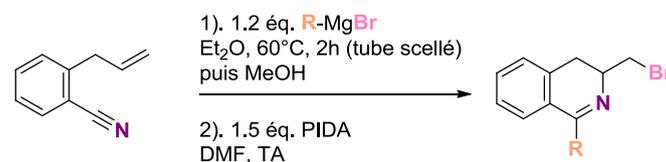
⁴⁷ Yusubov, M. S.; Yusubova, R. J.; Filimonov, V. D.; Chi, K-W. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 443.

⁴⁸ Yusubov, M. S.; Drygunova, L. A.; Zhdankin, V. V. *Synthesis.* **2004**, *14*, 2289.

⁴⁹ Sanjaya, S.; Chiba, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 590.

Schéma 20 : Synthèse de dihydropyrroles

Le champ d'application de cette réaction est relativement large malgré des conditions réactionnelles relativement dures et elle est plutôt efficace puisque les rendements sont généralement bien supérieurs à 50%. Il en est de même pour la formation de dihydroisoquinolines (Schéma 21). La réaction entre le 2-allylbenzonitrile et différents Grignards donne des 3-bromoéthyl-3,4-dihydroisoquinolines avec des rendements moyens (45%) à bons (65%).



avec $R = \text{aryle, thiényle}$

Schéma 21 : Synthèse de dihydroisoquinolines

Notons que pour les deux types de synthèse, la première étape du mécanisme serait l'addition nucléophile du Grignard sur la fonction nitrile pour donner une imine et des sels de bromure de magnésium qui réagiraient avec le MeOH. L'ajout de PIDA permettrait ensuite de former le brome électrophile capable de réagir avec la double liaison. Le pont bromonium résultant pourrait être attaqué intramoléculairement par la fonction imine pour donner naissance à ces composés cycliques (Schéma 22).

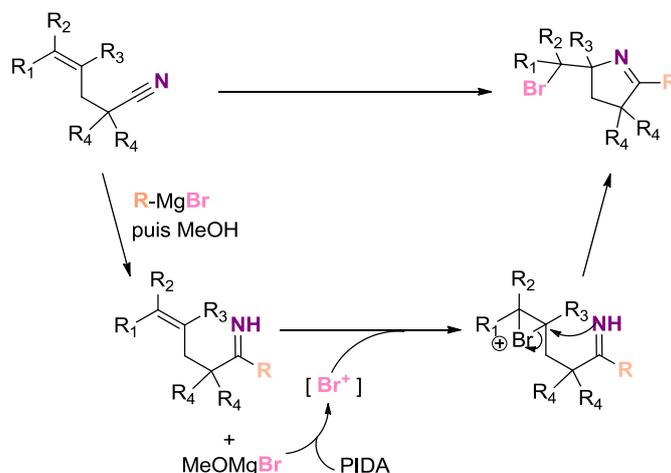
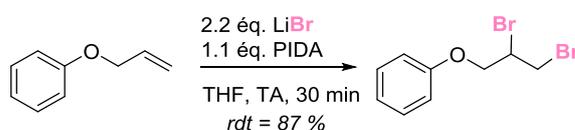


Schéma 22 : Mécanisme proposé

Il est aussi possible de réaliser la dihalogénéation d'alcènes. La méthode classique mais fastidieuse requière souvent l'utilisation du dibrome. Hermitage s'est proposé de développer une méthode alternative en utilisant la combinaison 'PIDA-LiBr' (Schéma 23).⁵⁰



⁵⁰ Braddock, D. C.; Cansell, G.; Hermitage, S. A. *Synlett*. **2004**, 461.

Schéma 23 : Dibromation de l'allyloxybenzène

Le rendement étant de 87%, le produit issu de l'acétoxybromation n'est probablement pas formé.

2.1.1.3). Les arènes

Les aryles bromés sont des synthons importants grâce notamment à leur utilisation dans les couplages métallo-catalysés. Il est donc important de mettre en place des méthodes pratiques pour les synthétiser. Hermitage montre aussi dans son papier que la combinaison « PIDA-LiBr » permet la monobromation efficace d'(hétéro)aromatiques riches en électrons généralement en position *para* (Schéma 24).⁴⁹



Schéma 24 : Monobromation d'(hétéro)aryles

D'après les études mécanistiques, la source électrophile bromée serait un composé d'iode hypervalent mono- ou dibromé et non du dibrome ou de l'hypobromite d'acétate puisque les résultats observés en réalisant la réaction avec ces deux espèces sont différents.

Evans et Brandt se sont eux intéressés à la difonctionnalisation des 1,4-diméthoxynaphtalènes. En jouant sur les quantités et l'ordre d'addition des réactifs, le temps de réaction et selon la nature du groupement R, une haloacétoxylation ou une halogénéation ou une acétoxylation peuvent avoir lieu de façon contrôlée (Schéma 25).⁵¹

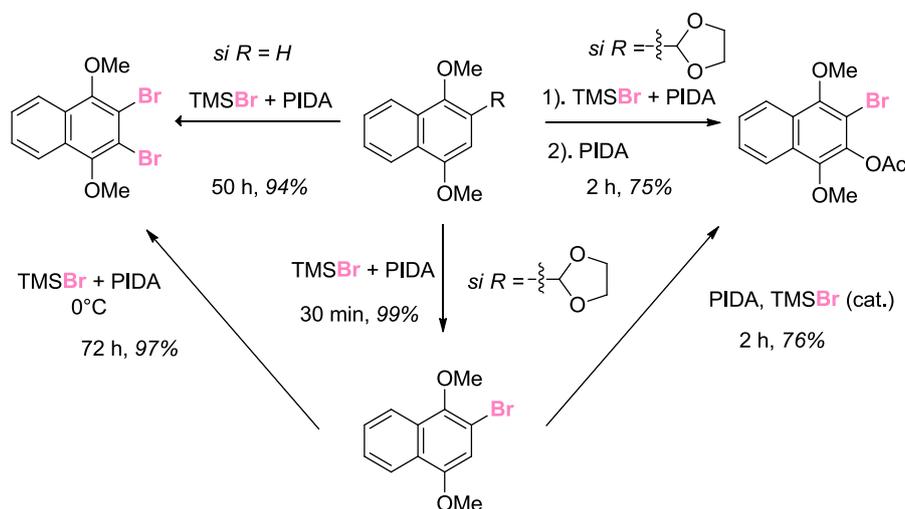


Schéma 25 : Bromoacétoxylation, acétoxylation et bromation des dérivés 1,4-diméthoxynaphtalènes

Des expériences similaires ont été effectuées dans le but d'introduire un atome de chlore. En outre, concernant les études mécanistiques de la réaction, les deux halogènes se différencient puisque Evans prouve que l'espèce active pour les bromations serait le Br₂

⁵¹ Evans, P. A.; Brandt, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6443.

via un mécanisme ionique et pour les chlorations le $\text{PhI}(\text{Cl})_2$ via un mécanisme radicalaire ce qui est cohérent avec le fait que $\text{PhI}(\text{Cl})_2$ est plus stable que $\text{PhI}(\text{Br})_2$.⁵²

Un autre type d'halogénéation d'arènes riches en électrons et substitués par un acide carboxylique a été développé par Miki. Suivant les conditions réactionnelles et l'halogène introduit, soit une halogénéation en position *mé*ta soit une décarboxylation halogénante de type Hunsdiecker peut avoir lieu (Schéma 26).⁵³

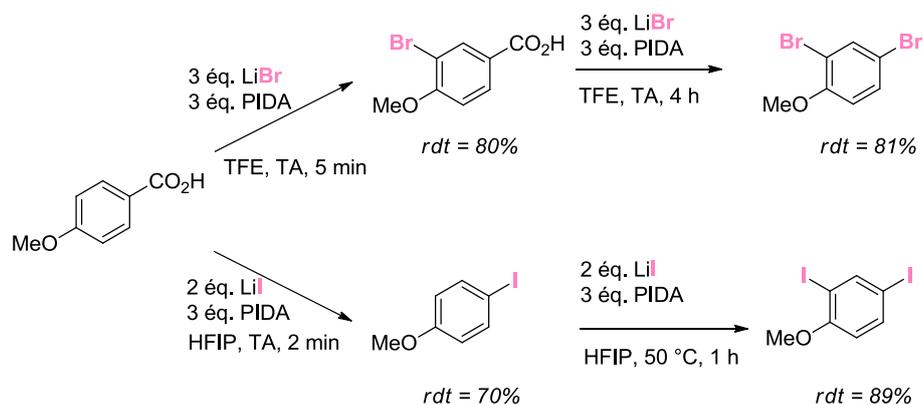


Schéma 26 : Séquence de dibromation et de diiodation

Comme décrit sur le schéma, des différences de réactivité sont observées pour le brome et l'iode puisque dans le cas du brome, la *mé*ta-bromation de cycle est plus rapide que la Hunsdiecker alors que pour l'iode, le contraire est observé.

Notons qu'un même type de réaction de décarboxylation halogénante d'acides carboxyliques indoliques a été développé par Miki.⁵⁴

Ce type de méthode avec une quantité stœchiométrique de sels de cuivre (II) a pu être appliqué à des dérivés de tryptamine, permettant ainsi la synthèse de 2,3-pyrroles indoliques par halocyclisation. Ce squelette est présent dans la structure de nombreux alcaloïdes dont les activités biologiques sont notables (Schéma 27).⁵⁵ Cette réaction d'annélation semble particulièrement efficace au vu des rendements, du champ d'application et de la stéréosélectivité.

⁵² Evans, P. A.; Brandt, T. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5321.

⁵³ Hamamoto, H.; Hattori, S.; Takemaru, K.; Miki Y. *Synlett.* **2011**, 1563.

⁵⁴ Hamamoto, H.; Umemoto, H.; Umemoto, M.; Ohta, C.; Dohshita, M.; Miki Y. *Synlett.* **2010**, 2593.

⁵⁵ Tu, D.; Ma, L.; Tong, X.; Deng, X.; Xia, C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4830.

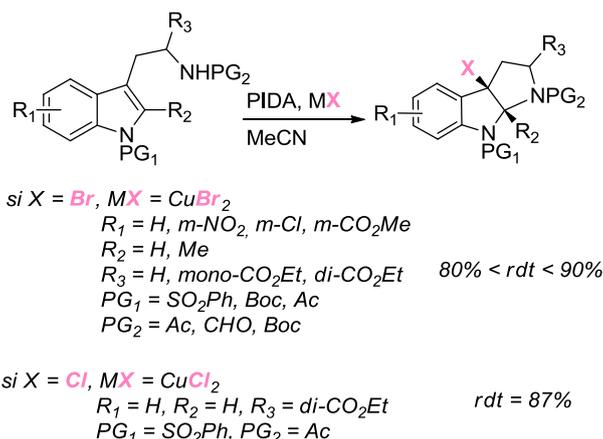


Schéma 27 : Synthèse de chloro et bromo-2,3-pyrroles indoliques

2.1.1.4) Les C-H aliphatiques

La combinaison « KBr-I(III) **19** » a été aussi utilisée afin d'obtenir des lactones *via* un radical benzylique obtenu par rupture sélective de liaisons C-H grâce à l'action de l'oxydant (Schéma 28).⁵⁶

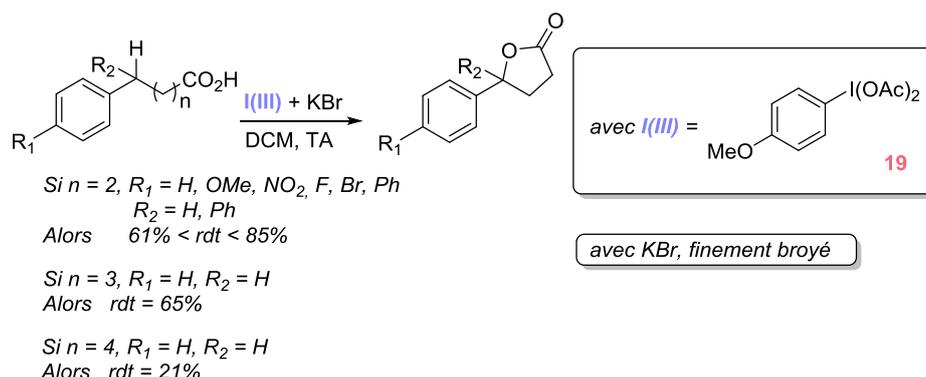


Schéma 28 : Synthèse de lactones arylées par la combinaison I(III)-KBr via une C-H abstraction sélective

En résumé, une vue d'ensemble des bromations, des chlorations et des iodations possibles avec de l'iode hypervalent a été présentée. Il est intéressant de comparer ces réactions halogénantes à la fluoration par des dérivés d'iode hypervalent. Mécanistiquement, les réactions sont assez différentes.

2.1.2). Fluoration par des dérivés d'iode hypervalent

Les (difluoro)arènes sont des agents fluorant électrophiles très puissants et leur capacité à fluorer des composés carbonylés et des liaisons π sera discutée dans ce paragraphe.

2.1.2.1). Les carbonyles

De nombreux produits dicarbonylés (notamment des β -cétosters) peuvent être α -fluorés sélectivement à l'aide du 4-(difluoro)toluène et d'un complexe de HF-pyridine.⁵⁷ Plus

⁵⁶ Dohi, T.; Takenaga, N.; Goto, A.; Maruyama, A.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3129.

⁵⁷ Hara, S.; Sekiguchi, M.; Ohmori, A.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1899.

récemment, l'équipe de Hara a mis au point une méthode générale sélective d' α -monofluoruration de β -cétoesters, β -cétoamides et de dicétones dans des conditions douces sans HF (Schéma 29).⁵⁸ Les réactions sont beaucoup plus lentes que lorsque HF est employé mais ces conditions semblent être une alternative bien moins dangereuse que celles développées précédemment.

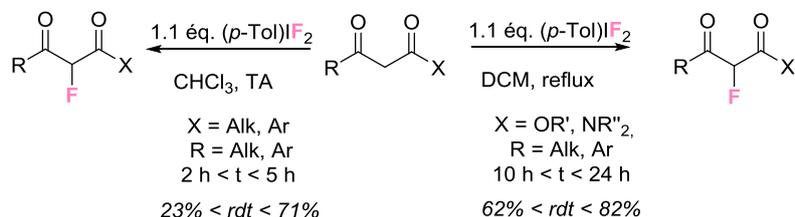


Schéma 29 : α -Monofluoruration de produits dicarbonylés dans des conditions douces

Les cétones ne peuvent pas être directement α -fluorées par le (difluoroiodo)benzène. Cependant, des α -fluorocétones peuvent tout de même être obtenues à partir d'une réaction entre des éthers d'énol silylés et le 4-(difluoroiodo)toluène en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et du complexe triéthylamine $\cdot 2\text{HF}$ (Schéma 30).⁵⁹ La réaction passerait par un intermédiaire sel d'iodonium **20**, qui d'après Zhdankin peut être préparé à température basse, qui subirait ensuite une addition nucléophile du fluorure. Le passage par cet intermédiaire expliquerait pourquoi l'ajout d'une source nucléophile supplémentaire de fluorure ($\text{Et}_3\text{N} \cdot 2\text{HF}$) accélère la réaction.

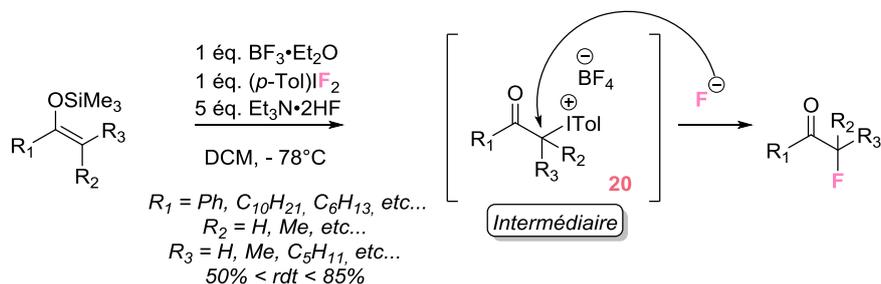


Schéma 30 : α -Fluoruration de cétones

A travers ce premier exemple, on voit que le fluor n'est pas capable d'être transféré directement, comme le sont les autres halogènes.

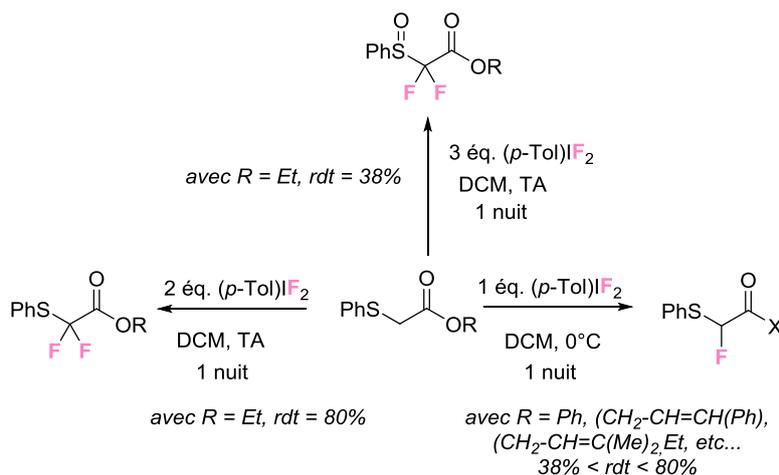
Une autre alternative à l' α -fluoruration de cétones consiste à employer des esters α -sulfénylés. La réactivité de ces substrats soufrés envers le (difluoroiodo)toluène a été largement développée par Motherwell. Des α -sulfures fluorés ont été obtenus comme produits majoritaires *via* un réarrangement de type fluoro-Pummerer. Suivant les conditions opératoires en particulier le nombre d'équivalents de $(p\text{-Tol})\text{IF}_2$, des produits monofluorés ou difluorés ou encore des sulfoxydes difluorés peuvent être obtenus (Schéma 31).⁶⁰

⁵⁸ Yoshida, M.; Fujikawa, K.; Sato, S.; Hara, S. *ARKIVOC* **2003**, vi, 36.

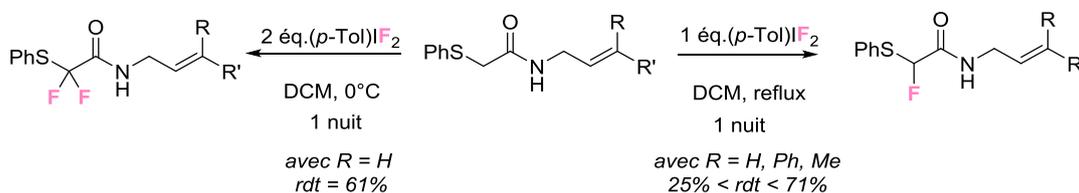
⁵⁹ Sato, S.; Yoshida, M.; Hara, S. *Synthesis* **2005**, 2602.

⁶⁰ Greaney, M. F.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4463.

Motherwell, W. B.; Greaney, M. F.; Tocher, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2002**, 2809.

Schéma 31 : α -Fluoration d'esters phénylesulfényles

Ce même type de méthodologie a été étendu aux amides phénylesulfényles (Schéma 32).⁶¹

Schéma 32 : α -Fluoration d'amides phénylesulfényles

Ces conditions semblent efficaces sur ce type de substrat. Cependant, lorsque les composés possèdent des hydrogènes en β , le problème de la β -élimination peut se poser. Ainsi, la formation de deux produits différents est envisageable et ceci est illustré par le mécanisme proposé du réarrangement de type fluoro-Pummerer (Schéma 33).

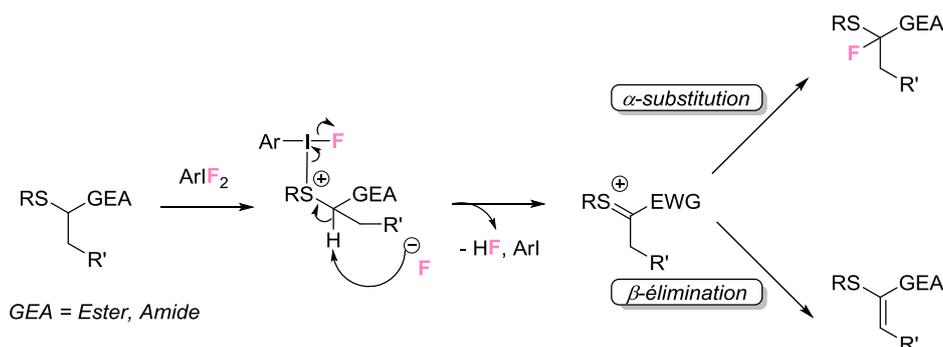


Schéma 33 : Mécanisme de type fluoro-Pummerer

Dans le cas des lactones, en utilisant un équivalent de (difluoroiodo)arène, le produit de substitution est obtenu majoritairement alors que dans le cas des lactames, c'est le produit d'élimination qui est formé (Schéma 34). Le premier équivalent de (difluoroiodo)toluène conduit à la formation du produit d'élimination (Schéma 34, 1). Il

⁶¹ Greaney, M. F.; Motherwell, W. B.; Tocher, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8523.
Motherwell, W. B.; Greaney, M. F.; Tocher, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1.* **2002**, 2816.

faut ajouter deux équivalents de (difluoroiodo)toluène pour observer la difluoruration du lactame (Schéma 34, 2).

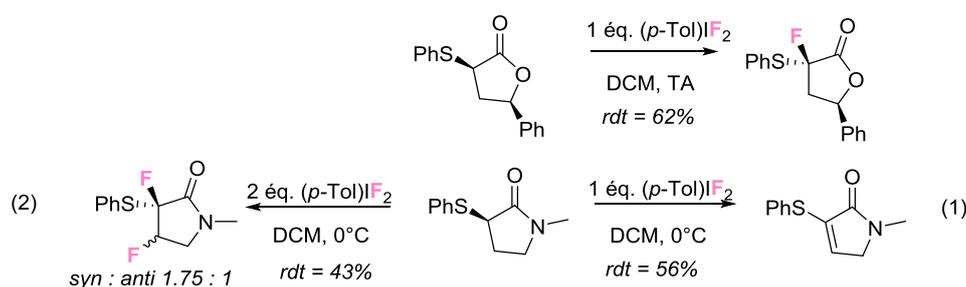


Schéma 34 : Différence de réactivité entre lactones et lactames

L' α -fluoruration des analogues organosélénocarbonylés a été étudiée par Wirth puisque le soufre et le sélénium présentent des similarités au niveau de leur réactivité bien qu'ils diffèrent par leur taille et leur électronégativité. Comme cela a été vu auparavant, le soufre a une certaine affinité pour l'atome d'iode du (difluoroiodo)toluène, Wirth s'est donc intéressé à l'affinité de α -sélénioesters et amides (Schéma 35).¹⁵

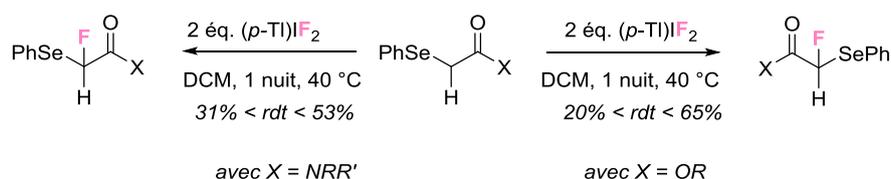


Schéma 35 : α -Fluoruration de composés organoséleniés

Les rendements compris entre 20 et 65 % peuvent être expliqués par la volatilité des produits monofluorés, par la présence d'acide fluorhydrique dans la phase aqueuse lors du traitement qui peut entraîner l'hydrolyse de l'ester et par la non stabilité des produits sur silice. De plus, la difluoruration semble difficile puisque la monofluoruration nécessite déjà un excès de (difluoroiodo)toluène. La réaction semble tolérer les oléfines et les triples liaisons ainsi que les groupements hydroxy puisqu'aucune réaction secondaire d'attaque nucléophile sur le bon nucléofuge que représente $\text{PhSeITol}(\text{F})^+$ n'est observée. De plus, les conditions de réaction sur des composés comportant un groupement nitrile à la place du carbonyle semblent avoir beaucoup de limitations. Globalement, il semblerait que les composés soufrés soient plus adaptés pour réaliser efficacement des α -fluorations.

2.1.2.2). les liaisons π

L'équipe d'Hara a découvert que les alcènes terminaux réagissent avec la combinaison « (difluoroiodo)toluène - $\text{Et}_3\text{N} \cdot 5\text{HF}$ » pour donner des produits difluorés vicinaux (Schéma 36).⁶²

⁶² Hara, S.; Nakahigashi, J.; Ishi-i, K.; Sawaguchi, M.; Sakai, H.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *Synlett* **1998**, 495.

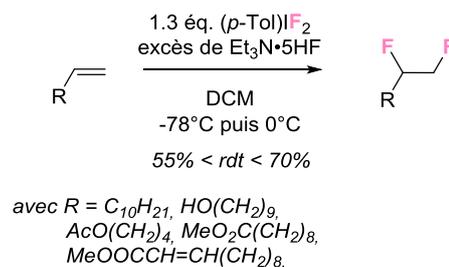


Schéma 36 : Difluoration d'alcènes

La réaction tolère des groupements ester, acétoxy et même hydroxy. De plus, lorsque le substrat de départ possède deux doubles liaisons, l'une interne et l'autre terminale, le produit majoritaire obtenu est le produit difluoré sur la double liaison terminale. Néanmoins, la réaction fonctionne aussi sur les cyclohexènes (Schéma 37).

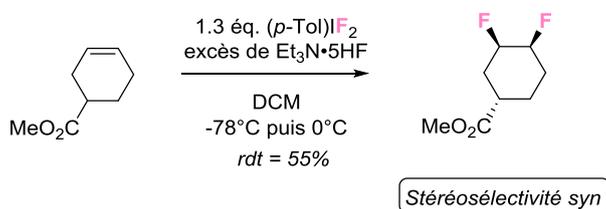
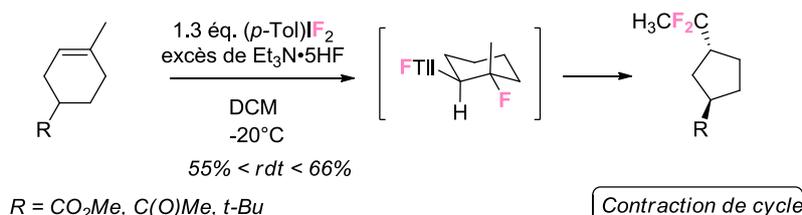


Schéma 37 : Difluoration du cyclohexène substitué par un ester

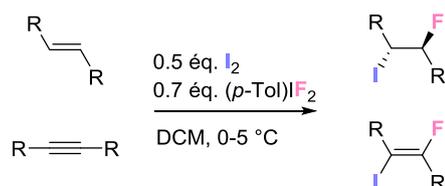
Lorsque les cyclohexènes sont substitués sur la double liaison, Hara a remarqué que leur difluoration par la combinaison « (difluoroiodo)toluène - $Et_3N \cdot 5HF$ » entraînait une contraction de cycle *via* l'intermédiaire décrit sur le schéma 38.⁶³ Seuls les produits *trans* sont obtenus.

Schéma 38 : Difluoration entraînant une contraction de cycle d'alcènes cycliques avec $TolIF_2$

Il est aussi possible d'iodofluorer, de manière régio- et stéréosélective, des alcènes ou des alcynes à l'aide d'un mélange de diiode et de (difluoroiodo)toluène. Ainsi, est généré *in situ* un équivalent du réactif « IF » qui est capable de s'additionner suivant la règle de Markovnikov sur différents alcènes et alcynes pour former sélectivement les produits *anti* (Schéma 39).⁶⁴ Là encore, le fluor est nucléophile et l'iode électrophile.

⁶³ Hara, S.; Nagahigashi, J.; Ishi-i, K.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2589.

⁶⁴ Conte, P.; Panunzi, B.; Tingoli, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *47*, 273.

Schéma 39 : Iodofluoruration d'alcènes et d'alcynes par du diiode et du (p-Tol)IF₂

Les (difluoriodo)arènes sont aussi utilisés, avec un succès moindre, pour la fluorocyclisation d'alcools ou d'acides carboxyliques insaturés en présence de complexes d'amine HF afin d'obtenir des 3-fluorotétrahydrofuranes, 3-fluorotétrahydropyranes et même des γ -lactones fluorées (Schéma 40 et Schéma 41).⁶⁵

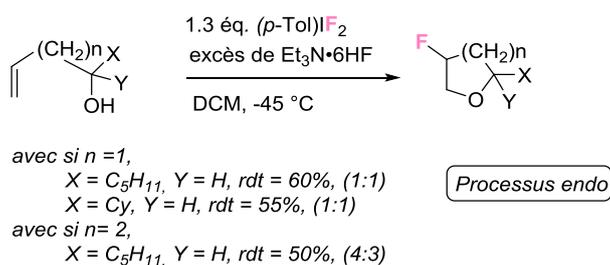
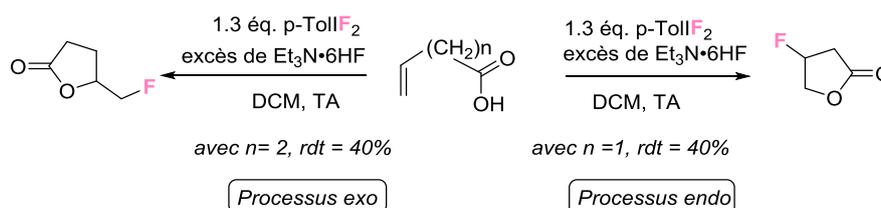


Schéma 40 : Synthèse de 3-fluorotétrahydrofuranes et 3-fluorotétrahydropyranes

Schéma 41 : Formation de γ -lactones fluorées

L'équipe de Nevado a très récemment, mis au point une aminofluorocyclisation d'alcènes non activés de manière régio- et énantiosélective, en utilisant un dérivé chiral énantio pur du (difluoriodo)aryle (Schéma 42).⁶⁶

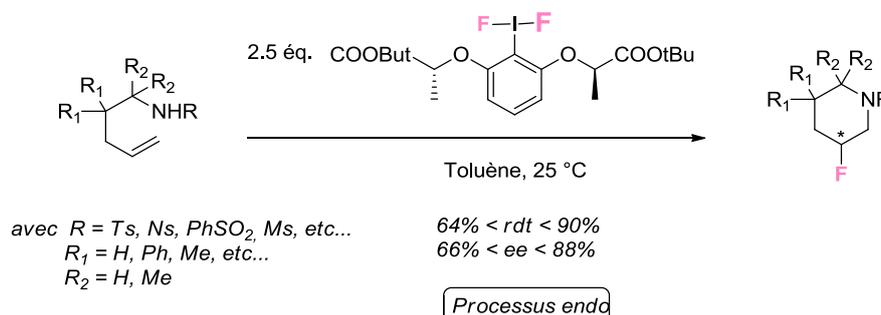


Schéma 42 : Aminofluoruration intramoléculaire régio et énantiosélective

Des études mécanistiques ont montré l'importance de la nucléophilie de l'amine (les amines tosylées cyclisent plus rapidement que les nosylées). De plus, le fait que les

⁶⁵Sawaguchi, M.; Hara, S.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *104*, 277.

⁶⁶Kong, W.; Feige, P.; de Haro, T.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2469.

amines tertiaires ne cyclisent pas suggère que l'activation du (difluoroiodo)aryle avec l'amine par liaison H précède l'échange de ligand. L'intermédiaire iodonium aminofluoré peut alors réagir avec l'oléfine pour donner l'intermédiaire aziridinium qui peut être attaqué par le fluorure sur le carbone le plus substitué pour donner les cycles *endo* avec une sélectivité *anti* (Schéma 43).

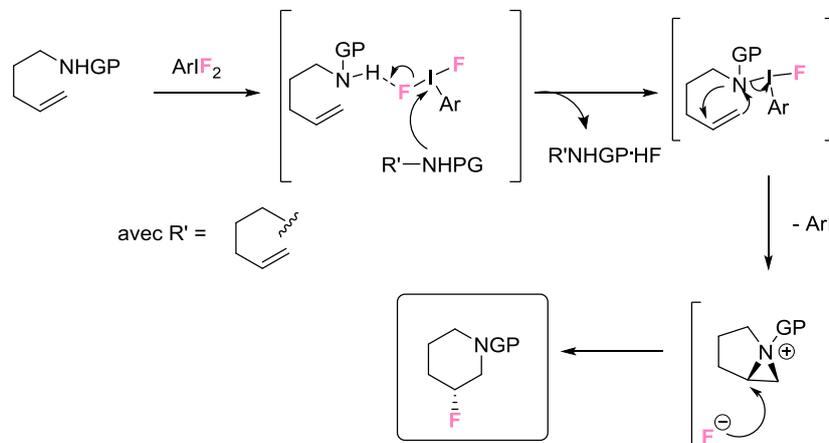


Schéma 43 : Mécanisme de fluoration postulé

Les conditions de réaction ont été aussi appliquées à la formation d'azépanes.

Une méthodologie d'aminofluoruration intermoléculaire régiosélective mais racémique de styrènes permettant la synthèse de 2-fluoro-2-phényléthanamines en utilisant le (*p*-xyl)IF₂ et une sulfonamide a aussi été développée (Schéma 44).

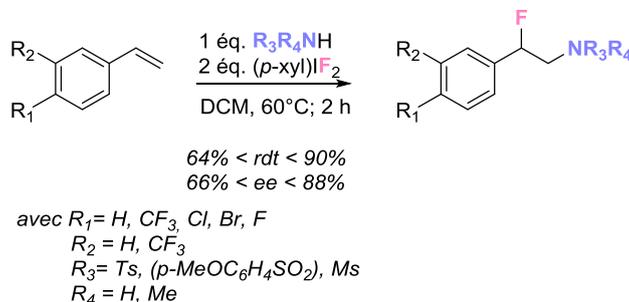


Schéma 44 : Aminofluoruration de styrènes

Ainsi, pour résumer, l'atome de fluor n'est pas transféré directement comme peuvent l'être le brome, le chlore et l'iode. L'atome de fluor ne peut être incorporé dans la molécule qu'à la condition qu'il joue le rôle du nucléophile, même si de manière formelle, il est quand même introduit comme un électrophile.

Après s'être intéressé aux halogènes, nous allons aborder la bibliographie du groupement azoture qui peut être considéré comme un « pseudo-halogène ».

2.1.3). Azidation par des dérivés d'iode hypervalent

L'azidation est une réaction importante en chimie organique puisque le groupement azoture peut être directement engagé dans une vaste gamme de transformations ou être transformé en amine agrandissant ainsi l'éventail des réactions possibles.⁶⁷

Les composés iodoazidés non cycliques tels que $\text{PhI}(\text{N}_3)\text{X}$ (avec $\text{X} = \text{OAc}, \text{Cl}, \text{OTMS}, \text{etc.}$) ou $\text{PhI}(\text{N}_3)_2$ ne sont pas isolables mais seraient des intermédiaires réactifs dans des réactions d'azidation impliquant une combinaison entre un dérivé d'iode hypervalent I(III) tel le PIDA ou l'iodosylbenzène et l'azoture de triméthylsilane (TMSN_3) ou l'azoture de sodium (NaN_3). Des essais, permettant d'isoler ces espèces, ont montré leur décomposition rapide à des températures supérieures à -30°C avec la formation de l'iodobenzène et du diazote (Schéma 45) :⁶⁸

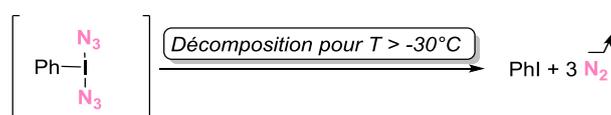


Schéma 45 : Décomposition des espèces réactives azidées pour T supérieure -25°C

Cependant, des expériences de spectroscopie infrarouge à basse température et des réactions de piégage *in situ* ont mis en évidence leur formation. La dernière preuve d'existence d'iodoazotures, et donc de la liaison $\text{I}-\text{N}_3$, a été fournie par des études cristallographiques de benziodoxoles azidés.⁶⁹

Les benziodoxoles sont des tautomères cycliques de l'acide 2-iodosylbenzoïque (Schéma 46 avec $2\text{R}=\text{O}$). La caractéristique de ces iodinanés cycliques est qu'ils sont bien plus stables que leurs analogues acycliques. Leur stabilisation provient du pontage des positions apicales et équatoriales dans le cycle à 5 et du meilleur recouvrement des paires d'électrons libres sur l'atome d'iode avec les orbitales p du benzène. Ainsi, cette structure leur confère une meilleure stabilité y compris pour des composés très instables comme les dérivés N_3 .

Ces dérivés ont reçu beaucoup d'attention dernièrement de par leur aptitude à transférer différents groupements fonctionnels ou des hétéroatomes.⁷⁰ Nous ne nous intéresserons ici qu'aux benziodoxoles azidés.

Leur préparation est simple puisqu'ils s'obtiennent à partir de la réaction entre le 1-hydroxy-1,2-benziodoxole-3(1H)-one et le TMSN_3 dans l'acétonitrile (Schéma 46).⁷⁰

⁶⁷ Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.

⁶⁸ Magnus, P.; Lacour, J.; Evans, P. A.; Roe, M. B. Hulme. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3406.

⁶⁹ Zhdankin, V. V.; Krasutsky, A. P.; Kuehl, C. J.; Simonsen, A. J.; Woodward, J. K.; Mismash, B.; Bolz, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5192.

⁷⁰ Brand, J. P.; Fernandez Gonzalez, D.; Nicolai, S.; Waser, J. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 102.

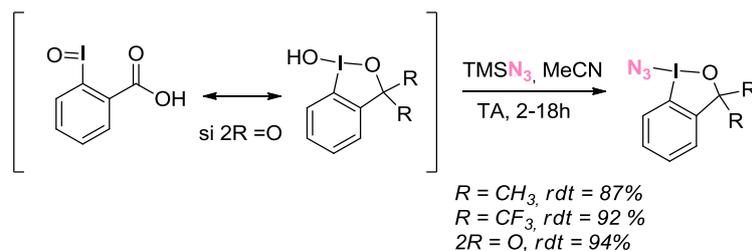


Schéma 46 : Synthèse de benziodoxoles azidés

D'après le cliché des rayons X des benziodoxoles, la liaison covalente I-N₃ est assez longue (2,18 Å pour R = CF₃) et donc relativement faible.⁷¹

Il y a donc deux manières d'introduire un azoture en employant des dérivés I(III) d'une combinaison PhIO/TMSN₃, PhIO/NaN₃, PIDA/NaN₃ ou PIDA/TMSN₃, qui génère *in situ* des iodoazotures peu stables mais très réactifs. Le second moyen repose sur l'utilisation de benziodoxoles, espèces plus stables et moins réactives. Ces deux stratégies d'azidation seront illustrées à travers différents exemples.

Il existe plusieurs papiers traitant de la fonctionnalisation de composés di-carbonylés, d'oléfines et de doubles liaisons fonctionnalisées comme les énols, les énols silylés et les aminoénamines. Suivant les conditions opérationnelles et le substrat, différents produits sont observés notamment ceux issus de la β-azidation (fonctionnalisation C-H) et ceux de la diazidation (difonctionnalisation classique d'une double liaison) et ces différences de réactivité vont être discutées à présent.

2.1.3.1). Les composés di-carbonylés

Récemment, Ibrahim développa une méthode générale d'halogénéation et d'azidation de composés 1,3-dicarbonylés.⁷² Il s'inspira de l'optimisation de l'halogénéation pour l'appliquer à l'azidation. Il utilise, comme source d'azoture, du Bu₄NN₃ produit commercial (Schéma 47). La réaction est rapide (t < 50 minutes) et efficace (rdt > 40%).

Schéma 47 : α-Azidation de composés 1,3-dicarbonylés avec comme combinaison Bu₄NN₃/PIDA

2.1.3.2). Les liaisons π

⁷¹ a). Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chemical Rev.* **1996**, *96*, 1125.

b). Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523.

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

⁷² Galligan, M. J. Akula, R. Ibrahim, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 600.

Moriarty, le premier, développa une méthode pour la préparation de diazotures vicinaux à partir d'alcènes à l'aide de PhIO/NaN₃ dans l'acide acétique (Schéma 48).⁷³

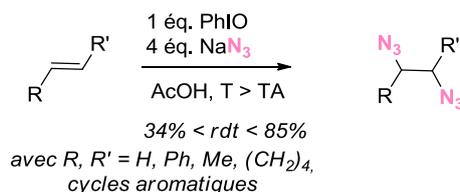


Schéma 48 : Di-azidation d'alcènes par PhIO/NaN₃

Kirschning, quant à lui, a montré qu'il était aussi possible d'haloazider des alcènes en utilisant le mélange PIDA/Et₃NX/TMSN₃ qui réagit comme un équivalent de X-N₃ (avec X = I ou Br) (Schéma 49).⁷⁴ Les produits *anti* sont majoritaires.

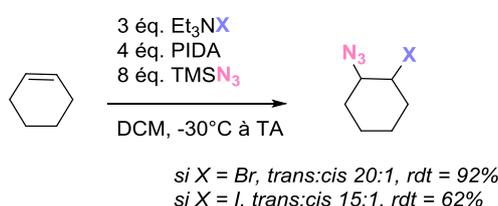
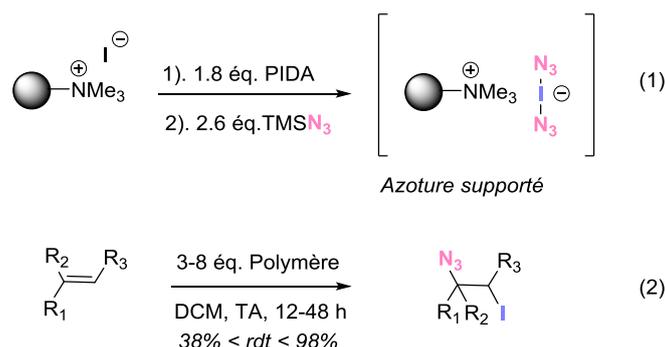


Schéma 49 : Haloazidation d'alcènes par PIDA/Et₃NX/TMSN₃

Kirschning a ensuite proposé, la même année, une iodoazidation d'alcènes en utilisant un nouveau polymère greffé équivalent à une source d'azoture iodé. Ce dernier peut être préparé par une réaction entre un polystyrène incorporant un iodure d'ammonium et du PIDA puis de l'azoture de triméthylsilane (Schéma 50, 1). Ainsi, le polymère formé représente une forme stable de la source d'azoture iodé. Les alcènes réagissent alors en présence de ce polymère pour donner majoritairement les produits *anti* avec une régiosélectivité de type Markovnikov qui sont purifiés par simple filtration (Schéma 50, 2).⁷⁵



R₁, R₂, R₃ = H, alkyl, aryl, éthers, sucres, etc

Schéma 50 : Nouveau polymère supporté équivalent à une source d'azoture iodé et son application

⁷³ Moriarty, R. M.; Khosrowshahi, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2809.

⁷⁴ Kirschning, A.; Abul Hashem, M.; Monenschein, H.; Rose, L.; Schoening, K.-U. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6522.

⁷⁵ Kirschning, A.; Monenschein, H.; Schmeck, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2594.

Cette stratégie a été utilisée par l'équipe d'Austin pour la diazidation d'une double liaison visant la synthèse de la (+/-)-dibromophakellstatine (Schéma 51). L'espèce active qui s'avère être $I(N_3)_2^-$ serait issue de la réaction entre le $PhI(N_3)_2$ généré *in situ* et de l'iodure de tétraéthylammonium.⁷⁶

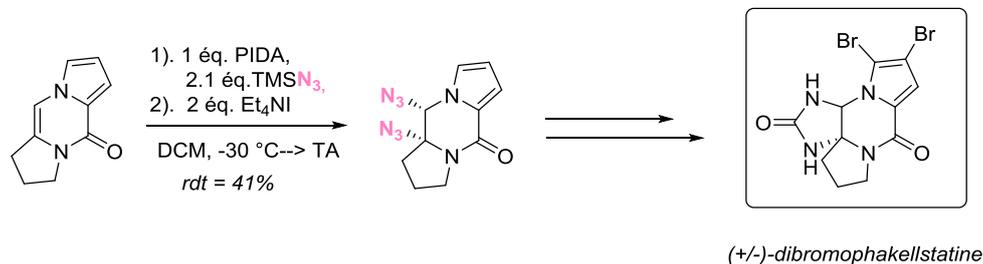


Schéma 51 : Syn diazidation de pyrazinone

Dans ce cas, aucun produit iodoazidé n'est isolé. Il est peut-être formé mais il est probablement instable à cause des azotes qui substituent la fonction alcène de la pyrazinone.

De plus, les alcènes réagissent aussi avec PIDA/ NaN_3 en présence de diséniure de diphenyle ($(PhSe)_2$) pour former des sélénures azidés vicinaux avec de bons rendements (Schéma 52).⁷⁷ Cette réaction est totalement régiosélective *anti*-Markovnikov ce qui suggère une addition initiée par des radicaux azidés, suivie par du piégeage par le $(PhSe)_2$.

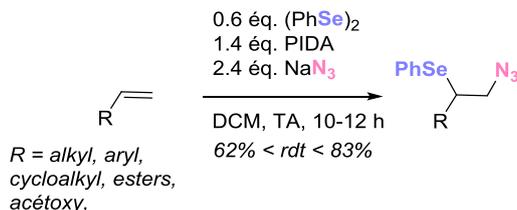


Schéma 52 : Azido-phénylsénylation d'alcènes

Des conditions réactionnelles similaires ont été appliquées à des glycols protégés. La phénylsénylation azidée *anti*-Markovnikov de glycols donne naissance à deux produits issus de l'addition *syn* et de l'addition *anti* alors que les analogues galactals conduisent à l'isomère α exclusivement *via* une addition *anti* stéréospécifique (Schéma 53).⁷⁸

⁷⁶ Chung, R.; Yu, E.; Incarvito, C. D.; Austin, D. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3881.

⁷⁷ Tingoli, M.; Tiecco, M.; Chianelli, D.; Balducci, R.; Temperini, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6809.

⁷⁸ Czernecki, S.; Randriamandimby, D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7915.

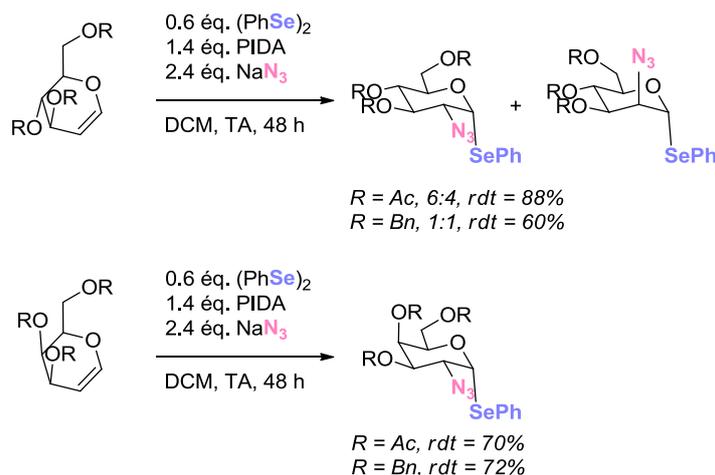


Schéma 53 : Phénylsélenylation azidé de glycols protégés

1.3.3). Les allylsilanes

Comme décrit précédemment, Moriarty développa une méthode de diazidation d'alcènes à l'aide d'une combinaison de PhIO/NaN₃. En utilisant une combinaison PhIO/TMSN₃/BF₃·Et₂O sur des allyltriméthylsilanes, à une température très basse. Ochiai observe une autre réactivité et obtient des allyles azidés avec perte concomitante du groupement TMS (Schéma 54).⁷⁹



Schéma 54 : Formation d'allyles azidés à partir d'allyltriméthylsilanes

2.1.3.4). Les éthers d'énols silylés

Magnus a mis en évidence un effet dramatique de la température sur la réaction d'azidation d'éthers d'énols silylés. Entre -18°C et -15°C, ces derniers réagissent avec l'espèce active issue de la combinaison PhIO/TMSN₃ pour donner les produits de β-azidation alors qu'à -45°C, les produits issus de la *trans*-diazidation de la double liaison sont formés en compétition avec ceux de la β-azidation (ratio 1/1 d'après la RMN du brut) (Schéma 55).^{80,81}

⁷⁹ Arimoto, M.; Yamaguchi, H.; Fujita, E.; Ochiai, M.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6289.

⁸⁰ Magnus, P.; Lacour, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 767.

⁸¹ Magnus, P.; Lacour, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3993.

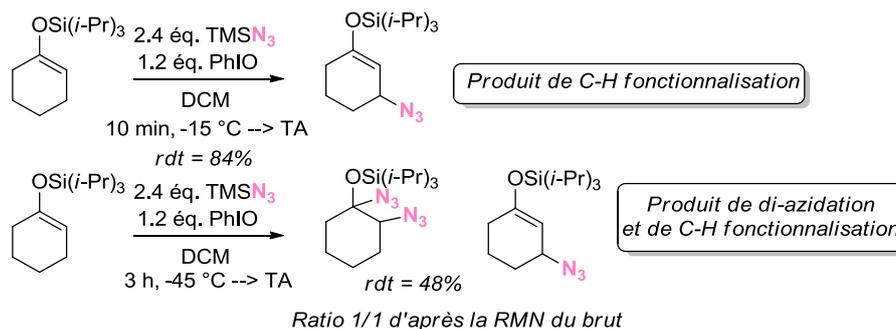


Schéma 55 : Différence de réactivité des éthers d'énols silylés selon la température

A -78 °C, les produits diazidés deviennent à leur tour majoritaire (ratio 20/1 d'après la RMN du brut). Afin d'expliquer ces différences, les auteurs proposent l'intervention de deux types d'espèces réactives. A basse température, PhIN_3X se décompose pour donner le radical N_3^\cdot qui réagit avec l'éther silylé et l'intermédiaire radicalaire est piégé par un deuxième radical N_3^\cdot . A plus haute température, l'éther silylé réagit avec l'espèce I(III) suivi d'une élimination réductrice pour donner une énone silylée qui est attaquée par l'anion N_3^- (Schéma 56).

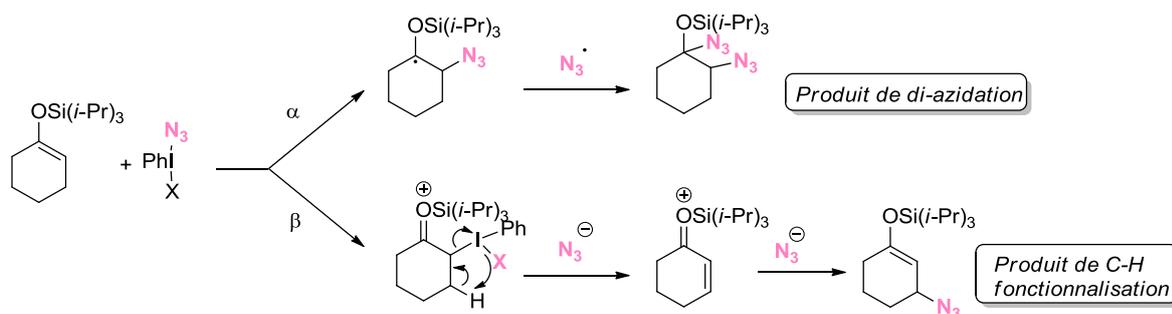


Schéma 56 : Différence mécanistique entre l' α et la β azidation

D'autres investigations mécanistiques sur ces réactions ont révélé que l'ajout de TEMPO en quantité catalytique favorise la voie de l' α -azidation au détriment de la voie de la β -azidation (Schéma 57). Le TEMPO permettrait de favoriser la formation d'espèces N_3^\cdot par un échange de ligands de type radicalaire.

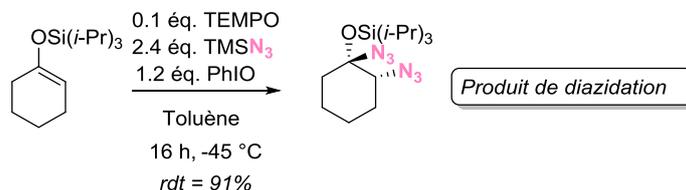


Schéma 57 : α -Azidation d'éthers d'énols silylés

Magnus a aussi montré que ces produits issus de la β -azidation étaient des synthons intéressants. Ainsi, des α,β -énones peuvent être obtenues à partir de la désilylation et de la β -élimination concomitante des produits β -azidés. De plus, le groupement azoture en β , peut être ionisé par un acide de Lewis (de type Me_3Al ou Me_2AlCl) et l'intermédiaire énonium peut être piégé par un nucléophile comme des allystannates, des aromatiques riches en électrons, des éthers d'énols silylés, etc. Il est aussi intéressant de réduire

directement les éthers d'énols silylés et azidés en β pour avoir accès aux β -amines correspondantes. Ces post-fonctionnalisations sont récapitulées sur le schéma suivant (Schéma 58).⁸²

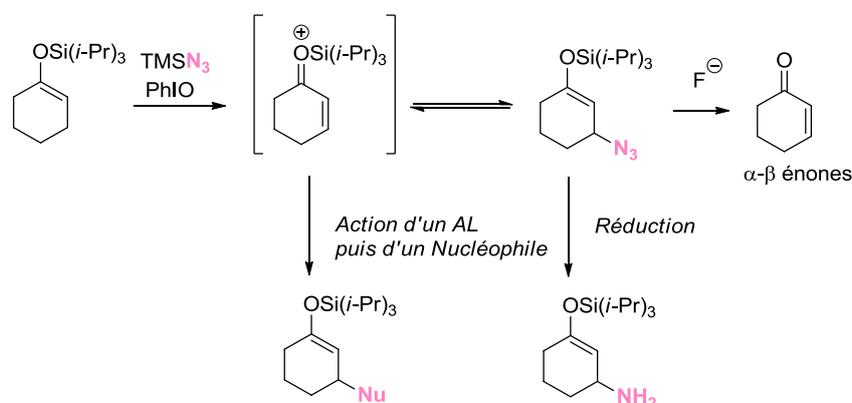


Schéma 58 : Exemples de post-fonctionnalisation des synthons β -azidés

La β -azidation des dérivés TIPS a notamment été utilisée dans la synthèse totale d'un alcaloïde anticancéreux, la (+)-pancratistatine (Schéma 59). L'intermédiaire clé, qui est le produit azidé, a été obtenu avec un rendement de 95% sous forme d'un mélange des deux diastéréoisomères *trans* et *cis* dans un ratio 3.5:1 et a été ensuite transformé en pancratistatine en 13 étapes.^{83,84}

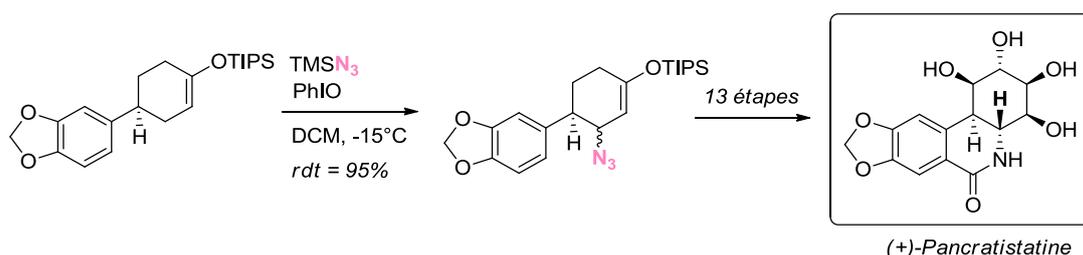
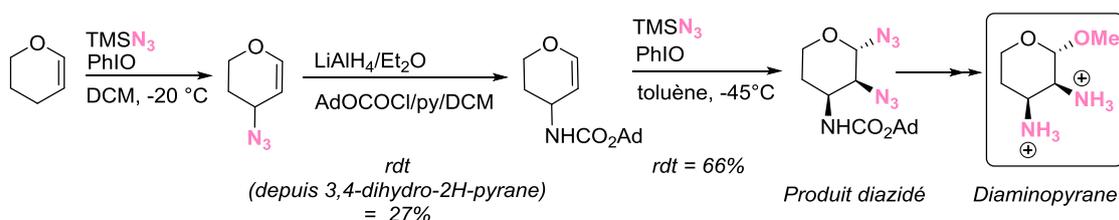


Schéma 59 : Synthèse de la (+)-pancratistatine

Enfin, ces deux réactions ont été appliquées à des glycols successivement à partir du DHP pour conduire à la synthèse de diaminopyranes sous forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 60).⁸⁵ Pour obtenir ce produit diazidé qui pourrait être un précurseur de diaminopyranes, les deux voies d' α et β -azidation sont utilisées.



⁸² Magnus, P.; Lacour, J.; Evans, P. A.; Rigollier, P.; Tobler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12486.

⁸³ Magnus, P.; Sebhat, I. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5341.

⁸⁴ Magnus, P.; Sebhat, I. K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15509.

⁸⁵ Magnus, P.; Ro, M. B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 303.

Schéma 60 : Application des deux méthodologies à la synthèse de diaminopyranes

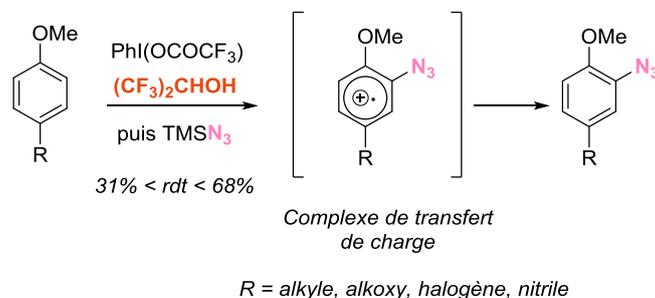
Des exemples de C-H fonctionnalisation viennent déjà d'être énumérés mais rentrons plus dans le vif du sujet en commençant par les liaisons C(sp²)-H puis par les liaisons C(sp³)-H.

2.1.3.5) Fonctionnalisation C-H

L'azidation directe *via* la rupture d'une liaison C-H représente une stratégie avantageuse pour la formation d'une liaison C-N. Depuis une vingtaine d'années, de nombreuses avancées ont été effectuées dans ce domaine.⁸⁶

2.1.3.5.1) Fonctionnalisation C(sp²)-H

Dès 1994, Kita a montré qu'en utilisant la combinaison PhI(OPiv)₂/TMSN₃, il est possible d'azider une liaison C(sp²)-H d'éthers phénoliques *para*-substitués riches en électrons, sélectivement en *ortho*, dans un solvant polaire non nucléophile le (CF₃)₂CHOH, *via* des radicaux-cations (*cf* Chapitre 1, I. 7). Principes généraux de la réactivité des composés d'iode hypervalent) (Schéma 61).⁸⁷

Schéma 61 : Azidation d'une liaison C(sp²)-H d'arènes riches en électrons via un CT

Beaucoup plus récemment, Suna a mis au point un protocole pour l'azidation d'hétéroaromatiques.⁸⁸ La réaction s'effectue en deux étapes séquentielles, la première étape consiste en la génération *in situ* d'un iode (III) phénylé hétéroarylé et azidé par une réaction entre l'indole et le PIDA suivi d'un échange de ligand d'OAc par N₃ après ajout de NaN₃. Une seconde étape de fragmentation catalysée par le Cu(I) permet de former la liaison C-N₃ avec le départ de PhI. La régiosélectivité est aussi contrôlée par les sels de cuivre (Schéma 62).

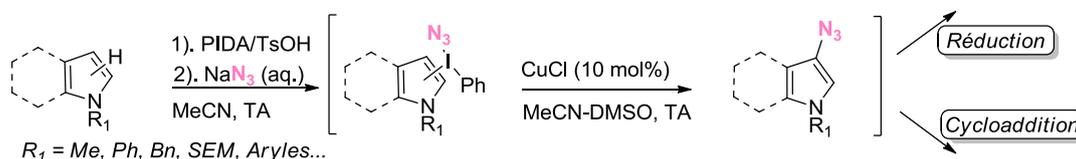


Schéma 62 : Azidation C-H indirecte d'hétérocycles via une fragmentation régiosélective catalysée au cuivre

⁸⁶ Song, W.; Kozhushkov, S.I.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6576.

⁸⁷ Kita, Y.; Tohma, H.; Hatanaka, K.; Takada, T.; Fujita, S.; Mitoh, S.; Sakurai, H.; Oka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3684.

⁸⁸ Lubricks, D.; Sokolovs, I.; Suna, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15436.

Ce type de conditions a été aussi utilisé par Jiao pour une oxoazidation et une alkoxyazidation d'indoles catalysée au cuivre.⁸⁹

2.1.3.5.2) Fonctionnalisation C(sp³)-H

Il est possible de changer la réactivité des arènes riches en électrons (*cf* Paragraphe précédent) en modifiant le solvant. En utilisant de l'acétonitrile à la place du HFIP, l'espèce $\text{PhI}(\text{N}_3)_2$ formée n'est pas assez puissante pour former le complexe de transfert de charge (CT) obtenu dans un solvant polaire mais l'est assez pour réagir avec les protons benzyliques et fonctionnaliser une liaison C(sp³)-H. Ce processus donne des aryles alkylés et azidés *via* un processus radicalaire (Schéma 63).⁹⁰

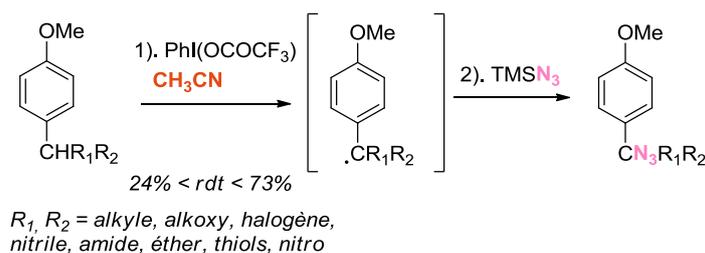


Schéma 63 : Azidation de liaison C-H benzylique

D'un point de vue mécanistique, l'intermédiaire proposé résulte de la réaction entre le substrat et le radical $\text{N}_3\cdot$ issu de la décomposition de $\text{PhI}(\text{N}_3)_2$ (Schéma 64).

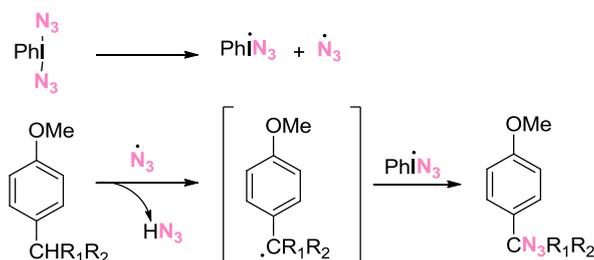


Schéma 64 : Mécanisme radicalaire de fonctionnalisation d'arènes riches en électrons

De plus, l'équipe de Bols a montré que la combinaison $\text{TMSN}_3/\text{PIDA}$ permettait l'azidation des liaisons C(sp³)-H d'éthers, d'aldéhydes et d'acétals benzyliques. La réaction est rapide, efficace (très bons rendements) et le comportement de la combinaison $\text{TMSN}_3/\text{PIDA}$ est similaire à celui d' IN_3 . Ainsi, l'azidation d'éthers passe par un mécanisme radicalaire similaire au cas précédent (Schéma 65).⁹¹



Schéma 65 : Substitution d'azotures sur des éthers

⁸⁹ Yin, H.; Wang, T.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2304.

⁹⁰ Kita, Y.; Tohma, H.; Takada, T.; Mitoh, S.; Fujita, S.; Gyoten, M. *Synlett* **1994**, 427.

⁹¹ Pedersen, C. M.; Marinescu, L. G.; Bols, M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 816.

L'équipe de Kita décrit la première α -azidation directe de thioéthers cycliques en utilisant la combinaison PhIO/TMSN₃.⁹² Cette méthode est aussi applicable aux substrats qui seraient facilement aromatisables en conditions oxydantes. (Schéma 66). Ce travail a permis l'accès à des produits naturels biologiquement actifs contenant des motifs N, S acétals comme l'alcaloïde (+/-)-makaluvamine F (Schéma 66).⁹³

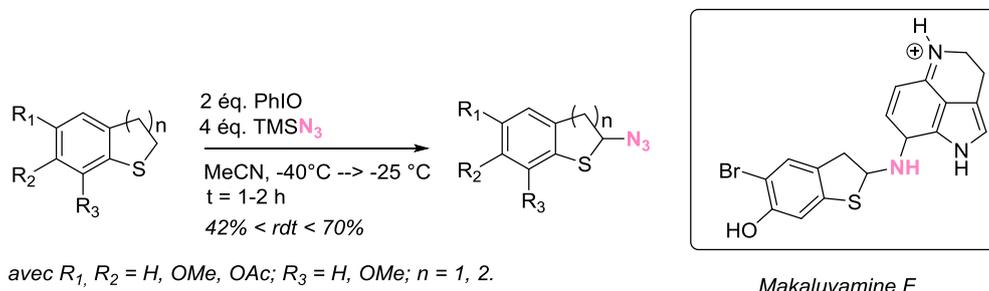


Schéma 66 : α -Azidation de sulfures cycliques en utilisant la combinaison PhIO/TMSN₃

En examinant le champ d'application de la β -azidation d'éthers d'énols silylés, Magnus a découvert que la présence de triéthylamine supprimait complètement la formation des produits de β -azidation. Il est supposé que la triéthylamine, espèce la plus basique, entrerait en compétition avec les intermédiaires électrophiles et serait oxydée plus rapidement par PhIO/TMSN₃. Il a donc souhaité utiliser la combinaison PhIO/TMSN₃ sur des amines. Les *N,N*-diméthylarylamines sont ainsi converties facilement et très proprement en dérivés azidés comme l'illustre le schéma suivant (Schéma 67).⁹⁴



Schéma 67 : *N*-alkyl azidation de *N,N*-diméthylarylamines par PhIO/TMSN₃

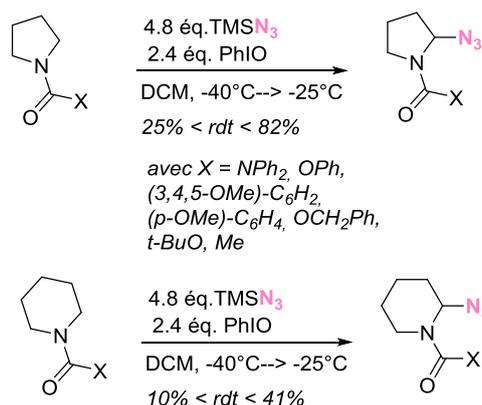
Des amides, des carbamates et des urées peuvent aussi être azidés en α de l'azote dans ces mêmes conditions. Cependant, les rendements sont généralement plus faibles et il est nécessaire d'utiliser un excès de réactifs (Schéma 68).⁹⁵

⁹² Tohma, H.; Egi, M.; Ohtsubo, M.; Watanabe, H.; Takizawa, S.; Kita, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 173.

⁹³ Kita, Y.; Egi, M.; Takada, T.; Tohma, H. *Synthesis* **1999**, 885.

⁹⁴ Magnus, P.; Lacour, J.; Weber, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9347.

⁹⁵ Magnus, P.; Hulme, C.; Weber, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4501.

Schéma 68 : α -Azidation de pyrrolidines et de piperidines

L'augmentation de la température de cette réaction entraîne une chute des rendements à cause des intermédiaires réactionnels qui ne sont plus stables (cf Schéma 45). L'utilisation d'un benziodoxole peut pallier ce problème. Magnus utilisa alors l'acide *o*-iodosylbenzoïque en présence de TMSN₃ à température plus élevée et a obtenu de meilleurs résultats pour les piperidines. Ainsi, dans ce cas, le benziodoxole azidé est formé *in situ* et devient une alternative efficace pour des azidations de liaisons C(sp³)-H sur des substrats généralement peu réactifs puisqu'il est plus stable à haute température.

2.1.3.6) Réactivité des benziodoxoles

En comparaison avec les intermédiaires de type PhI(N₃)₂ peu stables et donc seulement utilisables uniquement à basse température, ces benziodoxoles sont des agents d'azidation moins efficaces mais qui peuvent réagir à haute température. C'est ainsi que le norbornane réagit avec les benziodoxoles représentés dans le schéma ci-dessous en présence d'initiateur de radicaux, le peroxyde de benzoyle, pour donner le 2-*exo*-azidonorbornane. De même, l'adamantane et le 1,3-diméthyladamantane sont azidés avec de bons rendements (Schéma 69).⁹⁶

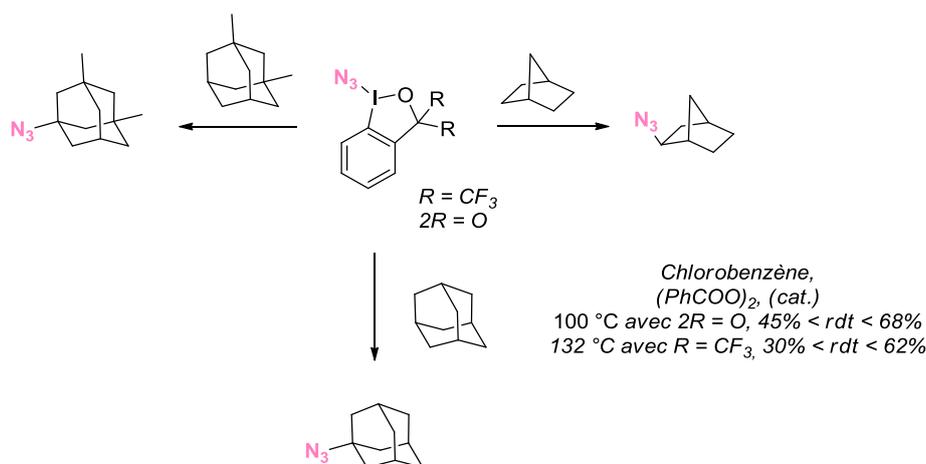


Schéma 69 : Azidation d'hydrocarbures

⁹⁶ Krasutsky, A. P.; Kuehl, C. J.; Zhdankin, V. V. *Synlett* **1995**, 1081.

Notons que les rendements sont moins bons quand le benziodoxole est généré *in situ* et que le mécanisme de la réaction est radicalaire avec la nécessité d'ajouter un initiateur de type peroxyde.

Waser, en 2013, a décrit une azidation de β -cétoesters cycliques efficace en l'absence de catalyseur ainsi que l'azidation d'éthers d'énol silylés moins réactifs qui nécessitent l'addition d'un catalyseur au zinc $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ en utilisant un azidobenziodoxole.⁹⁷ Dans les deux cas, les rendements sont bons (Schéma 70).

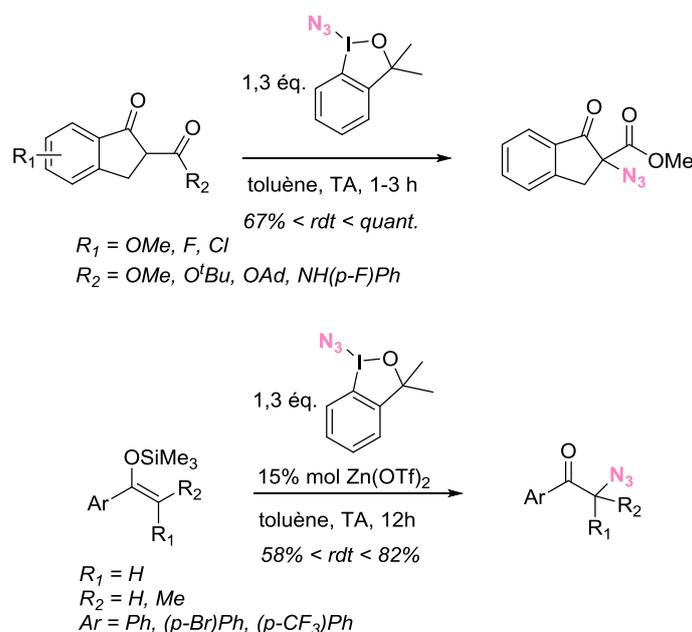


Schéma 70 : Azidation de β -cétoesters cycliques et d'éthers d'énol silylés

Une version asymétrique et catalytique de l'azidation de β -cétoesters et d'oxindoles en utilisant par contre un catalyseur chiral de fer et le même azidobenziodoxole avait été rapportée par Gade juste avant.⁹⁸

En 2013, Studer a développé une réaction d'azidoxygénation radicalaire et stéréosélective d'alcènes en utilisant un benziodoxole en conjonction avec du TEMPONa (Schéma 71).⁹⁹

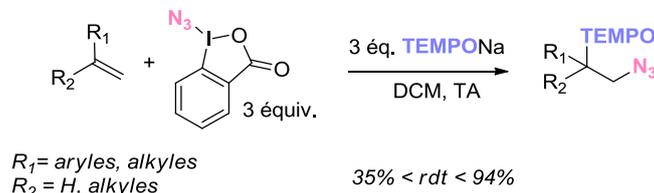


Schéma 71 : Azidoxygénation radicalaire et stéréosélective d'alcènes

Le TEMPONa réagirait d'abord en tant qu'agent réducteur générant ainsi le TEMPO et le radical $\text{N}_3\cdot$ qui serait attaqué par la double liaison, formant alors le radical le plus

⁹⁷ Vita, M. V.; Waser, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3246.

⁹⁸ Deng, Q.-H.; Bleith, T.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5356.

⁹⁹ Zhang, B.; Studer, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4548.

substitué et donc le plus stable. Ce dernier serait enfin piégé par le TEMPO pour conduire au produit final (Schéma 72).

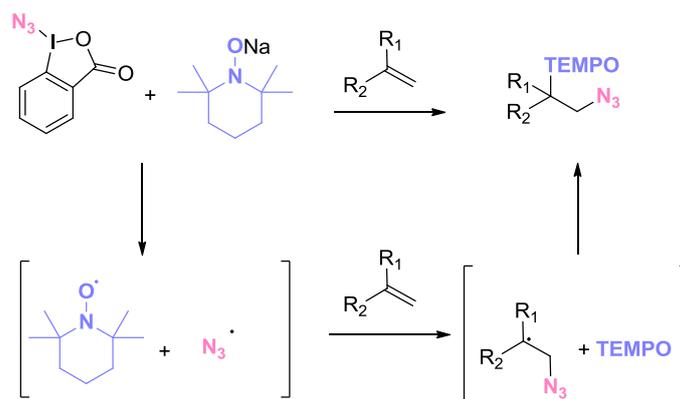
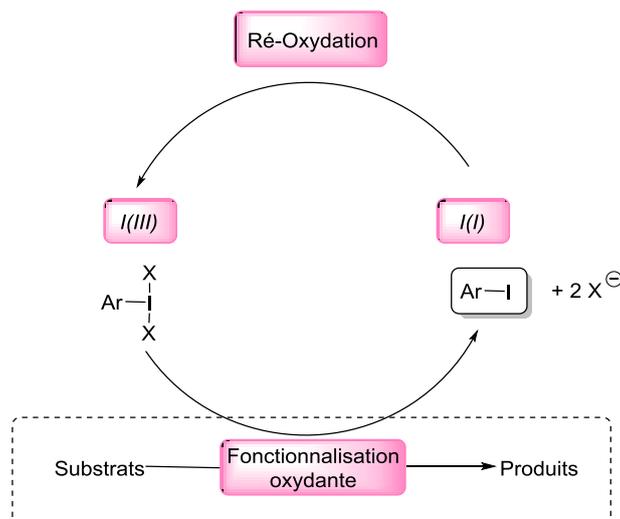


Schéma 72 : Mécanisme de l'azidoxygénation

Un des objectifs de ma thèse a aussi été de m'intéresser à la fonctionnalisation de dérivés en utilisant une quantité catalytique d'iodoarènes I(I) et nous allons ainsi montrer les résultats principaux dans ce domaine.

2.2). Fonctionnalisations catalysées par des dérivés iodés (I) :

L'utilisation stœchiométrique d'un dérivé d'iode hypervalent I(III) noté ici ArIX_2 implique la génération équimolaire d'arène iodé correspondant noté ArI , forme réduite de ArIX_2 , et des ligands X^- (pouvant être incorporés dans les produits) en tant que sous-produits de la réaction d'oxydation (Schéma 73).¹⁰⁰ La formation de ces iodoarènes peut poser problème lors de la purification du produit souhaité. De plus, l'utilisation en quantité stœchiométrique du composé ArI(III) , notamment quand Ar est chiral, peut constituer une limitation car il est souvent très onéreux. Une solution serait d'utiliser ces iodoarènes en quantité catalytique.

Schéma 73 : Régénération *in situ* du réactif I(I)

Une quantité catalytique d' ArIX_2 ou d' ArI pourrait donc être utilisée si les iodoarènes libérés ArI sont réoxydés *in situ* en une espèce active comme ArIX_2 . Dans ce contexte, l'oxydant utilisé doit seulement oxyder l'iodoarène et non les substrats de départ et d'arrivée. Du moins, la génération des espèces I(III) doit être plus rapide que les réactions secondaires non souhaitées. Une réaction en version catalytique ne peut être effectuée que si le potentiel d'oxydation du catalyseur est beaucoup plus bas que ceux des produits de départ et d'arrivée. Des conditions de réoxydation sélectives et douces sont alors nécessaires pour la mise en place d'un cycle catalytique efficace. Il n'est donc pas aisé de mettre au point des réactions catalytiques en dérivé iodé ce qui explique le peu de réactions qui ont été rapportées depuis le travail de Fuchigami en 1994.¹⁰¹

Ce dernier a développé la première réaction catalytique en iode pour la difluoration en position gémérale de dithioacétals (Schéma 74). L'oxydation anodique du *p*-méthoxyiodobenzène en espèce I(III) active a lieu efficacement à un potentiel de 1.9 V (*vs* ECS). Aucune oxydation non souhaitée des dithioacétals dans ces conditions n'est observée car leur potentiel d'oxydation est bien supérieur à 1.9 V.

¹⁰⁰ Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 2073.

¹⁰¹ Fuchigami, T.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7190.

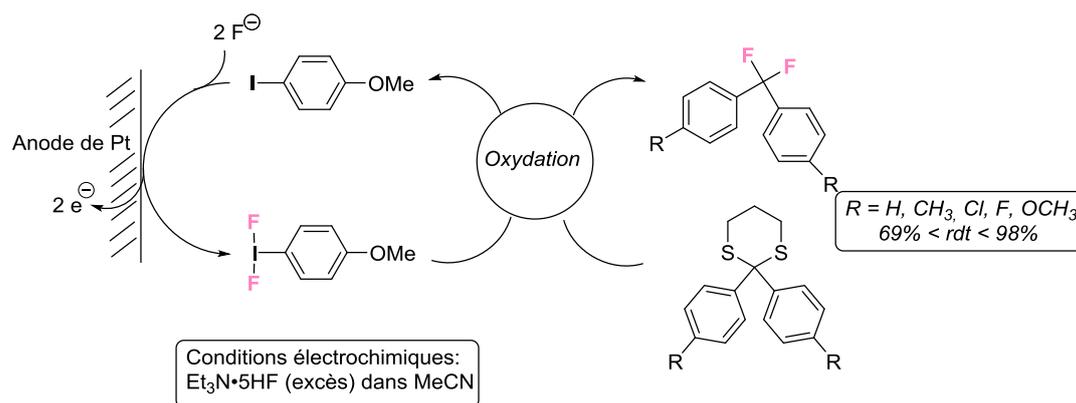


Schéma 74 : Gem-difluoruration de dithioacétals catalysée par le *p*-méthoxyiodobenzène oxydé électrochimiquement

Les diarylméthylènes *gem*-difluorés sont obtenus avec de bons rendements. Notons que c'est le (*para*-méthoxyiodo)benzène qui a été utilisé puisque dans ces conditions, l'iodobenzène dimérise et le *para*-iodotoluène est fluoré en position benzylique.

Plusieurs groupes ont cherché à générer *in situ* les espèces I(III) actives par oxydation des iodoarènes dans des conditions non électrochimiques.

Initialement, les méthodes utilisant des oxydants inorganiques tels que le perborate de sodium (NaBO_3) ne sont pas avérées fiables car ces sels sont peu solubles et celles employant l'acide peracétique restent peu satisfaisantes d'un point de vue des rendements, des conditions réactionnelles, de la reproductibilité et de la facilité d'utilisation. Ce n'est pas le cas du *m*CPBA qui permet l'oxydation d'iodoarènes sélectivement dans des solvants organiques et à TA.

Il faut attendre 2005 pour que la première réaction catalysée par des iodoarènes dans des conditions non électrochimiques en utilisant comme co-oxydant le *m*CPBA soit rapportée. Ainsi, Ochiai met au point l' α -acétoxylation de cétones catalysée par de l'iodobenzène (Schéma 75).¹⁰² $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ joue un rôle essentiel puisqu'il induit l'énolisation de l'acétophénone et seulement l'énol résultant peut réagir avec PIDA généré *in situ*.

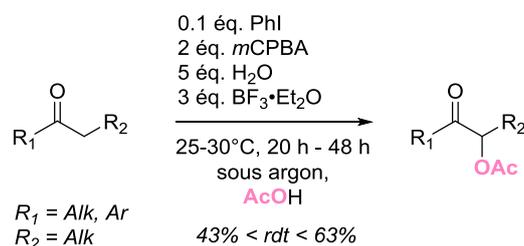


Schéma 75 : Première α -acétoxylation de cétones catalysée par du iodobenzène

La réaction est relativement efficace du point de vue des rendements et permet la génération *in situ* de l'espèce active qui est le PIDA dans cette réaction.

¹⁰² Ochiai, M.; Takeuchi, Y.; Katayama, T.; Sueda, T.; Miyamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12244.

Les exemples qui seront présentés dans la suite ne concerneront que l'introduction d'halogènes dans des conditions catalytiques oxydantes. La combinaison « catalyseur (iodoarène) - co oxydant - sels d'halogénure » réagit avec des composés comme les arènes riches en électrons, les carbonyles et même les oléfines ce qui va être décrit par la suite. On retrouve les mêmes types de réactivités que celles observées avec les dérivés d'iode hypervalent I(III) introduits en quantité stœchiométrique.

2.2.1). Les arènes

En 2011, Zhou a développé une monobromation d'arènes riches en électrons en version catalytique en utilisant l'iodobenzène en tant que catalyseur, le *m*CPBA comme co oxydant et le LiBr comme source de bromures (Schéma 76).¹⁰³

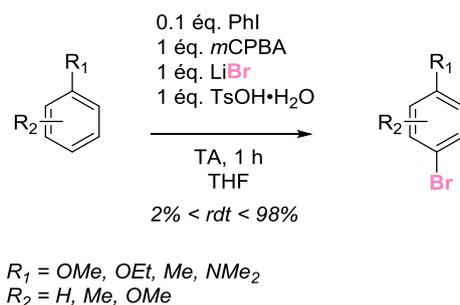


Schéma 76 : Monobromation régiosélective d'arènes riches en électrons en utilisant du PhI comme catalyseur

La réaction est efficace puisque le temps de réaction est seulement d'une heure et les rendements sont très bons. L'introduction de l'acide *para*-toluène sulfonique est importante puisqu'il participerait à la formation du réactif hypervalent actif (réactif de Koser). Si l'iodobenzène n'est pas introduit, le rendement de la réaction est moins bon (75%) ce qui peut s'expliquer par le fait que le bromure serait oxydé par le *m*CPBA en Br₂ qui réagirait avec l'aryle.

D'un point de vue mécanistique, PhI est probablement oxydé par *m*CPBA en présence de TsOH en PhI(OH)OTs qui subit un échange de ligand avec LiBr pour donner une espèce I(III) bromée qui réagit enfin avec les arènes riches en électrons (Schéma 77).

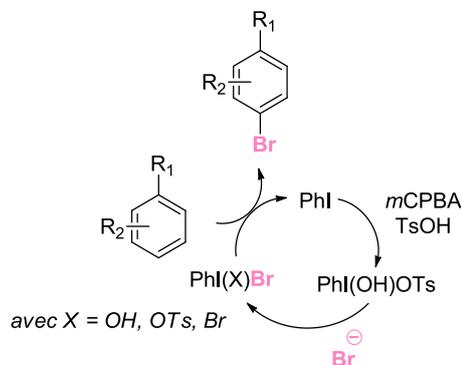


Schéma 77 : Mécanisme postulé de la monobromation d'aryles catalysée par PhI

¹⁰³ Zhou, Z.; He, X. *Synthesis* **2011**, 207.

Une approche similaire pour la chloration d'arènes riches en électrons en utilisant la même combinaison « catalyseur (PhI) -oxydant (*m*CPBA) » a été développée par Yan en 2013 (Schéma 78).¹⁰⁴ La chloration semble être plus lente que la bromation puisque les temps de réaction sont dans ce cas de 24 h. De plus, une quantité de 40 mol% de PhI est nécessaire.

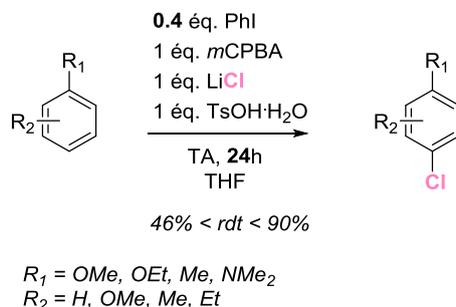


Schéma 78 : Monochloration régiosélective d'arènes riches en électrons en utilisant du PhI comme catalyseur

2.2.2). Les carbonyles

La fluoration catalytique de 1,3-dicarbonyles en présence d'une solution aqueuse d'HF et avec l'aide d'un catalyseur de type iodoarène en présence de *m*CPBA comme oxydant donne accès aux 2-fluoro-1,3-dicarbonyles avec de bons rendements.¹⁰⁵ Kitamura compare la réactivité de différents catalyseurs (nature de Ar) suivant les produits de départ dicarbonylés et il s'avère que les résultats varient selon le substrat de départ et qu'aucune généralisation n'est possible (Schéma 79).

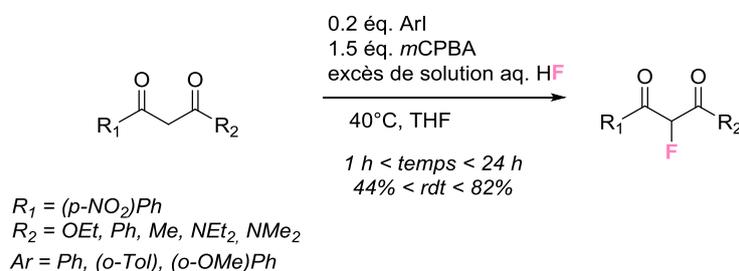


Schéma 79 : Fluoration catalytique de 1,3 dicarbonyles en présence d'une solution aqueuse d'HF

Il emploie, comme source de fluorure, une solution aqueuse d'HF car celle-ci est beaucoup moins chère que les complexes HF·amine et cette réaction s'avère être efficace et évite l'utilisation en quantité stœchiométrique d'iode hypervalent I(III).

2.2.3). Les doubles liaisons

Braddock a rapporté pour la première fois le transfert électrophile d'un brome sur des alcènes en version catalytique.¹⁰⁶ Il prend comme réaction test la bromolactonisation de l'acide 4-penténoïque en bromo-lactone (Schéma 80). De plus, il emploie comme catalyseur des iodoaryles *ortho*-substitués qui, en présence d'une source de NBS, sont convertis *in situ* en bromoiodinanes (Schéma 80). Sans catalyseur, le taux de conversion

¹⁰⁴ Li, T-T.; Xu, C.; Xiang, C-B.; Yan, J. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 535.

¹⁰⁵ Kitamura, T.; Muta, K.; Kuriki, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6118.

¹⁰⁶ Braddock, D. C.; Cansell, G.; Hermitage, S. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2483.

est insignifiant (2%) au bout de 30 minutes. La nucléophilie du substituant en *ortho* est proportionnel au pouvoir catalytique. Ainsi, le meilleur catalyseur s'avère être l'iodoarène *ortho*-substitué par un groupement amidine.

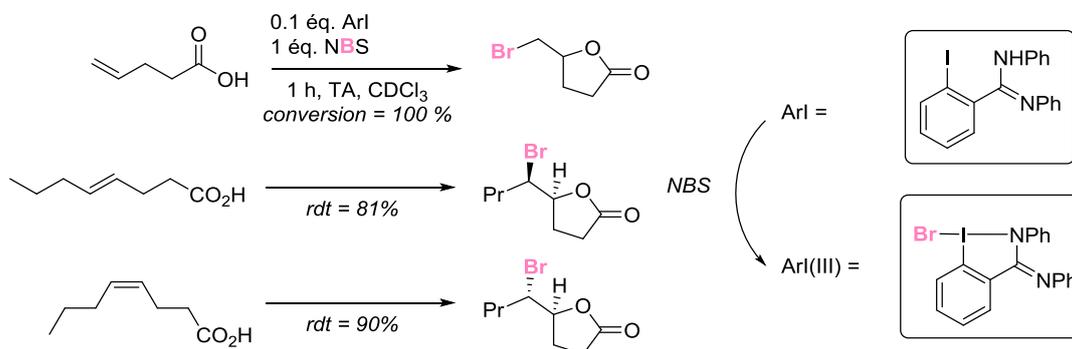


Schéma 80 ; Bromolactonisation catalytique via un bromodinanane

Les auteurs ont essayé la réaction avec de l'iodure de phényle, de l'acide benzoïque et de l'acide 3-iodobenzoïque et aucune activité catalytique n'a été détectée ce qui montrerait que l'intermédiaire réactif devrait être un composé I(III) cyclique bromé avec une liaison linéaire O-I-Br hypervalente. D'un point de vue mécanistique, les produits obtenus seraient en accord avec un intermédiaire bromonium ponté qui serait ensuite ouvert par attaque nucléophile du carboxylate sur le carbone le plus substitué, entraînant l'*exo*-cyclisation qui est favorisée par rapport à l'*endo*. Ceci est aussi confirmé par la stéréospécificité de la réaction puisque si on part d'un isomère donné *Z* ou *E*, on obtient deux diastéréoisomères bien distincts (Schéma 80).

Une approche légèrement différente pour l'iodolactonisation d'acides insaturés en lactones en utilisant comme combinaison « catalyseur (iodobenzène) - oxydant (sodium perborate monohydrate NaBO₃·H₂O) - sels d'iodure (TBAI) », a été rapportée par Tan et Liu en 2007 (Schéma 81).¹⁰⁷ Dans ce cas, le PIDA serait généré *in situ* et l'utilisation de *m*CPBA n'est pas possible puisqu'il oxyderait l'alcène. Seuls les produits issus de la cyclisation 5-*exo-tet* sur l'intermédiaire iodonium ponté sont observés. La réaction est donc régiosélective et particulièrement efficace du point de vue du rendement.

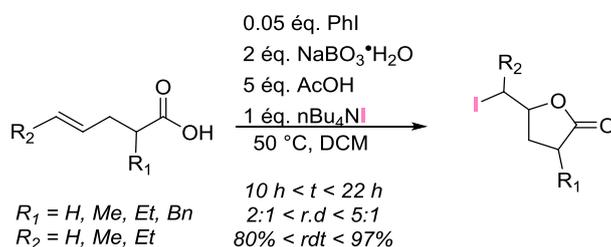


Schéma 81 ; Iodolactonisation d'acides insaturés catalysée par PhI

Des lactones iodoénoliques peuvent aussi être formées en utilisant cette même méthode sur des substrats comportant une triple liaison.

¹⁰⁷ Liu, H.; Tan, C-H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8220.

De même, Gulder a montré qu'il était possible d'utiliser cette stratégie pour obtenir des oxindoles à partir d'anilines convenablement substituées. La combinaison « catalyseur (iodobenzamide) - oxydant (oxone) - sels de bromure (KBr) » permet la bromocarbocyclisation entraînant la synthèse d'oxindoles bromés avec de bons, voire très bons, rendements. Ainsi, le meilleur catalyseur trouvé, l'iodobenzamide **21** est oxydé par l'oxone pour probablement former *in situ* le benzodioxole bromé **22** (Schéma 82).¹⁰⁸ Il est nécessaire d'introduire un large excès d'oxydant et de KBr (2.4 éq. respectivement) puisqu'une seconde bromation en *ortho* du groupement méthoxy a aussi lieu de manière concomitante.

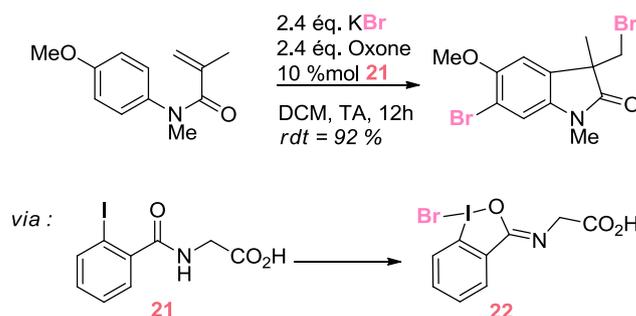


Schéma 82 : Synthèse d'oxindoles par une bromocarbocyclisation catalysée par I(III)

Dans les exemples présentés, le catalyseur peut parfois être récupéré par chromatographie afin d'être réutilisé. La disponibilité d'iodoarènes facilement recyclables est une méthode prometteuse, propre et non toxique, et quelques avancées ont été réalisées dans ce domaine.

2.2.4). Iodoarènes recyclables en tant qu'organocatalyseur

Idéalement, un catalyseur doit pouvoir être employé à plusieurs reprises. Il existe de nombreux types de dérivés iodoarènes qui ont été développés dans ce but. A titre d'illustration nous avons choisi de nous limiter à deux exemples représentatifs.

Kita a mis au point un tétraiodoarène avec un cœur adamantane qui peut être oxydé par le *m*CPBA sans dégradation avec un très bon rendement. Le dérivé I(III) oxydé correspondant aurait la même réactivité que PIDA. Par la suite, il l'utilise en quantité catalytique et l'oxyde *in situ* pour la spirolactonisation d'arènes riches en électrons (Schéma 83). Il montre que les résultats sont les mêmes avec 5 mol% de PhI ou 5 mol% de l'iodoarène adamantané. L'avantage que présente ce dernier est qu'il est insoluble dans le méthanol et qu'il peut être recyclé jusqu'à 90% par simple précipitation ce qui facilite alors la purification des produits spirolactonisés.^{100,109}

¹⁰⁸ Fabry, D. C.; Stodulski, M.; Hoerner, S.; Gulder, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10834.

¹⁰⁹ Dohi, T.; Maruyama, A.; Yoshimura, M.; Morimoto, K.; Tohma, H.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6193.

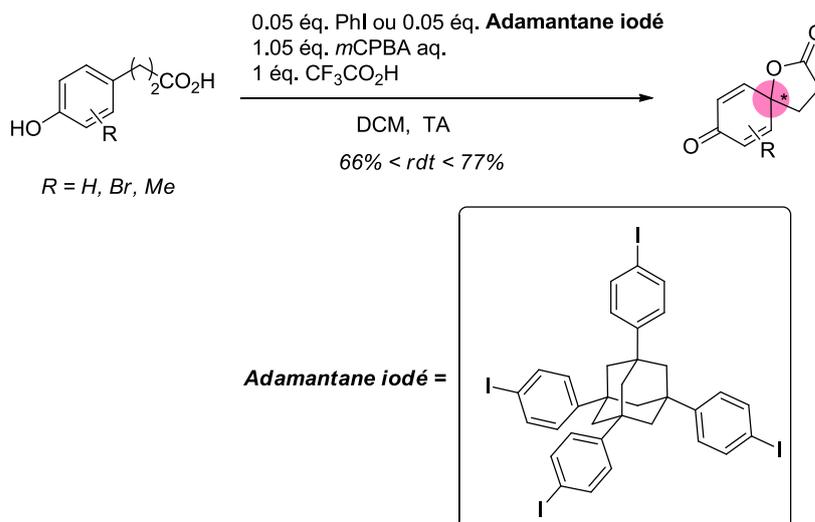
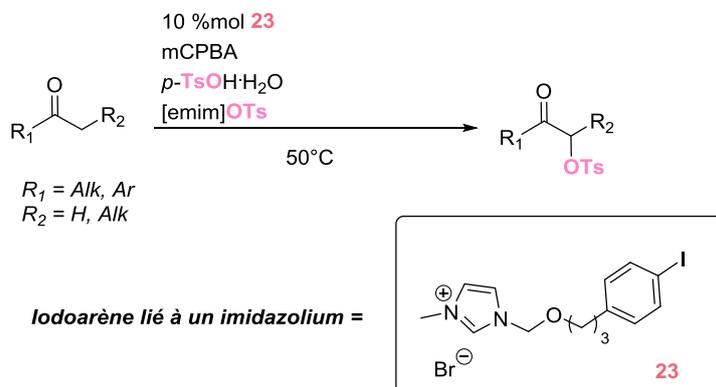


Schéma 83 : Exemple d'utilisation d'organocatalyseur recyclable

Un iodoarène lié à un groupement imidazolium **23** peut aussi jouer le rôle d'un catalyseur recyclable pour l' α -tosylation de cétones (Schéma 84). La réaction a lieu en présence d'une quantité catalytique de cet iodoarène dans des liquides ioniques.¹¹⁰ Les cétones fonctionnalisées sont récupérées lors d'une simple extraction. Le composé **23** reste alors dans le liquide ionique et peut être utilisé pour d'autres réactions.

Schéma 84 : Version catalytique d' α -tosylation de cétones dans un liquide ionique

Malgré ces exemples, il reste beaucoup de progrès à faire pour mettre au point des méthodes catalytiques efficaces puisque beaucoup de paramètres rentrent en jeu. D'autres réactions catalytiques en iodoarènes seront mentionnées dans le chapitre suivant, consacré aux réactions asymétriques.

¹¹⁰ Akiike, J.; Yamamoto, Y.; Togo, H. *Synlett*, **2007**, 2168.

2.3). Réactions asymétriques faisant appel à de l'iode hypervalent (III) :

On peut citer trois manières d'induire de l'asymétrie pour les réactions dans lesquelles interviennent des dérivés d'iode hypervalent. La première repose sur l'utilisation d'auxiliaires chiraux, la deuxième sur l'usage de dérivés d'iode hypervalent chiraux et la troisième sur l'emploi de la combinaison « catalyseur chiral - dérivé I(III) ». C'est un domaine de la chimie organique qui se développe seulement depuis quelques années et qui est à perfectionner. Notons que la première méthode a été très peu utilisée. Nous ne nous intéresserons qu'à l'induction asymétrique résultante de composés dont la chiralité est portée par les dérivés I(III).

Précisons que seul des exemples de dérivés d'iode hypervalent I(III) chiraux par opposition aux dérivés I(V) seront présentés.

Les dérivés hypervalents I(III) chiraux décrits à ce jour dans la littérature se décomposent en quatre familles : les composés cycliques de type Wirth, les dérivés monolactates et dilactates et les composés à symétrie C_2 type binaphtyle (quasi C_2 pour les dérivés d'Ochiai) et bisindane (Schéma 85).¹¹¹

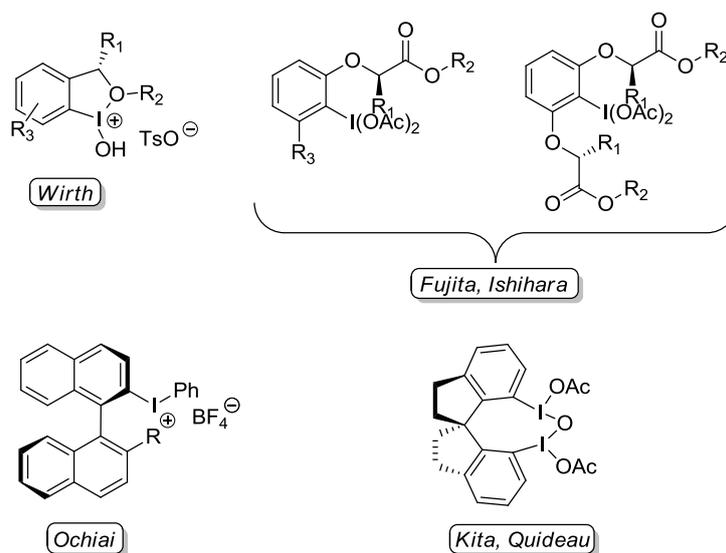


Schéma 85 : Familles de différents composés de dérivés d'iode hypervalent I(III) chiraux

Il existe aussi d'autres molécules chirales portant la chiralité au niveau du ligand de l'iode.¹¹² Ces dérivés ne seront pas présentés puisqu'ils donnent des résultats décevants du fait que le ligand chiral est libéré dans la plupart des cas avant même que l'induction asymétrique ait pu avoir lieu.

Les composés dont la partie chirale est située sur le noyau aryle peuvent être utilisés en quantité stœchiométrique ou être générés *in situ* à l'aide d'un co-oxydant. Ces deux cas de figure seront détaillés. Dans un premier temps, les différentes familles seront présentées avec leur mode de synthèse et leur application directe dans des réactions faisant intervenir l'iode I(III) chiral en quantité stœchiométrique.

¹¹¹ Liang, H.; Ciufolini, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11849.

¹¹² Ray, D. G.; Koser, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5672.

Ces dérivés chiraux ont été utilisés dans trois grands types de réactions : l' α -fonctionnalisation de cétones, la dioxygénation d'alcènes et enfin la déaromatisation de phénols.

2.3.1). Synthèse/Réactivité des dérivés d'iode hypervalent chiraux en quantité stœchiométrique

2.3.1.1). Composés de Wirth

Les dérivés chiraux développés par Wirth sont des analogues au composé de Koser. Ces derniers sont disubstitués au niveau de l'aryle en *ortho* de l'iode : le premier substituant est un groupement 1-méthoxyéthyle et le second est soit un alkyle, soit un alkoxy, soit un aryle.¹¹³

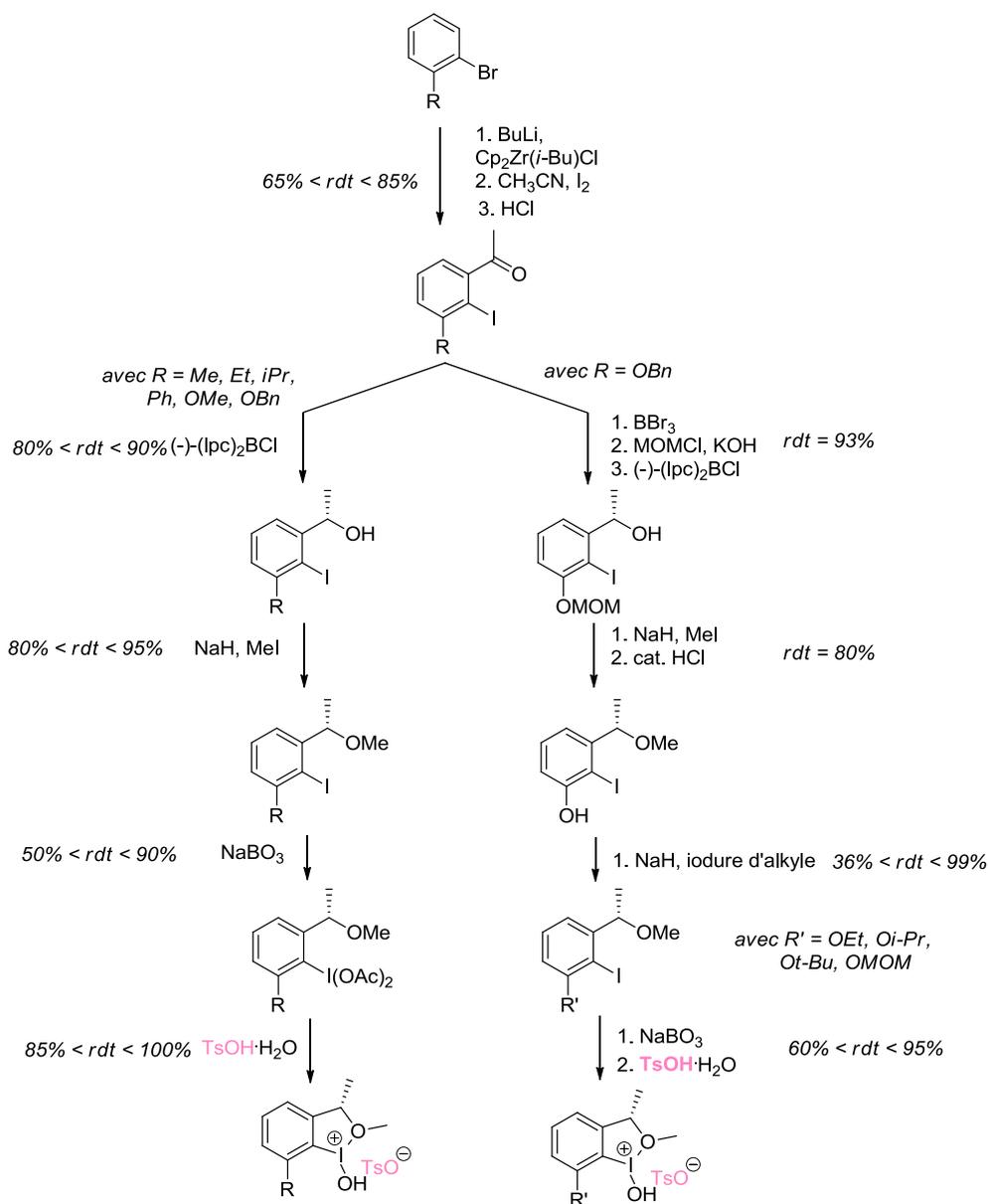


Schéma 86 : Synthèse des composés chiraux de Wirth

¹¹³ Hirt, U. H.; Schuster, M. F. H.; French, A. N.; Wiest, O. G.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1569.

La stratégie de synthèse, à savoir l'enchaînement de carbonylation/iodation/réduction asymétrique/oxydation, a été décrite sur le schéma 86.

La méthode de synthèse se montre très efficace avec des rendements et des inductions asymétriques excellents que ce soit pour la voie *ortho*-alkyle ou la voie *ortho*-alkyloxy. Le réactif choisi pour l'oxydation de l'iode hypervalent est un sel de perborate en présence d'APTS.

Wirth a décrit l' α -oxytosylation de cétones en utilisant ce dérivé chiral. Il montre que la présence du groupement en *ortho* de l'iode améliore l'énantiosélectivité et le meilleur résultat qu'il obtient est pour le groupement R = éthyle (Schéma 87).

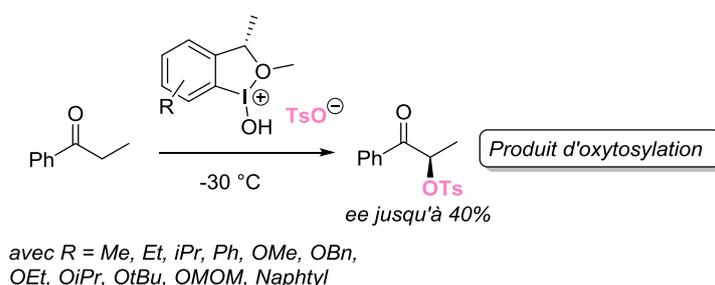


Schéma 87 : α -Oxytosylation de la propiophénone

Dans le même article, Wirth étudie aussi la dioxytosylation de styrènes et dans ce cas, il obtient des excès énantiomériques de 65% avec toujours R = éthyle (Schéma 88).

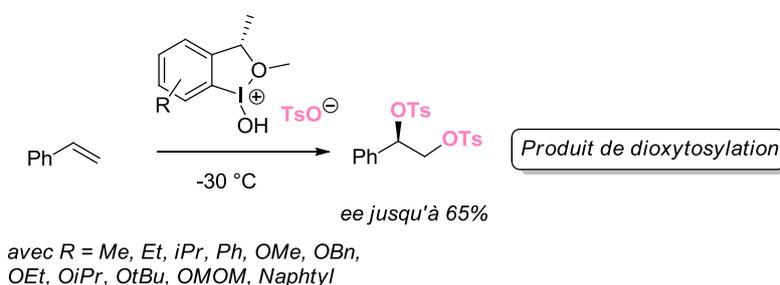


Schéma 88 : Dioxytosylation du styrène

2.3.1.2). Composés de Fujita : les mono- et di-*ortho*-lactates

Ces dérivés sont eux aussi substitués par un groupement chiral en *ortho* de l'iode et dans ce cas, c'est un groupement lactate. Les produits mono-*ortho*-lactate optiquement actifs sont préparés par une réaction de Mitsunobu entre un iodophénol et un acide lactique suivie de l'oxydation de l'iode (I) en (III) par du sodium perborate (Schéma 89).

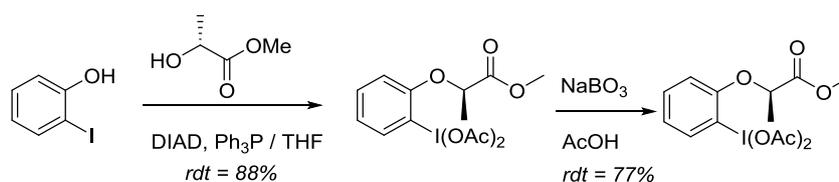


Schéma 89 : Synthèse de dérivés mono lactate

Les produits dilactates sont obtenus de manière similaire à partir du iodoresorcinol.¹¹⁴

Fujita utilise ces dérivés monolactate pour la tétrahydrofuranylation énantiosélective d'acyloxybutène (Schéma 90).¹¹⁵ L'excès énantiomérique est dépendant de la nature de l'alcène de départ ce qui est en accord avec un mécanisme où la stéréosélectivité serait contrôlée par l'addition de l'espèce électrophile I(III) suivie par l'attaque nucléophile du groupement carboxy sur l'alcène.

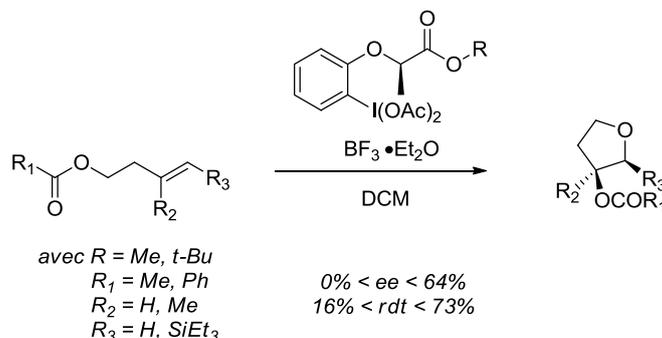


Schéma 90 : Tétrahydrofuranylation énantiosélective d'acyloxybutènes

En s'intéressant au champ d'application de cette réaction, Fujita s'est rendu compte que l'oxydation de l'*ortho*-alk-1-énylbenzoate **24** par un dérivé I(III) donnait principalement le 3-alkyl-4-oxysochroman-1-one avec un excès énantiomérique très élevé (90-98% *ee*). Ainsi, il a mis au point une réaction d'oxylactonisation d'*ortho*-alk-1-énylbenzoate.¹¹⁴ A noter que la stéréosélectivité de la réaction est *endo* et donne accès à des δ -lactones (Schéma 91).

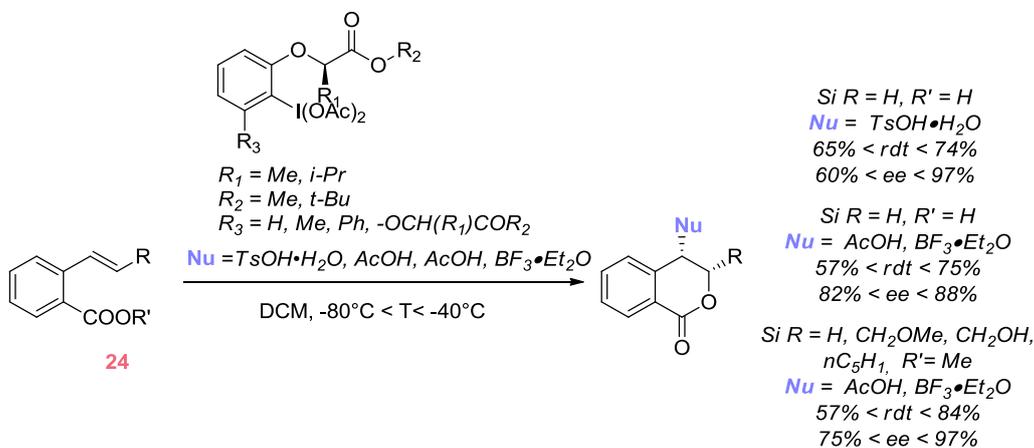


Schéma 91 : Oxylactonisation d'*ortho*-alk-1-énylbenzoate

Dans le cas où le nucléophile est l'acide acétique, un acide de Lewis type $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ est nécessaire en tant qu'activateur. L'encombrement stérique du groupement R est proportionnel à l'excès énantiomérique. Ce type de dérivés I(III) chiraux est particulièrement efficace pour cette réaction au vu des rendements et excès

¹¹⁴ Fujita, M.; Yoshida, Y.; Miyata, K.; Wakisaka, A.; Sugimura, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7068.

¹¹⁵ Fujita, M.; Okuno, S.; Lee, H. L.; Sugimura, T.; Okuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8691.

énantiomériques très élevés qui sont obtenus. Des études de spectrométrie de masse ont été effectuées et montreraient que la chaîne latérale du lactate interagirait avec une partie de l'iode hypervalent (par complexation entre l'iode et le carbonyle (Schéma 92)). L'intérêt de ce type de composés est que la partie lactate étant facilement modulable, il est possible de synthétiser et d'évaluer de nombreux composés chiraux.

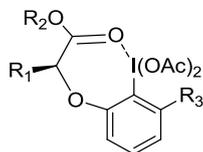


Schéma 92 : Complexation entre l'iode et la fonction carbonyle

Fujita a aussi utilisé ces réactifs pour une réaction de Prévost et Woodward énantiosélective comme décrit ci-dessous (Schéma 93).¹¹⁶

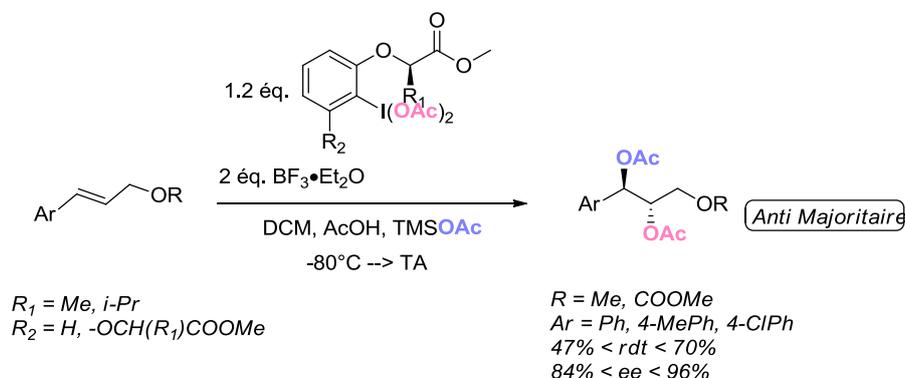


Schéma 93 : Réaction énantiosélective de Prévost et Woodward

Le produit *anti* est majoritaire dans ces conditions. Le mécanisme est similaire à la réaction de Prévost et de Woodward : le produit *anti* proviendrait d'une S_N2 avec le groupement acétate et le produit *syn* proviendrait de l'addition de l'eau en position 2 du cation 1,3-dioxolan-2-yl avec rétention de configuration suivie d'une fragmentation donnant probablement deux régioisomères qui sont peracétylés (Schéma 94).

¹¹⁶ M. Fujita, M. Wakita, T. Sugimura, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3983.

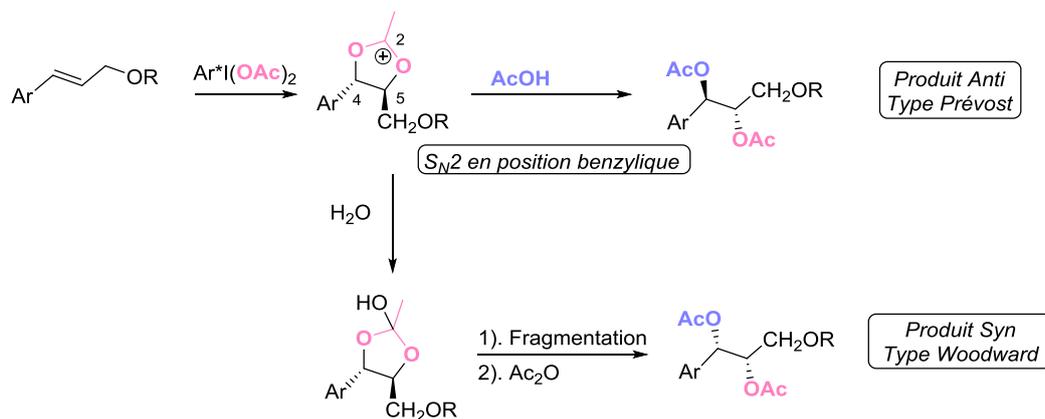


Schéma 94 : Mécanisme de la diacétoxylation asymétrique

Il est aussi possible de diaminer énantiosélectivement des styrènes avec un dérivé I(III) chiral, cette fois-ci, disubstitué par deux groupements lactates. La réaction est efficace en termes de rendements mais aussi d'excès énantiomériques (Schéma 95).¹¹⁷

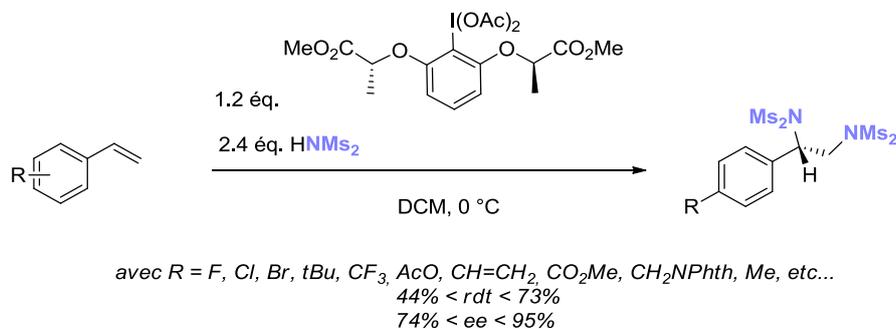


Schéma 95 : Diamination intermoléculaire de styrènes

2.3.1.3). Composés comportant une symétrie C_2

Deux types de dérivés I(III) chiraux comportant une symétrie C_2 peuvent être mentionnés : les binaphtyles et les spirobiindanes.

2.3.1.3.1). Les sels de diaryliodonium chiraux

Ochiai a mis au point la première synthèse de sels de diaryliodonium chiraux avec un squelette de type binaphtyle par catalyse au $BF_3 \cdot Et_2O$ et échange de ligands par de l'étain (Schéma 96).

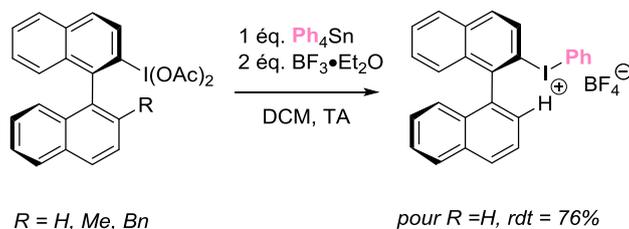


Schéma 96 : Synthèse de sels de diaryliodonium chiraux

¹¹⁷ Röben, C.; Souto, J.A.; Gonzalez, Y.; Lishchynskiy, A.; Muñoz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9478.

Il a montré qu'il était possible d' α -phényler des β -cétosters en induisant de l'asymétrie avec ces sels de diaryliodonium chiraux (Schéma 97).¹¹⁸

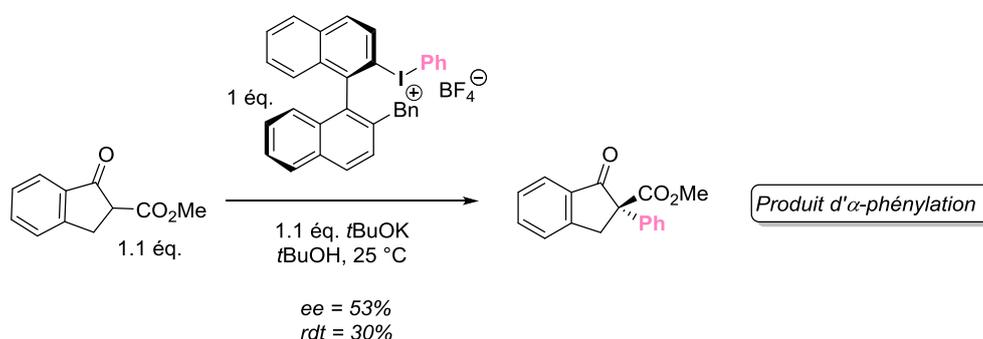


Schéma 97 : α -Phénylation de β cétosters via des sels de binaphtylphenyliodonium

Le rendement de la réaction est modeste et l'excès énantiomérique modéré mais elle représente un exemple important dans l'application des dérivés I(III) à la formation de liaison C-C.

2.3.1.3.2). les spirobiindanes

Kita a aussi mis au point de nouveaux dérivés chiraux très rigides de type spirobiindane. A partir du dérivé bis-OTf, les composés iodés sont obtenus par une séquence amination/déprotection/formation du sel de diazonium - réaction type Sandmeyer/oxydation de l'iode (Schéma 98).

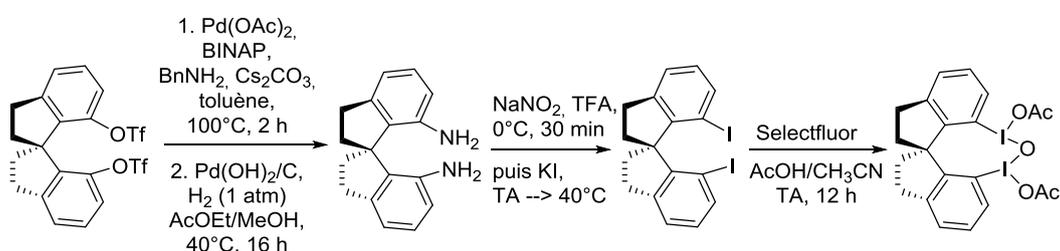


Schéma 98 : Synthèse de spirobiindanes

Avec ces composés, il a pu développer une réaction de déaromatation énantiosélective de phénols en partant de l'idée que les faibles *ee* observés avec des composés chiraux de type binaphtyle étaient dus à une trop grande flexibilité de la structure (Schéma 99).¹¹⁹

¹¹⁸ Ochiai, M.; Kitagawa, Y.; Takayama, N.; Takaoka, Y.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9233.

¹¹⁹ Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S.B.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787.

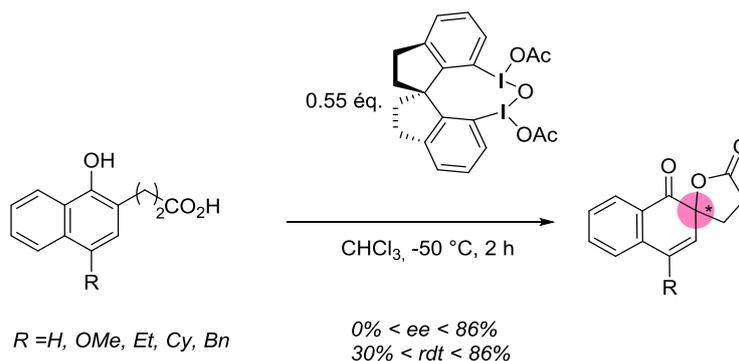


Schéma 99 : Première déaromatisation de phénols énantiosélective

Ainsi, il met au point la première déaromatisation de phénols énantiosélective qui conduit à des *ortho*-spirolactones chirales en utilisant ce nouvel agent chiral I(III) avec des excès énantiomériques très intéressants (jusqu'à 86%).

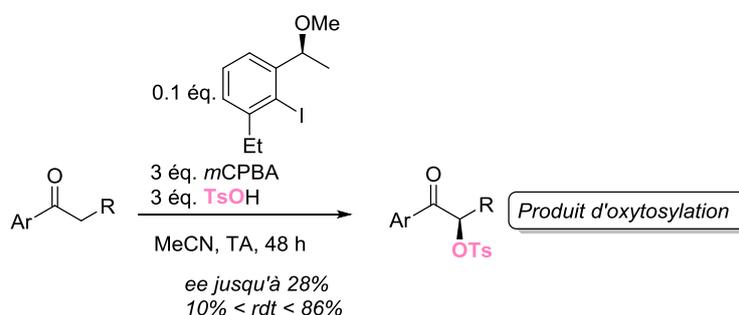
2.3.2). Génération *in situ* de dérivés I(III) chiraux

Un double objectif consiste à effectuer ces types de réaction (l' α -fonctionnalisation de carbonyles, la dioxygénation d'alcènes et la déaromatisation de phénols) en induisant de la chiralité tout en utilisant une quantité catalytique du composé chiral.

Voici quelques exemples qui remplissent ce double objectif, en régénérant l'espèce chirale *in situ* par oxydation.

2.3.2.1). l' α -fonctionnalisation de carbonyles

L' α -fonctionnalisation de cétones a été beaucoup étudiée par Moriarty en utilisant de l'iode I(III) en quantité stœchiométrique ce qui entraîne la formation en quantité équimolaire de l'aryle iodé I(I) correspondant. Afin de limiter la génération de ce sous-produit aryle iodé I(I) et surtout afin de ne pas utiliser en quantité stœchiométrique l'iode hypervalent chiral I(III) onéreux, Wirth a mis au point une α -oxytosylation énantiosélective de cétones catalysée par des iodoarènes en utilisant comme oxydant externe du *m*CPBA (Schéma 100).¹²⁰



avec Ar = Ph, *m*-CF₃Ph, *p*-OMePh
 R = Me, Et, -(C₅H₁₀)CH₃, -CH(CH₃)₂

Schéma 100 : α -Oxytosylation de cétones énantiosélective et catalysée par un dérivé I(I) chiral

¹²⁰ Richardson, R.D.; Page, T.K.; Altermann, S.; Paradine, S.M.; French, A.N.; Wirth, T. *Synlett* **2007**, 538.

Il a étendu cette méthodologie à l' α -oxysulfonylation de la propiophénone et essayé de nombreux catalyseurs avec des nucléophiles très encombrés, voire même des nucléophiles énantio-purs jouant le rôle d'auxiliaire chiral additionnel. Le meilleur résultat obtenu est lorsqu'il y a une triple induction par le catalyseur (deux centres de chiralité) et par le nucléophile sulfonylé, un dérivé du camphre utilisé comme auxiliaire chiral (Schéma 101).¹²¹

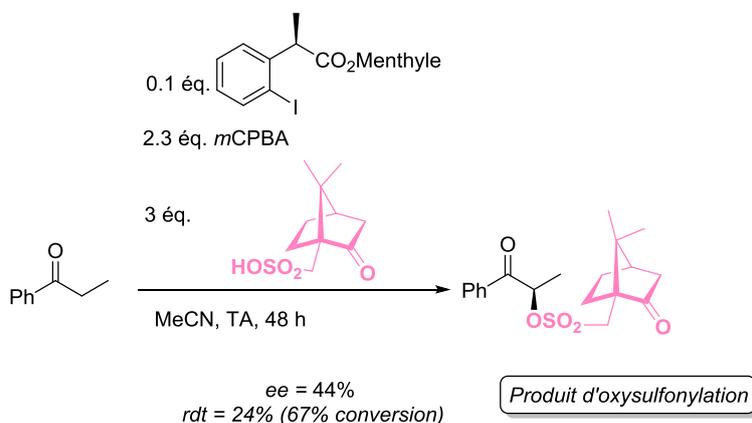


Schéma 101 : α -Oxysulfonylation de cétones énantiosélective et catalysée par un dérivé I(I) chiral avec un nucléophile jouant le rôle d'auxiliaire chiral

Les excès énantiomériques restent faibles malgré ces trois sources de chiralité. Pourtant, les auteurs mentionnent qu'ils n'observent pas d'épimérisation du produit d'oxysulfonylation.

Shibata, en 2014, décrit l' α -fluoration de composés 1,3 dicarboxyles cycliques en version asymétrique et catalytique en utilisant un catalyseur de type binaphthyle, un complexe $n\text{HF} \cdot \text{pyridine}$ comme source de fluor et comme co-oxydant du *m*CPBA (Schéma 102).¹²²

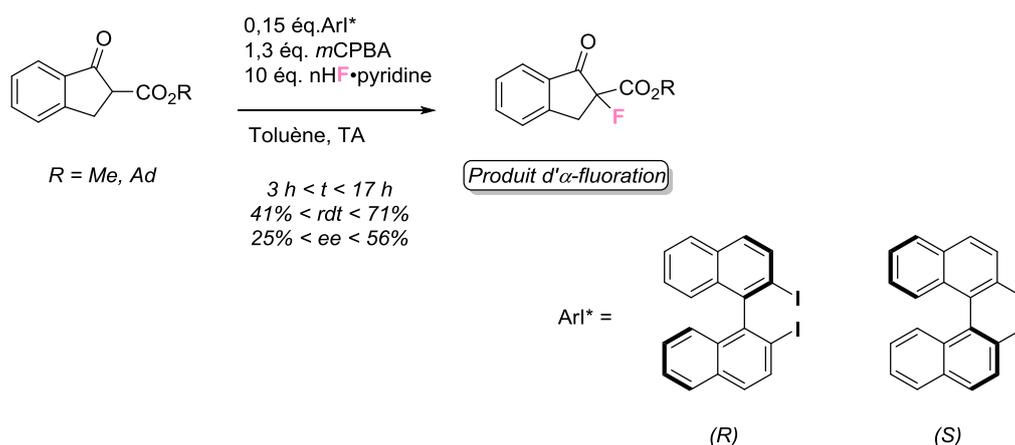


Schéma 102 : Fluoration catalytique et asymétrique de 1,3 dicarboxyles

¹²¹ Altermann, S.; Richardson, R.D.; Page, T.K.; Schmidt, R.K.; Holland, E.; Mohammed, U.; Paradine, S.M.; French, A.N.; Ritchter, C.; Bahar, A. M.; Witulski, B. Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5315.

¹²² Suzuki, S.; Kamo, T.; Fukushi, K.; Hiramatsu, T.; Tokunaga, E.; Dohi, T.; Kita, Y.; Shibata, N. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 2754.

Dans le même papier, il met au point une réaction d'aminofluoration intramoléculaire d'alcènes en version énantiosélective et catalytique (Schéma 103). Les meilleurs résultats en termes de rendement et d'excès énantiomériques sont obtenus avec une solution aqueuse d'HF à 46%. Les excès mentionnés sont obtenus avec les mêmes catalyseurs de type binaphtyle décrits sur le schéma ci-dessus.

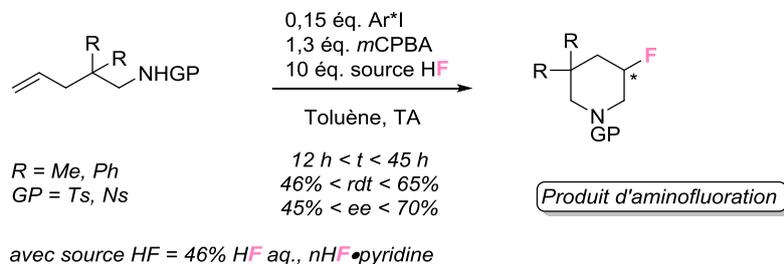


Schéma 103 : Aminofluoration intramoléculaire d'alcènes en version énantiosélective et catalytique

2.3.2.2). la déaromatisation de phénols

Comme décrit dans la partie 2.3.1.3.2, Kita a proposé la première déaromatisation oxydante de phénols pour la synthèse d'*ortho*-spirolactones en utilisant un spirobiindane. Dans le même papier, il met aussi au point une version catalytique avec des résultats moins bons qu'en stoechiométrique mais néanmoins intéressants (Schéma 104).

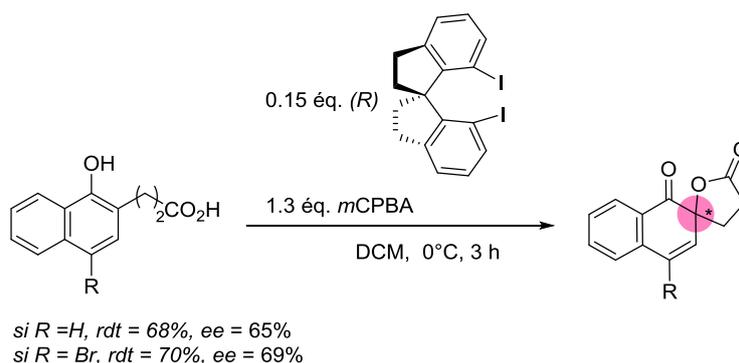


Schéma 104 : Synthèse d'*ortho*-spirolactones en conditions catalytiques

En 2013, Kita montre que l'énantiosélectivité de la réaction pouvait être améliorée par la présence de substituants en *ortho* de l'atome d'iode. Il construit alors de nouveaux catalyseurs. Le catalyseur qui s'avère être le meilleur est celui qui est substitué par un groupement éthyle en *ortho* de l'iode comme décrit sur le Schéma 105.¹²³

¹²³Dohi, T.; Takenaga, N.; Nakae, T.; Toyoda, Y.; Yamasaki, M.; Shiro, M.; Fujioka, H.; Maruyama, A.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4558.

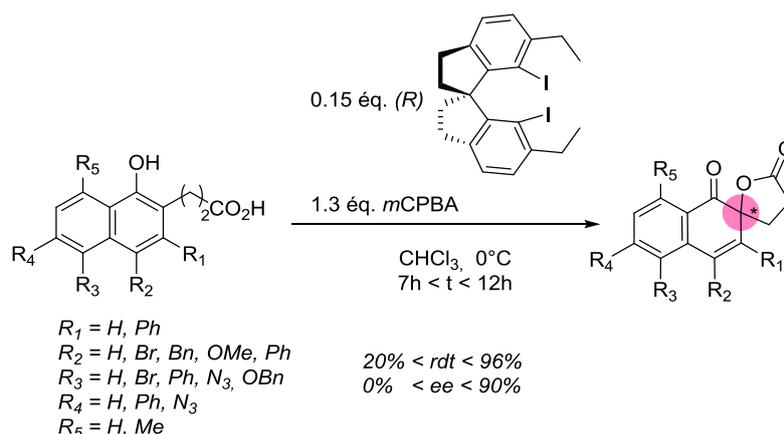


Schéma 105 : Spirolactonisation asymétrique de naphthols catalysée par un nouveau catalyseur spirobiindane

Notons que la présence des deux atomes d'iode sur le catalyseur est importante pour réduire l'accès au substrat à cause du pont qu'ils forment avec l'oxygène, une fois oxydés.

Un groupe qui rivalise avec les excellents résultats de Kita est celui d'Ishihara qui en 2010, a lui aussi mis au point la synthèse de nouveaux catalyseurs basés sur un squelette iodoresorcinol, pour la spirolactonisation de naphthols (Schéma 106).¹²⁴

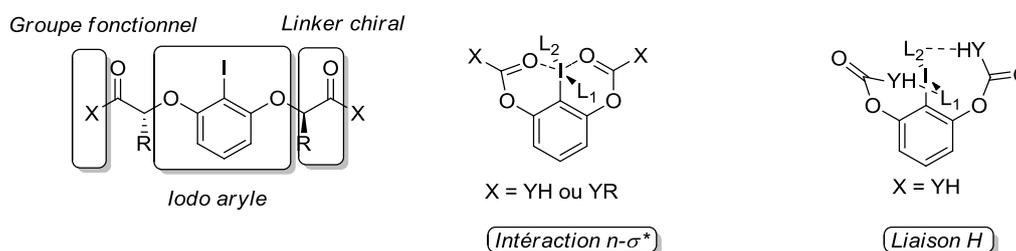


Schéma 106 : Nouveaux catalyseurs chiraux C_2 -symétriques

Ishihara montre qu'il est important que le catalyseur soit plus flexible et que la symétrie C_2 est indispensable. Les catalyseurs sont construits de telle sorte qu'ils pourraient induire des interactions $n-\sigma^*$ intramoléculaires entre le centre I(III) déficient en électrons (l'orbitale σ^* de la liaison C-I) et le groupement X qui est une base de Lewis (paire libre d'électrons). Une autre possibilité serait que des liaisons H intramoléculaires entre l'hydrogène acide du groupement X et le ligand de l'iode soient générées. Les meilleurs *ee* et rendements sont obtenus avec le catalyseur diamide (Schéma 107).

¹²⁴ Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175.

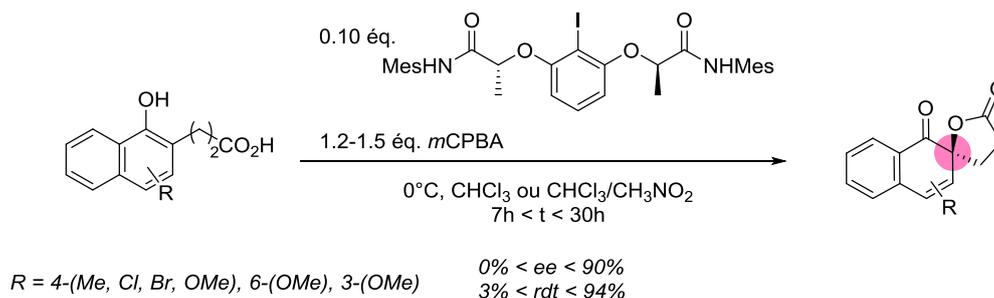


Schéma 107 : Champ d'application de la spiro-lactonisation avec comme catalyseur un diamide

Les résultats de Kita et d'Ishihara sont comparables en termes de rendement et d'excès énantiomériques. L'avantage que présente la méthode d'Ishihara est que la réaction utilise une charge molaire moins importante de catalyseur. De plus, son catalyseur est plus facilement modulable.

En conclusion, il reste de nombreux progrès à réaliser dans ce domaine non seulement au niveau de l'extension de ces composés chiraux à d'autres familles de réaction mais aussi au niveau de l'efficacité de l'induction asymétrique et des rendements. Il est judicieux de remarquer que seul le *m*CPBA en tant que co-oxydant est utilisé dans les versions catalytiques (puisque c'est un des seuls à présenter une chimiosélectivité intéressante) ce qui peut être vu comme une limitation. Il reste donc à espérer que les résultats les plus récents et les plus encourageants vont permettre le développement de nouvelles réactions hautement énantiosélectives *via* l'utilisation de réactifs d'iode I(III) chiraux en quantité substœchiométrique.

Chapitre 2 :
(Pseudo)-halogénéation d'énamides

Chapitre 2 : (Pseudo)-halogénéation d'énamides

D). Présentation des énamides

D'un point de vue nomenclature, le terme « énamide » a été initialement créé pour la fonction amide α - β insaturée. Plus largement, le terme « énamide » peut englober des amines vinyliques portant un groupement électro-attracteur sur l'azote (Schéma 108).

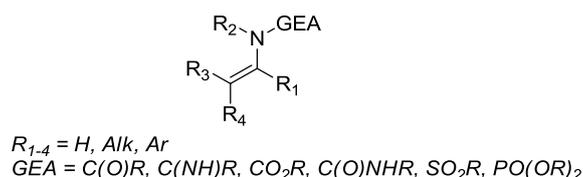


Schéma 108 : Structure générale des énamides

Les énamides sont des nucléophiles carbonés doux qui ont une réactivité semblable à celles des éthers d'énols silylés et représentent une alternative intéressante à ces derniers pour plusieurs raisons.¹²⁵

En général, lorsqu'un éther d'énol silylé réagit avec un électrophile E^+ , le dérivé carbonyle correspondant est obtenu après hydrolyse et perte du groupement silylé (Schéma 109). De manière similaire, après réaction entre un énamide et un électrophile E^+ , l'imonium formé peut être hydrolysé en carbonyle (et cela revient à faire interagir un éther d'énol silylé avec l'électrophile (voie A)). Cependant, l'imonium peut aussi être attaqué par un nucléophile Nu pour conduire à un hémiaminal si Nu est un alcool (voie B). L'intérêt supplémentaire de l'hémiaminal formé est qu'il est plus stable que l'acétal correspondant et qu'en utilisant un acide de Lewis (AL) adapté, d'autres nucléophiles Nu' peuvent être introduits.¹²⁶

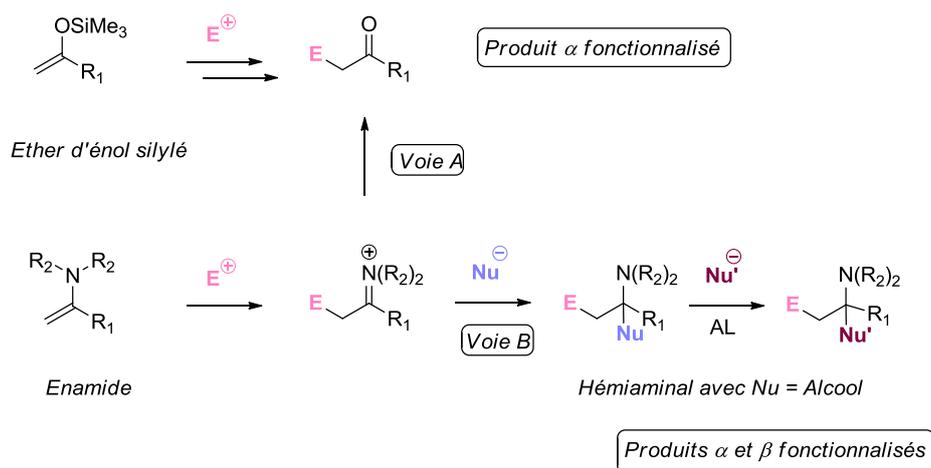


Schéma 109 : Réaction d'éther d'énol silylé et d'énamide avec des électrophiles

¹²⁵ Pour une comparaison systématique des propriétés nucléophiles des énols et des énamides voir: <http://www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank/>

¹²⁶ Pour le cas représentatif des *N*-acyliminium voir: Yazici, A.; Pyne, S. G. *Synthesis* **2009**, 3, 339.

En résumé, à travers ce schéma réactionnel, la réactivité des énamides est mise en exergue. En effet, en présence d'un électrophile et d'un nucléophile, il peut réagir en tant que nucléophile avec son carbone β sur l'électrophile et ensuite peut subir une attaque nucléophile sur le carbone α pour obtenir régiosélectivement un produit α et β difonctionnalisé en une étape. Ce sont donc des synthons intéressants de par leur double réactivité et par la polyvalence des produits ainsi obtenus.

En outre, la synthèse de ces énamides n'est plus un obstacle ce que nous verrons dans le paragraphe suivant (cf Chapitre 2. II). Synthèse).

Enfin dans le cas où $R_2 \neq H$, à savoir des énamides disubstitués, ces derniers font preuve d'un équilibre entre stabilité et réactivité. En effet, la nucléophilie notable de ces composés due à la double liaison et le doublet non liant sur l'azote est tempérée par le groupement électroattracteur, porté par l'azote. Ainsi, dans le cas d'un amide, la paire d'électrons libres sur l'azote est partagée entre la conjugaison du carbonyle (*forme mésomère I*) et la double liaison (*forme mésomère II*) ce qui diminue la densité électronique sur la double liaison comme décrit dans le schéma suivant.

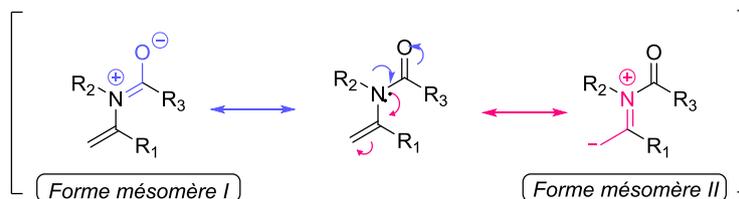


Schéma 110 : Conjugaison possible

Il est important de distinguer les énamides disubstitués des énamides monosubstitués, tous deux moins nucléophiles que les énolates.¹²⁶ Les énamides monosubstitués (Schéma 110 avec $R_2 = H$) représentent un cas particulier et sont beaucoup plus réactifs mais moins stables car ils peuvent s'isomériser en imine.¹²⁷

Ici, nous nous intéresserons principalement aux énamides disubstitués. Ces derniers sont des composés stables à TA et peuvent être purifiés par chromatographie et gardés longtemps sans décomposition. En revanche, en milieu acide, ces composés peuvent ne pas être très stables ce qui sera discuté dans le chapitre 3 Résultats.

Avant de détailler un peu plus leur réactivité, quelques protocoles de synthèse de ces composés vont être décrits.

¹²⁷ Kobayashi, S.; Matsubara, R. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292.

II). Synthèse d'énamides

De nombreuses méthodes ont été mises au point pour la synthèse d'énamides cycliques. D'un point de vue général, leur mode d'accès est résumé sur le schéma 111.^{128,129,130}

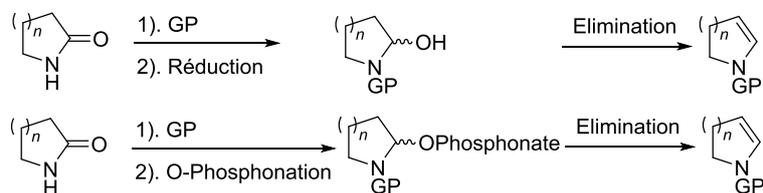


Schéma 111 : *Mode d'accès général aux énamides cycliques*

En revanche, peu de méthodes générales sont connues pour les énamides acycliques. Suivant les substrats que l'on désire obtenir, il existe généralement une méthode unique puisqu'il faut prendre en compte non seulement la gamme de substituants que l'on souhaite incorporer mais aussi la disponibilité des produits de départ et les problèmes liés à la régio-, chimio- et stéréosélectivités des réactions. Quelques méthodes donnent accès à une large variété de substrats mais sont restreintes à la synthèse d'un seul isomère. D'autres permettent l'accès à plusieurs régio- ou stéréoisomères mais requièrent l'utilisation de produits commerciaux chers ou de produits non commerciaux.

De plus, les méthodes directes comme la condensation d'une amine secondaire sur un dérivé carbonylé ne fonctionnent globalement pas (Schéma 112).

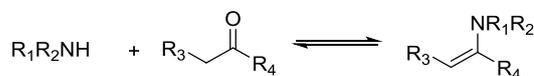


Schéma 112 : *Condensation d'un amide secondaire sur un carbonyle*

Jusque dans les années 2000, peu de réactions mettaient en jeu des énamides secondaires en tant que réactifs. Ceci venait du fait que peu de méthodes efficaces existaient pour leur synthèse. Récemment, le développement de réaction de couplage efficace entre des amines et des dérivés vinyliques halogénés ou des dérivés boroniques vinyliques a permis l'accès rapide à des énamides différemment substitués. Cette procédure de couplage représente maintenant la méthode la plus générale et a été notre méthode de choix.

Seules les méthodes utilisées lors de cette thèse seront mentionnées pour ne pas être trop exhaustif.

Une revue qui recense les méthodes métalo-catalysées mises au point à ce jour pour la synthèse d'énamides et plus généralement la synthèse d'alcènes et d'alcynes hétéro substitués a été récemment publiée.^{131,132}

¹²⁸ Yamasaki, S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1256.

¹²⁹ Cieslikiewicz, M.; Bouet, A.; Jugé, S.; Toffano, M.; Bayardon, J.; West, C.; Lewinski, K.; Gillaizeau, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1101.

¹³⁰ Harling, J. D.; Steel, P. G.; Woodsa, T. M.; Yufita, D. S. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 3472.

La réaction de couplage de type Ullmann catalysée par le cuivre entre des bromures vinyliques et des amides ou des amidures potassiques cycliques ou acycliques a été examinée pour la première fois par Ogawa (Schéma 113).¹³³

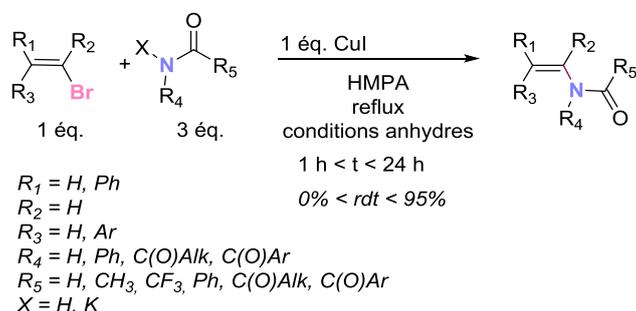


Schéma 113 : Premier couplage entre bromures vinyliques et amides ou imides potassiques

La réaction est généralement stéréospécifique pour donner l'isomère *E*. Ce premier papier montre que la réaction est faisable mais qu'elle présente quelques limitations notamment d'un point de vue des rendements, de l'utilisation de HMPA en tant que solvant et l'utilisation de l'iodure de cuivre (I) en quantité stœchiométrique.

En 2003, une avancée capitale a été reportée par Buchwald qui utilisa un ligand 1,2-diamine qui facilite le couplage entre des amides et des vinyliques halogénés avec seulement 5% de cuivre.¹³⁴ Ces conditions représentent certainement les conditions les plus efficaces à ce jour et peuvent être appliquées à une large gamme de vinyliques bromés et iodés di-(*E*, *Z*, *gem*), tri- et tétrasubstitués. La réaction est peu sensible à la taille et au taux de substitution des bromures vinyliques (avec des temps de réaction un peu plus longs pour les tétra-substitués). Cependant, cette étude se limite à l'utilisation de lactames (Schéma 114).

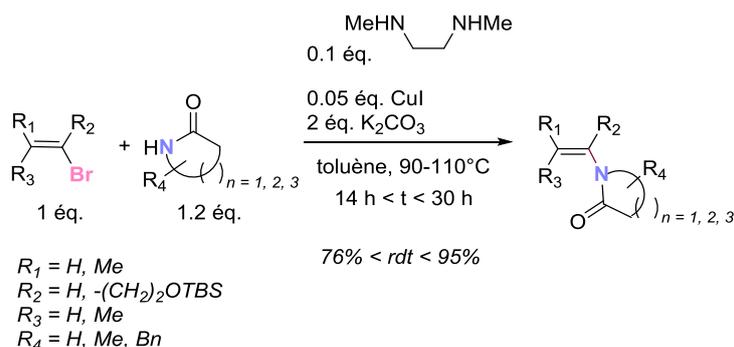


Schéma 114 : Couplage de Buchwald entre des lactames et des vinyliques halogénés

Plus récemment, Xi a étendu la méthode aux anilines en utilisant comme base du *tert*-butylate de sodium et comme catalyseur celui de Buchwald. Ainsi, il met au point le

¹³¹ Evano, G.; Gaumont, A.-C.; Alayrac, C.; Wrona, I. E.; Giguère, J. R.; Delacroix, O.; Bayle, A.; Jouvin, K.; Theunissen, C.; Gatignol, J.; Silvanus, A. C. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1529.

¹³² Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054.

¹³³ Ogawa, T.; Kiji, T.; Hayam, K.; Suzuki, H. *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 1443.

¹³⁴ Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667.

premier couplage d'amines diarylées acycliques pour la formation d'énamides de manière régio- et stéréocontrôlée.¹³⁵

Hormis les halogénures, d'autres réactifs comme des dérivés boroniques peuvent servir d'agent de couplage pour la synthèse d'énamides. Par exemple, la réaction de Cham-Lam-Evans a été utilisée par Lam pour la formation d'hétérocycles *N*-vinylés à partir d'un acide boronique. Par contre, seuls cinq exemples ont été rapportés en utilisant l'acide (*E*)-hexylboronique (Schéma 115).¹³⁶

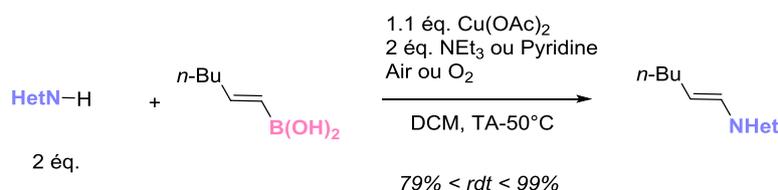


Schéma 115 : Couplage entre des dérivés boroniques alkylés et des hétérocycles

Cette méthode donne de bons rendements mais dans chaque cas, les conditions doivent être adaptées au substrat. Lam a tout de même montré pour la première fois qu'il était possible d'effectuer des *N*-vinylations avec des dérivés boroniques.

Enfin, la fonctionnalisation directe de liaisons C-H d'énamides monosubstitués faciles d'accès ou commerciaux est une méthode séduisante pour la synthèse d'énamides disubstitués¹³⁷ et peut être effectuée par une réaction de couplage de Heck. Suivant les substrats et les conditions, les produits issus de l' α - et de la β -fonctionnalisation peuvent être obtenus (Schéma 116).

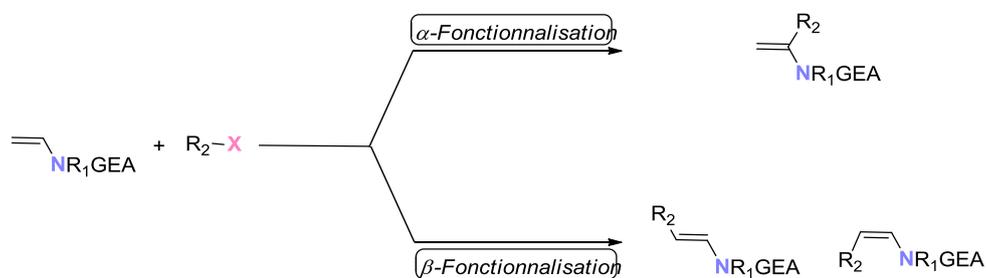


Schéma 116 : Produits formés suite à une vinylation de type Heck

Dès 1978, Heck a décrit un travail pionnier sur les fonctionnalisations de *N*-amides vinyliques catalysées au palladium.¹³⁸ Les *N*-phthalimides vinyliques (qui sont commerciaux) se montrent être de bons candidats pour une fonctionnalisation en β avec un groupement aryle. La réaction fonctionne avec des halogénures d'aryles substitués quel que soit la position du groupement (*ortho*, *para* ou *méta*) (Schéma 117). La réaction est stéréospécifique (*E*) et régiosélective β .

¹³⁵ Wang, Y.; Liao, Q.; Xi, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2951.

¹³⁶ Lam, P. Y. S.; Vincent, G.; Bonne, D.; Clark, C. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4927.

¹³⁷ Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1.

¹³⁸ Ziegler, C. B., Jr.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2949.

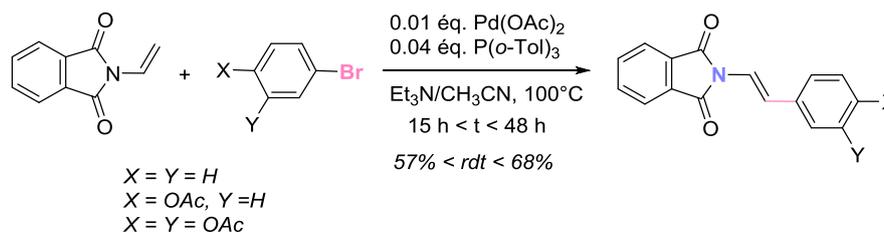


Schéma 117 : Couplage de Heck pallado-catalysé

30 ans plus tard, Nájera a montré que cette réaction est possible avec des dérivés arylés iodés, bromés ou chlorés, différemment substitués.¹³⁹

Enfin, une autre méthode directe pour la synthèse d'énamides est l'hydroamination d'alcynes. Cette dernière peut être décrite comme l'addition formelle d'ammoniac ou d'amines primaires ou secondaires sur une liaison triple qui peut conduire à un mélange de quatre régio- et stéréoisomères (Schéma 118).

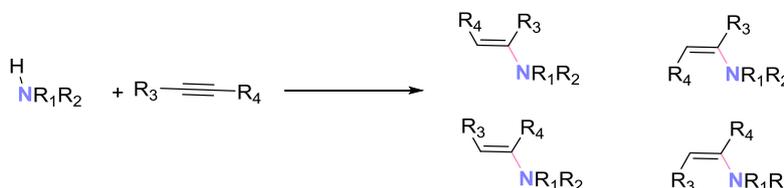


Schéma 118 : Stéréoisomères possibles après une réaction d'hydroamination

Une manière d'obtenir une régiosélectivité parfaite pour la formation de sulfonamides substitués par un groupement ester ou hydroxy est de réaliser l'addition conjuguée de sulfonamides sur un propiolate. Les acrylates β -aminés sont obtenus avec des sélectivités moyennes (E/Z 70/30) à excellentes (E/Z 92/8) et avec des rendements bons à très bons ($55\% < \text{rdt} < 91\%$). Par une simple réduction de la fonction ester, on peut accéder aux énamides hydroxylés en position allylique avec de très bons rendements (Schéma 119).¹⁴⁰

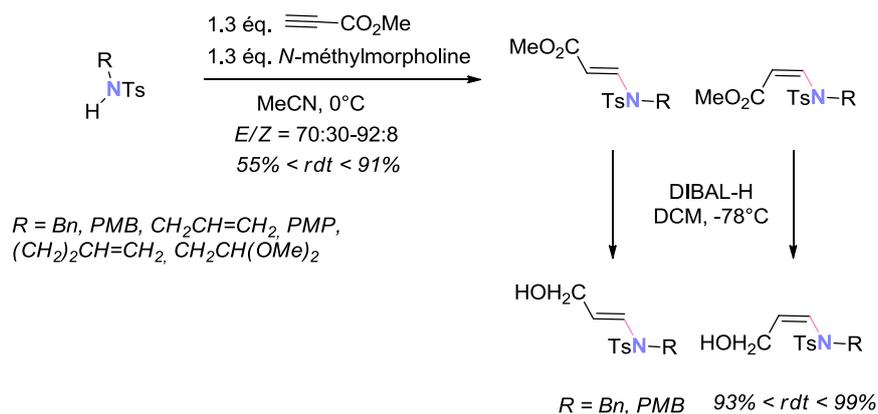


Schéma 119 : Addition conjuguée de sulfonamides sur du propiolate de méthyle

Après avoir présenté certaines des méthodes actuelles de synthèse de ces énamides, nous allons nous intéresser à la réactivité de ces composés.

¹³⁹ Alacid, E., Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1316.

¹⁴⁰ Barbazanges, M.; Meyer, C.; Cossy, J.; Turner, P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4480.

III) Réactivité

Comme décrit précédemment, il n'existe que peu de réactions mettant en jeu des énammides en tant que réactifs. Ainsi, seulement quelques réactions de difonctionnalisation de la double liaison et notamment de réactions d'halogénéation ont été rapportées. On peut citer comme réactif halogénant électrophile les *N*-halo-succinimides (halo = Br, Cl, I), les dihalogènes (F₂, Cl₂, Br₂ et I₂), les combinaisons dihalogènes/alcool, NH₄X ou NaX dans des conditions électrochimiques et les hypochlorures (HOCl et *t*BuOCl). Un moyen de « pseudo-halogéner » et en particulier d'azider la double liaison est d'utiliser la combinaison NaN₃/CAN.

Toutes ces transformations possibles seront illustrées à travers des exemples représentatifs selon le type des réactifs employés.

De manière générale, la régiosélectivité des réactions est en accord avec les caractéristiques des énammides évoquées dans l'introduction (Schéma 109) et la grande majorité des exemples décrits font intervenir des énammides cycliques.

3.1). Les *N*-halo-succinimides

Un exemple de méthyobromation et de méthyiodation d'ène-caprolactames en présence de NBS ou de NIS, respectivement, dans du méthanol a été rapporté par Dhimane en 2008 (Schéma 120).¹⁴¹ Les 6-halo-7-méthoxy lactames ont été obtenus avec des rendements élevés et sous forme d'un seul diastéréoisomère.

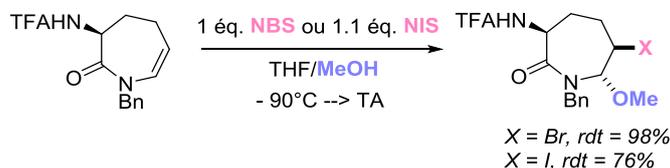


Schéma 120 : Halométhyoxylation d'èncaprolactames

Cette diastéréosélectivité totale peut être expliquée en considérant la configuration des différents intermédiaires (Schéma 121). Le mécanisme comporterait deux étapes stéréospécifiques : l'addition de l'espèce électrophile sur la double liaison pour donner l'iminium et l'addition nucléophile du MeOH sur ce dernier. Pour la première étape, l'approche de l'électrophile sur la face β (face *syn* du groupement NHTFA) serait favorisée pour conduire à un intermédiaire de type chaise alors que l'approche de l'électrophile sur la face α conduirait à un intermédiaire de type bateau moins favorisé. Enfin, le méthanol s'additionne exclusivement en *anti* de l'électrophile E au niveau de l'intermédiaire type chaise.

¹⁴¹ Levraud, C.; Calvet-Vitale, S.; Bertho, G.; Dhimane, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1901.

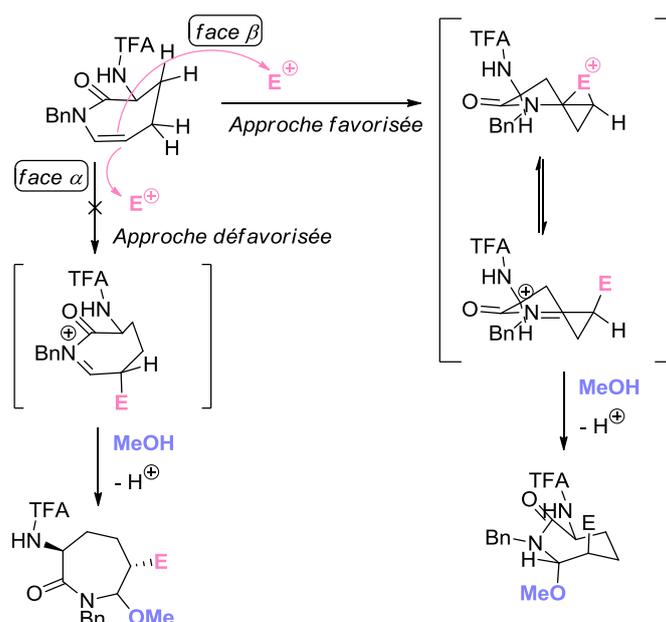


Schéma 121 : Mécanisme postulé permettant d'expliquer les diastéréosélectivités observées

Un autre exemple sur des cycles de type *ène*-pipéridine a été reporté par la même équipe de Dhimane (Schéma 122).¹⁴² La réaction est régiosélective et hautement diastéréosélective entre le groupement X et l'ester puisqu'après élimination du groupement méthoxy par du triéthylsilane en présence d'un acide de Lewis, le ratio *trans/cis* pour le produit X = Br est de 96/4.

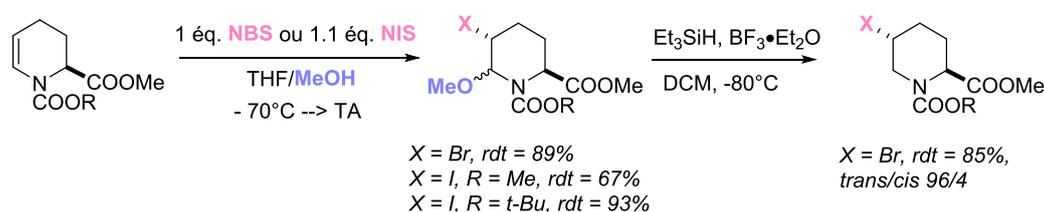
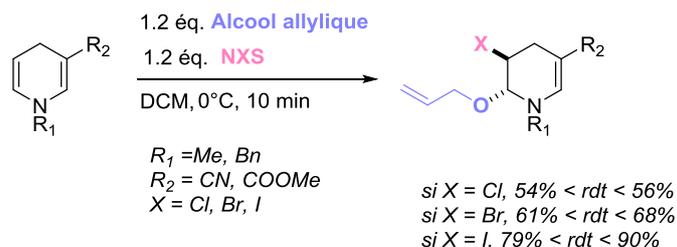


Schéma 122 : Halogénéation d'ène-carbamates

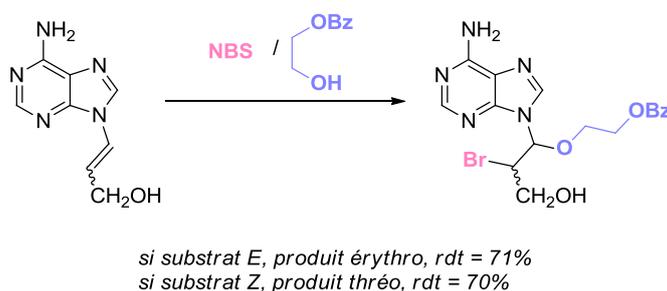
Il est aussi possible de difonctionnaliser sélectivement et régiosélectivement la double liaison non substituée de composés 1,4-dihydropyridine. Cette fois-ci, la combinaison NXS/alcool allylique (avec X = Cl, Br, I) permet la formation des *trans* 2-alkoxy-3-halo-tétrahydropyridines (Schéma 123).¹⁴³ La réaction est très efficace notamment lorsque l'on introduit un iode et est hautement diastéréosélective ce qui peut être expliqué par un intermédiaire halonium qui subirait une attaque nucléophile *anti* en position α .

¹⁴² Le Corre, L.; Kizirian, J-C.; Levraud, C.; Boucher, J-L.; Bonnet, V.; Dhimane, H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3388.

¹⁴³ Kumar, R.; Kumar, D; Prasad, A. K. *Indian J. Chem., Sec B*, **2012**, *51B*, 1123.

Schéma 123 : Synthèse de *trans* 2-alkoxy-3-halo-tétrahydropyridines

La combinaison NBS/alcool a été aussi appliquée à l'alkoxybromation de *N*-vinyl purines. La réaction est régiosélective et diastéréospécifique puisque la stéréochimie des diastéréoisomères obtenus dépend de l'isomérisie de la double liaison de départ (Schéma 124).¹⁴⁴

Schéma 124 : Fonctionnalisation de *N*-vinyl purines

Cette combinaison est sélective contrairement à la combinaison Br_2/MeOH avec laquelle ils observent un ratio 1/1 de produit méthoxybromé et de produit dibromé.

Néanmoins, le dibrome et les autres dihalogènes peuvent être utilisés dans des réactions. En voici quelques exemples.

3.2). Les dihalogènes

Différentes combinaisons de réactifs de bromation électrophile ont été employées pour la fonctionnalisation diastéréosélective de 3-acyl-2-oxazolones chirales.¹⁴⁵ La meilleure diastéréosélectivité est obtenue avec la combinaison $\text{Br}_2/\text{triméthyle-ortho ester}$ à très basse température (Schéma 125). L'utilisation de triméthyle-*ortho* ester en tant que donneur de groupement méthoxy améliore considérablement la stéréosélectivité de la réaction.

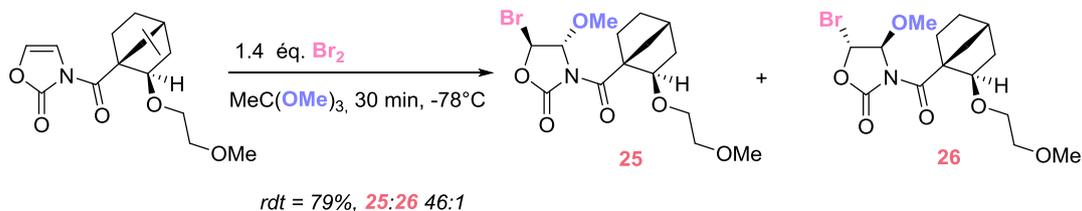


Schéma 125 : Méthoxybromation de 3-acyl-2-oxazolones chirales

¹⁴⁴ Jokié, M.; Škarié, V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2937.

¹⁴⁵ Ishizuka, T.; Ishibuchi, S.; Kunieda, T. *Tetrahedron* **1993**, 49, 1841.

Avec la combinaison NBS/MeOH, à TA, le ratio **25/26** est de 1.7/1. Il n'est cependant pas possible de comparer exactement les produits de ces réactifs puisque la combinaison NBS/MeOH n'a pas été tentée à très basse température dans cette étude.

Shono s'est intéressé à la fonctionnalisation d'énamides cycliques comme les tétrahydropyridines ou les dihydropyrroles.¹⁴⁶ Il utilise, pour cela, la combinaison Br₂/MeONa dans le méthanol (Schéma 126).

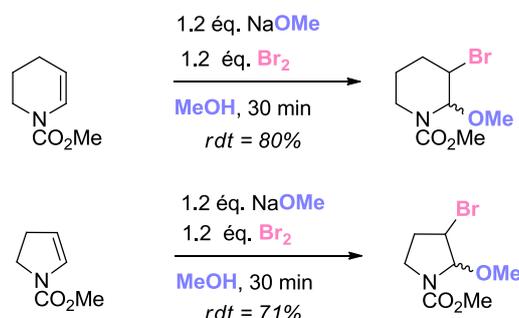


Schéma 126 : Méthoxybromation de tétrahydropyridines et de dihydropyrroles

Par la suite, il a appliqué cette même méthode à des tétrahydropyridines substituées en position 2.¹⁴⁷

Paquette s'est lui intéressé à la dibromation de sultames. Dans ce cas, la bromation électrophile attendue est celle sur la face *exo* de la liaison π avec l'attaque nucléophile du second halogène soit en position *cis* ou *trans*. Si la mise en réaction entre les sultames et le dibrome dans les solvants chlorés donne des mélanges de produits *cis/trans*, l'utilisation de dibrome sans solvant permet la formation exclusive du produit *cis* (Schéma 127).¹⁴⁸

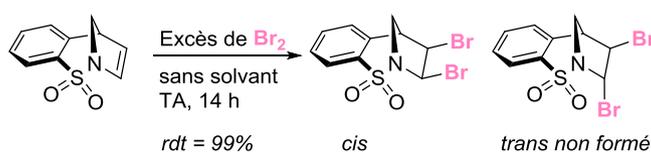


Schéma 127 : Dibromation de sultames en présence de Br₂ sans solvant

L'excès de Br₂ est évaporé dans l'air après réaction. Ces conditions sont loin d'être optimales malgré un rendement quantitatif à cause de l'utilisation de ce dibrome en tant que solvant.

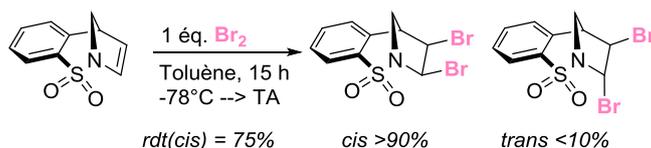
P. Evans propose comme alternative de se placer à très basse température, dans le toluène (Schéma 128).¹⁴⁹

¹⁴⁶ Shono, T.; Matsumura, Y.; Ogaki, M.; Onomura, O. *Chem. Lett.* **1987**, 1447.

¹⁴⁷ Shono, T.; Matsumura, Y.; Onomura, O.; Yamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4073.

¹⁴⁸ Dura, R. D.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2456.

¹⁴⁹ Kelleher, S.; Quesnes, P.-Y.; Evans, P. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2009**, 5, No. 69.

Schéma 128 : Dibromation de sultames en présence de Br_2 dans le toluène à basse température

Les résultats sont moins bons mais les conditions sont moins toxiques. La diastéréosélectivité *cis* observée proviendrait d'une addition du dibrome sur la double liaison du côté de la face *exo* puisque la face *endo* est plus encombrée stériquement par le groupement aryle. Puis, par un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$, le bromure attaque le carbocation (Schéma 129).

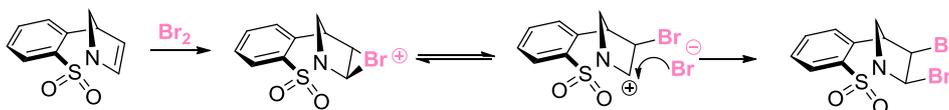


Schéma 129 : Mécanisme probable de la réaction de dibromation

Ce type de réaction en milieu acétique a été aussi appliqué aux nucléosides. Wiebe met au point la chloration et la fluoration de la 2-fluorouridine en faisant buller du difluor ou en ajoutant une solution de dichlore dans le mélange réactionnel contenant de l'acide acétique (Schéma 130).¹⁵⁰

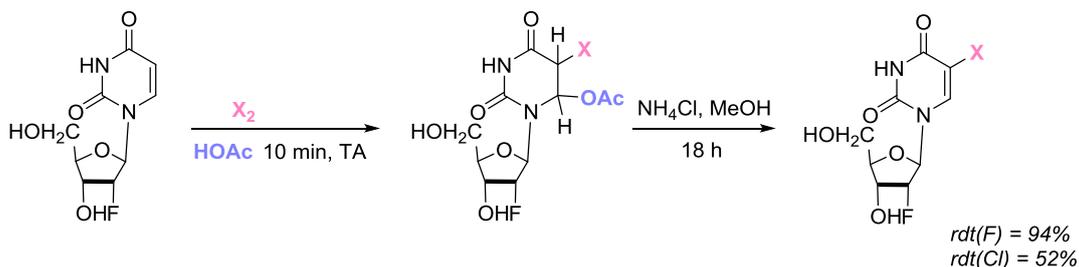


Schéma 130 : Halogénéation de la 2-fluorouridine par du dihalogène

La deuxième étape consiste en l'élimination du groupement acétate à l'aide de l'ammoniac. Les rendements sur deux étapes sont plutôt excellents surtout pour le fluor.

Toujours sur des composés d'intérêt biologique, un exemple de méthyloxydation de composés de type carbacephème a été mis au point par Ciufolini (Schéma 131).¹⁵¹

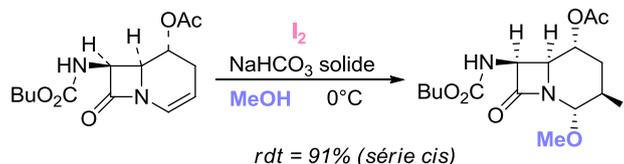


Schéma 131 : Méthyloxydation de composés de type carbacephème

¹⁵⁰ Mercer, J. R.; Knaus, E. E.; Wiebe, L. I. *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 670.

¹⁵¹ Ciufolini, M. A.; Dong, Q. *Chem. Commun.* **1996**, 881.

Le milieu est tamponné pour éviter l'ouverture du β -lactame. Les énammides réagissent bien avec le diiode pour donner les produits *trans* méthoxylés et iodés avec d'excellents rendements.

Voici d'autres options d'halogénéation d'énammides.

3.3). L'hypochlorite de *tert*-butyle:

L'hypochlorite de *tert*-butyle permet la chloration et la *tert*-butoxylation de composés comme les thiénoazatropones.¹⁵² Un premier équivalent permettrait la formation de l'intermédiaire oxychloré **27** et un second équivalent celle de la chloramine **28**. Dans un second temps, le traitement du brut réactionnel par de la triéthylamine permet l'élimination d'HCl et de *t*-BuOH pour former le système conjugué (Schéma 132).

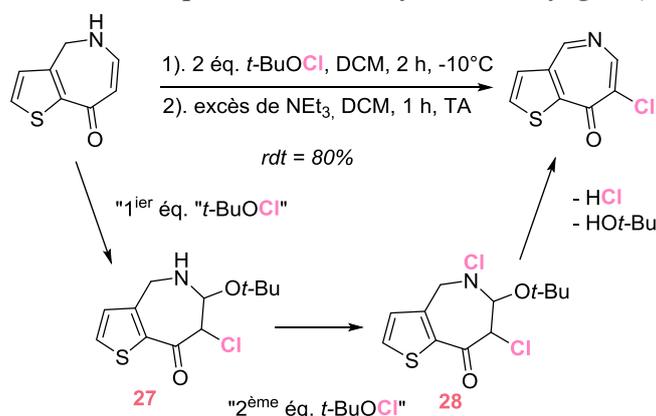


Schéma 132 : Chloration et *tert*-butoxylation de thiénoazatropones

Cet agent de chloration est aussi utilisé par Shono pour la fonctionnalisation de la 3-éthyl-tétrahydropyridine (Schéma 133).¹⁴⁶ Pour des raisons stériques, il préfère introduire un atome de chlore qu'un atome de brome ce qui lui permet de post-fonctionnaliser plus facilement son produit méthoxychloré.

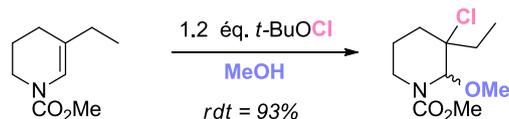


Schéma 133 : Méthoxychloration de la 3-éthyltétrahydropyridine avec de l'hypochlorite de *tert*-butyle

3.4). L'acide hypochloreux

L'acide hypochloreux est un agent de chloration peu utilisé actuellement. Cependant, dans les années 70, Kirby a montré qu'il permettait la chloration d'un isomère du composé de type Reissert **29** dans du dioxane aqueux (Schéma 134).¹⁵³

¹⁵² Satake, K.; Kimura, M.; Morosawa, S. *Chem. Lett.* **1983**, 145.

¹⁵³ a). Kirby, G. W.; Tan, S. L.; Uff, B. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1138.

b). Kirby, G. W.; Tan, S. L.; Uff, B. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1979**, 266.

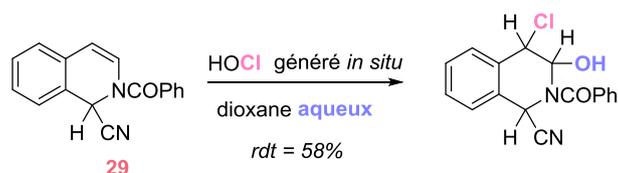


Schéma 134 : Chloration de dihydroisoquinoline avec de l'acide hypochlorique dans le dioxane aqueux

Par contre, la stéréochimie du produit obtenu et plus précisément la configuration n'a pu être établie bien qu'il soit obtenu sous forme d'un seul isomère.

3.5). Voie électrochimique

Les halogénures peuvent être oxydés dans des conditions anodiques bien précises suivant ce schéma réactionnel général 135:

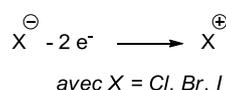


Schéma 135 : Oxydation anodique d'halogénures

Ces conditions électrochimiques sont utilisées pour la β -halogénéation d'amines cycliques *N*-méthoxycarbonylées. La réaction modèle (Schéma 136, équation (1)) s'effectue sur des tétrahydropyridines avec du NH_4Cl qui joue aussi le rôle d'électrolyte dans de l'acétonitrile aqueux. Puis, la méthodologie est étendue à des cycles à 5, 6 et 7 chaînons avec l'introduction de brome ou d'iode (Schéma 136, équation (2)).¹⁵⁴

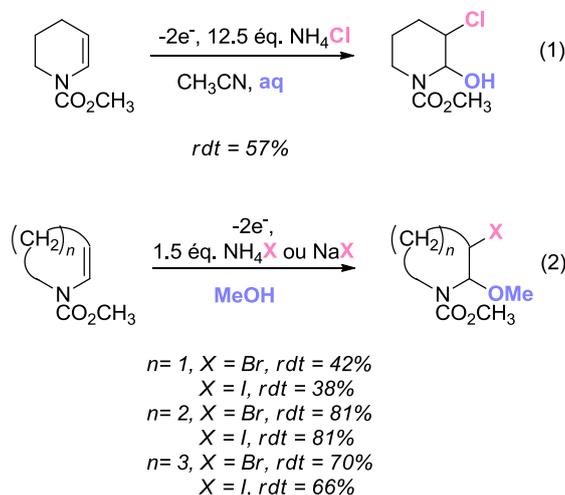


Schéma 136 : β -halogénéation d'énamides cycliques dans des conditions électrochimiques

Mécanistiquement, l'halogénure est oxydé anodiquement en halogénium qui peut ensuite réagir avec l'énamide.

¹⁵⁴ Shono, T.; Matsumura, Y.; Onomura, O.; Ogaki, M.; Kanazawa, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 536.

Fujimoto appliqua lui aussi cette méthode à la méthoxyazidation de lactames *N*-vinyliques en mettant sous conditions électrochimiques un sel d'azoture NaN_3 et un électrolyte Et_4NOTs (Schéma 136').¹⁵⁵

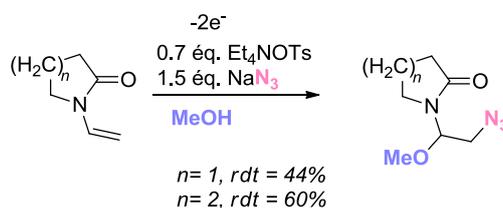


Schéma 136' : Méthoxyazidation de lactames *N*-vinyliques

La réaction est régiosélective et donne des rendements satisfaisants.

D'un point de vue mécanistique, les auteurs expliquent la formation du produit méthoxyazidé comme décrit sur le schéma 137. L'azoture est oxydé en espèce radicalique $\text{N}_3\cdot$ active qui s'additionne sur l'énamide de manière régiosélective en position β . L'espèce radicalaire ainsi formée subit une oxydation pour donner un carbocation qui est piégé par le méthanol.

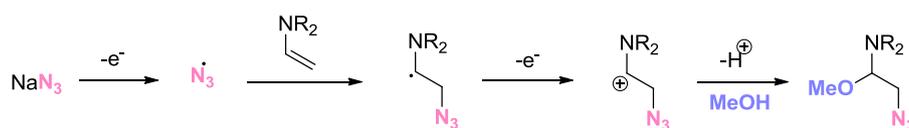


Schéma 137 : Mécanisme postulé

3.6). La combinaison NaN_3/CAN

Afin de s'affranchir des conditions électrochimiques, des méthodes de difonctionnalisation des énamides en utilisant NaN_3 et un oxydant CAN ont été mises au point.

Le CAN, acronyme anglophone pour Nitrate de Cerium et d'Ammonium, de formule brute $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ est un oxydant puissant qui, en conditions rédox, est converti en Ce(III) en captant un électron. La combinaison $\text{NaN}_3/\text{CAN}/\text{alcène}$ est bien connue pour former des azidonitrates *via* des radicaux et Chavan appliqua cette méthode à l'alkoxyazidation d'énols.¹⁵⁶

Sur cette avancée-là, Matos et Batey, en 2001, appliquent cette méthodologie à des énamides endocycliques.¹⁵⁷ Ainsi, la réaction entre les éne-carbamates **30** et **31** et la combinaison NaN_3/CAN dans le méthanol permet la formation de la 3-azido-2-méthoxypyrrolidine ou de la pipéridine correspondante sous forme de mélanges diastéréoisomériques (Schéma 138).

¹⁵⁵ Fujimoto, K.; Tokuda, Y.; Matsubara, Y.; Maekawa, H.; Mizuno, T.; Nishiguchi, I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7483.

¹⁵⁶ Chavan, S. P.; Subbarao, Y. T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5073.

¹⁵⁷ Norton Matos, M. R. P.; Afonso, C. A. M.; Batey, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7007.

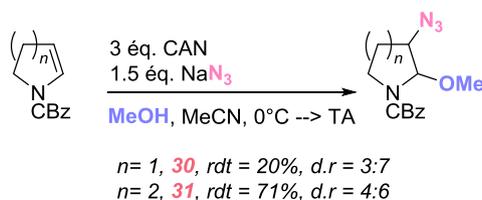


Schéma 138 : Méthoxyazidation d'ène-carbamates cycliques

Dhimane montre en 2005, que la diastéréosélectivité de la réaction dépend fortement de la température. En effet, dans les mêmes conditions que précédemment, la tétrahydropyridine **32** est transformée en produit méthoxylé et azidé **33** sous forme d'un mélange complexe de diastéréoisomères avec un rendement global de 76%. En réduisant le groupement méthoxy, ils obtiennent un mélange de diastéréoisomères **34** *trans/cis* de 55/45. En se plaçant à -95°C et dans l'acétone, ils obtiennent après réduction un mélange diastéréoisomérique **34** avec un ratio *trans/cis* de 92/8 (Schéma 139). La réaction est donc régiosélective et *trans* sélective.¹⁵⁸

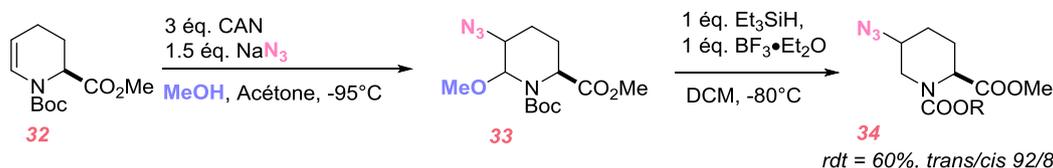


Schéma 139 : Méthoxyazidation de tétrahydropyridine 6 substituée

En conclusion, les dihalogènes, étant des agents efficaces mais très toxiques, ne représentent pas une méthode fiable d'halogénéation. Les conditions électrochimiques quant à elles peuvent être efficaces mais ne sont pas pratiques. Les réactifs comme l'acide hypochlorique et le l'hypochlorite de *tert*-butyle sont très peu utilisés. L'acide hypochloreux revient à utiliser du dichlore puisqu'il est synthétisé à partir de ce dernier et l'hypochlorite de *tert*-butyle se décompose à la lumière et doit donc être stocké et utilisé dans le noir ce qui représente un inconvénient. Les réactifs qui semblent être les plus judicieux à utiliser sont donc les *N*-halo-succinimides qui donnent généralement de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités. Comme toutes procédures, elles peuvent ne pas être efficaces sur certains composés et cette méthode se limite à l'introduction d'iode, de brome et de chlore.

¹⁵⁸ Le Corre, L.; Dhimane, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7495.

L'objectif central de ma thèse a donc été de mettre au point un nouveau moyen général pour la difonctionnalisation halogénante ou pseudo-halogénante d'énamides non cycliques et cycliques en utilisant des réactifs stables, peu onéreux et non toxiques.

La méthode choisie met en jeu l'utilisation de réactifs à l'iode hypervalent et des sels d'halogénure ou de pseudo-halogénure pour former *in situ* les espèces électrophiles halogénantes ou les espèces radicalaires pseudo-halogénantes, comme vu dans le premier chapitre de l'état de l'art. Ces dernières peuvent alors réagir avec les énammides qui sont de bons nucléophiles pour donner un intermédiaire cationique. Ainsi, il peut être piégé par un nucléophile pour former un hémiaminal (si le nucléophile est un alcool ou de l'eau) qui peut à son tour être fonctionnalisé (Schéma 140).

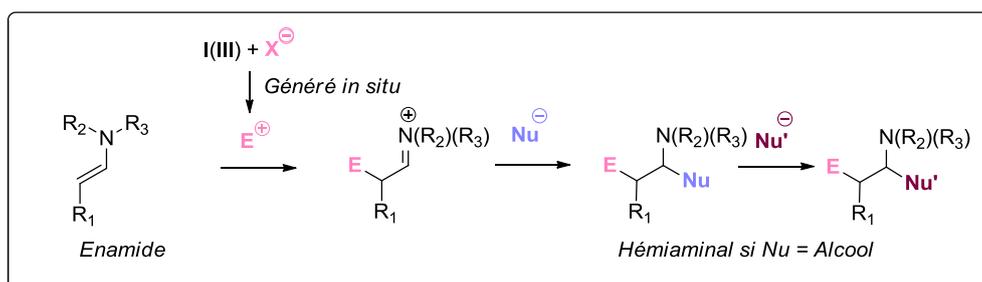


Schéma 140 : Difonctionnalisation d'énamides via un intermédiaire électrophile généré *in situ* par la réaction entre I(III) et un halogénure

Chapitre 3 :

Résultats concernant la (pseudo)-
halogénéation d'énamides *via*
l'utilisation de dérivés d'iode(III)
hypervalent

Chapitre 3 : Résultats concernant la (pseudo)-halogénéation d'énamides *via* l'utilisation de dérivés d'iode(III) hypervalent

D). Synthèse de précurseurs

Avant de présenter les résultats sur la réactivité développée sur les énamides, il est important de décrire leur synthèse. Deux grandes familles d'énamides ont été à la base de mon travail et sont issues de deux grandes voies de synthèse différentes.

1.1). Les énamides en série phényle

Afin de parvenir à ce type de structure **37**, il suffit de partir de l'amine primaire **35** qu'il faut protéger avec un groupement électro-attracteur. Cette première étape de protection est dépendante de chaque amine de départ. L'amide secondaire résultante **36** est mise en conditions de couplage avec le β -bromo-styrène (Schéma 141). Ce couplage est catalysé par le cuivre.¹³⁴ Suivant la réactivité du produit de départ, les conditions sont adaptées (solvant/Temp/t).

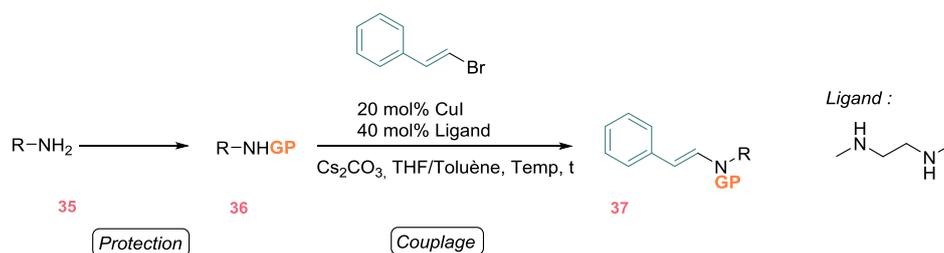
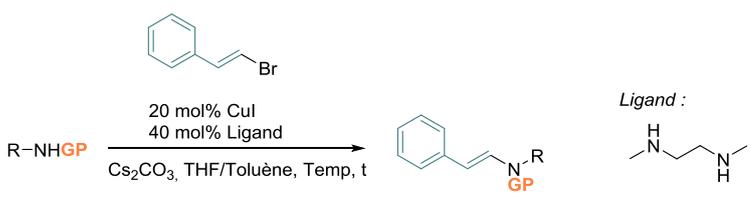


Schéma 141 : Schéma général de voie de synthèse des énamides en série phényle

A partir des sulfonamides **36**, ces conditions de couplage (Tableau 1) s'avèrent être relativement efficaces quel que soit le groupement protecteur (Ts, PhSO₂, Ms, Ns) et le groupement R (Ph, PMP, Bn, Allyle, Me) puisque les rendements sont bons et les temps de réaction plutôt courts (entrées 1 à 8). Les acétamides et les carbamates sont moins stables et moins réactifs dans ces conditions (reflux du THF). C'est pourquoi, nous avons dû changer de solvant et passer dans le toluène pour permettre un chauffage plus fort et ainsi augmenter la conversion des amines secondaires dans un temps plus court pour éviter la dégradation (entrées 9, 11 et 12) excepté pour l'acétamide benzylique (entrée 10).



Entrée	numéro	R	GP	solvant	Temp (°C)	t	rdt (%)
1	37a	Ph	Ts	THF	66	5 h	95
2	37b	Ph	PhSO₂	THF	66	6 h	80
3	37c	Ph	Ms	THF	66	3 h	69
4	37d	Ph	Ns	THF	66	8 h	83
5	37e	PMP	Ts	THF	66	3 h	95
6	37f	Bn	Ts	THF	66	10 h	31
7	37g	Allyle	Ts	THF	66	9 h	70
8	37h	Me	PhSO₂	THF	66	3 h	85
9	37i	Ph	Ac	Toluène	110	18 h	47
10	37j	Bn	Ac	THF	66	24 h	39
11	37k	Ph	Boc	Toluène	110	21 h	32
12	37l	Bn	Boc	Toluène	110	24 h	35
13	37m	Ph	COCF₃	Toluène	110	7 h	25
14	37n	Me	Ms	THF	66	3 h	83

Tableau 1 : Conditions et résultats de la synthèse d'énamides en série phényle

1.2). Les énamides en série ester

La voie de synthèse de ces composés **38** s'effectue également en deux étapes : la première est la même étape de protection que pour les énamides en série phényle et la deuxième repose sur l'addition conjuguée de l'amine secondaire sur le propiolate de méthyle (Schéma 142).¹⁴⁰

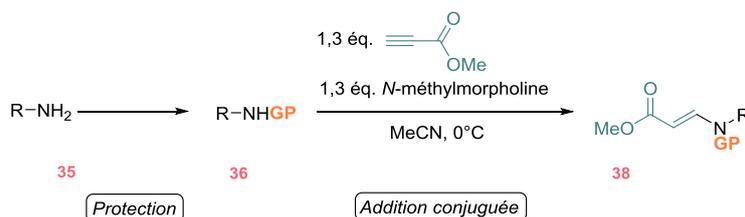
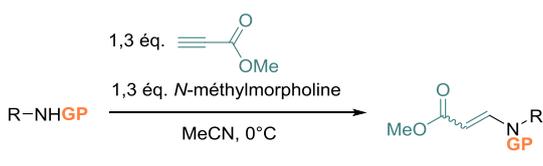


Schéma 142 : Schéma général de voie de synthèse des énamides en série ester

Seulement six énamides en série ester ont été synthétisés (Tableau 2). La réaction est rapide, efficace et stéréospécifique *E*. Une faible quantité d'énamide de configuration *Z* est formée dans deux cas (entrées 1 et 2) et ces derniers ont aussi pu être isolés (**38e**, **38f**). Dans le cas du produit PMP (entrée 3), le rendement est moyen puisque les deux isomères *Z* et *E* sont difficiles à séparer. Concernant le composé groupement nosylé (entrée 4), le rendement chute à 20% à cause de la formation d'impuretés.



Entrée	R	GP	t	rdt <i>E</i> / rdt <i>Z</i> (%)
1	Allyle	Ts	30 min	38a (72%) + 38e (8%)
2	Bn	Ts	40 min	38b (62%) + 38f (10%)
3	PMP	Ts	45 min	38c (39%)
4	Bn	Ns	30 min	38d (20%)

Tableau 2 : Conditions et résultats de la synthèse d'énamides en série ester

1.3). Les énamides en série alcool

Ayant à disposition une importante quantité de ces énamides de configuration *E*, la réduction du groupement ester en alcool a pu être effectuée facilement donnant accès à une nouvelle famille d'énamides β -substitués par un groupement alcool **39** (Schéma 143).

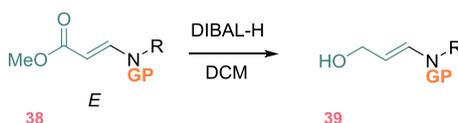
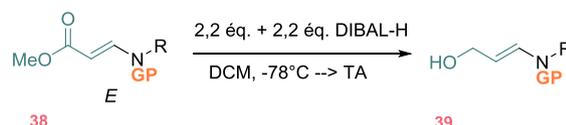


Schéma 143 : Schéma général de voie de synthèse des énamides en série alcool

La réduction a été effectuée sur seulement deux énamides de configuration *E* (Tableau 3) et donne des résultats satisfaisants en termes de rendement (entrées 1 et 2).



Entrée	produit de départ	R	GP	configuration	t	rdt (%)
1	38a	Allyle	Ts	<i>E</i>	6h	39a (62%)
2	38b	Bn	Ts	<i>E</i>	3h	39b (38%)

Tableau 3 : Conditions et résultats de la synthèse d'énamides en série alcool

Ainsi, toutes ces méthodes permettent un accès simple en quelques étapes aux différents types d'énamides souhaités ce qui facilite la mise au point des méthodologies développées par la suite.

II). Résultats préliminaires

2.1). Résultats antérieurs obtenus au laboratoire

Au cours du séjour post-doctoral du Dr Masafumi Nakanishi au laboratoire, notre équipe a mis au point une réaction d'alkoxyamination d'énamides catalysée au cuivre en présence d'iminoiodanes comme précurseurs de nitrènes (Schéma 144).¹⁵⁹ Des rendements allant jusqu'à 80% ont été obtenus, et les produits sont formés de manière totalement régio- et diastéréosélective.

D'un point de vu mécanistique, il y a vraisemblablement formation de l'aminoaziridine **40** dans un premier temps qui s'ouvre ensuite donnant un zwitterion **41** qui réagit *in situ* avec le nucléophile pour former le produit alkoxyaminé **42**. La réaction peut s'appliquer à une large gamme d'énamides diversement substitués (même si les sulfonamides donnent les meilleurs résultats) et peut s'effectuer en présence de différents alcools.

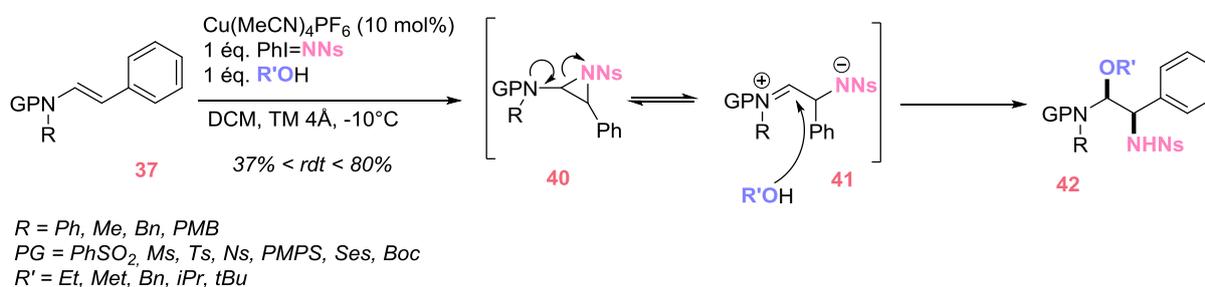


Schéma 144 : Alkoxyamination d'énamides catalysée au cuivre

Une version asymétrique de cette réaction a été ensuite mise au point en utilisant des ligands chiraux de type Box, ce qui a permis d'obtenir d'excellents excès énantiomériques, y compris en effectuant les réactions à température ambiante au lieu de -10°C , ce qui permet de réduire le temps de réaction de manière significative (Schéma 145).

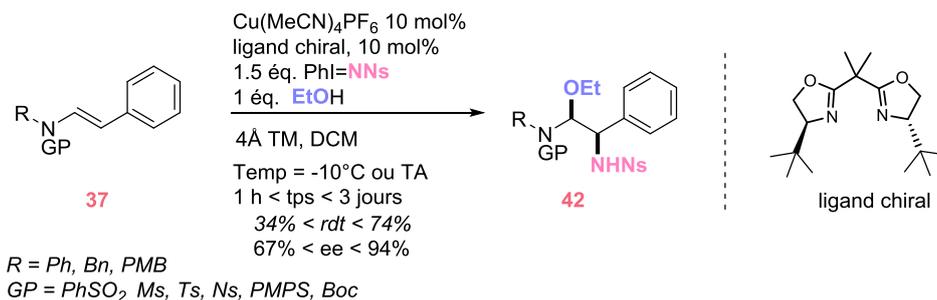


Schéma 145 : Version asymétrique de l'alkoxyamination d'énamides

Au cours de cette étude, le rôle du catalyseur cuivre a été étudié plus précisément en utilisant un sel de zinc à sa place. Ce dernier pourrait agir en tant qu'acide de Lewis mais serait moins susceptible de permettre la formation d'une espèce nitrénoïde. Dans ce cas (Schéma 146), un produit résultant d'une alkoxychloration **45** a été observé. On peut

¹⁵⁹ Nakanishi, M.; Minard, C.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5792.

supposer que cette réaction commence par l'addition de l'énamide sur une espèce électrophile chlorée, qui entraîne la formation du cation chloronium **43**, avant que s'effectue l'addition de l'éthanol sur l'iminium **44**. Le chlore proviendrait du dichlorométhane qui contient des traces d'HCl plutôt que du ZnCl_2 , présent seulement en quantité catalytique.

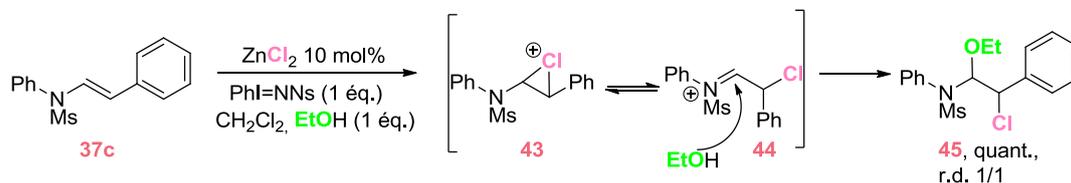


Schéma 146 : Chloration d'énamides à l'aide de PhINNs

Ce résultat fait ressortir deux points intéressants. Premièrement, la combinaison du réactif iodé hypervalent et du sel de zinc permet la formation d'une espèce électrophile chlorée. Deuxièmement, cette étude a révélé une nouvelle combinaison électrophile/nucléophile. Puisque l'iminoiodane ne joue apparemment aucun rôle dans cette réaction (la partie NNs n'est pas transférée), la même réaction a été effectuée en utilisant le diacétate d'iodosobenzène à la place (Schéma 147). Dans ce cas, une chloration a été aussi observée. Par contre, c'est un acétate provenant du réactif iodé hypervalent qui s'incorpore dans la molécule, pour donner le produit **46**. Ce changement singulier dans la réactivité pourrait indiquer l'implication d'une espèce transitoire mixte d'iode λ^3 telle que **47**.

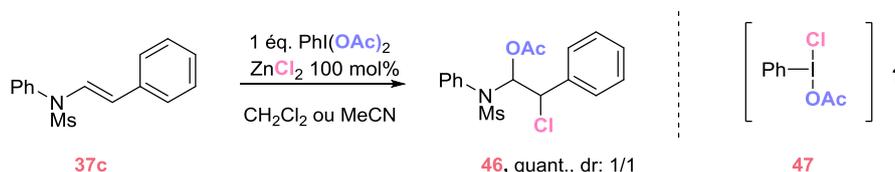
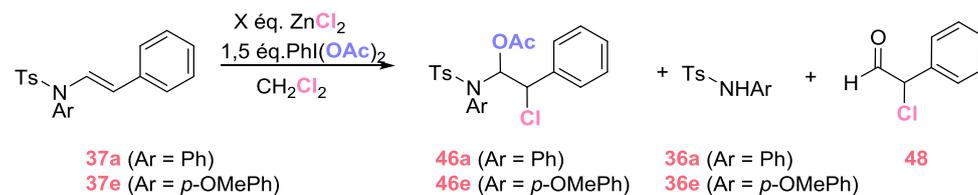


Schéma 147 : Chloration d'énamides à l'aide du PIDA

C'est à partir de ces résultats préliminaires que ma thèse a débuté et que mon objectif a été de mettre au point une réaction de difonctionnalisation d'énamides en utilisant un dérivé d'iode hypervalent agissant en tant que promoteur *d'umpolung*.

2.2). Premiers résultats obtenus avec le chlorure de zinc (ZnCl_2)

Tout d'abord, afin d'explorer cette nouvelle réaction, des essais sur les sulfonamides **37e** et **37a**, ont été réalisés (Tableau 4). Si le produit attendu est bien formé, la réaction est lente quel que soit l'énamide et les rendements sont moyens pour l'énamide **37e** (entrées 1 et 2). Quant à l'énamide **37a**, il y a beaucoup de problème d'hydrolyse notamment après purification par chromatographie sur gel de silice (entrées 3 et 4).

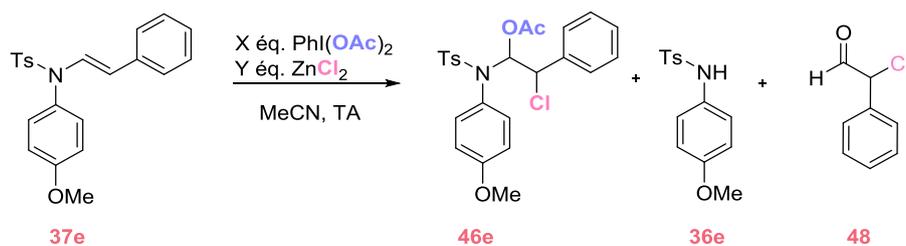


Entrée	énamide	X éq. ZnCl ₂ (tot)	tamis	t (h)	rdt	résultats
1	37e	0,5	Oui	48	53	r.d. 1/1
2	37e	0,5	Non	30	44	r.d. 52/48
3	37a	0,5	Oui	55	-	46a + 48
4	37a	0,5	Non	28	-	46a + 48

Tableau 4 : Exploration initiale de la réaction d'alkoxychloration d'énamides

Au vu de ces résultats peu satisfaisants, d'autres essais (Tableau 5) ont été entrepris à partir de l'énamide **37e**. Tout d'abord, afin de comprendre si le ZnCl₂ joue un rôle d'acide de Lewis ou un rôle de transfert d'atome, un essai utilisant comme solvant l'acétonitrile à la place du dichlorométhane qui était auparavant la source stœchiométrique de chlore (puisque la réaction était quantitative *cf* schéma 146) a été essayé avec ZnCl₂ introduit en quantité stœchiométrique (entrée 1). Aucune trace de produit souhaité n'est observée. Cependant, parmi les produits d'hydrolyse **36** et **48** détectés, l'aldéhyde comporte un groupement chlore d'après les résultats de la RMN et de la spectrométrie de masse. Ceci implique que la réaction aurait bien lieu mais que le produit attendu chloré ne serait pas stable et s'hydrolyserait. Afin de résoudre ce problème d'hydrolyse, du tamis moléculaire 3Å a été introduit et a permis la détection du produit souhaité mais ne résout pas le problème d'hydrolyse (entrée 2).

L'hydrolyse pourrait provenir de l'utilisation de l'acide de Lewis ZnCl₂ puisque c'est un solide très hygroscopique. Des conditions réactionnelles beaucoup plus drastiques comme l'utilisation d'un solvant sec (séché par un système de purification Pure Solv) ont donc été essayées (entrée 3) et dans ce cas-là, aucun produit d'hydrolyse n'est observé dans le brut réactionnel. En revanche, après purification sur colonne de silice, le produit semble s'être dégradé et aucun rendement n'a pu donc être calculé. Ceci montre que le produit souhaité serait très sensible à l'acidité. C'est pourquoi, un autre essai dans lequel le milieu réactionnel est tamponné par l'introduction de la triéthylamine TEA a été tenté (entrée 4). Même avec un temps prolongé et un excès de ZnCl₂, le produit souhaité n'est détecté qu'à l'état de traces. L'explication la plus plausible de ce résultat serait que la TEA complexerait le zinc et rendrait la réaction plus difficile.



Entrée	X éq. PIDA (tot)	Y éq. ZnCl ₂ (tot)	tamis	NEt ₃	solvant	t (h)	résultats
1	1,2	1,2	Non	Non	MeCN	1,15	36e + 48
2	1,2	1,2	Oui	Non	MeCN	0,15	36e + 46e + 48
3	1,7	1,2	Oui	Non	MeCN(s)	1	46e : conditions anhydres → pas d'hydrolyse
4	1,7 ₂	20,2	Oui	Oui	MeCN	120	37e + traces de 46e

Tableau 5 : Mise au point de la réaction avec PIDA/ZnCl₂ en quantité stœchiométrique

De plus, afin de comprendre comment la réaction se comporte, des essais (Tableau 6) ont été effectués avec Zn(OAc)₂ et PhI(Cl)₂, qui a été obtenu à partir de l'iodobenzène, du NaOCl et de l'acide chlorhydrique HCl¹⁷ comme décrit sur le schéma 148:

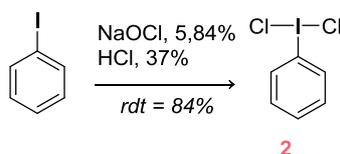
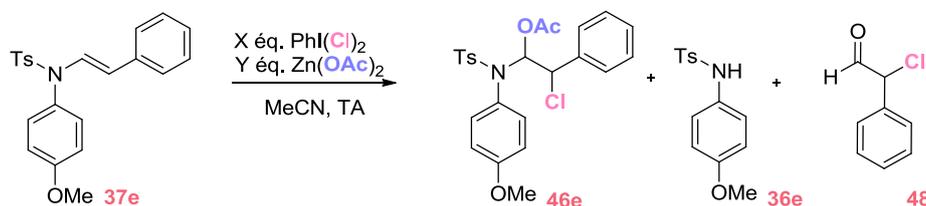


Schéma 148 : Synthèse du (dichloroiodo)benzène

Les résultats obtenus sont comparables à ceux obtenus pour la combinaison ZnCl₂/PhI(OAc)₂ ce qui conforte l'idée d'un intermédiaire réactionnel commun de type PhI(OAc)Cl ou PhI(Cl)₂ (cet aspect mécanistique sera développé ultérieurement). En effet la réaction sans tamis donne accès aux produits d'hydrolyse (entrée 1) et la réaction avec tamis permet l'isolement du produit souhaité un peu dégradé (entrée 2).



Entrée	X éq. PhI(Cl) ₂	Y éq. Zn(OAc) ₂	tamis	solvant	t (h)	rdt	commentaires
1	1,2	1,2	Non	MeCN	0,30	-	36e + 48
2	1,7	2	Oui	MeCN(s)	30	< 30%	46e un peu dégradé

Tableau 6 : Mise au point de la réaction avec ZnOAc₂ et PhI(Cl)₂ en quantité stœchiométrique

Enfin, la réaction fonctionne plus efficacement avec le couple $\text{ZnCl}_2/\text{PhI}(\text{OAc})_2$ qu'avec le couple $\text{Zn}(\text{OAc})_2/\text{PhI}(\text{Cl})_2$.¹⁷ Par la suite, seule la première combinaison de réactifs, tous deux commerciaux, a été donc utilisée.

Ainsi, d'après les derniers résultats, le problème d'hydrolyse pourrait être lié à l'emploi du ZnCl_2 qui rendrait le milieu légèrement acide. C'est pourquoi, il a été jugé intéressant d'utiliser une autre source de chlore que le ZnCl_2 , qui ne serait pas un acide de Lewis et qui serait un peu moins hygroscopique.

2.3). Autres sources de chlore

Les sels de chlorure d'alcalin qui sont abondants et peu toxiques nous ont alors semblé intéressants (Tableau 7). De plus, les sels de sodium ont déjà été utilisés par l'équipe de Maiti pour une réaction d'alkoxyhalogénéation d'oléfines à partir de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$.⁴⁶ En outre, ces sels ont été aussi employés avec des sulfoxydes comme promoteurs d'*umpolung*.¹⁶⁰

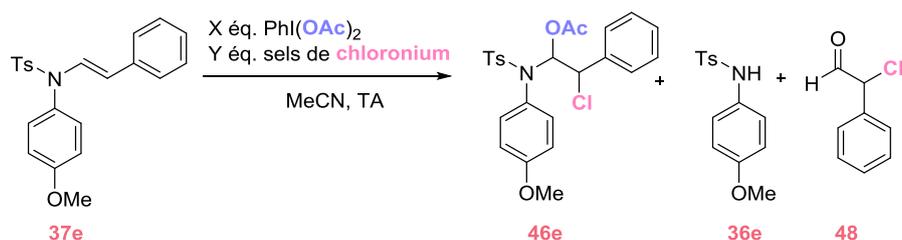
Nous avons commencé par tester l'utilisation de 1,5 équivalents de PIDA avec le double d'équivalents de LiCl afin de maintenir un ratio OAc/Cl de 1/1 (entrée 1). L'isolement du produit souhaité **46e** fut impossible car après chromatographie sur silice, une quantité considérable de celui-ci était hydrolysée. Dans le cas où du tamis moléculaire a été ajouté dans le mélange réactionnel, le produit brut (entrée 2) étant trop sale, il a été jugé inutile de le purifier. Ces deux essais montrent que l'ajout de tamis n'apporte pas vraiment d'amélioration.

Etant donné que l'acétonitrile est un des meilleurs solvants organiques pour la solvataion et la séparation des charges d'entités inorganiques telles que des sels ($\epsilon = 37,5$) ce qui lui confère des propriétés similaires au DMF ($\epsilon = 37$) et meilleures que celles de l'acétone ($\epsilon = 21$)), il a donc été décidé de tester d'autres sels alcalins de chlorure tels que NaCl et KCl (entrées 3 et 4). Ces derniers ont, cependant, des solubilités faibles dans l'acétonitrile (0,003 g/kg et 0,024 g/kg pour NaCl et KCl respectivement, dans MeCN à 25 °C). Dans le cas de NaCl (entrée 3), la réaction a lieu mais le brut réactionnel est trop sale pour permettre une purification. Dans le cas de KCl (entrée 4), la réaction n'a pas lieu. Ceci peut être expliqué par la moindre solubilité du potassium par rapport au sodium et au lithium dans l'acétonitrile. Le LiCl , étant plus soluble dans les solvants organiques, nous sommes restés focalisés sur ce sel.

L'acétone, en tant que solvant polaire aprotique, a été donc testée avec LiCl pour voir s'il existait un effet de solvant pour cette réaction (entrée 5). La réaction est beaucoup plus lente dans l'acétone et donc son utilisation a été écartée.

Enfin, il a été pensé que l'utilisation du chlorure de tétrabutylammonium (TBACl) en tant qu'agent de transfert de phase et dans ce cas de source de chlorure pourrait être bénéfique en améliorant l'échange et le transfert de l'ion Cl^- (entrée 6). La réaction n'a pas lieu, on n'observe que du produit de départ. L'idée d'employer du TBACl a donc été mise à l'écart.

¹⁶⁰ Klimczyk, S.; Huang, X.; Farès, C.; Maulide, N. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 4327.



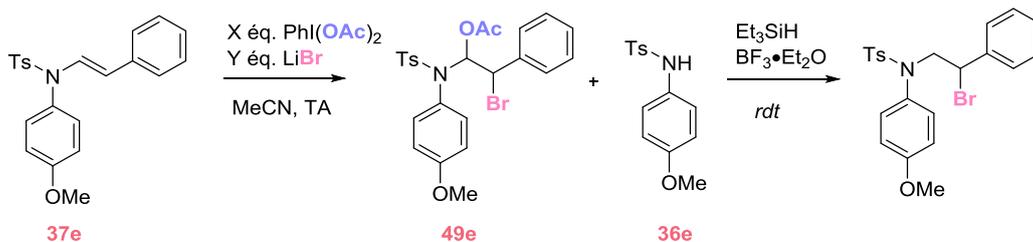
Entrée	X \acute{e}q. PhI(OAc) ₂	Y \acute{e}q. source Cl	tamis	solvant	t (h)	commentaires
1	1,5	3 (LiCl)	Non	MeCN	7	46e/36e 3/1
2	1,8	3,6 (LiCl)	Oui	MeCN	60	r.d. brut 48/52
3	3	6 (NaCl)	Non	MeCN	120	46e minoritaires
4	2	4 (KCl)	Non	MeCN	7	37e
5	2	4 (LiCl)	Non	Ac\acute{e}tone	100	46e non stables sur silice
6	2	3 (TBACl)	Non	MeCN /H ₂ O	100	37e

Tableau 7 : Réaction de l'acétoxychloration avec différentes sources de chlorure

Ces essais n'ayant pas donné de résultats satisfaisants, nous nous sommes tournés vers d'autres halogénures comme le bromure de lithium. En outre, en utilisant cet halogène plus gros que le chlore, la diastéréosélectivité de la réaction pourrait probablement être améliorée. Rappelons que les ratios diastéréomériques pour l'acétoxychloration sont de l'ordre de 1/1.

2.4). Source de bromure

En continuant sur cette lancée, le sel de bromure de lithium a été utilisé et les premiers essais ont été effectués dans le but de savoir si le produit acétoxy bromé **49** était plus stable que son analogue chloré **46** et donc d'un point de vue plus large si le produit de la réaction était sensible ou non à l'hydrolyse. Les conditions utilisées sont similaires à celles employées pour le chlorure de lithium (Tableau 8). Les produits semblaient assez propres malgré la présence de quantités minimales de produit de départ **37e** et d'amine **36e**. Une étape supplémentaire de réduction a été essayée *in situ* dans les deux cas, étant donné que le problème semblait provenir de l'hydrolyse du produit d'arrivée et de la fragilité de l'hémiaminal. Les rendements sont donc relatifs à ceux du produit réduit après purification et sont déjà nettement meilleurs. De plus, la réaction est plus rapide qu'avec LiCl et l'utilisation de tamis moléculaire semble bénéfique ici (entrée 2). Le rapport diastéréoisomérique est comme espéré amélioré (entrée 1 : r.d. 71/29 et entrée 2 : r.d. 77/23) par rapport à la réaction de chloration.



Entrée	X éq. $\text{PhI}(\text{OAc})_2$	Y éq. LiBr	tamis	solvant	t (h)	rdt (produit réduit)	résultats
1	2,2	4,6	Non	MeCN	~4,30	34%	49e + 36e r.d. 71/29
2	2,2	4,4	Oui	MeCN	5	~49%	49e + 36e r.d. 77/23

Tableau 8 : Premiers essais d'acétoxybromation

Ces résultats toujours très peu convaincants pour le sulfonamide **37e** pourraient être dus au groupement PMP qui pourrait s'oxyder dans les conditions et qui rendrait le produit **49e** plus sensible à l'hydrolyse. Il a semblé alors judicieux de s'intéresser à des sulfonamides potentiellement plus stables incorporant un Ph ou un Me tels que **37a** et **37c** (Schéma 149) pour faciliter la mise au point des conditions.

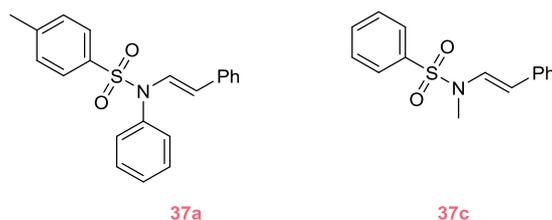


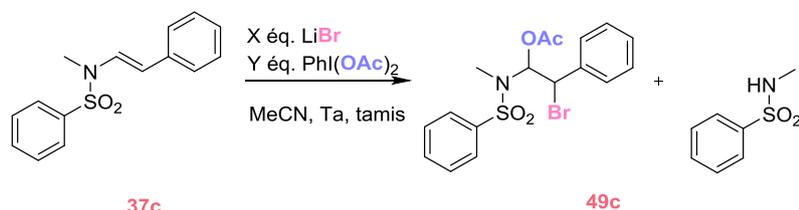
Schéma 149 : Nouveaux énamides de départs

L'énamide **37c** a été mis dans les conditions précédentes (Tableau 9). Une proportion non négligeable d'amine **36c** est obtenue (entrée 1). De plus, après purification par chromatographie sur gel de silice, la quantité d'amine **36c** est encore plus importante. C'est pourquoi, afin de réduire la quantité des produits d'hydrolyse obtenus lors de l'étape de purification, toutes les chromatographies des entrées 2 à 6 ont été effectuées sur alumine.

Deux solutions ont été alors envisagées afin de réduire la quantité d'amine produite lors de la réaction. La première est de se placer dans des conditions anhydres drastiques (tamis, argon, séchage de tous les solides au préalable et utilisation du MeCN sec). Un essai a été effectué dans de telles conditions (entrée 2). Malgré tout, une quantité non négligeable de produits d'hydrolyse en proportions **49c/36c** 7/2 a été obtenue ce qui pourrait être expliqué par les 2 équivalents théoriques d'acide acétique libérés dans le milieu. La seconde solution proposée est l'addition dans le milieu réactionnel d'une base tampon pour neutraliser le milieu. Pour cela, des essais ont été effectués (entrées 3 et 4) avec une base organique non nucléophile telle que la pyridine puis la lutidine plus encombrée. Le brut réactionnel après traitement est beaucoup plus sale et le ratio diastéréomérique est impossible à calculer. Une base inorganique telle que K_2CO_3 a été essayée aussi malgré les traces d'eau qu'elle peut contenir mais sans grand succès (entrée 5). Un dernier essai a été fait avec une base inorganique plus soluble dans les

solvants organiques : Cs_2CO_3 (entrée 6). Le rendement de 46% reste insatisfaisant bien que la proportion **49c/36c** de 4/1 semble prometteuse.

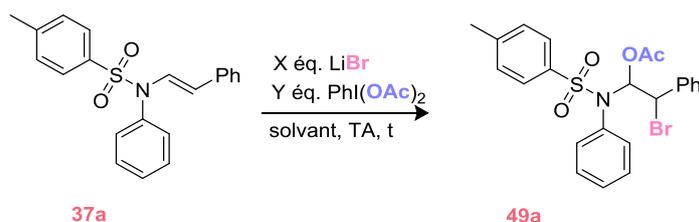
Il a donc été conclu que les meilleurs résultats pour l'énamide **37c** furent obtenus sans base dans un milieu le plus anhydre possible (entrée 2, rdt = 76%, r.d. 14/86).



Entrée	X éq. LiBr	Y éq. PhI(OAc) ₂	base (éq.)	solvant	t (h)	rdt	résultats
1	2	1	Non	MeCN	6,30	-	r.d. 19/81 49c/36c 2/3.
2	2,4	1,2	Non	MeCN(s)	0,5	76%	r.d. 14:86 49c/36c 7/2
3	2,4	1,2	Pyridine (1,2)	MeCN(s)	0,3	-	r.d. 1/4 49c/36c 2/1
4	2,4	1,2	Lutidine (1,2)	MeCN(s)	0,45	-	49c/36c 5/1
5	2,4	1,2	K₂CO₃ (1,2)	MeCN(s)	0,25	-	r.d. 15/85 49c/36c 2/1
6	2,4	1,2	Cs₂CO₃ (1,2)	MeCN(s)	0,25	46%	r.d. 16/84 49c/36c 4/1

Tableau 9 : Acétoxybromation sur l'énamide **37c**

En parallèle des essais menés sur l'énamide **37a** (Tableau 10) ont aussi montré que la combinaison PIDA/LiBr/MeCN(s)/TM était optimale (entrée 2). Le but a été ensuite de diminuer le nombre d'équivalents de réactifs introduits. Ainsi, 1,4 équivalents de PIDA et 2,8 équivalents de LiBr voire même 1,2 équivalents de PIDA et 2,4 équivalents de LiBr suffisent aussi pour que la réaction soit totale (entrées 2 et 3). L'absence de tamis est préjudiciable (entrée 1). L'utilisation d'un autre agent de séchage comme Na_2SO_4 n'apporte pas d'amélioration (entrée 3). Lors de ces essais, il a été remarqué que le produit **49a** se dégradait dans le CDCl_3 .



Entr\u00e9e	X \u00e9q. LiBr (tot)	Y \u00e9q. PhI(OAc) ₂ (tot)	tamis	solvant	t (h)	bilan	r\u00e9sultats
1	3,6	1,8	Non	MeCN(s)	1,15	59%	-
2	2,8	1,4	Oui	MeCN(s)	0,15	72%	r.d. 20/80 impuret\u00e9s
3	2,4	1,2	Non (Na ₂ SO ₄)	MeCN(s)	0,5	-	r.d. 22/78 impuret\u00e9s

Tableau 10 : Ac\u00e9toxybromation sur l\u2019\u00e9namide **37a**

Les produits semblant sensibles \u00e0 l\u2019acidit\u00e9, nous avons donc pens\u00e9 que des am\u00e9liorations pourraient donc \u00eatre r\u00e9alis\u00e9es lors de la purification, voire lors du traitement (Tableau 11). Il est important de pr\u00e9ciser que les traitements des essais d\u00e9crits auparavant consistaient simplement \u00e0 effectuer une filtration sur alumine suivie d\u2019une chromatographie sur silice.

La filtration du produit brut sur alumine ne semble pas \u00eatre la source de l\u2019hydrolyse puisque de l\u2019amine est obtenue (entr\u00e9e 1). Un autre essai a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9 en ajoutant directement de la silice dans le m\u00e9lange r\u00e9actionnel et en faisant un d\u00e9p\u00f4t solide (entr\u00e9e 2). La fraction majoritaire des deux diast\u00e9roisom\u00e8res contient presque 50% d\u2019amine. Pour \u00e9viter que le produit brut soit en contact direct avec la silice acide, un d\u00e9p\u00f4t sur alumine a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9 (entr\u00e9e 3). Ceci ne r\u00e9sout pas le probl\u00e8me de l\u2019hydrolyse puisque des amines brom\u00e9es ou non sont d\u00e9tect\u00e9es en spectrom\u00e9trie de masse. Un essai en effectuant une extraction au DCM et un lavage avec NH₄Cl (sat) (entr\u00e9e 4) pour \u00e9liminer des produits secondaires n\u2019a pas donn\u00e9 de r\u00e9sultats satisfaisants puisque les deux diast\u00e9roisom\u00e8res sont pratiquement enti\u00e8rement hydrolys\u00e9s.

Un test a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9 en ajoutant, dans le milieu r\u00e9actionnel, un \u00e9talon interne RMN (\u00e0 savoir le 1,3,5-trim\u00e9thoxybenz\u00e8ne) afin de suivre la r\u00e9action par RMN. Apr\u00e8s 10 minutes de r\u00e9action, une RMN est accomplie et des produits d\u2019hydrolyse sont observ\u00e9s (ainsi que la mono bromation du 1,3,5-trim\u00e9thoxybenz\u00e8ne). Cela prouve que l\u2019hydrolyse a lieu d\u00e9j\u00e0 lors de la r\u00e9action, ou du moins en pr\u00e9sence de CDCl₃.

Entrée	traitement/purification	t (h)	rdt	résultats
1	pas de traitement sur alumine	0,3	52%	36a + 49a sale
2	pas de traitement sur alumine dépôt solide silice	0,25	54%	49a sale
3	pas de traitement sur alumine dépôt solide alumine	0,25	<72%	49a sale
4	lavage NH ₄ Cl	0,3	-	brut = 36a

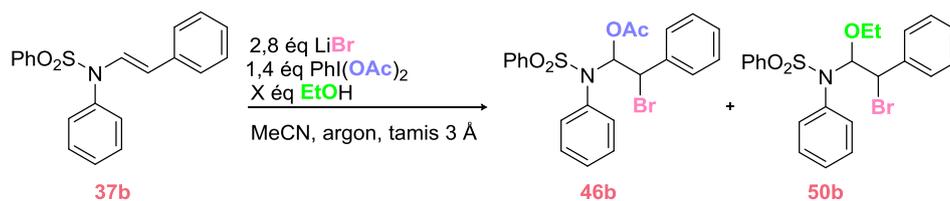
Tableau 11 : Optimisation de l'étape de traitement

En conclusion de tous ces essais, le tamis, l'argon et le solvant distillé semblent nécessaires. Ainsi, avec ces précautions, les problèmes d'hydrolyse sont évités au maximum lors de la réaction.

Malgré tout, ces conditions optimisées ont été appliquées à d'autres sulfonamides sans pouvoir obtenir des résultats exploitables et reproductibles. Or, pour l'alkoxyamination, les composés hémiaminaux éthoxylés ne semblaient pas présenter ce type de problèmes. En supposant que les produits éthoxy sont plus stables que les acyloxy, nous avons envisagé d'introduire de l'EtOH comme nucléophile externe pour piéger l'iminium intermédiaire.

2.5). Ethoxybromation/Acétoxybromation

Dans ce cas, deux nucléophiles rentrent en jeu et nous avons d'abord voulu savoir combien d'équivalents d'éthanol il était nécessaire d'ajouter dans le milieu réactionnel pour obtenir exclusivement le produit éthoxy souhaité (Tableau 12). Les conditions opératoires utilisées sont celles optimisées pour l'acétoxybromation à savoir 1,4 équivalents de PhI(OAc)₂ et 2,8 équivalents de LiBr en présence de tamis à température ambiante sous argon dans de l'acétonitrile sec. En augmentant progressivement de 2,8 équivalents d'EtOH (1,4 équivalents *vs* OAc) à 15 équivalents, on remarque que le ratio OEt/OAc croît selon une 'fonction logarithmique' et qu'il faudrait un nombre 'infini' de molécules d'éthanol pour atteindre une chimiosélectivité exclusive en faveur du produit éthoxy (entrées 1 à 4). Par conséquent, l'EtOH a été utilisé comme solvant (entrée 5) ce qui a effectivement permis d'obtenir une chimiosélectivité parfaite. Les spectres de RMN des produits bruts sont prometteurs au niveau de la stabilité et de la propreté des composés souhaités.



Entrée	X éq. EtOH	t (h)	r.d. du produit éthoxybromé	ratio RMN brut OAc/OEt
1	2,8	1,5	1/2,5	20/80
2	5	0,1	1/2,5	15/85
3	10	0,1	1/2,5	05/95
4	15	1	1/2,5	03/97
5	solvant	125	1/3,5	0/100

Tableau 12 : *Ratio Ethoxybromation / Acétoxybromation*

A ce stade nous avons alors décidé de consacrer nos efforts au développement d'une réaction d'éthoxybromation.

III. La réaction d'éthoxybromation

3.1). Optimisation

Un travail rapide d'optimisation a alors été réalisé dans l'EtOH à partir de tous les résultats obtenus auparavant (Tableau 13). Dès le premier essai, nous avons pu isoler le produit souhaité avec un rendement quantitatif et avec une diastéréosélectivité favorable au composé *trans* (cf p 117 cliché des rayons X du produit **50a**). Dès à présent, seul le produit majoritaire, à savoir le diastéréoisomère *trans*, sera représenté. Il est important de préciser qu'aucun problème d'hydrolyse n'a été observé (entrée 1), ainsi validant définitivement la plus grande stabilité des produits éthoxy comparé aux produits acyloxy dûe probablement au fait que le groupement éthoxy est un moins bon groupement partant que le groupement acétoxy. Nous avons ensuite voulu chercher à diminuer la quantité de réactifs et jouer sur la température. On remarque que diminuer la température de TA à 0°C permet une meilleure diastéréosélectivité (entrées 2, 4 vs 1). De plus, le nombre d'équivalents qui semble être optimal pour cette réaction est de 1,2 équivalents de PIDA et de 2,4 équivalents de LiBr (entrée 4). En effet, une quantité inférieure entraîne un temps de réaction plus long et un moins bon rendement (entrée 3). Diminuer la température jusqu'à -20°C n'améliore pas vraiment la diastéréosélectivité de la réaction et a pour effet d'augmenter considérablement le temps de réaction (entrée 5).



Entrée	X éq.	Temp	t (min)	r.d.	rdt
1	1,4	TA	10	80/20	100%
2	1,4	0°C	20	83/17	91%
3	1,1	0°C	90	-	86%
4	1,2	0°C	25	87/13	97%
5	1,2	-20°C	20h	88/12	100%

Tableau 13 : Optimisation de la réaction d'éthoxybromation

Les conditions optimisées sont donc représentées sur ce schéma 150.

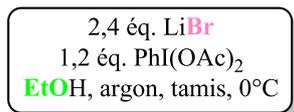


Schéma 150 : Conditions optimisées pour la réaction d'éthoxybromation

Ayant en main des conditions valables, l'étendue de la réaction a été explorée.

3.2). Champ d'application

3.2.1). Groupement sulfonyle

Tout d'abord, la variation du groupement sulfonyle n'a simplement qu'une faible influence sur l'évolution de la réaction (Schéma 151). On remarque que le groupement tosylé donne les meilleurs résultats en termes de rendement et de rapport diastéréomérique. Les variations au niveau de ces derniers, bien que faibles, semblent corrélées à la taille du groupement sulfonamide.

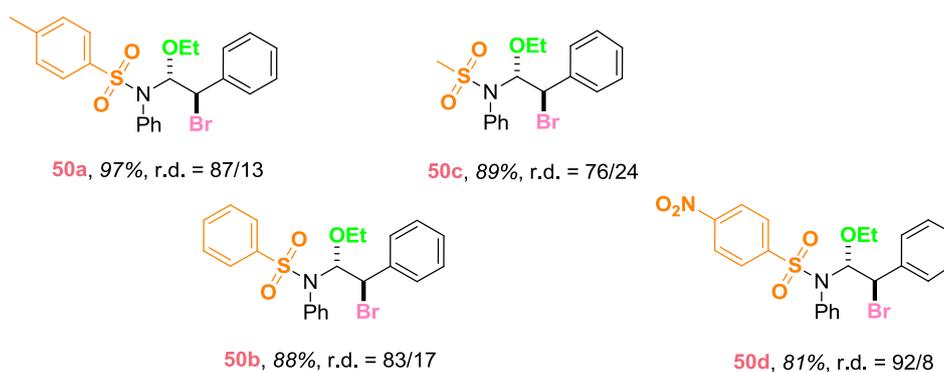


Schéma 151 : Variation du groupement protecteur

3.2.2). Groupement R sur l'azote

Par la suite, le groupement R porté par l'azote a été diversifié par l'introduction d'autres groupements aryles ou alkyles (Schéma 152). Là encore les rendements restent excellents (88%-89%) ainsi que le ratio diastéréomérique (de 77/23 jusqu'à 92/8).

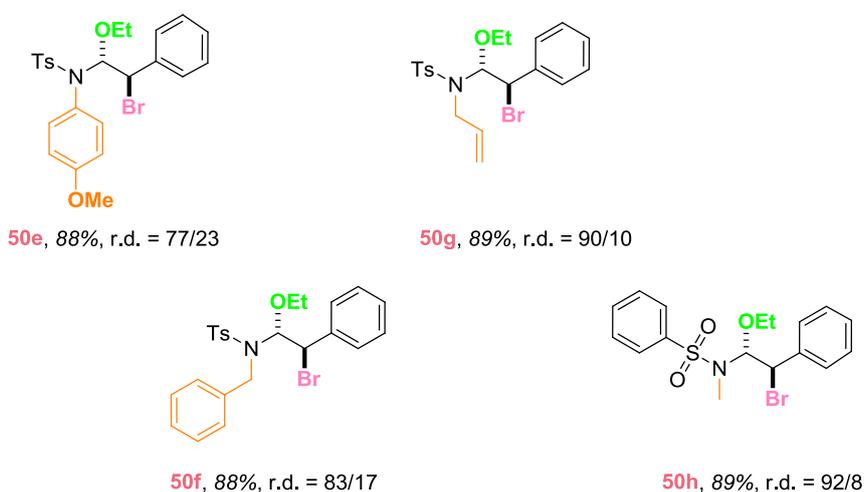
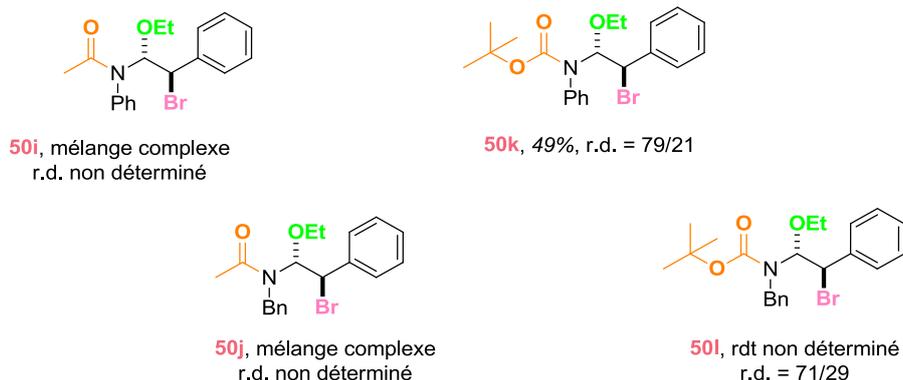


Schéma 152 : Variations du groupement R

3.2.3). Application de la méthode aux acétamides et carbamates

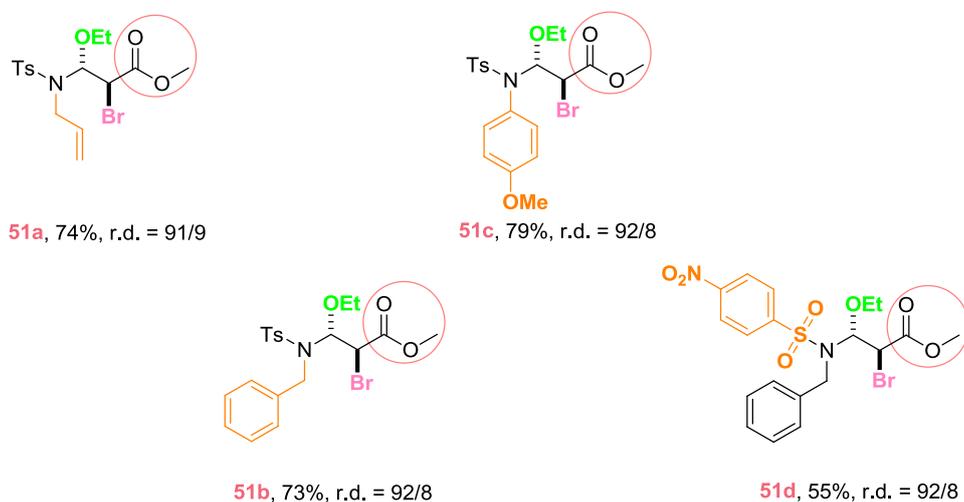
Une des limitations de cette méthodologie est qu'elle n'est pas efficace pour les énammides de type carbamate ou acétamide. En effet, les composés *N*-acétylés donnent un mélange complexe de produits. Le phénomène est moins prononcé pour le *tert*-butyl carbamates puisque les produits ont pu être isolés ou identifiés juste avant leur décomposition (Schéma 153).

Schéma 153 : *Limitation aux acétamides et carbamates*3.2.4). Variation du groupement β de l'énamide

Jusqu'à présent, seuls des β -amino styrènes ont été employés comme réactifs. Afin de varier le groupement β de l'énamide, des β -amino acrylates ont été synthétisés et mis en conditions de réaction d'éthoxybromation.

3.2.4.1). β -amino acrylates de configuration *E*

Les résultats présentés sont obtenus à partir des énamides de configuration *E* (Schéma 154). Le ratio diastéréoisomérique du produit brut est pour chaque substrat supérieur à 90/10 et les rendements sont globalement bons. Dans chaque cas, seul le diastéréoisomère majoritaire est isolé.

Schéma 154 : *Application de la méthodologie à des β -amino acrylates *E**3.2.4.2). β -amino acrylates de configuration *Z*

Par contraste, les β -amino acrylates de configuration *Z* donnent les produits souhaités avec quasiment aucune diastéréosélectivité et des rendements un peu plus faibles. Une explication plausible sera présentée ultérieurement (Schéma 155).



51e, 65%, r.d. = 55/45

51f, 64%, r.d. = 55/45

Schéma 155 : Application de la méthodologie à des β -amino acrylates Z

3.2.4.3). Alcools allyliques

La réaction peut aussi être appliquée à des alcools allyliques obtenus par réduction de ces acrylates. Malgré les conditions oxydantes de la réaction, cette dernière tolère des groupements alcools (Schéma 156). Dans ce cas, les rendements sont moyens mais la diastéréosélectivité est excellente.



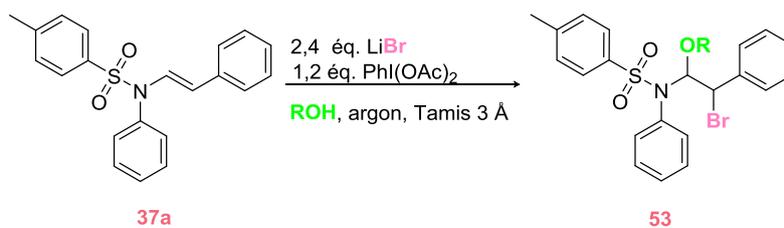
52a, 46%, r.d. = 92/8

52b, 60%, r.d. = 92/8

Schéma 156 : Application de la méthodologie à des alcools allyliques

3.2.5). Variation du solvant

Il a été jugé intéressant d'explorer l'impact du solvant sur l'efficacité de la réaction en termes de temps de réaction et de ratio diastéréoisomérique du composé. Quelques alcools ont fait l'objet d'essais ce qui est décrit dans le tableau suivant (Tableau 14). La réaction avec de l'alcool benzylique est lente (5 heures) et sachant que la température d'ébullition est de 215°C il a été difficile d'analyser le produit brut (entrée 1). Quant au propan-2-ol, au bout d' 1 h 30, la réaction est arrêtée. Cependant, la conversion n'était pas totale (15% de produit de départ restant) mais puisque le ratio diastéréoisomérique était moins intéressant (r.d. 66/34) qu'avec l'éthanol, l'essai n'a pas été réalisé une deuxième fois. Concernant l'alcool isoamylique, la réaction est bien trop lente (10 jours) et le ratio diastéréoisomérique moins intéressant (entrée 3). Au bout d' 1 h 15, la réaction avec comme solvant l'éthylène glycol n'est absolument pas terminée puisqu'il reste 67% de produit de départ (entrée 4). Enfin, avec du *tert*-butanol, au bout de 3 heures de réaction, de l'aniline tosylée issue de l'hydrolyse du produit est observée (entrée 5). Ainsi, l'éthanol en tant que solvant semble être la meilleure option.



Entrée	alcool	t	Temp (°C)	r.d.	remarques
1	benzylique 53a	5 h	0	-	Teb trop élevée
2	propan-2-ol 53b	1 h 30	0	66/34	37a (15%)
3	isoamylique 53c	10 jours	0 → TA	70/30	trop lent
4	éthylène glycol 53d	1 h 15	0	-	37a (67%)
5	tert-butanol 53e	3 h	0	-	aniline tosylée 36a

Tableau 14 : Utilisation d'autres alcools

3.2.6). Caractéristiques de la réaction¹⁶¹

La réaction est régiosélective : le brome se positionne toujours en position β et le groupement éthoxy en position α .

La réaction est aussi chimiosélective puisque les groupements allyle et anisole, riches en électrons, ne sont pas touchés. De plus, la réaction tolère les groupements alcools.

3.2.7). Discussions mécanistiques

La forte différence observée entre la réactivité des isomères *E* et *Z* amène à se poser quelques questions concernant le mécanisme de la transformation. Tout d'abord, la nature de l'espèce électrophile reste inconnue : est-elle ionique ou radicalaire ?

Des essais pour avoir des indices sur le mécanisme ont été tentés en introduisant du BHT et du TEMPO dans le milieu réactionnel (Schéma 157). Dans les deux cas, le produit d'éthoxybromation a été obtenu avec le même ratio diastéréoisomérique ce qui pousse à penser que le processus ne serait pas radicalaire. En effet, la réaction n'est pas inhibée par le BHT et il n'y a aucun produit observé impliquant un piégeage par le TEMPO ou le BHT.



Schéma 157 : Réactions en présence d'un piège à radicaux

En émettant l'hypothèse que le mécanisme serait ionique, le PIDA, en tant que réactif d'iode hypervalent, peut en présence de bromure effectuer des échanges de ligands pour former des espèces électrophiles (Schéma 158). Suite à une élimination réductrice, le dibrome et l'hypobromite d'acétyle peuvent aussi être générés et on peut alors compter formellement quatre espèces électrophiles potentielles.

¹⁶¹ Nocquet-Thibault, S.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1842.

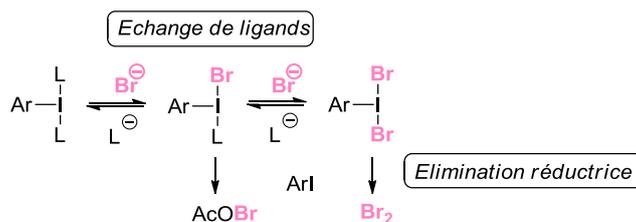


Schéma 158 : Génération des espèces électrophiles

Des essais ont été effectués avec du dibrome et de l'hypobromite d'acétyle fraîchement synthétisé. Dans le cas du dibrome (Schéma 159), il a été difficile de tirer des conclusions certaines puisque pour l'énamide **37a**, la réactivité semble être similaire (même temps de réaction, produit souhaité formé) mais le ratio diastéréomérique du produit brut est différent : 75/25 dans le cas du dibrome et 87/13 dans nos conditions réactionnelles (Schéma 159, eq. 1). Cependant, pour l'énamide **38a**, le temps de réaction et le ratio diastéréoisomérique sont les mêmes dans les deux types de conditions (Schéma 159, eq. 2).

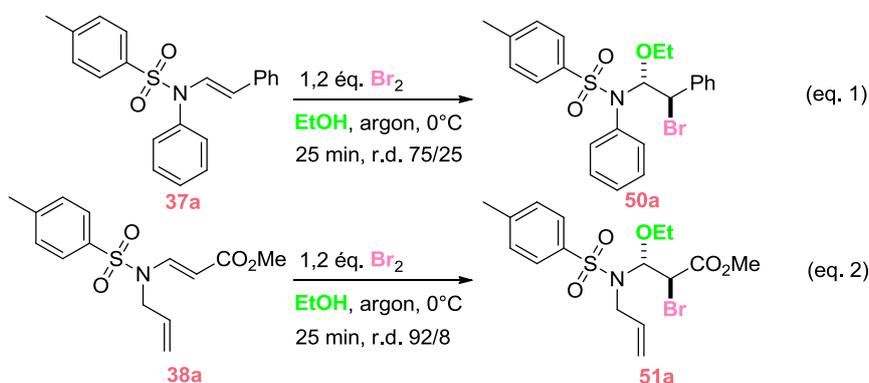


Schéma 159 : Manipulations tests avec du dibrome

Concernant l'hypobromite d'acétyle, il a été synthétisé *in situ* à partir du dibrome et a été utilisé très rapidement pour les manipulations tests (Schéma 160, eq. 1). A l'aide de ces dernières, on peut mettre à l'écart cette espèce électrophile. En effet, dans le cas de l'énamide **37a**, le ratio diastéréoisomérique est très différent de celui obtenu avec la combinaison LiBr/PIDA (Schéma 160, eq. 2). Cependant, c'est pour l'énamide **38a** que la réactivité n'est clairement pas la même puisque dans ces conditions, la réaction n'est plus chimiosélective. En effet, en spectrométrie de masse, des produits dibromés et monobromés sur la position allylique sont détectés (Schéma 160, eq. 3). Il est néanmoins utile de mentionner que les conditions réactionnelles ne sont pas totalement les mêmes puisque le solvant de la réaction pour ces manipulations est du tétrachlorure de carbone, utilisé pour générer l'AcOBr initialement.

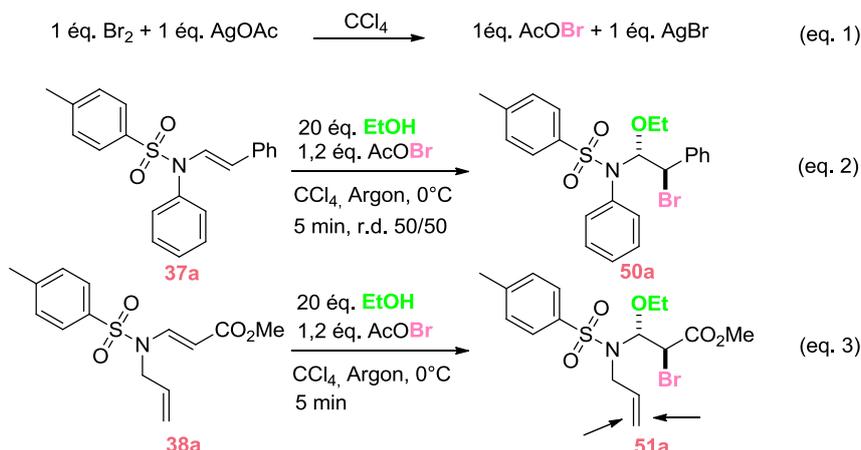


Schéma 160 : Tests avec de l'hypobromite d'acétyle fraîchement synthétisé

En conclusion, ces essais test ont pu montrer que l'hypobromite d'acétyle ne serait probablement pas l'espèce active dans nos conditions. Deux hypothèses peuvent alors être émises. Soit l'espèce électrophile pourrait être du dibrome qui serait libéré lentement dans le milieu réactionnel. La couleur jaunâtre observée très brièvement lors de l'ajout de PIDA s'expliquerait par la formation de ce produit. Soit l'espèce active serait une des espèces mixtes présentées sur le schéma 158.

En ce qui concerne la stéréosélectivité de la réaction, on peut supposer que l'énamide et l'espèce électrophile réagissent ensemble pour former un pont bromonium **54** qui serait en équilibre avec sa forme iminium **55** (Schéma 161). Suivant les effets stériques et électroniques qui rentrent en jeu, une forme est favorisée par rapport à une autre et ainsi l'addition externe du nucléophile, à savoir l'éthanol, pourrait se faire selon un mécanisme S_N2 ou par une addition sur un carbone sp^2 ce qui influencerait donc le ratio diastéréoisomérique final de la réaction. Ainsi, l'addition de l'électrophile sur l'énamide *Z* donnerait naissance à l'intermédiaire *cis-54* où les interactions stériques 1,2 sont défavorables ce qui déplacerait l'équilibre vers la forme iminium **55** et entraînerait une baisse dramatique de la diastéréosélectivité. En revanche, à partir de l'énamide *E*, l'addition pourrait se faire directement sur l'intermédiaire *trans-54* (pour lequel les gênes sont minimales) selon un processus S_N2 et donc induire un meilleur ratio diastéréoisomérique.

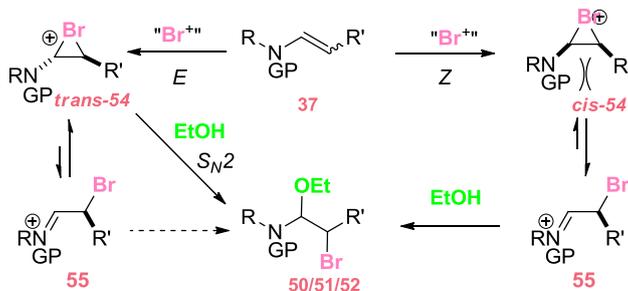


Schéma 161 : Chemins mécanistiques postulés

Enfin, des clichés des rayons X ont été obtenus pour deux diastéréoisomères majoritaires (**50a** et **51a**) (Schéma 162).

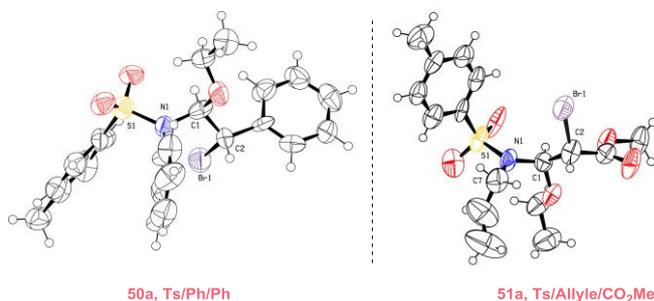


Schéma 162 : Ortep pour les produits éthoxy bromés **50a** et **51a**

Après avoir exploré le champ d'application de la réaction d'éthoxybromation des énammides, nous nous sommes intéressés à la polyvalence des produits éthoxy bromés.

3.2.8). Post-fonctionnalisation

3.2.8.1). Post-fonctionnalisation de la partie hémiaminal

La partie hémiaminal peut être fonctionnalisée en employant un acide de Lewis (pour régénérer l'iminium) et un nucléophile externe (Schéma 163).

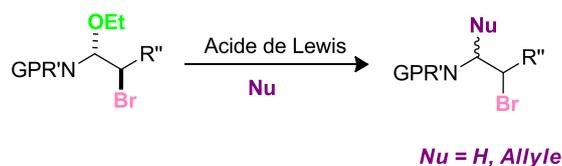


Schéma 163 : Schéma général des post-fonctionnalisations étudiées

3.2.8.1.1). Réduction

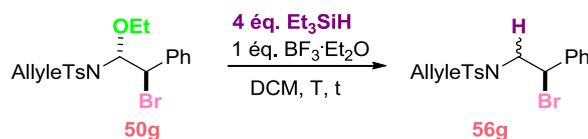
Pour les produits éthoxybromés **50a** et **50b**, la réaction de réduction a été optimisée en employant $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ comme acide de Lewis et Et_3SiH comme source d'hydrure (Tableau 15). A 0°C , beaucoup de produits d'hydrolyse sont observés (entrée 1) et afin de limiter ce problème, la température a été abaissée. A -20°C , au bout de 2 h 30 de réaction, il y a majoritairement du produit de départ : la température devient donc un facteur limitant (entrée 2). C'est pourquoi un essai a été lancé à -20°C et au bout de 19 h entre -20°C et TA, la réaction n'est toujours pas terminée et il est nécessaire d'ajouter 0,5 équivalent supplémentaire de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ afin d'obtenir 53% du produit voulu **56b** (entrée 3). Un essai à -10°C ne s'est pas avéré plus probant et dans ce cas-là encore, 0,5 équivalent de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a été ajouté pour améliorer la conversion. Une heure après l'ajout, la réaction est terminée (entrée 4). Il semblerait donc que 1,5 équivalents de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ soient nécessaires. Finalement, en utilisant directement 1,5 équivalents de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ à -10°C , le produit, après un simple traitement aqueux (NaHCO_3) et une extraction, est obtenu avec un rendement de 98% (entrée 5).



Entrée	X éq. BF ₃ ·Et ₂ O	T	GP	t (h)	résultats	rdt
1	1 éq.	0°C	Ts	180	beaucoup de produits d'hydrolyse majoritairement	33%
2	1 éq.	-20°C	Ts	2 h 30	50a	-
3	1 éq. + 0.5 éq	-20°C < T < 0°C	SO ₂ Ph	20	-	53%
4	1 éq. + 0.5 éq.	-10°C	SO ₂ Ph	8 h 45	pas de purification	53%
5	1,5 éq.	-10°C	SO ₂ Ph	3 h 30	pas de purification	98%

Tableau 15 : Optimisation de la réaction de réduction du groupement éthoxy sur les produits éthoxy bromés **50a** et **50b**

En parallèle, un travail d'optimisation de la température a été aussi effectué sur la réduction du produit **50g** (Tableau 16). Il semblerait que la température soit encore une fois importante puisqu'à 0°C des problèmes d'hydrolyse apparaissent (entrée 1). Cependant, **50g** réagit à -20°C en présence d'un seul équivalent de BF₃·Et₂O pour donner le produit souhaité avec un rendement de 98% après un traitement aqueux (entrée 2).



Entrée	T	t (h)	résultats	rdt
1	0°C	3 h	produits d'hydrolyse	19%
2	-20°C	4 h	-	98%

Tableau 16 : Optimisation de la réaction de réduction du groupement éthoxy sur **50g**

Ces conditions ont été utilisées pour la réduction de **51a** substituée en β par un groupement ester. Le composé **57a** a été obtenu avec 58% de rendement (Schéma 164). Ce dernier n'est pas optimisé puisqu'il reste du produit de départ **51a** mais ceci montre que la réaction tolère des groupements esters.

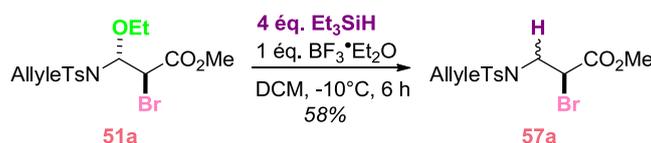


Schéma 164 : Réduction du groupement éthoxy de **51a**

3.2.8.1.2). Allylation

Un même travail d'optimisation a été effectué pour le remplacement de l'éthoxy par un groupement allyle en utilisant 4 équivalents d'allylsilane en présence de BF₃·Et₂O (Tableau 17). Les résultats obtenus sont comparables à ceux obtenus pour la réduction.

La température optimale semble être -10°C pour cette transformation (entrée 3) puisqu'à 0°C , beaucoup de produits d'hydrolyse sont observés (entrée 1) et qu'à -20°C , il n'y a presque pas de conversion (entrée 2). Ce rendement de 44% n'est probablement pas optimal mais pour des raisons de temps, il n'a pas été tenté de l'améliorer.



Entrée	X éq. BF ₃ ·Et ₂ O	T	GP	t (h)	résultats	rdt
1	1 éq.	$0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{TA}$	Ts	30	beaucoup de produits d'hydrolyse	< 14%
2	1 éq. + 0.5 éq.	-20°C	SO ₂ Ph	5 h 30	majoritairement 50b	-
3	1 éq.	-10°C	SO ₂ Ph	3 h 30	-	44%

Tableau 17 : Optimisation de la réaction d'allylation du groupement éthoxy sur le produit **50**

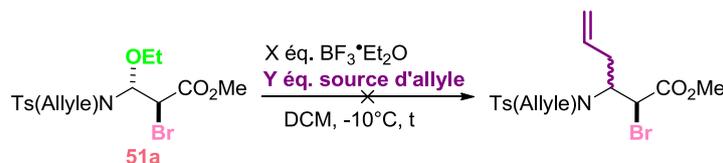
Ces conditions ont été appliquées au composé **50g** et les résultats sont relativement bons en termes de rendement (Schéma 165).



Schéma 165 : Allylation de **50g**

Une autre source d'allyle, le tributylallylétain, a été essayée. Celui-ci est beaucoup plus réactif mais sans doute trop car seule la dégradation du produit désiré est observée.

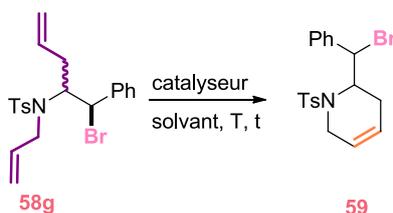
Enfin, quelques tentatives d'allylation du composé **51a** ont été effectuées sans succès (Tableau 18). En effet, aucune source d'allyle, ni le TMSAllyle ni le Bu₃SnAllyle, à $-10^{\circ}\text{C}/\text{TA}$, dans le dichlorométhane ne permettent la transformation (entrées 1 et 2). La présence de l'ester est sans doute responsable de cette non réactivité et une optimisation en jouant sur l'acide de Lewis serait intéressante.



Entrée	X éq. BF ₃ ·Et ₂ O	Y éq. source d'allyle	t	résultats
1	1 éq.	4 éq. TMSAllyle	4 h	51a
2	1,2 éq.	1,2 éq. + 2 éq. Bu ₃ SnAllyle	1 jour à -10°C + 3 jours à TA	51a

Tableau 18 : *Allylation de 51a*3.2.8.1.3). *Cyclisation de Grubbs*

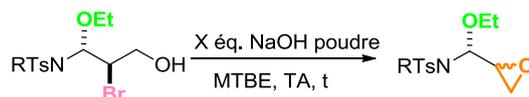
Avec le produit diallylé **58g** en main, une métathèse cyclisante a pu être mise au point (Tableau 19). Le catalyseur de Grubbs de première génération a été d'abord essayé mais aucune réaction n'a lieu à TA (entrée 1) tout comme avec le catalyseur de Grubbs de deuxième génération (entrée 2). C'est pourquoi la température a été augmentée et pour assurer une transformation rapide et efficace (4 h), 100°C semble être une bonne option (entrée 4). Ainsi, cette réaction permet l'accès à une tétrahydropyridine 2-substituée **59** avec un rendement quantitatif après une simple filtration sur silice pour éliminer les traces du catalyseur (entrée 4).



Entrée	catalyseur	solvant	T	t	résultats	rdt
1	Grubbs I	DCM	TA	6 h	58g	-
2	Grubbs II	Toluène	TA/50°C	24 h	58g	-
3	Grubbs II	Toluène	80°C	65 h	59	-
4	Grubbs II	Toluène	100°C	4 h	59	quantitatif

Tableau 19 : *Optimisation de la métathèse cyclisante du produit diallylé 58g*3.2.8.2). *Post-fonctionnalisation de la partie brome*3.2.8.2.1). *Sur les produits éthoxy*

La partie brome peut être aussi exploitée. Dans le cas particulier des produits éthoxy bromés issus de l'énamide β substitué par un groupement homo hydroxy, un simple traitement avec de la soude offre un accès à des α -amino-époxydes (Tableau 20). Dans le cas où R = Bn, la réaction est très lente ce qui est probablement dû à un manque de solubilité ce qui n'empêche pas d'avoir un excellent rendement de 98% (entrée 1). Dans le cas où R = Allyle, la réaction est bien plus rapide avec un rendement de 69% (entrée 2).



52a (R = Allyle)
52b (R = Bn)

60a (R = Allyle)
60b (R = Bn)

Entrée	X éq. NaOH	R	t	résultats	rdt
1	1,1 éq. + 2,2 éq. + 2,2 éq.	Bn	5 jours	pas de purification	60a (98%)
2	1,1 éq. + 2,2 éq.	Allyle	22 h	pas de purification	60b (69%)

Tableau 20 : Epoxydation en présence de soude

De plus, il serait intéressant de pouvoir transformer le brome en groupement hydroxy comme cela a été effectué dans la littérature sur des dérivés de β -bromophénylalanines diversement substituées (Schéma 166).^{162,163} Hutton montre que la présence de groupements électroattracteurs sur l'aryle (r.d. 9/1) améliore la stéréosélectivité de cette transformation contrairement aux groupements donneurs (r.d. 1/1).

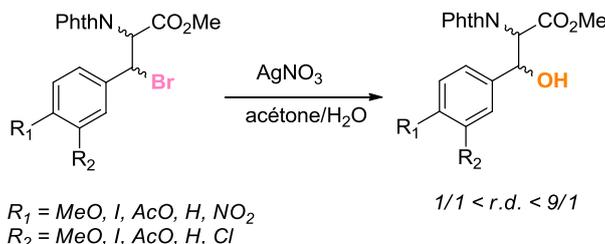


Schéma 166 : Hydroxylation de β -bromophénylalanines substituées

Cette observation peut être expliquée par le fait que les substituants donneurs stabilisent le carbocation benzylique intermédiaire qui n'est pas conformationnellement figé et l'eau peut donc attaquer des deux côtés. Cependant, lorsque les substituants sont électroattracteurs, ils ne peuvent pas stabiliser le carbocation et la partie ester intervient alors dans la stabilisation de l'intermédiaire. Des interactions 1,4 favorables (Schéma 167) bloquent l'intermédiaire cationique dans une conformation dans laquelle les groupements encombrés aryles et phtalimides sont antipériplanaires et l'attaque de l'eau se fait alors préférentiellement sur une face.

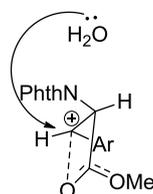
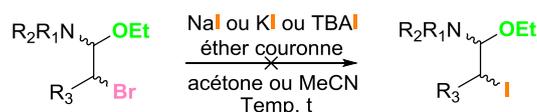


Schéma 167 : Intermédiaire réactionnel quand Ar est substitué par des groupements électroattracteurs

¹⁶² Hutton, C A. *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 5899.

¹⁶³ Hutton, C A. *Org. Lett.* **1999**, 1, 295.

mise au reflux de l'acétone. Au bout de 24 heures, seulement du produit de départ est isolé (entrée 1). C'est pourquoi, dans les mêmes conditions au bout de 5 jours à reflux, le chauffage aux microondes a été tenté (90°C pendant 10 minutes) ce qui n'a eu aucun effet (entrée 2). Afin de pouvoir augmenter la température de chauffage, l'acétone a été remplacée par de l'acétonitrile. De plus, en utilisant comme source d'iodure du NaI, il était aussi judicieux de changer l'éther couronne 18-C-6 par l'éther couronne 15-C-5. Après 2 jours au reflux de l'acétonitrile, aucune réaction n'est observée (entrée 3). Concernant le produit **50b**, que ce soit le système de chauffage traditionnel ou le chauffage au reflux, aucune trace du produit souhaité n'est détectée (entrées 4 et 5). Un seul essai a été tenté pour le produit **51a** et dans ce cas aussi, aucune conversion n'est observée (entrée 6).



50b (R₁ = Ph, R₂ = SO₂Ph, R₃ = Ph)

50g (R₁ = Allyle, R₂ = Ts, R₃ = Ph)

51a (R₁ = Allyle, R₂ = Ts, R₃ = CO₂Me)

Entrée	produit	solvant	source d'iode	éther couronne	Temp(°C), t	résultats
1	50g	acétone	NaI + KI	18-C-6	TA<T<55, 24 h	50g
2	50g	acétone	KI	18-C-6	reflux, 5 jours + 90°C (microondes), 10 min	50g
3	50g	MeCN	NaI +TBAI	15-C-5	reflux, 2 jours	50g
4	50b	acétone	NaI	18-C-6	reflux, 22 h	50b
5	50b	acétone	KI	18-C-6	reflux, 5 jours + 90°C (microondes), 10 min + 120°C (microondes), 30 min	50b
6	51a	MeCN	NaI +TBAI	15-C-5	reflux, 2 jours	51a

Tableau 23 : Essais d'échange d'halogène : Br → I

3.2.8.2.2) Sur les produits réduits

Les résultats n'étant pas concluants, la réaction de S_N2 a été tentée sur les produits réduits afin de limiter l'encombrement stérique, paramètre limitant dans ce type de transformation (Tableau 24). En ce qui concerne le produit **51a**, au bout de 7 jours à reflux, du produit iodé est détecté en présence du produit de départ et de la tosylallylamine (entrée 1). C'est pourquoi, le chauffage aux microondes a été utilisé pour diminuer le temps de réaction et aussi pour tenter d'obtenir une meilleure conversion. Au bout de 10 minutes à 100°C, le produit de départ est encore largement présent (entrée 2). Il a été donc décidé d'augmenter le temps de réaction à 30 minutes et dans ce cas-ci, le produit souhaité est obtenu toujours en compagnie du produit de départ et de la tosylallylamine (entrée 3). Pour le composé **50g**, la même procédure a été appliquée et les

mêmes résultats ont été obtenus (entrée 4) mis à part qu'après 1 heure aux microondes, des produits de dégradation supplémentaires sont détectés (entrée 5).

Entrée	Groupement R	type de chauffage	Temp(°C)	t	résultats
1	R = CO ₂ Me	traditionnel	TA < T < 80	8 jours	57a + 63 + amine majoritairement
2	R = CO ₂ Me	microondes	100	10 min	57a
3	R = CO ₂ Me	microondes	100	30 min	57a + 63 + amine
4	R = Ph	traditionnel	TA < T < 80	8 jours	56g + 63 + amine
5	R = Ph	microondes	100	10 + 25 + 25 min	56g + produits dégradés

Tableau 24 : Essais d'échange d'halogène sur les produits réduits : Br → I

En conclusion, il est impossible avec ces résultats d'isoler le produit iodé. En effet, les rapports frontaux du produit iodé et bromé étant trop proches, il n'est pas possible de les séparer. De plus, à température élevée, l'iode étant un très bon groupement partant, il peut facilement s'éliminer.

Une réaction de Heck a déjà été rapportée dans la littérature sur le produit **56g** (obtenu par une manière différente) (Schéma 168).¹⁶⁵ Les auteurs obtiennent le produit cyclique **64** avec 86% de rendement et sous forme d'un seul isomère.

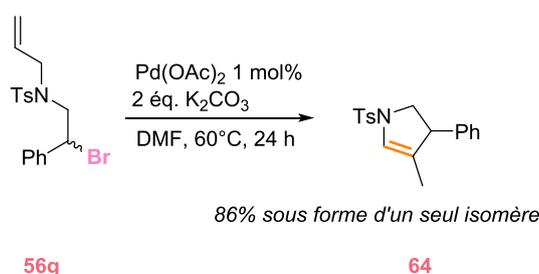


Schéma 168 : Réaction de Heck intramoléculaire pallado-catalysée

Nous avons donc souhaité reproduire cette réaction (Tableau 25). Dans un premier temps, nous nous sommes placés dans les mêmes conditions que celles décrites dans la publication et au bout de 16 h 30, la conversion s'est avérée être complète et a donc été arrêtée. Après purification, deux isomères **64A** et **64B** ont été isolés en proportions 55/45 (entrée 1). Nous avons alors pensé que cela provenait de l'arrêt prématuré de la réaction (16 h 30 au lieu de 24 h). Un deuxième essai a été donc lancé et au bout de 24 h, le même mélange de deux isomères **64A** et **64B** est obtenu. C'est pourquoi, la réaction a été chauffée jusqu'à 95°C pendant 6 autres jours et le ratio **64A/64B** a évolué jusqu'à 67/33

¹⁶⁵ Zhou, W.; Han, G.; Zhang, G.; Han, J.; Pan, Y. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 5833.

(entrée 2). En chauffant directement à 100°C, les mêmes résultats sont observés (entrée 3). On remarque donc que le chauffage améliore le ratio **64A/64B** en faveur de l'isomère souhaité mais que le problème d'isomérisation ne provient pas que de ce paramètre. Le solvant a donc été dégazé et la réaction relancée et au bout d'un jour à 60°C, la réaction est arrêtée et on observe toujours le même ratio d'environ 70/30 (entrée 4). Ainsi, un dernier essai a été effectué pour savoir au bout de combien de temps la conversion était totale. La réaction a pu être stoppée, 6 heures plus tard et un ratio de 50/50 a été isolé avec un rendement de 61% (entrée 5). Il a été impossible de séparer les deux isomères et donc de reproduire ce qui a été décrit dans la littérature.

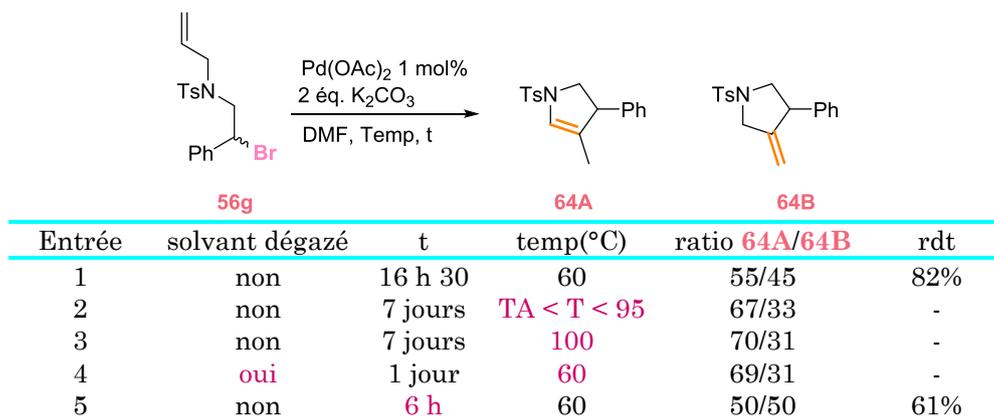
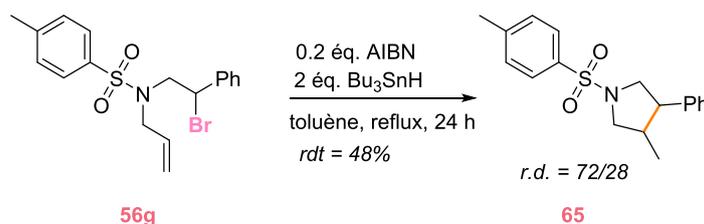


Tableau 25 : Réaction de Heck intramoléculaire

Il a été ensuite décidé de tenter des conditions radicalaires cyclisantes réductrices avec l'AIBN comme initiateur de radicaux en présence de Bu₃SnH¹⁶⁶ et le premier essai avec le produit **56g** a donné le produit **65** souhaité avec un rendement de 48% et avec un ratio diastéréoisomérique de 72/28 (Schéma 169).

Schéma 169 : Cyclisation radicalaire du composé **56g**

D'autres essais ont été tentés en série CO₂Me avec ou sans groupement éthoxy (**51a** ou **57a**) mais aucun d'entre eux n'a donné des résultats intéressants.

Ayant en main une réaction d'éthoxybromation efficace, l'objectif suivant était de mettre au point une méthodologie générale d'insertion de groupement halogénure avec une grande variété de nucléophiles, en commençant par les chlorures.

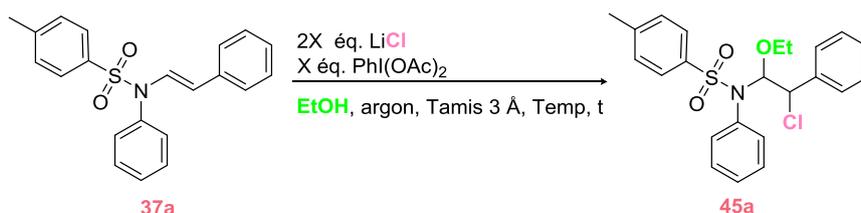
¹⁶⁶Ragoussi, M. L.; Walker, S. M.; Piccanello, A.; Kariuki, B. M.; Horton, P. N.; Spencer, N.; Snaith, J. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7347.

IV). La réaction d'éthoxychloration

4.1). Optimisation

Rappelons qu'une réaction d'acyloxychloration avait posé problème d'un point de vue reproductibilité des résultats. C'est pourquoi nous nous sommes tournés directement vers la mise au point d'une réaction d'éthoxychloration. Etant donné que la réaction d'éthoxybromation était efficace avec comme source de bromure du LiBr, les premiers essais pour la réaction d'éthoxychloration ont été réalisés avec du chlorure de lithium LiCl. Dans un premier temps, les mêmes conditions mises au point pour l'éthoxybromation ont été utilisées à partir de l'énamide **37a**. Au bout de 3 heures à 0°C, la réaction n'étant pas terminée et des produits d'hydrolyse étant déjà observés, la température est alors augmentée à TA. Après 5 heures de réaction à TA, la conversion n'est toujours pas totale c'est pourquoi 0,6 équivalent de LiCl et 0,3 équivalent de PIDA sont ajoutés. 45 minutes plus tard, la réaction est arrêtée et beaucoup de produits d'hydrolyse sont détectés au niveau du spectre RMN du brut (Tableau 26, entrée 1).

Il semblerait que plus le temps de réaction est long plus des produits d'hydrolyse sont formés. C'est pourquoi, le but a été d'évaluer la quantité exacte de réactifs à introduire pour que la réaction soit la plus rapide possible. Tous les autres essais ont donc été effectués à TA. Au bout de 3 heures, avec comme quantité 3,2 équivalents de LiCl et 1,6 équivalents de PIDA, il reste du produit de départ (entrée 2). Ainsi, la quantité de réactifs est augmentée à 3,6/1,8, le temps de réaction est diminué à 1 heure mais la réaction n'est toujours pas efficace car il reste du produit de départ **37a** et de l'amine **36a** est encore observée (entrée 3). Avec 4,2 équivalents et 2,1 équivalents, il n'y a plus de produit de départ **37a**, après 5 heures de réaction. Une purification a pu alors être effectuée. Le produit souhaité **45a** a été obtenu sous forme d'une fraction de mélange composé aussi d'un l'aldéhyde avec un rendement inférieur à 81% (entrée 4).



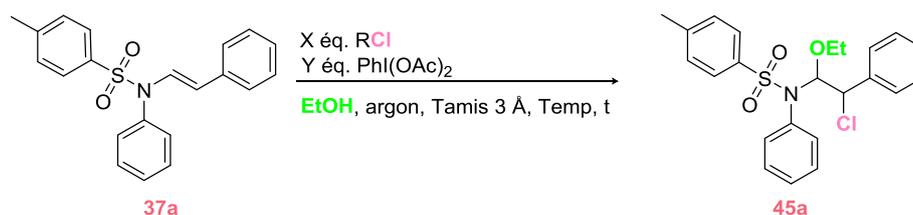
Entrée	Temp	t (h)	X(éq.)	Résultats	conversion
1	0°C puis TA	5 h	1,2 + 0,3	beaucoup de produits d'hydrolyse	-
2	TA	3 h	1,6	36a + 37a	-
3	TA	1 h	1,8	36a + 37a	-
4	TA	5 h	2,1	36a + 45a (r.d. 63/37)	100%

Tableau 26 : Optimisation de la réaction d'éthoxychloration avec du LiCl

Ainsi, il est difficile de trouver un compromis entre une réaction rapide, pour limiter l'hydrolyse, et totale, pour pouvoir isoler le produit souhaité. Nous avons donc décidé de changer la source de chlorure (Tableau 27). Un essai avec NaCl a été réalisé, mais au

bout de 5 heures de réaction, aucune réactivité n'est détectée, c'est pourquoi la température a été augmentée à 40°C. Après 4 heures de chauffage, la réaction est terminée et le produit souhaité **45a** est isolé avec un rendement de 55% (entrée 1). La même procédure est appliquée à la réaction comportant du KCl mais dans ce cas au bout de 4 heures de chauffage, il reste du produit de départ **37a** (ce qui est dû à la moindre solubilité de KCl par rapport à NaCl encore moins soluble que LiCl dans les solvants organiques) et le produit brut est très sale (entrée 2).

Le ZnCl₂ a été aussi essayé. Au bout de 3 h 30 de réaction à TA, la réaction est arrêtée et le produit brut est composé majoritairement du produit éthoxychloré sous forme d'un ratio diastéréoisomérique de 53/47 qui a pu être isolé avec 98% de rendement (entrée 3). Ce résultat était très intéressant puisque le rendement est presque de 100%. Cependant, le ratio diastéréomérique n'étant que de 1/1, nous avons exploré d'autres sources de chlorure. CuCl, malgré la couleur turquoise intense qu'il donne au milieu réactionnel, est beaucoup moins réactif vis-à-vis de ce type de molécules puisqu'au bout de 4 jours à TA, seulement 50% du produit de départ a réagi et le ratio diastéréomérique ne semble pas intéressant (entrée 4). Enfin, avec FeCl₃ à TA, 1 h 30 de réaction suffit pour obtenir le produit souhaité avec un ratio diastéréomérique de 74/26 (entrée 5). Le diastéréoisomère majoritaire s'est montré être le diastéréoisomère *trans* (p 134 cliché des rayons X du produit **67b**) et c'est ce dernier qui sera représenté.



Entrée	source Cl	conditions	Temp	t	r.d.	résultats	rdt (45a)
1	NaCl	4 (NaCl) + 2 (PIDA)	TA → 40°C	9 h	73/27	36a	55%
2	KCl	4 (KCl) + 2 (PIDA)	TA → 40°C	9 h	77/23	36a + 37a + dégradation	-
3	ZnCl ₂	2 (ZnCl ₂) + 2 (PIDA)	TA	3 h 30	53/47		98%
4	CuCl	2,4 (CuCl) + 1,2 (PIDA)	?	96 h	-		-
5	FeCl ₃	1,2 (FeCl ₃) + 1,2 (PIDA)	TA	1 h 30	74/26	pas de dégradation	-

Tableau 27 : *Champ d'exploration de la source de chloration à utiliser*

Au vu de ces résultats, un travail d'optimisation a été effectué avec FeCl₃ (Tableau 28). Le but a été d'abord de diminuer la quantité de réactifs introduits. On remarque que 0,8 équivalent de FeCl₃ et 1,2 équivalents de PIDA (ce qui conserve le ratio Cl/OAc 1/1) suffisent pour obtenir 96% de rendement en 13 minutes (entrée 1). Afin d'améliorer le ratio diastéréomérique, la température est diminuée à 0°C et au bout d'1 h 30 de réaction, 83% de produit **45a** est isolé (entrée 2). Le ratio diastéréomérique n'est pas particulièrement amélioré (72/28) donc on a cherché la quantité minimale que l'on devait

introduire pour avoir une conversion totale à TA. Un essai a donc été effectué en ajoutant seulement 0,5 équivalent de FeCl_3 et 1 équivalent de PIDA et au bout de 6 heures de réaction, il reste du produit de départ **37a**. Après avoir rajouté, à deux reprises, 0,1 équivalent de FeCl_3 et 1 équivalent de PIDA, il reste néanmoins 14% du produit de départ **37a** (entrée 3). En revanche, en utilisant 0,8 équivalent de FeCl_3 et 1,1 équivalent de PIDA, le produit souhaité **45a** est isolé avec un rendement de 83% (entrée 4). En termes de rendement, de quantité de réactifs et de ratio diastéréoisomérique, ces dernières conditions sont donc les meilleures.



Entrée	X éq. FeCl_3	Y éq. PIDA	Temp	t	r.d.	rdt
1	0,8	1,2	TA	13 min	74/26	45a (96%)
2	0,8	1,2	0°C	1 h 30	72/28	45a (83%)
3	0,5 + 0,1 + 0,1	1 + 0,1 + 0,1	TA	24 h	-	37a (14%)
4	0,8	1,1	TA	1 h	77/23	45a (83%)

Tableau 28 : *Optimisation des conditions de l'éthoxychloration*

Les conditions optimisées choisies sont donc les suivantes (Schéma 170).

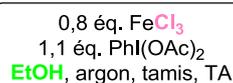


Schéma 170 : *Conditions optimisées pour la réaction d'éthoxychloration*

Ayant en main des conditions optimisées, l'étendue de la réaction a été explorée.

4.2). Champ d'application

4.2.1). Groupement protecteur

Tout d'abord, le groupement protecteur sulfonyle a été modifié (Schéma 171). On remarque que le groupement tosylo **37a** donne les meilleurs résultats en termes de rendement et de ratio diastéréomérique. Ce dernier diminue légèrement dans le cas de l'énamide **37b**. Quant aux GP = Ms, **37c** et Ns, **37d**, les rendements sont moyens et les ratios diastéréomériques plus faibles.

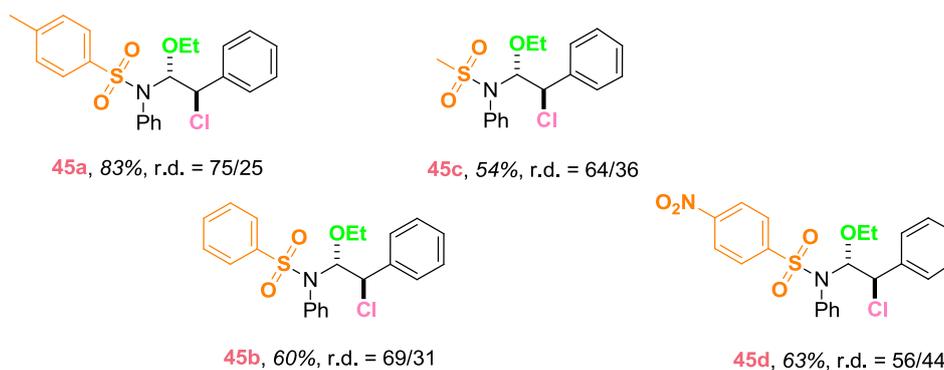


Schéma 171: Variation du groupement protecteur

4.2.2). Groupement R sur l'azote

Par la suite, la réactivité des énammides portant des groupements alkyles sur l'azote a été étudiée (Schéma 172). Les rendements sont moyens et le ratio diastéréomérique est très faible.



Schéma 172: Variations du groupement R

4.2.3). Application de la méthode aux acétamides et carbamates

Les amides et les carbamates sont des composés compatibles avec ces conditions de réaction ce qui n'était pas le cas de la réaction d'éthoxybromation (cf Schéma 153). Les rendements sont corrects ($46\% < \text{rdt} < 72\%$) et généralement le produit souhaité a pu être isolé excepté pour le composé *N*-acétylbenzylé qui donne un mélange complexe de produits (Schéma 173).

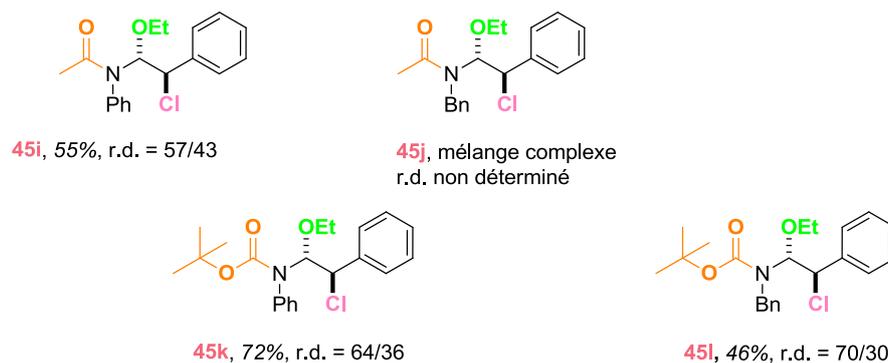
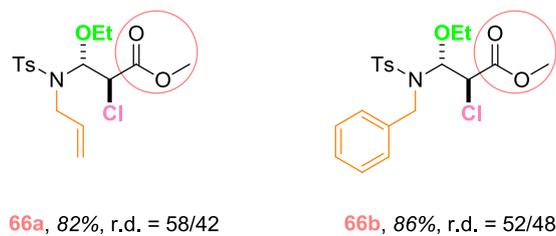


Schéma 173 : Réactions avec les acétamides et carbamates

4.2.4). Variation du groupement β de l'énamide4.2.4.1). β -amino acrylates de configuration *E*

La réaction a d'abord été effectuée à partir des β -amino acrylates de configuration *E* (Schéma 174). Les rendements sont excellents (supérieur à 80%) mais les ratios diastéréoisomériques sont faibles (r.d. environ 1/1).

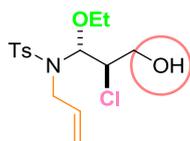
Schéma 174 : Application de la méthodologie à des β -amino acrylates *E*4.2.4.2). β -Amino acrylates de configuration *Z*

Les β -amino acrylates de configuration *Z* donnent les produits souhaités avec une meilleure diastéréosélectivité que leurs analogues de configuration *E* ce qui contraste avec les résultats obtenus pour l'éthoxybromation. Les rendements quant à eux restent bons (Schéma 175).

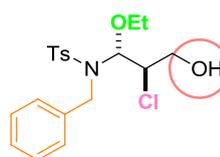
Schéma 175 : Application de la méthodologie à des β -amino acrylates *Z*

4.2.4.3). Alcools allyliques

Ces conditions permettent aussi l'éthoxychloration d'énamides comportant un groupement alcool (Schéma 176). Cependant, les rendements sont faibles bien que la diastéréosélectivité soit assez bonne pour le composé benzylé.



67a, 27%, r.d. non déterminé



67b, 36%, r.d. = 70/30

Schéma 176 : Application de la méthodologie à des alcools allyliques

En conclusion de cette étude du champ d'application de la réaction d'éthoxychloration, elle semble moins efficace que la réaction d'éthoxybromation mais présente certains avantages par rapport à cette dernière. En effet, une limitation de l'éthoxybromation reposait sur la difficulté à appliquer cette méthode aux acétamides et aux carbamates. Dans le cas de l'éthoxychloration, les produits sont isolés et les deux diastéréoisomères pourraient probablement être séparés. De plus, les ratios diastéréoisomériques obtenus à partir des énammides β -substitués par des groupements esters de configuration *Z* étaient de l'ordre de 1/1 pour l'éthoxybromation alors qu'ils sont plus intéressants pour l'éthoxychloration (r.d. supérieur à 63/37).

4.3). Caractéristiques de la réaction¹⁶⁷

La réaction est aussi régiosélective : le chlore se positionne en position β et le groupement éthoxy en position α .

La réaction est chimiosélective puisque le groupement allyle riche en électrons n'est pas touché. Cependant, si l'on ajoute deux fois plus de réactifs, l'allyle l'est aussi. Elle tolère les groupements alcool mais ces derniers semblent sensibles aux conditions oxydantes puisque les rendements sont assez faibles.

4.4). Discussions mécanistiques

Comme pour l'éthoxybromation, des manipulations tests ont été effectués afin d'obtenir des renseignements sur le mécanisme. L'introduction de BHT et de TEMPO dans le milieu réactionnel n'a eu aucun effet puisque les mêmes produits sont obtenus avec les mêmes rendements et ratios diastéréomériques ce qui laisserait penser que le mécanisme est aussi ionique.

D'un point de vue mécanistique, comme décrit pour l'éthoxybromation, des échanges de ligands peuvent avoir lieu entraînant la formation d'espèces mixtes **68**, **69** et/ou **70** et de dichlore après une élimination réductrice (Schéma 177).

¹⁶⁷ Nocquet-Thibault, S.; Minard, C.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Tetrahedron* **2013**, *15*, 1842.

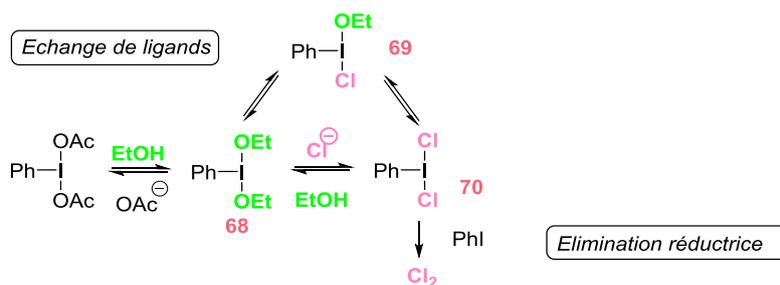


Schéma 177 : Espèces électrophiles possibles

Ainsi, une de ces espèces électrophiles pourrait réagir avec l'énamide pour donner un pont chloronium ou iodonium (chloré) qui pourrait être soit directement attaqué par l'éthanol *via* une S_N2 ou qui pourrait être en équilibre avec sa forme ouverte sujette à une attaque nucléophile de l'éthanol. Le mécanisme S_N2 ne serait encore une fois pas favorisé à cause de l'encombrement stérique. La différence de diastéréosélectivité entre le chlore et le brome pourrait être alors expliquée par le fait que le brome étant plus gros que le chlore, il permettrait une induction plus importante en α de l'iminium lors de l'attaque nucléophile de l'éthanol sur le carbone sp^2 (Schéma 178).

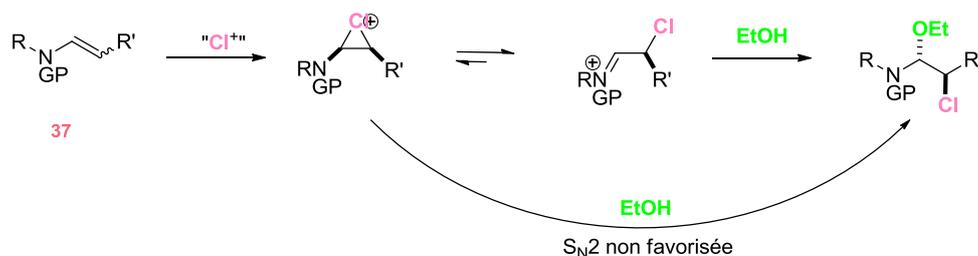
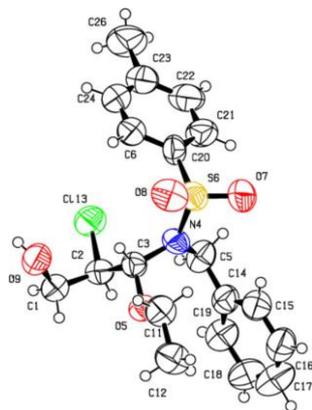


Schéma 178 : Mécanisme postulé

De plus, pour avoir une idée de quelle espèce serait présente dans le milieu réactionnel, une série d'expériences de spectrométrie de masse ont été menées. Quatre solutions de PIDA dans le MeCN, de PIDA dans l'EtOH, de PIDA dans le MeCN en présence de 2 équivalents de LiCl et de PIDA dans l'EtOH en présence de 2 équivalents de LiCl ont été préparées et injectées dans une source d'ionisation électrospray positive (Schéma 179). Dans l'acétonitrile, seuls des adduits de PIDA sont détectés (Schéma 179, (1)) ce qui n'est pas le cas dans l'EtOH (Schéma 179, (2)). En effet, l'ion principal a été identifié comme étant le dimère ponté **71**, ce qui laisserait à penser que PIDA n'est pas solubilisé dans l'EtOH mais qu'il réagit avec celui-ci pour donner le diéthoxyiodobenzène **68**. Dans le cas de figure où PIDA se trouve avec 2 équivalents de LiCl dans le MeCN, seulement des pics correspondants à des adduits de PIDA ont pu être détectés ce qui peut être expliqué par le manque de solubilité de LiCl dans l'acétonitrile (Schéma 179, (3)). Cependant, quand tous les réactifs sont solubilisés dans l'EtOH, le dimère **71** et un nouvel ion incorporant un atome de chlore deviennent les pics majoritaires (Schéma 179, (4)). La structure de ce dernier est un isoforme du dimère ponté **72** ou **73**. Ces expériences de masse ne donnent pas une indication irréfutable sur la nature de l'espèce active dans le milieu mais elles valident le concept d'échanges de ligands qui permet la formation d'espèces mixtes comme **69**. De plus, aucun adduit qui pourrait indiquer la

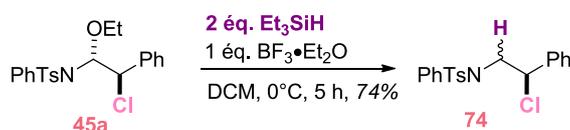
Schéma 181 : Ortep pour le diastéréoisomère majoritaire **67b**

Après s'être attardé sur le champ d'application de la réaction d'éthoxychloration, nous nous sommes intéressés à la polyvalence des synthons et notamment à la post-fonctionnalisation de la partie hémiaminal.

4.5). Post-fonctionnalisation

4.5.1). Réduction

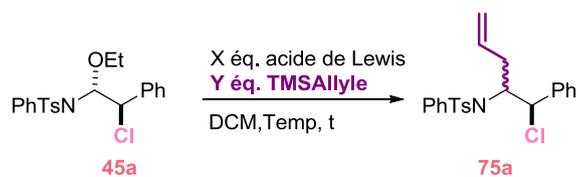
Un premier essai à 0°C avec 2 équivalents de Et_3SiH et 1 équivalent de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans le dichlorométhane a donné 74% de rendement du composé **74** sans qu'aucune optimisation ne soit nécessaire (Schéma 182).

Schéma 182 : Réduction du groupement éthoxy sur le produit d'éthoxychloration **45a**

4.5.2). Alkylation

Nous nous sommes donc tournés vers l'optimisation de la réaction d'alkylation (Tableau 29). Un premier essai a été effectué sur le composé **45a** en utilisant comme acide de Lewis du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ mais ce dernier n'a aucune influence puisqu'au bout de 5 heures à 0°C, seulement du produit de départ **45a** est observé (entrée 1). Une expérience avec un acide de Lewis plus fort comme TMSOTf a été réalisée. Au bout de 6 heures de réaction, 4 équivalents d'allyltriméthylsilane ont été ajoutés puis plus tard, 0,75 équivalent de TMSOTf. La réaction est arrêtée 12 heures après cette deuxième addition mais le produit brut obtenu n'est pas exploitable ce qui montre au moins qu'une réaction a lieu mais que les conditions réactionnelles étaient trop « dures » (entrée 2). C'est pourquoi, nous avons décidé d'ajouter lentement le TMSOTf à l'aide d'un pousse seringue afin de limiter les réactions secondaires. 5 heures plus tard, le produit brut contient encore un peu de diastéréoisomère minoritaire et beaucoup d'amine, issue de l'hydrolyse (entrée 3). Enfin, un dernier test a été lancé en ajoutant du tamis moléculaire pour limiter le phénomène d'hydrolyse observé. Le mélange réactionnel est laissé 7 heures à 0°C et 4 jours à t.a. Du produit de départ est toujours présent et beaucoup de produits d'hydrolyse sont observés (entrée 4).

IV). Réaction d'Ethoxychloration



Entr\u00e9e	acide de Lewis (AL)	X \u00e9q. AL	Y \u00e9q. TMSAllyle	Temp	t	r\u00e9sultats
1	BF ₃ ·Et ₂ O	1	2	0\u00b0C	5 h	45a
2	TMSOTf	1 + 0,75	4 + 4	0\u00b0C	19 h	d\u00e9gradation
3	TMSOTf	1 (pousse seringue 2h)	4	TA	5 h	45a (traces) + amine
4	TMSOTf	1	4	TA		tamis \u2192 amine

Tableau 29 : Essais de r\u00e9action d'allylation d'un produit \u00e9thoxychlor\u00e9

En l'\u00e9tat, nous n'avons pas cherch\u00e9 \u00e0 \u00e9tudier davantage cette r\u00e9action.

V). Version stéréosélective

Le but a été ensuite de mettre au point une version stéréosélective de l'éthoxybromation. Deux stratégies ont été testées : la première repose sur l'introduction d'une copule chirale au niveau de l'énamide et la seconde utilise des dérivés d'iode(III) hypervalent chiraux.

5.1). Insertion de copules chirales

L'introduction de copules chirales sur les énamides a été effectuée au niveau de l'ester mais aussi au niveau du groupement porté par l'azote (Schéma 183).



Schéma 183 : Deux stratégies d'introduction de copules chirales

5.1.1). Copules chirales introduites au niveau de l'ester

Dans le cas d'un énamide de type ester, trois alcools chiraux énantiopurs ont été considérés comme copules : le 1-phényléthanol, le menthol, et l'isobornéol (Schéma 184).

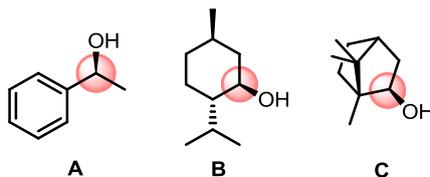


Schéma 184 : Copules introduites au niveau de l'ester

La rétrosynthèse envisagée est décrite sur le schéma suivant. L'énamide proviendrait d'une addition conjuguée de Michael d'une amine sur un propiolate chiral qui peut lui-même être synthétisé à partir de l'acide propiolique et d'un alcool chiral quel qu'il soit par une réaction d'estérification (Schéma 185).¹⁴⁰

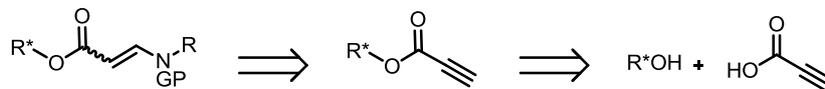


Schéma 185 : Introduction de la copule chirale au niveau de la partie ester

Commençons par les résultats obtenus pour le 2-(*R*)-phényléthanol. La première étape de couplage au DCC a posé problème puisque seulement 39% de produit attendu **76** a pu être isolé ce qui est dû au fait que la conversion n'est pas totale même au bout de quatre jours. L'addition de l'allylamine tosylée sur l'ester propiolique a donné 96% de rendement de produit désiré **77** (89% d'isomère *E* et 7% d'isomère *Z*) et les isomères *E* et *Z* ont pu être isolés et séparés (Schéma 186). L'isomère *E* est majoritaire.

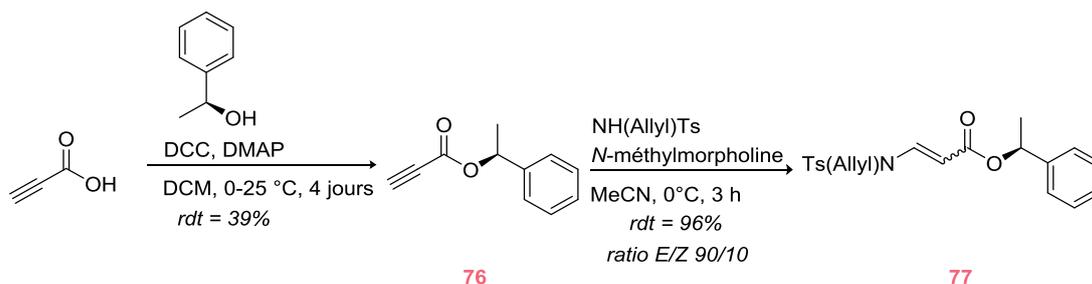


Schéma 186 : Synthèse de l'énamide avec comme copule chirale le 2-(R)-phényléthanol

L'isomère *E* **77** a été mis dans les conditions de réaction d'éthoxybromation. Au bout de 20 minutes, la réaction est terminée et le rendement de la réaction est bon (79%). Un mélange de produits **78** est obtenu et pour faciliter l'interprétation des spectres RMN, le groupement aminal est réduit à l'aide du triéthylsilane avec un rendement de 97% (Schéma 187). Un ratio diastéréoisomérique peut alors être calculé et aucune induction asymétrique n'a lieu avec cette copule puisqu'un r.d. de 1/1 est obtenu.

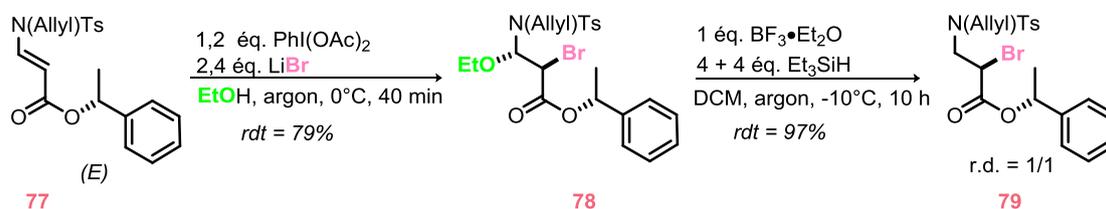


Schéma 187 : Réaction d'éthoxybromation suivie de la réduction du groupement aminal

Au vu de ces résultats, nous nous sommes tournés vers une autre copule chirale : le menthol. La synthèse du composé **80** s'effectue toujours de la même façon avec un rendement de 28% pour la première étape. L'addition de l'amine **36a** permet d'obtenir l'énamide **81** mais dans un mélange *E/Z* (r.d. = 72/28) impossible à séparer (Schéma 188).

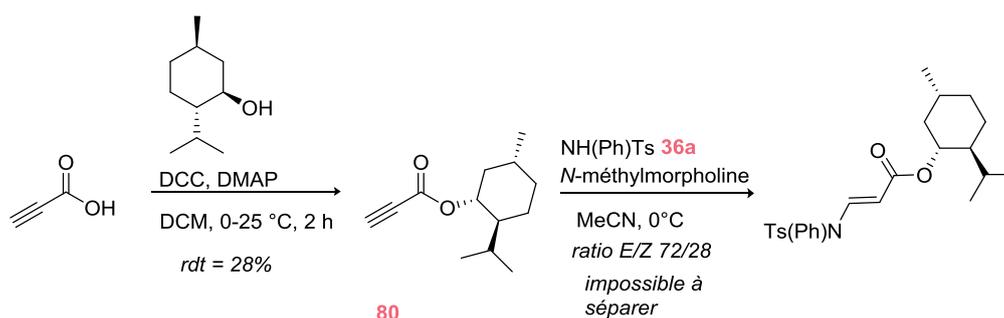


Schéma 188 : Synthèse de l'énamide menthylée

Une autre voie de synthèse a donc été envisagée à partir du propiolate de menthyle. L'addition de LiI sur l'ester propiolique conduit à la formation exclusive de l'alcène de configuration *Z* avec un rendement de 88%.¹⁶⁸ Enfin, un couplage au cuivre a été effectué pour obtenir 43% de l'énamide souhaité **81** uniquement de configuration *Z* (Schéma 189).

¹⁶⁸ Shengming, M.; Xiyang, L. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 7653.

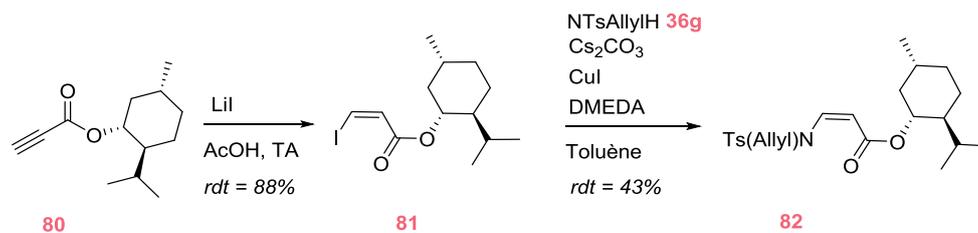


Schéma 189 : Nouvelle voie de synthèse de l'énamide menthylée

Cet isomère *Z* a donc été mis dans les conditions de réaction d'éthoxybromation. La réaction se déroule bien puisque le rendement de la réaction est de 79%. Le groupement éthoxy est ensuite réduit et le r.d. obtenu est donc de 90/10 ce qui montre que le groupement menthyle permet une forte induction asymétrique (Schéma 190).

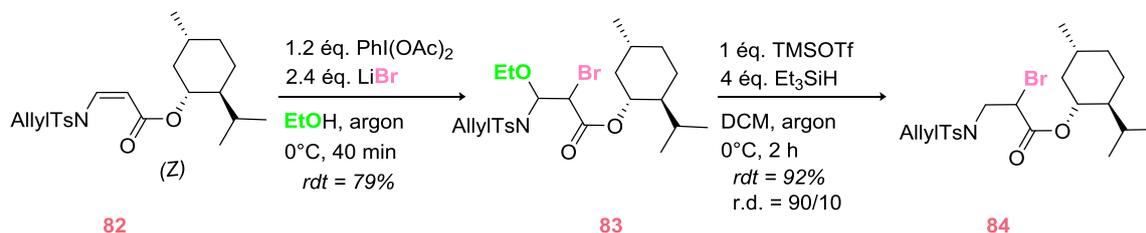


Schéma 190 : Réaction d'éthoxybromation suivie de la réduction du groupement aminal

Enfin, nous nous sommes intéressées à l'introduction de l'isobornéol beaucoup plus encombré. Dès la première étape de synthèse, nous avons été confrontés à un problème puisqu'il a été difficile d'obtenir un taux d'avancement satisfaisant de la réaction d'estérification. L'isolement du produit d'estérification pur a aussi posé problème. Les conditions utilisées sont celles décrites par Hall.¹⁶⁹ Après purification, 10% de produit souhaité est obtenu mais avec une impureté et un peu d'alcool (Schéma 191). Une fraction contenant 50% de produit de départ a été isolée et remise en réaction jusqu'à conversion totale. Le produit souhaité n'a pu être isolé avec une pureté satisfaisante. La synthèse de ce produit a donc été arrêtée.

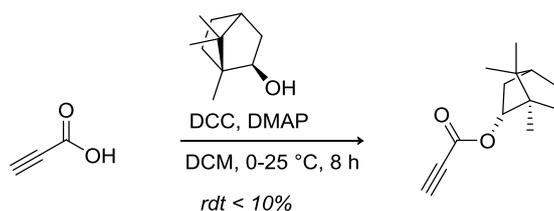


Schéma 191 : Essais d'introduction de l'isobornéol

Concernant la partie ester, nous nous sommes arrêtés à ces trois copules. En parallèle nous avons aussi étudié l'introduction des copules chirales portées par l'azote de l'énamide.

¹⁶⁹ Kennedy, J.W.J.; Hall, D.G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4412.

5.1.2). Copules chirales portées par l'azote

Deux types de copules ont été introduites, à partir de deux amines chirales : la *tert*-butyl sulfonimine (Ellman)¹⁷⁰ et la α -méthylbenzylamine (Schéma 192).

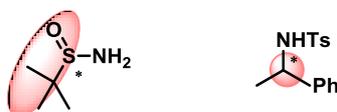


Schéma 192 : Copules chirales introduites au niveau de l'azote

Voici les résultats obtenus pour la copule d'Ellman. En version ester, la synthèse s'effectue en deux étapes. La *tert*-butylsulfonimine est phénylée à l'aide d'un couplage pallado catalysé avec comme phosphine la JohnPhos. L'amine secondaire résultante peut ensuite être additionnée sur le propiolate de méthyle pour donner l'énamide souhaité **86** sous forme de deux isomères *E* et *Z* non séparables (Schéma 193).

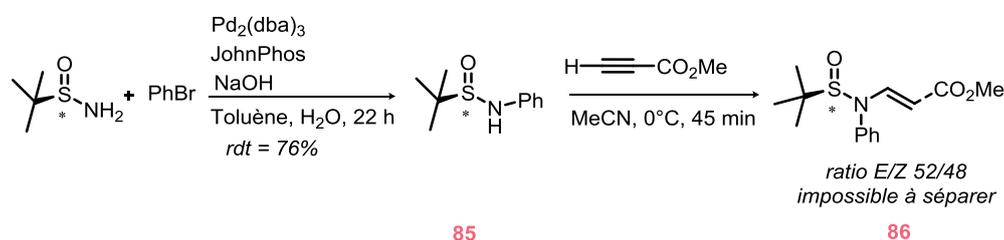


Schéma 193 : Voie de synthèse amenant à la formation d'énamides comportant la copule d'Ellman en série ester

Nous nous sommes donc tournés vers l'énamide en version phényle. La *tert*-butylsulfonylaniline **85** est engagé avec le β -bromostyrène dans un couplage catalysé au cuivre qui s'avère être peu efficace puisque le produit **87** n'est obtenu qu'avec un rendement de 9% (Schéma 194). De plus, le produit de départ **85** étant cher, une autre voie de synthèse a été envisagée.

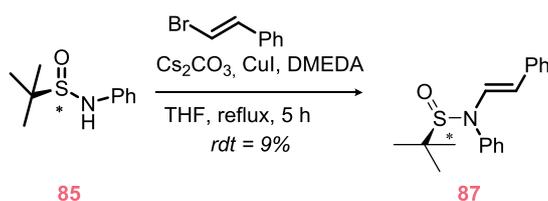


Schéma 194 : Voie de synthèse amenant à la formation d'énamides comportant la copule d'Ellman en série phényle

Un autre partenaire de couplage a donc été essayé : l'acide styrèneboronique. Après 3 jours de réaction, seulement du produit de départ et de la dégradation ont pu être détectés dans le brut réactionnel (Schéma 195).

¹⁷⁰ Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.

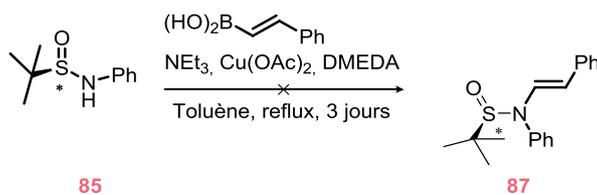
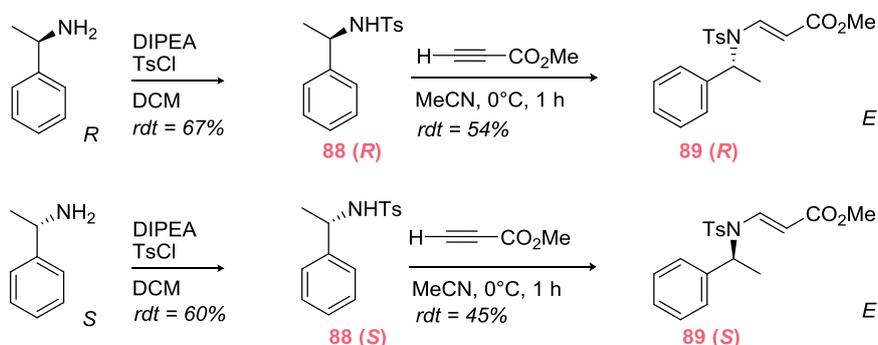


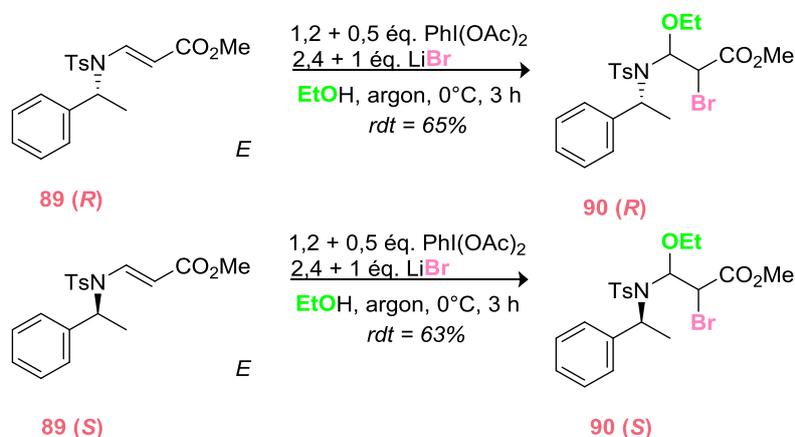
Schéma 195 : Essai de couplage avec un acide boronique

La synthèse de ce produit a donc été abandonnée puisque la copule est chère et aucun moyen de couplage efficace n'a été trouvé. Nous nous sommes alors penchés sur l'introduction de la α -méthylbenzylamine dans un premier temps en série ester et dans un second temps en série phényle.

La première étape est commune aux deux énammides : il s'agit de la tosylation de l'amine primaire.¹⁷¹ En série ester, la deuxième étape consiste en l'addition conjuguée de l'amine secondaire **88** sur le méthyle propiolate pour donner, en 1 heure, les énammides souhaités de configuration *E* **89** (Schéma 196).

Schéma 196 : Synthèse des énammides comportant la copule α -méthylbenzylamine en série ester

Ces deux énammides **89** ont été donc placés dans les conditions de réaction d'éthoxybromation pour donner les produits souhaités **90** avec de bons rendements. Dans les deux cas, néanmoins, 0,5 équivalent de PIDA et 1 équivalent de LiBr ont dû être ajoutés au bout d'1 h 30 pour obtenir une conversion totale (Schéma 197).

Schéma 197 : Réactions d'éthoxybromation sur **89 (R)** et **89 (S)**

¹⁷¹ Kwak, S. H.; Lee, S. A.; Lee, K-I. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 800.

La réaction de réduction du groupement aminal a été essayée sur le composé (S). Au bout d'une heure de réaction, la conversion n'est pas totale. Par conséquent, 1 équivalent de TMSOTf a été ajouté. Après purification, du produit de départ **90**, de l'amine secondaire **88** et le produit majoritaire **92** du brut réactionnel sont isolés (Schéma 198). Aucune analyse supplémentaire n'a pu être effectuée sur ce produit majoritaire **92**. La copule chirale est donc trop fragile.

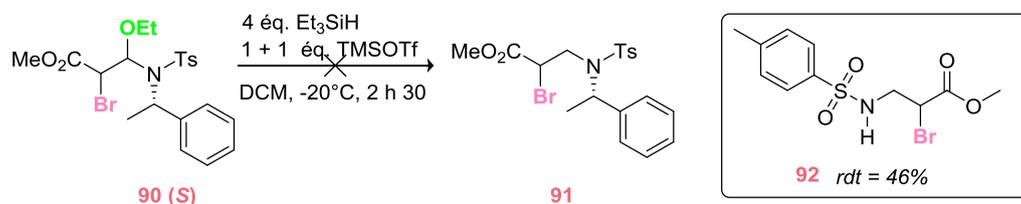


Schéma 198 : Réduction du groupement éthoxy

Avec ces résultats, il a été décidé de s'intéresser à l'énamide analogue en série phényle. Le couplage catalysé au cuivre a été effectué entre l'amine secondaire et le β -bromostyrène. Dans les deux cas, il a fallu faire un compromis entre le manque de réactivité de l'énamide et la dégradation. C'est pourquoi, au bout d'un jour et demi, la réaction est arrêtée malgré le fait qu'il reste au moins 50% de produit de départ n'ayant pas réagi.

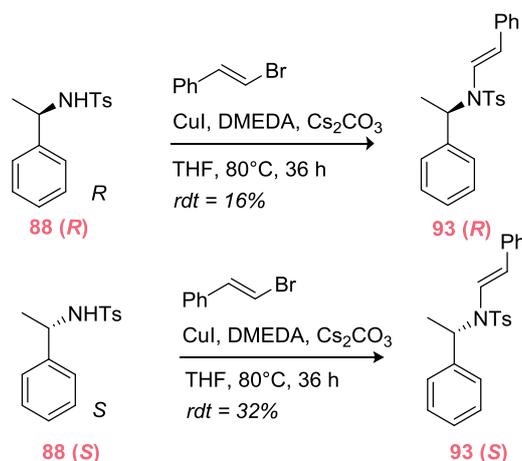


Schéma 199 : Synthèse d'énamides **93** comportant la (R) ou (S)- α -méthylbenzylamine

Afin d'améliorer les rendements, des essais ont été effectués avec comme partenaire de couplage des acides boroniques dans les mêmes conditions que celles utilisées pour le couplage de la sulfinimine (Schéma 195). Seulement du produit de départ a été observé. La synthèse de ces produits a été donc arrêtée, les rendements étant trop faibles voire nuls.

Généralement, la synthèse de ces énamides est laborieuse et nécessiterait un travail important d'optimisation.

En outre, même s'il a été montré qu'il était possible d'induire de l'asymétrie avec certaines copules, ce n'est pas un moyen fiable et général pour obtenir des réactions

stéréosélectives. C'est pourquoi, nous nous sommes tournés vers l'emploi de réactifs d'iode hypervalent chiral.

5.2). Réactifs d'iode hypervalent chiraux

Nous avons décidé de synthétiser les dérivés d'iode hypervalent chiraux de Fujita (cf état de l'art) pour deux raisons. La première est que la synthèse est décrite comme étant facile. La seconde est qu'ils se sont montrés efficaces pour la diacétoxylation d'alcènes, qui est une réaction de difonctionnalisation comme la réaction que nous avons mise au point.

Le mono- et le di-lactate ont été synthétisés. Le premier se prépare à partir du 2-iodophénol qui est d'abord engagé dans une réaction de Mitsunobu avec le (*S*)-méthyle lactate suivie d'une oxydation de l'iode(I) en iode(III). (Schéma 200, eq 1). Le di-lactate se fait à partir de l'iodation du résorcinol, réaction peu efficace (22% de rendement) à cause de la formation de sous-produits di- ou tri-iodés. La deuxième étape de double Mitsunobu a été décrite par Fujita et un rendement de 78% a été obtenu (Schéma 200, eq 2).

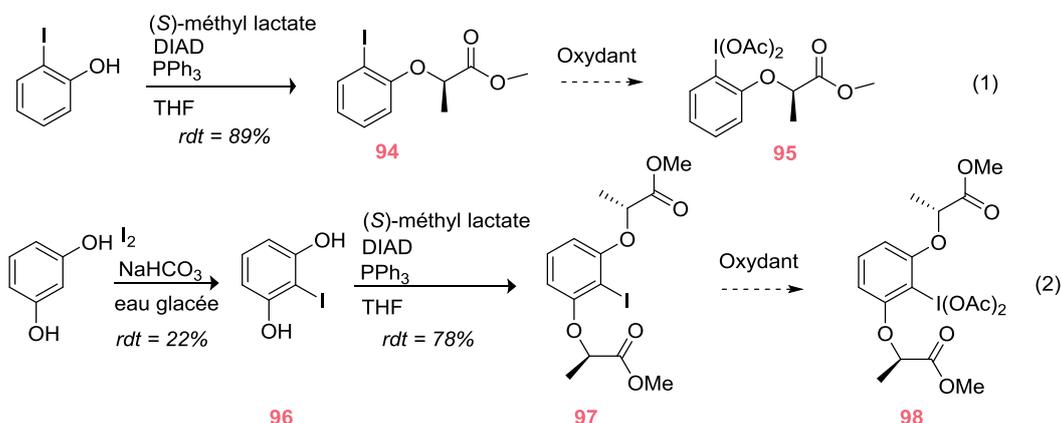
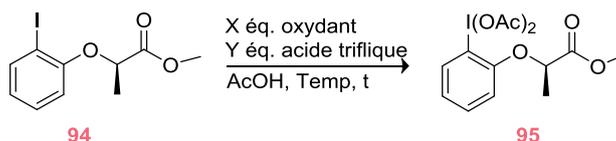


Schéma 200 : Synthèse des dérivés d'iode hypervalent mono- et di-lactates

Dans les deux cas, des problèmes ont été rencontrés lors de l'étape d'oxydation. Plusieurs oxydants ont été essayés en nous inspirant de la littérature mais généralement les réactions sont peu reproductibles (Tableau 30). Pour le mono-lactate, Fujita décrit l'oxydation en utilisant du perborate de sodium en excès (10 équivalents) à 45-50°C dans l'acide acétique pendant deux heures et obtient 77% du composé **95**.¹¹⁵ Ces conditions de réaction ont été reproduites mais au bout de 6 heures à 50°C, seulement du produit de départ est récupéré (entrée 1). Kitamura a décrit en 2005, l'amélioration du pouvoir oxydant de $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ en ajoutant de l'acide trifluorométhanesulfonique.²⁰ Six équivalents de TfOH ont donc été ajoutés au mélange ce qui a conduit à un mélange complexe après 17 heures de réaction à 60°C (entrée 2). L'ajout de cet acide fort n'est donc pas une solution. Une autre méthode d'oxydation par du persulfate de potassium décrite pour des iodoarènes pauvres en électrons a aussi été tentée.¹⁷² Après 20 heures de réaction, il reste toujours du produit de départ en mélange avec d'autres produits (entrée 3). Enfin, l'acide peracétique a été essayé et 52% de produit désiré avec un peu de produit de départ a été isolé (entrée 4). L'acide peracétique s'est donc avéré être le meilleur choix.

¹⁷² Hossain, M. D.; Kitamura, T. *Synthesis*. **2005**, *12*, 1932.

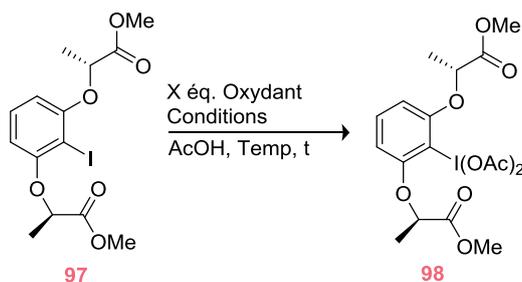


Entr\u00e9e	X \u00e9q.oxydant	Y \u00e9q. acide triflique	Temp	t	r\u00e9sultats
1	10 \u00e9q. NaBO ₃ ·4H ₂ O	-	50°C	6 h	94
2	10 \u00e9q. NaBO ₃ ·4H ₂ O	6	60°C	17 h	m\u00e9lange complexe
3	10 \u00e9q. persulfate de potassium	6	TA	20 h	94 + 3 autres produits
4	7,25 \u00e9q. d'acide perac\u00e9tique	-	TA	4 h	52% (95 (90%) + 94 (10%))

Tableau 30 : Etape d'oxydation du mono-lactate

Concernant le di-lactate, de nombreuses m\u00e9thodes d'oxydation ont \u00e9t\u00e9 test\u00e9es (Tableau 31). La m\u00e9thode classique pour ce produit est l'emploi d'acide perac\u00e9tique. Apr\u00e8s 19 h de r\u00e9action \u00e0 TA, le produit souhait\u00e9 **98** est obtenu en m\u00e9lange avec 13% de produit de d\u00e9part **96**. Lors de la purification \u00e0 savoir la trituration du produit brut dans le dichlorom\u00e9thane/pentane, des sous-produits sont apparus (entr\u00e9e 1). C'est pourquoi le perborate de sodium a \u00e9t\u00e9 employ\u00e9 et au bout de 3 heures \u00e0 50°C, seulement du produit de d\u00e9part est d\u00e9tect\u00e9 (entr\u00e9e 2). Comme pour le mono-lactate, 6 \u00e9quivalents d'acide triflique sont ajout\u00e9s dans le milieu et dans ce cas au bout de 12 heures de chauffage \u00e0 45°C, aucune r\u00e9activit\u00e9 n'est observ\u00e9e (entr\u00e9e 3). Un autre oxydant a donc \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 : le selectfluor (*R*) que Kita emploie pour l'oxydation de d\u00e9riv\u00e9s lactiques I(I) en I(III).¹⁷³ Apr\u00e8s 15 heures \u00e0 TA, il reste 20% de produit de d\u00e9part et deux produits qui ne sont pas le compos\u00e9 d\u00e9sir\u00e9 sont form\u00e9s (entr\u00e9e 4). Afin d'augmenter la conversion, la quantit\u00e9 de selectfluor (*R*) a \u00e9t\u00e9 doubl\u00e9e (entr\u00e9e 5). Dans ce cas, 10% de produit de d\u00e9part sont encore pr\u00e9sents. Ce type d'oxydant a donc \u00e9t\u00e9 mis de c\u00f4t\u00e9. Il semblerait que la meilleure option soit la m\u00e9thode classique \u00e0 savoir l'acide perac\u00e9tique m\u00eame s'il reste du produit de d\u00e9part. L'\u00e9tape de trituration est bannie pour \u00e9viter la formation de produits de d\u00e9gradation. Un dernier essai dans ces conditions a permis d'obtenir 42% de rendement avec un produit brut compos\u00e9 de 89% de produit d\u00e9sir\u00e9 et 11% de produit de d\u00e9part (entr\u00e9e 6).

¹⁷³ Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5841.



Entrée	X éq. oxydant	conditions	Temp	t	purification	résultats
1	7,25 éq. acide peracétique	-	TA	19 h	DCM/ Pentane	97 + dégradation
2	10 éq. NaBO ₃ ·4H ₂ O	-	50°C	3 h	-	97
3	10 éq. NaBO ₃ ·4H ₂ O	6 éq. acide triflique	45°C	12 h	-	97
4	5 éq. selectfluor	AcOH/MeCN (1/3)	TA	15 h	-	97 + 2 autres produits
5	10 éq. selectfluor	AcOH/MeCN (1/3)	TA	15 h	DCM/ Pentane	97 + 2 autres produits
6	7,25 éq. acide peracétique	-	TA	5 h	-	42% (98 (89%) + 97 (11%))

Tableau 31 : Optimisation de l'étape d'oxydation du di-lactate

Ainsi, les deux dérivés d'iode hypervalent chiraux ont été obtenus en mélange avec une quantité du produit iodé (I) ce qui ne devrait a priori pas avoir d'impact sur la réaction d'éthoxybromation puisque ces produits réduits **94** et **97** sont des sous-produits de cette réaction. Ils ont donc été mis dans les conditions de réaction d'éthoxybromation (Schéma 201). Cette dernière s'est déroulée dans les conditions habituelles. Les temps de réaction sont courts (1 h 30) et les rendements assez bons. Dans le cas du mono-lactate, aucun changement de ratio diastéréomérique n'a été remarqué (r.d. = 17/83). Pour le di-lactate, le r.d. n'a pas pu être calculé à partir du spectre RMN du produit brut à cause des chevauchements des pics caractéristiques avec ceux du dérivé lactique I(I).

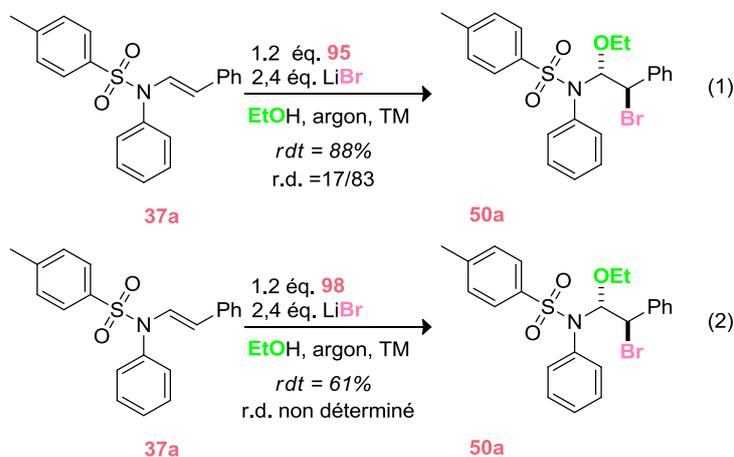


Schéma 201 : Réactions d'éthoxybromation avec les dérivés mono- et di-lactiques

Des conditions d'HPLC chirale (colonne IC, température de la colonne 30°C, éluant heptane/isopropanol 98/2) ont été mises au point afin de séparer les quatre énantiomères et une impureté se trouvant sous un des deux énantiomères du diastéréomère majoritaire. Aucune induction par le réactif d'iode hypervalent chiral n'est mesurée. Un dernier essai a été tenté avec le composé mono lactate à partir d'une énamide de type ester **38a** en espérant que le dérivé d'iode hypervalent chiral pourrait rentrer en interaction avec le carbonyle et ainsi favoriser une induction. La réaction a lieu mais le rendement est moins bon car des produits de dégradation sont observés (Schéma 202). Le ratio diastéréoisomérique n'a pu être calculé sur le spectre RMN du brut. Dans les mêmes conditions d'HPLC chirale, aucune induction n'a été aussi observée.



Schéma 202 : Réaction d'éthoxybromation avec l'iode hypervalent mono-lactique **94**

En conclusion, la synthèse de dérivés d'iode hypervalent chiraux est difficile particulièrement au niveau de l'étape d'oxydation. De plus, dans les deux cas de figure, il n'y a aucune induction ce qui pourrait être expliqué par deux hypothèses. La première serait que le réactif d'iode hypervalent chiral est réduit en espèces actives comme l'hypobromite d'acétyle ou le dibrome. La seconde serait que la partie chirale est trop éloignée du centre réactif.

VI). Version catalytique

Le principe de ce type de réaction a été discuté dans la partie état de l'art. Le but est donc d'oxyder *in situ* l'iodure de phényle à l'aide d'un co-oxydant pour éviter d'utiliser une quantité stœchiométrique de dérivés I(III).

Afin de mettre au point une version catalytique de la réaction d'éthoxybromation, il faut tout d'abord vérifier que l'oxydant choisi ne réagit pas avec le substrat de départ. C'est ce que nous avons cherché à savoir en explorant une grande gamme d'oxydants (Tableau 32). Tout d'abord, le *m*CPBA a été tenté. Lorsque l'on ajoute ce dernier en excès, il y a apparition d'un produit d'éthoxyhydroxylation **99** (entrée 1). Cet oxydant ne peut donc pas être utilisé. Pour tous les autres oxydants étudiés à savoir l'oxone (entrée 2), le persulfate de sodium (entrée 3), l'eau oxygénée (entrée 4) et le TBHP (entrée 5), ils ne sont pas capables, même en excès, d'oxyder le produit de départ et répondent donc au premier critère.

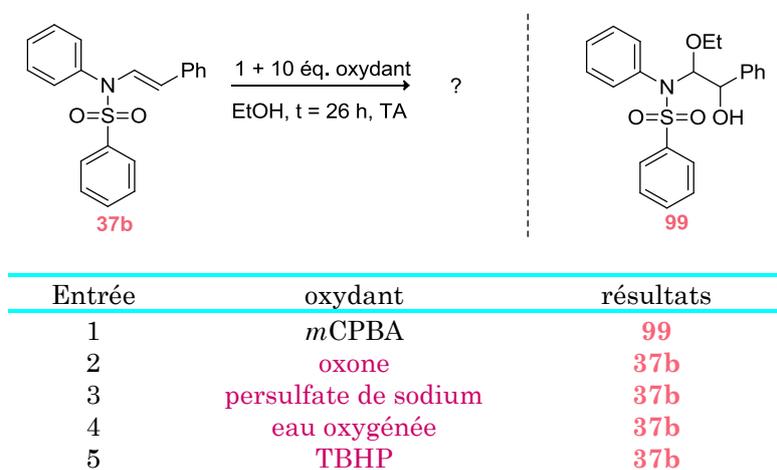
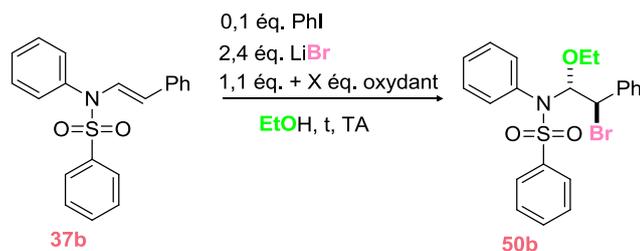


Tableau 32 : Tests d'oxydation du produit de départ **37b**

Nous avons donc introduit dans le milieu réactionnel du PhI et du LiBr (Tableau 33). L'oxone a été le premier oxydant testé et en ajoutant 3,1 équivalents dans le mélange réactionnel, le produit d'éthoxybromation a été obtenu avec un r.d. de 24/76 (entrée 1). Le persulfate de sodium a été ensuite essayé. Après ajout de 2 équivalents supplémentaires d'oxydant et 7 jours de réaction, le produit souhaité est obtenu (entrée 2). Il reste par contre 29% de produit de départ. C'est aussi le cas du TBHP (entrée 4). L'eau oxygénée ne peut être utilisée puisqu'aucune réactivité n'est observée après 7 jours de réaction (entrée 3).

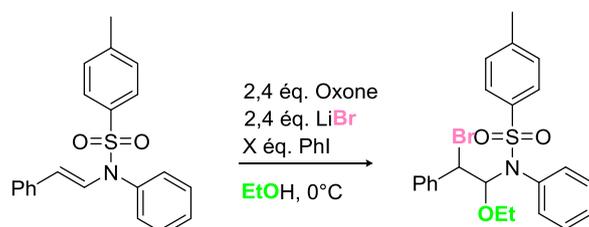


Entrée	oxydant	X éq. oxydant ajouté	t	résultats
1	oxone	2	23 h	50b (r.d. = 24/76)
2	persulfate de sodium	2	7 jours	37b (29%) + 50b (r.d. = 18/82)
3	eau oxygénée	2	7 jours	37b
4	TBHP	2	7 jours	37b + 50b (r.d. = 24/76)

Tableau 33 : Essais d'éthoxybromation en version catalytique

Des essais similaires ont été effectués avec une quantité catalytique de PIDA et ont donné des résultats comparables.

Seul l'oxone pourrait être utilisé puisque c'est le seul à permettre une conversion totale dans ces conditions. Un test a été effectué pour voir quelle espèce l'oxone oxydait : le PhI ou le bromure (Tableau 34). On peut considérer que les résultats obtenus avec ou sans PhI (entrée 1 et entrée 2) sont les mêmes ce qui montre que l'oxone oxyderait le bromure en Br_2 et non le PhI. Les potentiels d'oxydation des couples Br_2/Br^- et $\text{HSO}_5^-/\text{HSO}_4^-$ $E(\text{Br}_2/\text{Br}^-) = 1.06 \text{ V}$ et $E(\text{HSO}_5^-/\text{HSO}_4^-) = 1.88 \text{ V}$ montrent que cette réaction est effectivement possible. Les réactions sont lentes, les conversions sont modérées et les ratios diastéréomériques sont proches de ceux obtenus avec la combinaison PIDA/LiBr.



Entrée	X éq.	t	r.d.	conversion
1	0,1	55 h	17/83	57%
2	-	55 h	16/84	56%

Tableau 34 : Manipulations test

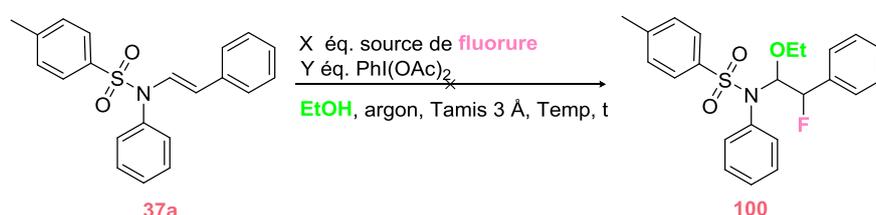
L'oxydation d'un halogénure par l'oxone a déjà été décrite dans la littérature et a fait l'objet d'une publication en 2013. En effet, le chlorure est oxydé *in situ* en dichlore à l'aide de cet oxydant et permet alors la dichloration efficace et rapide d'alcènes.¹⁷⁴

En conclusion, il semble difficile de mettre au point une version catalytique de l'éthoxybromation puisque soit les oxydants réagissent avec le produit de départ (*m*CPBA), soit ils ne sont pas assez puissants (TBHP, eau oxygénée, persulfate de sodium) soit ils oxydent la mauvaise espèce dans le milieu (oxone).

¹⁷⁴ Ren, J.; Tong, R. *Org. Biomol. Chem* **2013**, *11*, 4312.

VII). Tentatives d'introduction du fluor

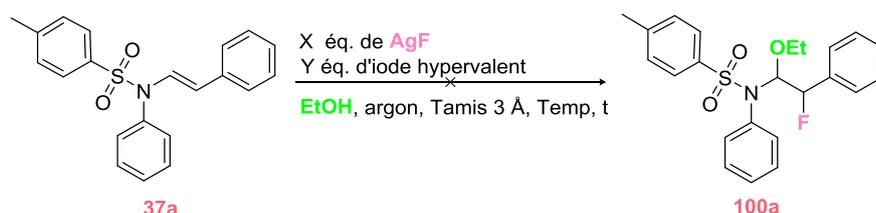
Il a été montré qu'il était possible d'introduire un brome et un chlore sur les énamides étudiés et nous nous sommes donc intéressés à l'insertion d'un fluor. Pour cela, nous sommes partis des conditions optimisées obtenues pour l'éthoxybromation et l'éthoxychloration. Différentes sources de fluorure ont donc été essayées en utilisant l'énamide **37a** en présence de PIDA dans l'EtOH comme décrit dans le tableau 35. En introduisant comme source de fluorure du KF (entrée 1), malgré un temps de réaction très long, seulement de l'amide **36a** et du produit de départ **37a** sont obtenus. La même remarque peut être faite pour le NaF (entrée 2). CsF conduit, au bout d'un mois de réaction, à des traces d'un produit qui a le même Rf que le produit de départ mais dont la structure n'a pas pu être déterminée (entrée 3). Un essai avec du TBAF, plus soluble dans l'éthanol, a été réalisé mais n'a permis que l'accès au produit de départ et à l'amine **36a** après un temps de réaction long et un ajout supplémentaire de réactifs (entrée 4). Au vu de ces résultats, nous nous sommes tournés vers des réactifs qui sont des équivalents de HF comme KHF₂ (entrée 5). Mais, ni le chauffage ni l'introduction successive de réactifs KHF₂/PIDA n'ont eu d'effet. C'est pourquoi, HF/pyridine a été essayé et malgré la haute réactivité de ce produit, seulement du produit de départ **37a** a été obtenu après 1 jour à 0°C et 4 jours à TA (entrée 6). Des conditions mettant en jeu un chauffage prolongé ont été appliquées avec AgF (entrée 7) ce qui a entraîné la formation de produits difficiles à isoler et à identifier.



Entrée	Y éq. PIDA	X éq. source de fluor	Temp (°C), t	commentaires
1	1,2 + 1 + 1,2	2,4 + 2 + 2,4 KF	0 °C, 3 h + TA, 6 jours + 50°C, 5 h	37a + 36a
2	4	2 NaF	TA, 3 semaines	37a
3	2 + 4	4 + 2 CsF	0 °C, 1 h 30 + TA, 1 mois	37a + traces de produit ?
4	4,8	9,6 TBAF	0°C, 1 h + TA, 3 h + 50°C, 5 jours	37a + 36a
5	4* 1,2	4* 2,4 KHF ₂	50°C, 5 jours	37a
6	1,2	2,4 HF/Pyr	0°C, 1 jour + TA, 4 jours	37a
7	3	3 AgF	TA, 6 h + 50°C, 2 jours + 65°C, 5 jours	37a + autres produits

Tableau 35 : Essais d'éthoxyfluorination

Les seuls prémices d'une réactivité ont été observés avec AgF. C'est pourquoi il a fait l'objet d'une étude plus approfondie en ouvrant en outre le champ d'exploration à différents iodes hypervalents (Tableau 36). Un premier essai a été effectué en utilisant le PIDA comme source de I(III) en ajoutant un excès d'AgF. Après 7 jours de chauffage, du produit de départ **37a** et peut-être 10% du produit désiré **100a** sont obtenus (entrée 1). Le problème est que le produit supposé être le produit désiré est isolé avec trois autres impuretés et les analyses HRMS n'ont pas pu être exploitées. En utilisant un autre dérivé d'iode hypervalent plus réactif comme le PIFA (entrée 2) ou le réactif de Koser (entrée 3), quasiment les mêmes résultats sont obtenus. Le bilan de ces expériences n'étant pas concluant, nous n'avons pas essayé à optimiser les conditions en jouant sur d'autres paramètres.



Entrée	Y éq. d'iode hypervalent	X éq. AgF	Temp (°C), t	commentaires
1	1 + 2 (PIDA)	10	TA, 6 h + 50°C, 2 jours + 65°C, 7 jours	37a + 10% de produit ?
2	1 + 1 (PIFA)	2 + 2	TA, 5 h + 50°C, 1 jour + 65°C, 5 jours	37a + 10% de produit ? + dégradation
3	1 + 1 (Koser)	2 + 2	TA, 5 h + 50°C, 1 jour + 65°C, 5 jours	37a + 10% de produit ? + dégradation

Tableau 36 : Exploration des différentes sources d'iode hypervalent avec AgF

Dans tous ces essais, nous ne savons pas si PhIF₂ ou PhIFX (avec X= OAc ou OEt) a pu être généré *in situ* dans le milieu. A ce stade, il a donc été jugé intéressant de synthétiser un composé analogue : le (difluoroiodo)toluène **104** qui est un produit connu pour initier des transferts de fluor et qui est stable (cf partie état de l'art). La synthèse de ce produit **104** se fait à partir du 4-iodotoluène **101** en trois étapes (Schéma 203).⁶² Une fois le diacétate **102** obtenu après une étape problématique d'oxydation de l'iode I(I) en I(III) (Tableau 37), des conditions basiques permettent d'obtenir le produit iodosyl correspondant **103** qui peut être fluoré en présence d'une solution aqueuse de HF.

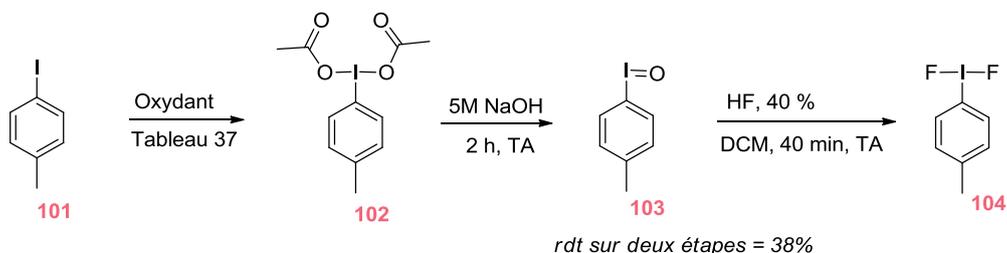
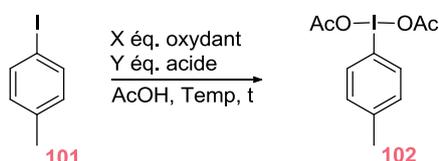


Schéma 203 : Synthèse du TlIF₂

En effet, la première étape de la synthèse a demandé de l'optimisation (Tableau 37) puisque les premiers oxydants testés (sodium perborate en présence d'acide trifluoré et

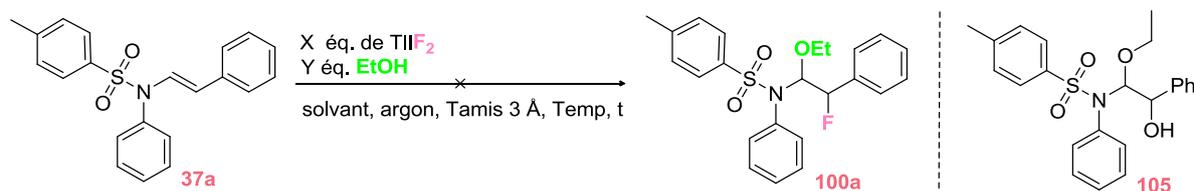
persulfate de potassium en présence d'acide sulfurique) n'ont pas donné de résultats probants (du produit de départ **101** pour l'un (entrée 1) ou un mélange de produit de départ **101** et de produits dégradés pour l'autre (entrée 2)). L'acide peracétique permet par contre d'obtenir le produit souhaité **102** avec 10% de produit de départ restant **101** (entrée 3). C'est ce composé qui a été utilisé pour la synthèse de **104** ce qui explique que ce dernier ait été obtenu en mélange avec 10% de 4-iodotoluène **101** non réactif.



Entrée	X équ. oxydant	Y équ. acide	Temp	t	résultats
1	10 équ. NaBO ₃ ·4H ₂ O	6 équ. acide triflique	TA	20 h	101
2	10 équ. persulfate de potassium	4 équ. acide sulfurique	TA	2 h	101 + dégradation
3	7,25 équ. d'acide peracétique	-	TA	2 h	102 (58%) + 101 (10%)

Tableau 37 : Optimisation de la réaction d'oxydation

Nous nous sommes alors intéressés à la réactivité du TlIF₂ envers l'énamide **37a** (Tableau 38). Un premier essai dans l'acétonitrile a été effectué et au bout de 6 heures à TA, après purification, la tosylaniline **36a** et le produit d'éthoxyhydroxylation **105** sont isolés (entrée 1).¹⁷⁵ Des conditions anhydres ont été employées en remplaçant l'éthanol par de l'acétonitrile sec ce qui empêche bien la formation de l'amine mais 10% du produit d'éthoxyhydroxylation **105** sont tout de même détectés dans le brut réactionnel (entrée 2). Ainsi, il n'y a presque plus de réactivité, par conséquent, un essai dans du dichlorométhane a été effectué (entrée 3). Après un chauffage prolongé, du produit de départ **37a**, du produit d'éthoxyhydroxylation **105** et de la dégradation sont observés. En conclusion, si un groupement hydroxy est capable d'être introduite en position β de l'énamide ce n'est pas le cas du fluor.



Entrée	X équ. TlIF ₂	Y équ. EtOH	Temp (°C), t	solvant	résultats
1	1,2	1	TA, 6 h	MeCN	36a + 105
2	1,2	2	TA, 2 jours + 35 °C, 3 jours	MeCN(s)	Brut : 37a + 105 (10%)
3	1 + 0,2	1	TA, 6 h + 35°C, 2 jours	DCM	Brut : 37a + 105 + dégradation

Tableau 38 : Essais avec le réactif TlIF₂

¹⁷⁵ Bekkaye, M.; Su, Y.; Masson, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3978.

Face à ce manque de réactivité, il a été décidé d'ajouter dans le milieu réactionnel un acide de Lewis, le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, afin d'activer l'iode hypervalent tout en restant dans des conditions anhydres (Tableau 39). Deux essais ont été lancés en parallèle : l'un dans le dichlorométhane (entrée 1) et l'autre dans l'acétonitrile (entrée 2) en présence, dans les deux cas, d'un équivalent d'EtOH dans le milieu. Dans les deux solvants, au bout de 45 minutes à 0°C , la réaction est finie et après une purification, un produit de diéthoxylation **106** est isolé (entrées 1 et 2).

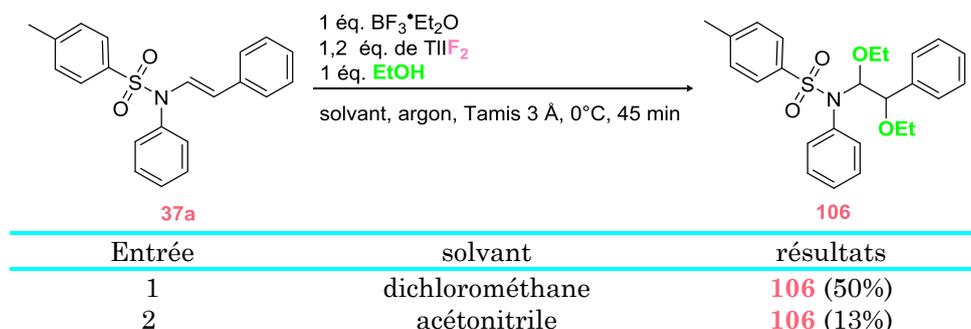


Tableau 39 : Essais avec un acide de Lewis

En conclusion, le fluor, en tant qu'électrophile, ne peut être directement transféré sur l'énamide ce qui est en accord avec la littérature (cf. Etat de l'art).

C'est pourquoi, nous nous sommes tournés vers la réactivité du ène-acétamide **107** en postulant un mécanisme mettant en jeu ce dernier, un iode hypervalent fluoré et un acide de Lewis (Schéma 204). Dans un premier temps, l'acide de Lewis active l'iode hypervalent (III) puis l'ène-acétamide nucléophile réagirait avec l'iode hypervalent activé.⁵⁹ Suite à un réarrangement, il y aurait libération de HF et donc d'un équivalent de fluorure qui pourrait enfin attaquer par une $\text{S}_{\text{N}}2$ le carbone comportant le bon groupement partant IAr pour former l'imine fluorée.

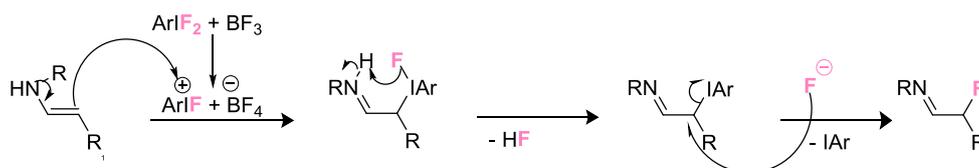
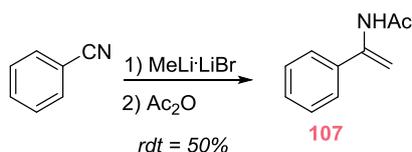


Schéma 204 : Mécanisme postulé pour les ène-acétamides

Afin de valider l'hypothèse mécanistique, l'acétamide **107** a été synthétisé à partir du benzonitrile par une alkylation suivie d'un piégeage par l'anhydride acétique (Schéma 205).

Schéma 205 : Synthèse de l'ène-acétamide **107**

Le composé **107** a été mis dans les conditions réactionnelles énumérées précédemment en ajoutant un équivalent de triéthylamine afin de neutraliser le milieu réactionnel. Le produit désiré **108** n'a pas été obtenu : un seul produit **109** a cependant pu être identifié et sa formation pourrait être expliquée par la présence d'éthanol stabilisateur du dichlorométhane (Schéma 206).

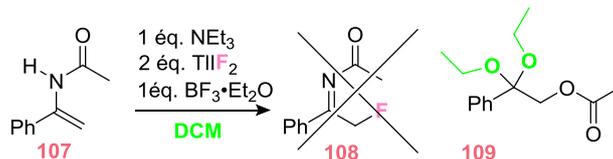


Schéma 206 : Réaction entre l'acétamide **107** et $TlIF_2$

Ce produit pourrait provenir de l'époxydation de la double liaison de l'énamide par un iode hypervalent I^3 type $ArI=O$ généré *in situ*. Par deux réarrangements, une imine pourrait être obtenue qui serait ensuite attaquée par l'éthanol pour donner l'acétal **109** isolé (Schéma 207).

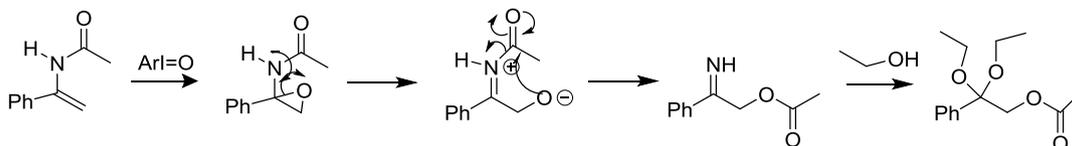
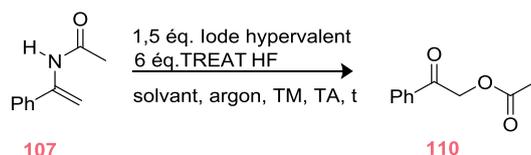


Schéma 207 : Hypothèse mécanistique de formation de l'acétal

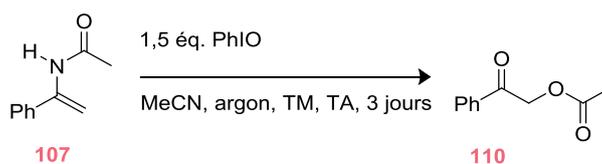
Dans le but d'éviter l'hydrolyse de l'imine en acétal et ainsi de tamponner l'acidité du mélange, du TREAT HF (triéthylamine triacide fluorhydrique) a été ajouté dans le milieu réactionnel. De plus, l'introduction d'EtOH est proscrite puisque des produits secondaires d'addition de groupement éthoxy ont été obtenus. Désormais, les essais qui ont suivi, ont utilisé du dichlorométhane stabilisé sur amylène. Plusieurs essais ont été effectués en jouant sur le solvant et la nature de l'iode hypervalent. Quel que soit le dérivé $I(III)$ ou le solvant, l'ester **110** est obtenu sans jamais aucune trace de produit désiré (Tableau 40). La seule remarque que l'on puisse faire est que le $TlIF_2$ est moins réactif que les autres iodures hypervalents. Ainsi, $PhIO$, $PIDA$ et $PIDA$ pourraient facilement oxyder la double liaison en époxyde contrairement à $TlIF_2$ qui aurait besoin de l'humidité de l'air (entrée 4).



Entr\u00e9e	source d'iode hypervalent	solvant	t	r\u00e9sultats
1	PhIO	DCM	4 h	110 (47%)
2	PIDA	DCM	4 h	110 (72%)
3	PIFA	DCM	4 h	110 (54%)
4	TlIF ₂	MeCN	1 jour	110 (brut)
5	PhIO	MeCN	4 h	110 (brut)
6	PIDA	MeCN	8 h	110 (brut)
7	PIFA	MeCN	8 h	110 (brut)

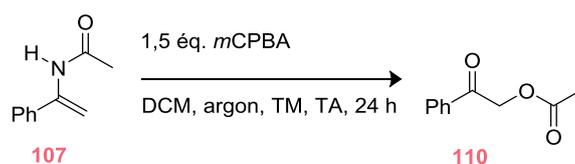
Tableau 40 : Influence du solvant et du d\u00e9riv\u00e9 d'iode hypervalent

Une r\u00e9action avec PhIO en l'absence de TREAT HF a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e. La cin\u00e9tique est beaucoup plus lente puisqu'au bout de 3 jours, il reste du produit de d\u00e9part **107** au vue du spectre RMN du brut r\u00e9actionnel. La dur\u00e9e prolong\u00e9e de cette r\u00e9action entra\u00eene la formation d'amine issue de l'hydrolyse. Le TREAT HF a donc pour simple r\u00f4le d'acc\u00e9l\u00e9rer cette r\u00e9action (Sch\u00e9ma 208).

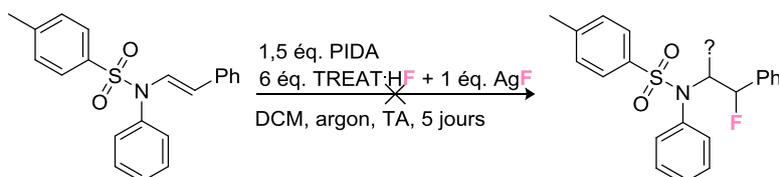


Sch\u00e9ma 208 : Manipulation test sans TREAT HF

Afin de valider l'hypoth\u00e8se m\u00e9canistique impliquant le passage par un \u00e9poxyde, un essai a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9 en utilisant du *m*CPBA (Sch\u00e9ma 209). Le produit **110** est alors le produit majoritaire du spectre RMN du brut r\u00e9actionnel, au bout de 24 heures.

Sch\u00e9ma 209 : Oxydation du \u00eane-ac\u00e9tamide **107** par du *m*CPBA

La combinaison PIDA/ TREAT HF a tout de m\u00eame \u00e9t\u00e9 essay\u00e9 sur des sulfonamides sans qu'aucune r\u00e9action ne soit d\u00e9tect\u00e9e au bout de 5 jours \u00e0 TA y compris apr\u00e8s ajout d'AgF comme source suppl\u00e9mentaire de fluorure (Sch\u00e9ma 210).



Sch\u00e9ma 210 : R\u00e9action entre PIDA/Sulfonamide/TREAT HF

Au vu de tous ces résultats, il a été décidé d'arrêter ce projet. En conclusion, un moyen d'introduire du fluor sous forme de nucléophile n'a pas pu être mis au point puisque soit des produits issus de réarrangements ou d'hydrolyse ont été obtenus soit aucune réactivité n'a été détectée. Un travail d'optimisation supplémentaire en variant les sources de fluorure ainsi que l'espèce I(III) pourrait être envisagée mais à ce stade, cela semblait peu pertinent.

VIII). Réaction de pseudo halogénéation : l'azidation

8.1). Résultats préliminaires

Ce sujet a fait l'objet du stage de M2 d'Anita Marie RAYAR qui a effectué les premiers essais sur cette problématique.

Nous avons commencé les manipulations en nous inspirant des conditions réactionnelles de l'éthoxybromation où sont mis en jeu dans le milieu réactionnel du $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ et le double de LiBr . Par analogie, nous avons testé ces conditions en choisissant comme sels d'azoture, le LiN_3 ou le NaN_3 , puisque ces azotures alcalins sont peu onéreux et facilement accessibles (Tableau 41). Tout d'abord, nous avons lancé la réaction à 0°C , dans l'éthanol avec 3 équivalents de NaN_3 et 1,5 équivalents de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (entrée 1). N'observant aucune évolution significative de la réaction au bout de 10 heures, nous avons rajouté les mêmes quantités introduites au départ et après 6 heures de réaction, 0,4 équivalent de NaN_3 et 0,2 équivalent de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$. Au bout de 3 jours, nous n'obtenons que de la dégradation, sans avoir pu détecter la formation d'un quelconque produit. La température est alors diminuée à -20°C (entrées 2 et 3) et ensuite à -40°C (entrées 4 et 5) afin de limiter la dégradation et de favoriser la formation de l'espèce active mixte I(III) (cf. état de l'art) mais aucune trace de produit souhaité n'est obtenue. A noter que pour les essais à -20°C , une quantité catalytique de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ a été ajoutée dans le but de rendre l'iode hypervalent plus réactif.⁹⁷



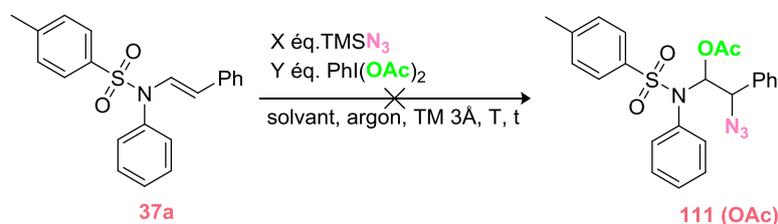
Entrée	sel alcalin	T ($^\circ\text{C}$)	n éq.	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (20 mol%)	t (jours)	résultats
1	NaN_3	0	1,5 + 1,5 + 0,2	-	3	dégradation
2	NaN_3	TA	1,5 + 1,5 + 0,3	-	3	dégradation
3	NaN_3	-20	2	oui	7	dégradation
4	LiN_3	-20	2	oui	7	dégradation
5	LiN_3	-40	2	-	7	dégradation
6	NaN_3	-40	2	-	14	dégradation

Tableau 41 : Premières tentatives d'introduction de N_3

N'observant aucun produit isolable à partir des sels alcalins, nous avons décidé de changer la source d'azoture et d'utiliser l'azoture de triméthylsilane (Tableau 42).

Il a été aussi décidé de changer de solvant en passant de l'éthanol à de l'acétonitrile. Dans ce cas, le nucléophile devient l'acétate. Les températures 0°C et TA ont été alors testées (entrées 1 et 2). Là encore des produits d'hydrolyse (l'aldéhyde et l'amide correspondants) ont été observés. Les mêmes réactions ont été cette fois-ci relancées en utilisant l'acétonitrile sec pour limiter les problèmes d'hydrolyse et après 3 jours de réaction seulement du produit de départ **37a** a été détecté (entrées 3 et 4). En s'inspirant

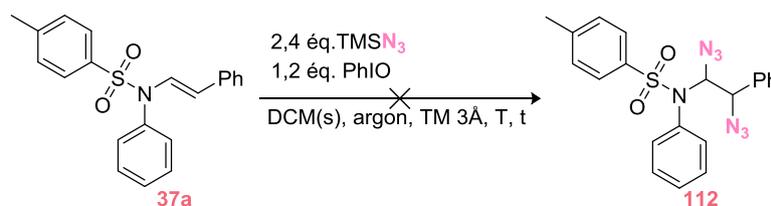
de la littérature, nous avons reproduit le protocole de Kirschning en l'adaptant à l'ène-sulfonamide **37a**.⁷⁴ Ces conditions précisent l'ordre d'introduction des réactifs à savoir mélange préliminaire de l'iodobenzène en présence du TMSN_3 à -30°C , pendant 30 minutes, afin de générer l'intermédiaire réactif $\text{PhI}(\text{N}_3)_2$ puis ajout du substrat **37a** à température ambiante. Dans ce cas-ci, un produit est obtenu mais il a été impossible de l'identifier ou de l'isoler (entrée 5).



Entrée	X d'éq. TMSN_3	Y d'éq. $\text{PhI}(\text{OAc})_2$	T ($^\circ\text{C}$)	solvant	t (jours)	résultats
1	3	1,5	0 \rightarrow TA	MeCN	2	dégradation
2	3	1,5	TA	MeCN	2	dégradation
3	6	1,5	0	MeCN(s)	3	37a
4	6	1,5	TA	MeCN(s)	3	37a
5	2	1	$-30 \rightarrow$ TA	DCM(s)	2	dégradation

Tableau 42 : Essais avec la combinaison TMSN_3 /PIDA

Nous avons ensuite changé la nature de l'iode hypervalent et avons utilisé PhIO (Tableau 43) en employant les mêmes conditions développées par Magnus.^{80,81} A -15°C , seulement de la dégradation est obtenue (entrée 1) et c'est pourquoi la température a été diminuée à -50°C (entrée 2). Le même résultat est observé.



Entrée	T ($^\circ\text{C}$)	t	résultats
1	$-15 \rightarrow$ TA	1 h	dégradation
2	-50	6 jours	dégradation

Tableau 43 : Conditions élaborées par Magnus

Finalement, nous avons reproduit la réaction décrite par Magnus sur un éther d'énol silylé (voir Schéma 56) et nous avons obtenu des résultats comparables (cf page 44).^{80,81} Cela confirme que la combinaison $\text{PhIO}/\text{TMSN}_3$ est réactive, mais il semblerait que la ène-sulfonamide **37a** n'est pas assez réactive, notamment à froid. Il serait donc nécessaire de réaliser des réactions à une température au moins égale à la température ambiante ou plus et il serait donc judicieux d'utiliser un réactif d'iode hypervalent plus stable à une telle température.

Nous avons donc choisi d'employer les benziodoxoles qui sont décrits comme étant des réactifs électrophiles d'iode hypervalent beaucoup plus stables (cf. état de l'art). La première étape a été de les synthétiser. Le benziodoxole **114** provient de l'oxydation de l'acide 2-iodobenzoïque à l'aide de NaIO_4 suivi d'un échange de ligand OH/ N_3 par réaction du TMSN_3 (Schéma 211).⁶⁹

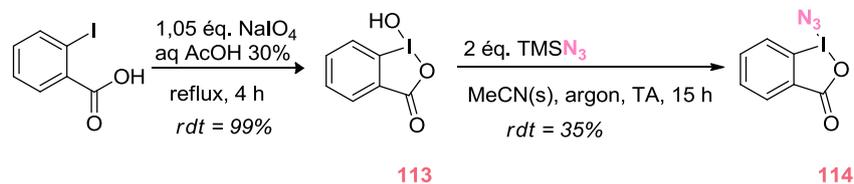


Schéma 211 : Synthèse du benziodoxole C=O

La synthèse du second dérivé **118** est plus longue. Une première étape permet l'introduction des deux groupements méthyles par addition d'un magnésien sur le 2-iodobenzoate de méthyle. Le dérivé **115** est ensuite oxydé par le $t\text{BuOCl}$ **115'** fraîchement préparé pour donner le benziodoxole chloré **116**. Deux échanges de ligands, d'abord avec AgOAc , puis TMSN_3 permettent d'obtenir le composé souhaité (Schéma 212).

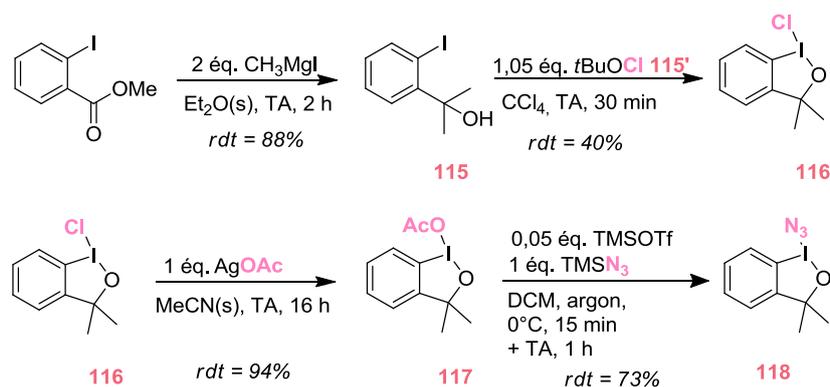
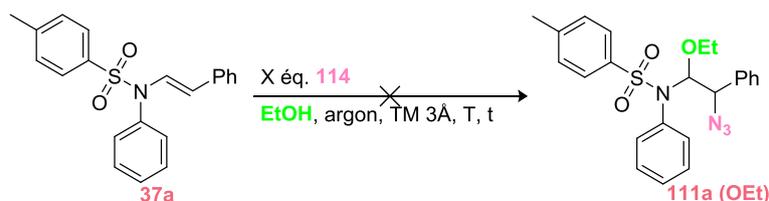


Schéma 212 : Synthèse du benziodoxole di-méthyle

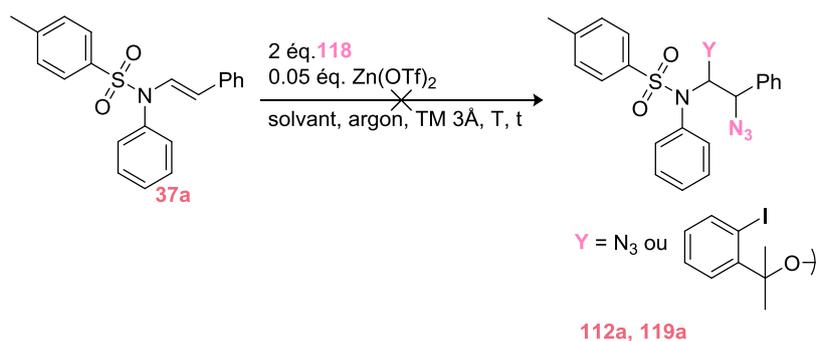
Un premier essai avec le benziodoxole **114** (1,85 équivalents) a été effectué à 0°C dans l'éthanol (Tableau 44). Au bout de 29 heures, la température a été augmentée à 40°C et la réaction a été arrêtée après cinq jours de chauffage au vu du produit brut qui n'était composé que de produits dégradés (entrée 1). Une deuxième tentative en mettant deux fois moins d'équivalents (0,96 équivalent) à -20°C a été effectuée mais dans ce cas aussi de la dégradation est observée (entrée 2).



Entrée	T (°C)	X éq. 114	t (jours)	résultats
1	0 puis après 29 h chauffage à 40	1,85	6	dégradation
2	-20	0,96	7	dégradation

Tableau 44 : Essais effectués avec le benziodoxole **114**

Lors de notre travail, l'équipe de Waser⁹⁷ a publié une azidation d'énols silylés en utilisant le benziodoxole **118** en présence d'une quantité catalytique de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ qui sert d'activateur. Des essais ont alors été entrepris (Tableau 45) dans deux solvants différents : le DCM(s) (entrée 1) et le MeCN(s) (entrée 2). Dans les deux cas, au bout de quatre jours, n'observant aucune conversion, 5 mol% de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ont été ajoutés. Aucun réel changement n'ayant été observé, la température a été augmentée à 30°C. Après sept jours de chauffage, les réactions sont arrêtées mais le produit souhaité n'est pas obtenu.



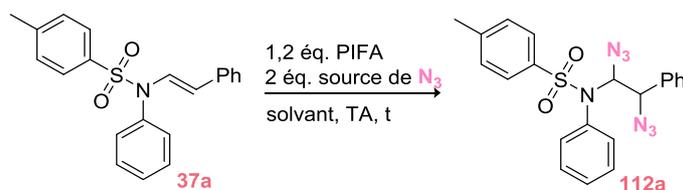
Entrée	T (°C), t (jours)	solvant	résultats
1	TA, 5 jours + 30 °C, 7 jours	DCM(s)	dégradation
2	TA, 5 jours + 30°C, 7 jours	MeCN(s)	dégradation

Tableau 45 : Essais effectués avec le benziodoxole **118**

Au vu de ces résultats, les essais employant les benziodoxoles ont été mis à l'écart.

Au cours de notre étude, Antonchick a publié une azidoarylation radicalaire d'alcènes à l'aide de la combinaison PIFA/TMSN₃ (Schéma 213).¹⁷⁶ Lors de son optimisation, il montre qu'au bout de 16 heures de réaction, la conversion n'est pas totale s'il utilise PIDA en tant qu'iode hypervalent. L'emploi de PIFA le permet, par contre, au bout d'une heure de réaction.

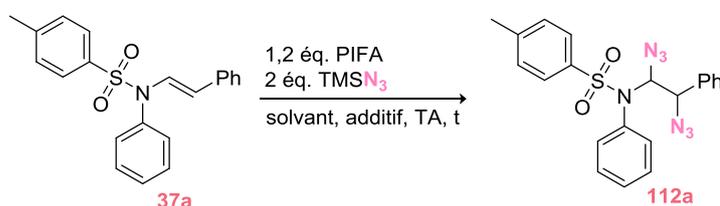
¹⁷⁶ Matcha, K.; Narayan, R.; Antonchick, A.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1.



Entrée	source de N ₃	solvant	t	résultats
1	TMSN ₃	DCM	15 min	112a (19%)
2	LiN ₃	DCM	15 min	dégradation
3	NaN ₃	DCM	2 h 30	dégradation
4	TMSN ₃	MeCN	15 min	112a (8%)
5	LiN ₃	MeCN	2 jours	37a + 112a + dégradation
6	NaN ₃	MeCN	3 jours	37a + 112a + dégradation

Tableau 46 : Premiers essais avec la combinaison PIFA/différentes source d'azoture

En employant la combinaison PIFA/TMSN₃, il a été ensuite décidé de déterminer la température idéale (Tableau 47). Que ce soit dans le DCM (entrées 1 et 2) ou dans le MeCN (entrées 3 et 4), le produit souhaité **112a** est obtenu mais toujours avec beaucoup de dégradation dont de l'hydrolyse. C'est pourquoi, il a été décidé d'ajouter une base organique, la triéthylamine (entrée 5), ou une base inorganique soluble dans les solvants organiques comme le carbonate de césium (entrée 6). Dans les deux cas, au bout de cinq jours, le produit de départ **37a** est obtenu majoritairement : la réaction est donc complètement inhibée par l'ajout d'une base.



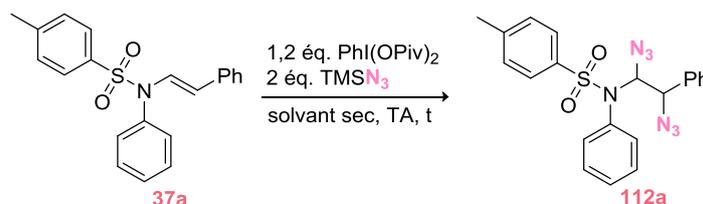
Entrée	Temp (°C)	solvant	additif	t	résultats
1	0	DCM	-	2 h	112a + dégradation
2	-20	DCM	-	2 h	112a + dégradation
3	0	MeCN	-	2 h	112a + dégradation
4	-20	MeCN	-	2 h	112a + dégradation
5	-20	DCM	3 éq. NEt ₃	5 jours	37a
6	-20	DCM	3 éq. Cs ₂ CO ₃	5 jours	37a + dégradation

Tableau 47 : Essais avec la combinaison PIFA/TMSN₃

Le phénomène de dégradation semblant être difficile à résoudre, nous avons pensé que le problème provenait probablement de la trop grande réactivité du PIFA. Ainsi, un dérivé d'iode hypervalent moins réactif que ce dernier et plus réactif que PIDA a été essayé : PhI(OPiv)₂.

8.3). Optimisation avec PhI(OPiv)_2

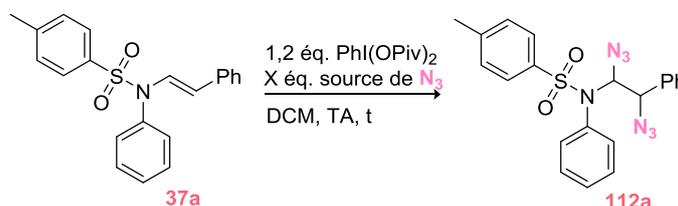
Dans un premier temps, deux essais, l'un dans le DCM (entrée 1) et l'autre dans le MeCN (entrée 2) reprenant les conditions opératoires employées pour le PIFA à TA, ont été effectués (Tableau 48). Dans les deux cas, les solvants utilisés sont secs afin de limiter le phénomène d'hydrolyse. Dans le DCM(s), au bout d'une heure, la réaction est terminée et conduit à la formation de 27% de **112a**. Dans le MeCN(s), la réaction est beaucoup plus lente et après 3 jours de réaction, du produit de départ **37a** est récupéré et de la dégradation est observée.



Entrée	solvant	t	résultats
1	DCM(s)	1 h	112a (27%) + dégradation
2	MeCN(s)	3 jours	37a + dégradation

Tableau 48 : Essais avec la combinaison $\text{PhI(OPiv)}_2/\text{TMSN}_3$

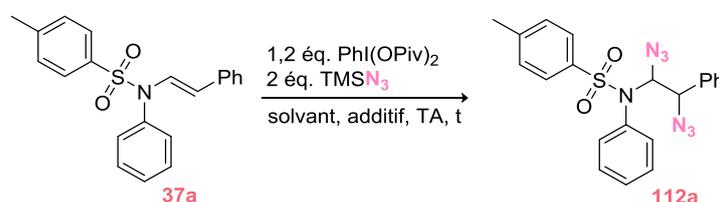
Un travail d'optimisation a donc été effectué dans le DCM et le paramètre qui a été évalué en premier est la source d'azoture (Tableau 49). Un essai référence dans le DCM a été effectué et 49% de produit souhaité sont isolés (entrée 1). L'utilisation d'un solvant sec ne serait donc pas nécessaire. Au bout de 3 jours de réaction, le produit brut de l'essai employant LiN_3 est composé de produit attendu **112a** et de produits issus de la dégradation (entrée 2) alors qu'avec NaN_3 , seulement du produit de départ **37a** et de la dégradation sont obtenus (entrée 3). Face à ce manque de réactivité, il a été décidé d'augmenter la quantité de source d'azoture à 4 équivalents. Au bout d'une heure, avec 4 équivalents de LiN_3 la réaction est terminée mais le produit brut est plus sale (entrée 4) que celui obtenu lors de l'essai avec TMSN_3 (entrée 1). En revanche, les 4 équivalents de NaN_3 ne suffisent pas pour obtenir une conversion totale, sans doute à cause de sa faible solubilité (entrée 5).



Entrée	X éq. source de N_3	t	résultats
1	2 éq. TMSN_3	1 h	112a (49%)
2	2 éq. LiN_3	3 jours	112a + dégradation
3	2 éq. NaN_3	3 jours	37a + dégradation
4	4 éq. LiN_3	2 jours	112a + dégradation
5	4 éq. NaN_3	3 jours	37a + dégradation

Tableau 49 : Essais avec PhI(OPiv)_2 et d'autres sources de N_3

La meilleure option à ce stade reste toujours le TMSN₃ en tant que source d'azoture. Pour limiter la dégradation, les deux options classiques ont été essayées à savoir l'utilisation d'une base inorganique (NaHCO₃ ou KHCO₃) ou des conditions anhydres (Tableau 50). Premièrement, l'ajout de 3 équivalents de NaHCO₃ a fait l'objet d'un essai et au bout de deux heures de réaction, 87% de produit souhaité **112a** sont isolés avec une impureté. Pour KHCO₃, 24 heures plus tard, il reste majoritairement du produit de départ **37a** (entrée 2). Un essai dans du DCM(s) a été lancé de nouveau et 15% de produit souhaité **112a** ont été obtenus (entrée 3). Enfin, par curiosité, un essai a été tenté en ajoutant de l'éthanol pour savoir si c'était possible que ce dernier s'incorpore dans le produit final (entrée 4). Après 3 jours de réaction, 63% de produit de départ **37a** et seulement du produit diazidé **112a** sont détectés.



Entrée	solvant	additif	T	résultats
1	DCM	3 éq. NaHCO ₃	2 h	112a (87%)+ impureté
2	DCM	3 éq. KHCO ₃	1 jour	37a + dégradation
3	DCM(s)	-	1 jour	112a (15 %)
4	DCM	20 éq. EtOH	3 jours	37a (63%) + 112a

Tableau 50 : Essais avec des additifs

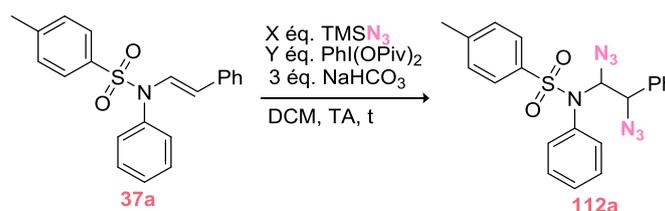
Nous avons alors souhaité mesurer plus précisément si la quantité de TMSN₃ introduite (à savoir 2 équivalents) était vraiment optimale pour avoir une réaction totale et rapide (Tableau 51). En effet, à l'échelle à laquelle nous travaillons, la quantité théorique de TMSN₃ que nous devons ajouter était de 19 µL et étant un liquide, ceci n'était pas précis et nous soupçonnions ajouter un large excès. Les conditions avec lesquelles cela a été effectué sont : 1,2 équivalents de PhI(OPiv)₂, 2 équivalents de TMSN₃ et 3 équivalents de NaHCO₃ dans le DCM à TA puisque malgré la présence d'une impureté, c'était le meilleur résultat obtenu (Tableau 51, entrée 1). Pour cela, une solution de TMSN₃ dans le DCM a été préparée. On remarque qu'en effet 2 équivalents de TMSN₃ ne sont pas suffisants pour que la réaction soit totale au bout de 18 heures (entrée 1). Il en est de même pour 4 et 6 équivalents (entrées 2 et 3). Cependant, au bout de trois heures, avec 15 équivalents, un rendement de 61% de **112a** est obtenu (entrée 4).



Entrée	X éq. TMSN ₃	temps	résultats
1	2	18 h	37a sale
2	4	18 h	37a (20%)
3	6	20 h	37a (6%)
4	15	3 h	112a (61%)

Tableau 51 : Manipulations effectuées dans le but de trouver la quantité optimale de TMSN₃

Ensuite, nous avons réalisé qu'une prolongation du temps de réaction entraînait une diminution de la pureté des produits. Il faut donc trouver un moyen pour diminuer le temps de réaction. Il a donc été décidé de jouer sur un autre paramètre, à savoir le nombre d'équivalents et le mode d'addition de PhI(OPiv)₂ (Tableau 52). Un premier essai en effectuant l'addition de PhI(OPiv)₂ en deux temps a été lancé. Au bout de 18 heures, il reste 30% de produit de départ **37a** (entrée 1). Afin de comparer et d'en conclure sur l'effet du mode d'addition de PhI(OPiv)₂, la même quantité de réactifs a été introduite dès le départ lors d'une seconde manipulation (entrée 2). La réaction est terminée, 30 minutes plus tard, mais malgré le temps court, beaucoup de dégradation est observée. L'ajout de PhI(OPiv)₂ en différé ne semble donc pas diminuer le temps de réaction. La réaction semble être beaucoup plus rapide quand les deux réactifs sont ajoutés directement dans le milieu réactionnel ce qui n'empêche tout de même pas le phénomène de dégradation.



Entrée	X éq. TMSN ₃	Y éq. PhI(OPiv) ₂	temps	résultats
1	3,4 (en solution dans le DCM)	1,2 + 0,5	18 h	37a (30%)
2	3,4	1,7	30 min	beaucoup de dégradation

Tableau 52 : Optimisation du mode d'addition de PhI(OPiv)₂

Au vu de ces résultats frustrants, nous avons décidé de changer de source d'azoture puisque le TMSN₃ est cher, difficile à manipuler (liquide et quantité trop petite à prélever). Nous nous sommes tournés à nouveau vers le LiN₃ qui est un réactif facile à manipuler et d'après les essais antérieurs, ce dernier était beaucoup plus réactif que NaN₃ (Tableau 53). En effet, 4 équivalents de LiN₃ et 1,2 équivalents de PhI(OPiv)₂

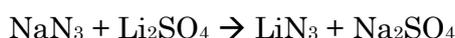
suffisent pour que la réaction soit totale (entrée 1), en revanche le rendement n'est que de 21%. Augmenter la quantité de 0,3 équivalent de PhI(OPiv)_2 améliore légèrement le rendement (35% avec une petite quantité de produit de départ) et le temps de réaction est diminué (1 h) (entrée 2). On a alors essayé de diminuer la quantité de LiN_3 à 3 équivalents mais au bout de 2 h 30, il reste beaucoup de produit de départ **37a** (entrée 3). C'est pourquoi, 4 équivalents de LiN_3 et 1,5 équivalents de PhI(OPiv)_2 ont été les quantités de réactifs introduites par la suite. L'addition lente de PhI(OPiv)_2 a été tentée et un rendement de 32% est obtenu (entrée 4). Le mode d'addition n'a donc pas d'influence. Afin de limiter l'hydrolyse, le DCM a été neutralisé au préalable et 27% de produit souhaité **112a** est isolé (entrée 5).



Entrée	X éq. LiN_3	Y éq. PhI(OPiv)_2	temps	résultats
1	4 (25 mg)	1,2	4 h	112a (21%)
2	4 (25 mg)	1,5	1 h	112a (35%) + un peu de 37a
3	3 (25 mg)	1,5	2 h 30	beaucoup de 37a
4	4 (50 mg)	1,5 (addition lente)	4 h	112a (32%)
5	4 (50 mg)	1,5	4 h	112a (27%) (DCM neutralisé)

Tableau 53 : Optimisation du nombre d'équivalents de réactifs

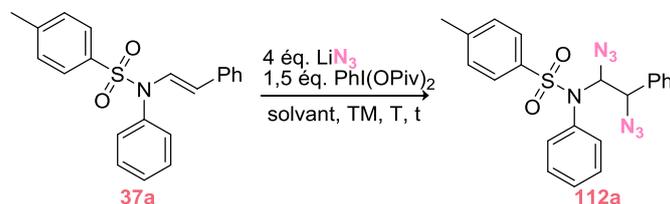
Il y a donc un paramètre difficile à contrôler qui n'est probablement pas la température. La qualité du LiN_3 provenant d'un pot non commercial a été suspectée. Ce dernier est synthétisé à partir du NaN_3 suivant la réaction :¹⁷⁷



Dans la publication, un lavage à l'éthanol suivi d'une filtration est effectué pour éliminer l'éventuel excès d'azoture de sodium (ce dernier étant partiellement soluble dans l'éthanol contrairement à LiN_3) et de sulfate de lithium ainsi que de sodium qui sont insolubles et nous avons souhaité reproduire ce lavage. A partir d'une masse de 500 mg, 300 mg de LiN_3 repurifiés sont obtenus. Les essais suivants sont donc effectués avec ce nouveau LiN_3 (Tableau 54). Il semblerait que le LiN_3 lavé ne donne pas des résultats beaucoup plus satisfaisants dans le DCM (entrée 1) ni dans le DCM neutralisé par NaHCO_3 (entrée 2). Par contre, la réaction est plus rapide dans l'acétonitrile (entrée 3) et encore plus rapide dans l'acétonitrile sec (entrée 4). Avec ce solvant, on voit l'effet bénéfique de l'utilisation d'un solvant sec qui permet d'obtenir 52% de produit en moins de 30 minutes. C'est pourquoi, ce sera notre solvant de choix désormais. Le but a été ensuite de diminuer la température pour deux raisons : la première pour limiter le phénomène de dégradation et la deuxième pour voir si le ratio diastéréoisomérique est

¹⁷⁷ Hofman-Bang, N. *Acta. Chem. Scand.* **1957**, *11*.

amélioré. A 0°C, ce dernier est bien plus intéressant (entrée 5) qu'à TA. Diminuer davantage la température n'a plus d'effet bénéfique sur le ratio diastéréomérique (entrée 6). Cependant, le rendement est plus intéressant. A -40°C, la réaction devient trop lente et le produit de départ n'est plus réactif (entrée 7).



Entrée	T (°C)	solvant	temps	r.d.	résultats
1		DCM	2 h	-	112a (31%)
2		DCM(NaHCO ₃)	4 h	-	112a (32%)
3		MeCN	1 h	-	112a (36%)
4		MeCN(s)	25 min	r.d. = 32/68	112a (52%)
5	0°C	MeCN(s)	25 min	r.d. = 18/82	112a (42%)
6	-15°C	MeCN(s)	1 h	r.d. = 22/78	112a (52%)
7	-40°C	MeCN(s)	24 h	-	dégradation + 112a + 37a

Tableau 54 : Essais avec du LiN₃ purifié

Ainsi, les conditions optimisées seraient :

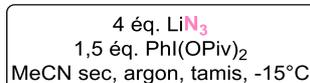
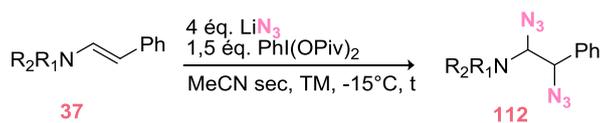


Schéma 215 : Conditions optimisées de la réaction de diazidation

8.4). Champ d'application de la réaction de diazidation

8.4.1). En série sulfonamide

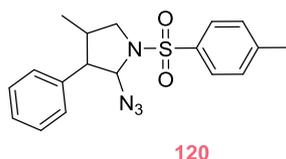
Ayant en main des conditions reproductibles pour la diazidation malgré des rendements moyens (52%), nous avons voulu explorer le champ d'application de cette réaction, en testant tout d'abord quelques sulfonamides (Tableau 55). De manière générale, on peut constater que les rendements sont modérés (entrées 2, 3, 4 et 5). Pour l'énamide **37h**, le faible rendement pourrait être expliqué par la possibilité d'azider le groupement méthyle porté par l'azote, comme cela est décrit par Magnus sur les *N,N*-diméthylarylamines, engendrant des réactions secondaires (entrée 5).⁹⁴



Entrée	produit	R ₁	R ₂	t (min)	r.d.	rdt (%)
1	112a	Ph	SO ₂ Tol	15	85/15	52
2	112c	Ph	SO ₂ Me	65	70/30	40
3	112f	benzyle	SO ₂ Tol	23	90/10	47
4	120	allyle	SO ₂ Tol	60	?	120 (20)
5	112h	méthyle	SO ₂ Ph	60	75/25	20

Tableau 55 : Champ d'application de la réaction de diazidation en série sulfonamide

Concernant le substrat allylique (entrée 4), aucun produit de diazidation n'a été isolé mais il semblerait que la réaction conduite à la formation de 20% d'un produit cyclique **120** qui proviendrait d'une réaction de type radicalaire dont le mécanisme postulé sera abordé ultérieurement (Schéma 216).

Schéma 216 : Produit obtenu à partir de **37g** dans les conditions de diazidation

En outre, la réaction a été tentée sur un indole sulfonyle ce qui a amené à l'isolement de 24% de produit diazidé **122** après 7 heures de réaction à 0°C et une heure à TA (Schéma 217).

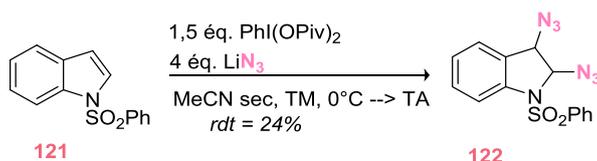
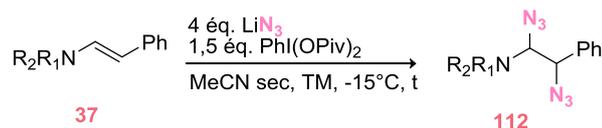


Schéma 217 : Diazidation d'un indole sulfonyle

8.4.2). En série carbamate/acétamide

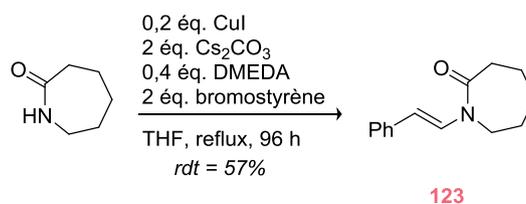
Les produits carbamates se dégradent dans ces conditions de réaction (Tableau 56, entrées 1 et 2) contrairement aux acétamides (entrées 3, 4 et 5) qui donnent des résultats assez satisfaisants surtout pour le composé benzyle **112j** (entrée 4) et trifluoro-acétylé **112m** (entrée 5).



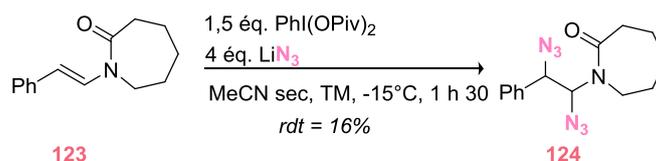
Entr\u00e9e	produit	R ₁	R ₂	t (h)	r.d.	rdt (%)
1	112k	Ph	Boc	1	-	-
2	112l	Bn	Boc	1	-	-
3	112i	Ph	Ac	1	73/27	18%
4	112j	Bn	Ac	1	75/25	61%
5	112m	Ph	COCF ₃	3	67/33	43%

Tableau 56 : *Champ d'application de la r\u00e9action de diazidation en s\u00e9rie ac\u00e9tamide/carbamate*

Les conditions de r\u00e9action ont \u00e9t\u00e9 appliqu\u00e9es \u00e0 un lactame cyclique \u00e0 sept cha\u00eenes **123** dont la synth\u00e8se s'effectue par couplage au cuivre entre le β -bromostyr\u00e8ne et l' ϵ -caprolactame commercial (Sch\u00e9ma 218). L'\u00e9namide souhait\u00e9 est obtenu avec 57% de rendement.

Sch\u00e9ma 218 : *Synth\u00e8se de l'\u00e9namide 123*

Ce compos\u00e9 a alors \u00e9t\u00e9 mis dans les conditions de r\u00e9action de diazidation mais seulement 16% de produit d\u00e9sir\u00e9 **124** sont obtenus apr\u00e8s purification (Sch\u00e9ma 219).

Sch\u00e9ma 219 : *R\u00e9action de diazidation sur un lactame cyclique \u00e0 sept cha\u00eenes 123*

8.4.3). En s\u00e9rie ester

Aucune r\u00e9activit\u00e9 n'est observ\u00e9e avec des \u00e9namides en s\u00e9rie ester malgr\u00e9 les temps de r\u00e9action tr\u00e8s longs (3 jours) \u00e0 temp\u00e9rature ambiante (Sch\u00e9ma 220).

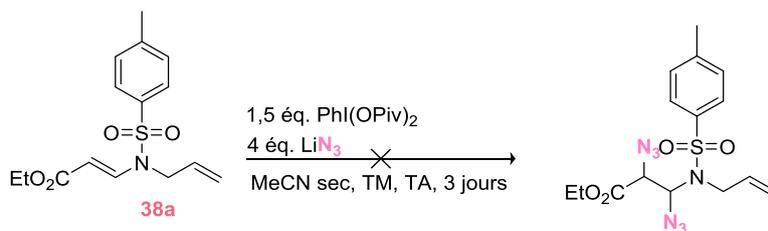


Schéma 220 : Aucune réactivité pour les énamides de type ester

Ce manque de réactivité nous amène à discuter des aspects mécanistiques de la réaction.

8.5). Discussions mécanistiques

Tout d'abord, le produit **120** obtenu dans les conditions de diazidation de la α -sulfonamide **37g** possédant un groupement allyle, a attiré notre attention. En effet, sa formation pourrait être expliquée par un mécanisme impliquant des espèces radicalaires (Schéma 221). L'énamide pourrait réagir dans un premier temps avec un radical N₃[•] qui peut se réarranger pour donner un radical benzylique **126g**. La double liaison peut alors attaquer à son tour ce radical benzylique selon un processus 5-*exo-trig* pour former le cycle à cinq chaînons observé et après une capture d'un H[•] *via* ou non un transfert 1,5 d'hydrogène (processus peu favorisé), il y aurait obtention du produit cyclique à cinq chaînons.

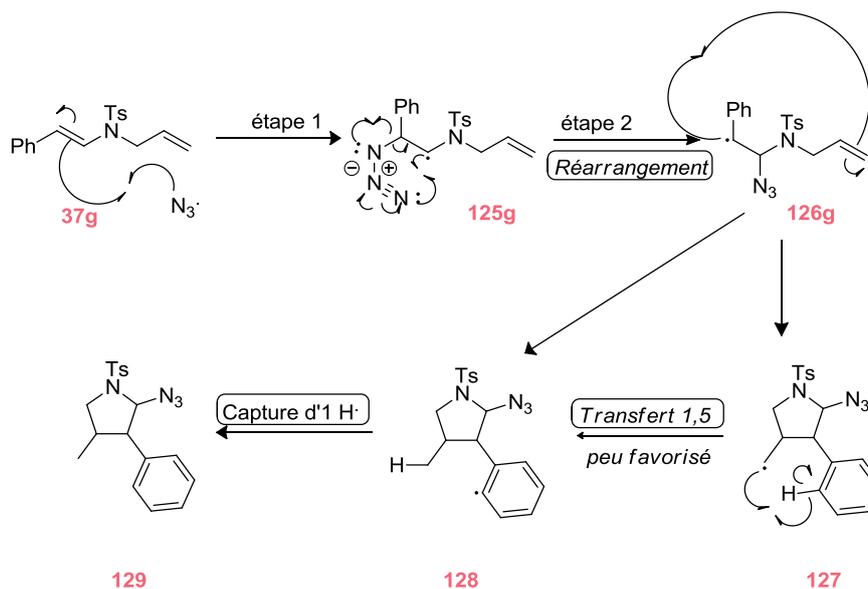
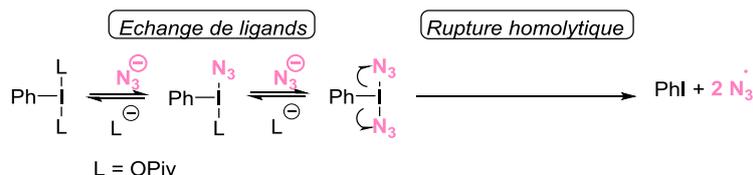


Schéma 221 : Mécanisme postulé

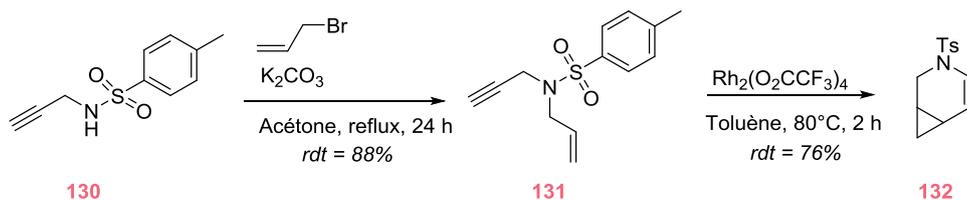
L'espèce N₃[•] que l'on suppose être le composé actif pourrait provenir de la rupture homolytique des liaisons I-N₃ obtenues après un échange de ligands entre le ligand OPiv et le N₃⁻ suivant le schéma 222 :

Schéma 222 : Formation de l'espèce réactive N_3^\bullet

Cette hypothèse pourrait expliquer pourquoi la réaction ne fonctionne pas dans l'éthanol ou en présence de 20 équivalents d'éthanol dans le milieu (Tableau 50, entrée 4). L'échange de ligands ne serait peut-être pas favorisé si l'espèce réelle dans le milieu est $\text{PhI}(\text{OEt})_2$.

Afin de comprendre d'où provenait le H^\bullet capturé dans l'étape de terminaison du mécanisme (Schéma 221), des tests dans le solvant MeCN deutéré stabilisé sur MgSO_4 et NaHCO_3 (pour éviter les problèmes d'hydrolyse) ont été lancés et n'ont abouti qu'à l'isolement du même produit **120** sans incorporation du deutérium.

Afin de confirmer notre hypothèse de mécanisme, un essai a été tenté en utilisant un composé incorporant un cyclopropyle comme horloge radicalaire. Cet énamide **132** est obtenu grâce à une cycloaddition d'1,7-énynes catalysée au rhodium.¹⁷⁸

Schéma 223 : Synthèse d'une horloge radicalaire **132**

L'énamide cyclique a été mise dans les conditions de réaction et seulement le produit **133** a été isolé avec un rendement de 9% (Schéma 224). La formation de ce produit est difficilement interprétable et pourrait aussi résulter d'un processus radicalaire puisque le cyclopropyle s'est ouvert.

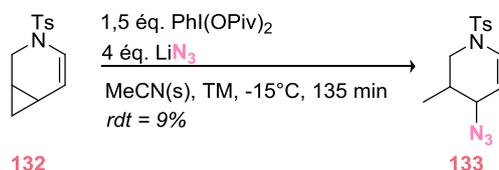


Schéma 224 : Essai de diazidation sur une horloge radicalaire

Si la formation de ces composés reste minoritaire, leur présence ainsi que la complexité des bruts réactionnels semblent néanmoins indiquer l'implication d'espèces radicalaires libres. Nous nous sommes donc tournés vers l'introduction du TEMPO dans le milieu réactionnel pour confirmer notre hypothèse mécanistique en essayant d'intercepter un intermédiaire réactionnel. En ajoutant un équivalent de TEMPO dans la réaction, on

¹⁷⁸ Ota, K.; Ick Lee, S.; Tang, J.-M.; Takachi, M.; Nakai, H.; Morimoto, T.; Sakurai, H.; Kataoka, K.; Chatan, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15203.

obtient 33% de produit diazidé **112g** et 67% de produit monoazidé et mono TEMPO **134g** (Schéma 225). La formation de ce second produit impliquerait que le phénomène de piégeage du radical par le TEMPO serait plus rapide que la cyclisation 5-*exo* suivie du piégeage par le TEMPO. Cependant la régiosélectivité observée est opposée à celle que l'on aurait pu attendre dans le cas d'un mécanisme radicalaire impliquant l'addition d'un radical azoture. Ainsi, il faut bien faire attention au fait que la réactivité de l'I(III) pourrait être changée à cause de la présence du TEMPO.^{80,81} En effet, le TEMPO pourrait être oxydé par PhI(OPiv)_2 en TEMPO^+ ,¹⁷⁹ qui réagirait alors comme électrophile avec l'énamide de manière ionique.^{180, 181}

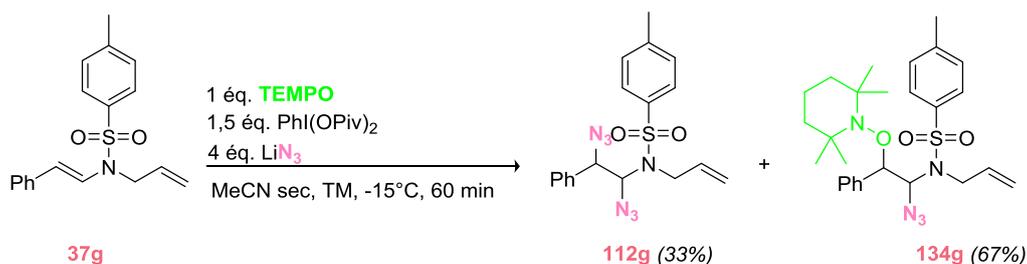
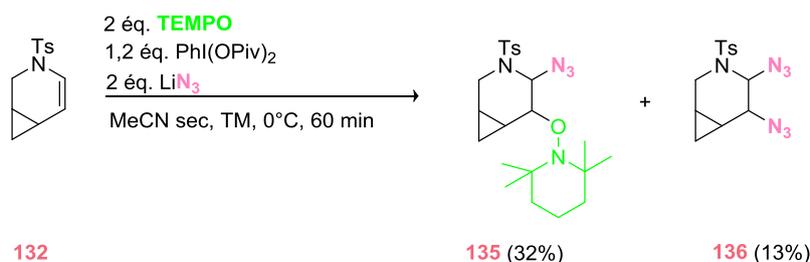


Schéma 225 : Essai avec du TEMPO

Un essai en utilisant comme conditions $\text{LiN}_3/\text{PhI(OPiv)}_2/\text{TEMPO}$ et l'horloge radicalaire **132** a alors été lancé pour essayer d'intercepter un intermédiaire intéressant (Schéma 226). Si aucun produit résultant de l'ouverture du cycle n'a pu être observé, 32% d'un produit bicyclique mono TEMPO et mono azidé **135** (la régiochimie n'a pas pu être déterminée) et 13% de produit diazidé **136** sont obtenus. Là encore, ces résultats pourraient être expliqués par le fait que le piégeage du radical non cyclique par le TEMPO soit plus rapide que l'ouverture du cycle propénoïque ou parce que le mécanisme serait ionique et que l'espèce active serait du TEMPO^+ .

Schéma 226 : Essai test avec du TEMPO avec l'horloge radicalaire **132**

En conclusion sur ces essais au TEMPO, si ce dernier est bien incorporé au niveau de l'énamide, il est difficile de tirer une conclusion claire sur la nature des espèces réactives impliquées. En effet, la formation de ces produits pourrait provenir de la réactivité initiale de la réaction sans TEMPO avec un piégeage additionnel par le TEMPO (voir Schéma 229, voie A), mais elle pourrait aussi être le fruit d'une toute autre réactivité due à la présence du TEMPO dans le milieu qui pourrait être oxydé par le PhI(OPiv)_2 (voir Schéma 229, voie B).

¹⁷⁹ Tebben, L.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034.

¹⁸⁰ Kano, T.; Mii, H.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6638.

¹⁸¹ Schämman, M.; Schäfer, H. *J. Electrochim. Acta.* **2005**, *50*, 4956.

Enfin, un essai en ajoutant du BHT, inhibiteur de radicaux, a été lancé afin d'avoir d'autres informations sur la réaction de diazidation (Schéma 227). Après 18 heures de réaction à -15°C et 6 heures de réaction à TA, il reste du produit de départ **37g** et des produits de dégradation ont été observés. En revanche, aucune trace de produit diazidé n'est détectée. Ceci semble donc suggérer que pour cette réaction de diazidation, des intermédiaires radicaux libres seraient impliqués.

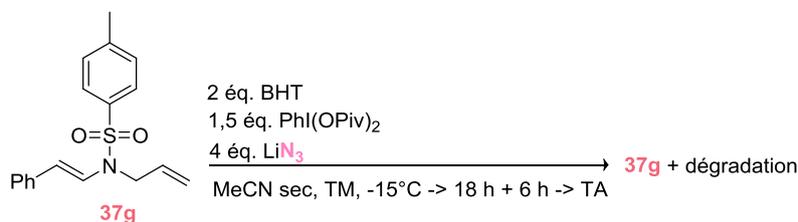


Schéma 227 : Essai test avec du BHT

Une dernière information a été obtenue grâce au cliché des rayons X du cristal du composé **134a** obtenu après cristallisation dans les solvants DCM/Cyclohexane. La régiochimie du produit est donc élucidée et le groupement azoture se situe bien en α du sulfonamide alors que le groupement TEMPO en β (Schéma 228).

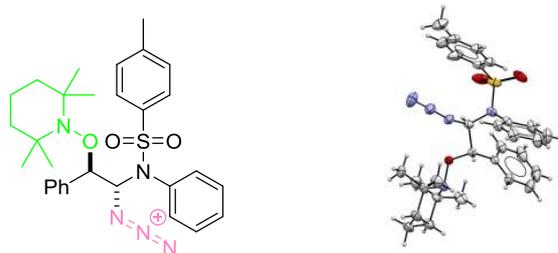


Schéma 228 : Cliché des rayons X du composé N_3/TEMPO **134a**

En résumé, toutes les études mécanistiques entreprises nous amènent à envisager le schéma général suivant (Schéma 229). L'espèce N_3^{\cdot} réagirait avec la double liaison pour donner le radical en α de l'azote du sulfonamide **125**. Ce radical **125** peut subir un réarrangement pour donner le radical benzylique **126** plus stable. Cet intermédiaire pourrait aussi être directement formé après attaque du N_3^{\cdot} sur la double liaison (étape 1'). S'il n'y a pas de TEMPO dans le milieu réactionnel (étape 3), c'est l'attaque du N_3^{\cdot} sur **126** qui permet la formation du produit diazidé **112**. Si le groupement R porté par l'azote est un allyle, en l'absence de TEMPO (étape 4), une cyclisation 5-*exo-trig* conduirait à la formation du produit cyclique **120**. Ce mécanisme permettrait d'expliquer pourquoi lorsque le produit de départ est un énamide substitué en β par un ester, aucune réaction n'est observée. Ceci peut provenir du fait que le carbonyle est un moins bon stabilisateur de radicaux en α que le phényle. S'il y a présence de TEMPO (étape 5), deux cas de figure peuvent être envisagés. Dans le cas où les intermédiaires seraient radicalaires, le radical benzylique **126** serait piégé pour donner le produit mono azidé et mono TEMPO **134** (étape 5, voie A). La régiochimie trouvée de ce dernier produit est donc en cohérence avec ce mécanisme. Néanmoins, le TEMPO pourrait aussi être oxydé par PhI(OPiv)_2 en TEMPO^+ qui pourrait alors réagir comme électrophile avec l'énamide, mais de manière ionique (voie B) pour donner un iminium. Ce dernier pourrait alors être

piégé par addition d'un anion azoture N_3^- pour donner le composé **134** (étape 6). Dans ce cas la régiosélectivité observée serait expliquée par l'addition initiale de l'énamide sur le $TEMPO^+$ et il ne se produit pas d'*umpolung* de l'azoture.

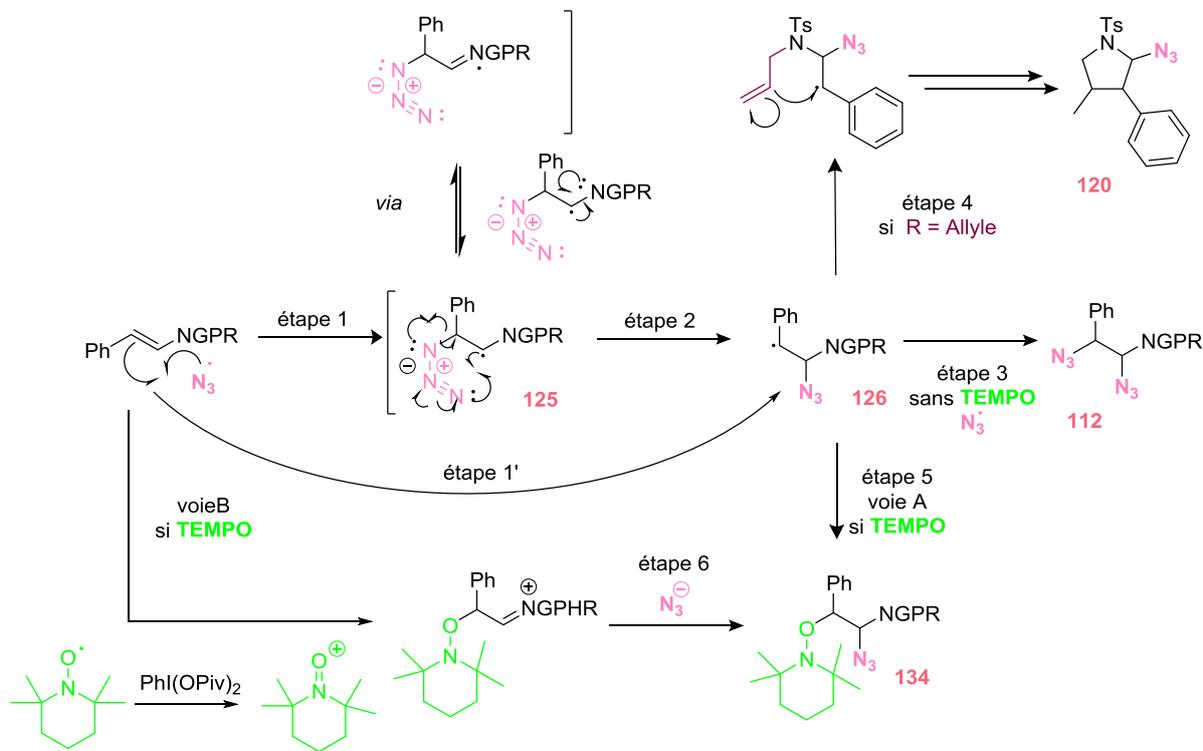


Schéma 229 : Schéma général de mécanismes possibles suivant les conditions réactionnelles

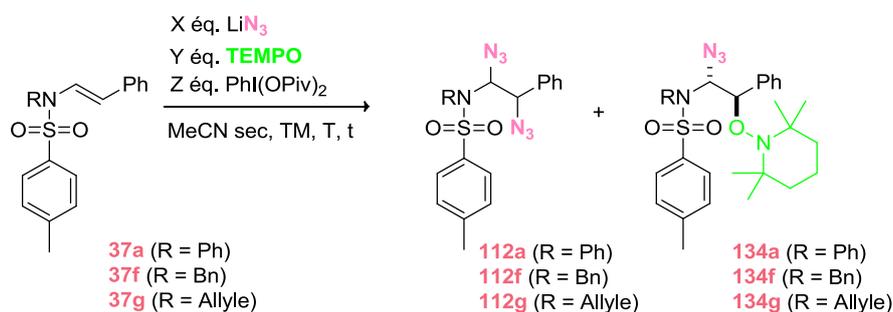
Afin de vérifier ces dernières hypothèses, il serait tout d'abord intéressant de réaliser une manipulation dans laquelle l'énamide serait mis en présence avec du $TEMPO^+$ et du N_3^- . Dans un second temps, des tests mettant en réaction un énamide, du $PhI(OPiv)_2$, du $TEMPO$ et un nucléophile ne pouvant pas réaliser d'échange de ligand autour de l'iode pourraient être aussi effectués.

Néanmoins lors des différents essais avec du $TEMPO$, nous nous sommes rendus compte que les produits $TEMPO/N_3$ étaient beaucoup plus stables que leurs analogues diazidés et qu'ils pouvaient être obtenus avec des rendements bien meilleurs. Le champ d'application de la réaction de diazidation étant peu étendu et les rendements étant généralement faibles, nous avons alors décidé d'étudier plus en profondeur le potentiel de cette réaction complémentaire.

8.6). Optimisation de la réaction d'oxyamination $N_3/TEMPO$

Ainsi, un rapide travail d'optimisation a été entrepris sur différentes énammides en partant des conditions de diazidation (Tableau 57). Un premier essai a été effectué en utilisant une quantité de $TEMPO$ moitié égale à celle de LiN_3 , à $-15^\circ C$ (entrée 1). Un ratio de 80/20 en faveur du produit $TEMPO/N_3$ **134** a été remarqué. C'est pourquoi, avec l'énamide **37g**, un autre essai utilisant la même quantité de $TEMPO$ et de LiN_3 a été lancé ce qui entraîne la formation exclusive du produit souhaité **134** (entrée 2). Ces conditions ont été appliquées à l'énamide **37a** mais, au bout de 6 heures de réaction à

-15°C, il restait du produit de départ **37a** et par conséquent, la température a été élevée jusqu'à 0°C. Après 1 heure de réaction à cette température, 51% de produit **134** ont été obtenu malgré la perte d'une partie du produit lors de la filtration (entrée 3). Ces dernières conditions ont été employées pour l'énamide **37g** et conduisent à un rendement de 69% de produit attendu **134** (entrée 4). Nous nous sommes alors demandés si 0°C était la température idéale, c'est pourquoi un essai a été réalisé à TA (entrée 5). Seulement 21% du produit **134** TEMPO/N₃ est isolé. Les mêmes conditions en diminuant les quantités de réactif pour limiter la dégradation sont appliquées à l'énamide **37a** moins sensible à la dégradation (entrée 6). Mais au bout de 5 h 30 de réaction, seulement 51% de produit **134** est isolé et dans le brut réactionnel, il y avait la présence de produits de dégradation. Ainsi, la température optimale semble être 0°C et la quantité de PhI(OPiv)₂ peut être diminuée à 1,2 puisque ces conditions permettent d'obtenir 77% de produit souhaité **134** (entrée 7).



Entrée	énamide	X éq. LiN ₃	Y éq. TEMPO	Z éq. PhI(OPiv) ₂	T (°C)	t	ratio 134/112	r.d.	rdt(%)
1	37f	4	2	1,5	-15	4 h	80/20	-	72
2	37g	2	2	1,5	-15	5 h	100/0	-	75
3	37a	2	2	1,5	-15 → 0	6 h → 1 h	100/0	95/5	51
4	37g	2	2	1,5	0	2 h	100/0	95/5	69
5	37g	2	2	1,5	TA	1 h	100/0	-	21
6	37a	1,2	1,2	1,2	TA	5 h 30	100/0	-	51 + dégradation
7	37a	2	2	1,2	0	2 h 15	100/0	-	77

Tableau 57 : Optimisation de la réaction de TEMPO/N₃

Les conditions optimisées sont donc représentées sur ce schéma.

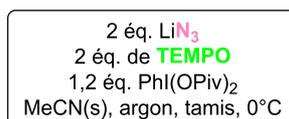


Schéma 230 : Conditions optimisées pour la réaction de TEMPO/N₃

Ayant en main des conditions valables, l'étendue de la réaction a été explorée.

8.7). Champ d'application

8.7.1). Enamides de type sulfonamide

Différents sulfonamides ont été mis dans les conditions réactionnelles (Schéma 231). Les rendements sont généralement égaux ou supérieurs à 67% et les ratios diastéréoisomériques au moins supérieurs à 80/20. Ainsi, on remarque que plus le groupement protecteur est encombré stériquement, meilleur est le ratio diastéréomérique.

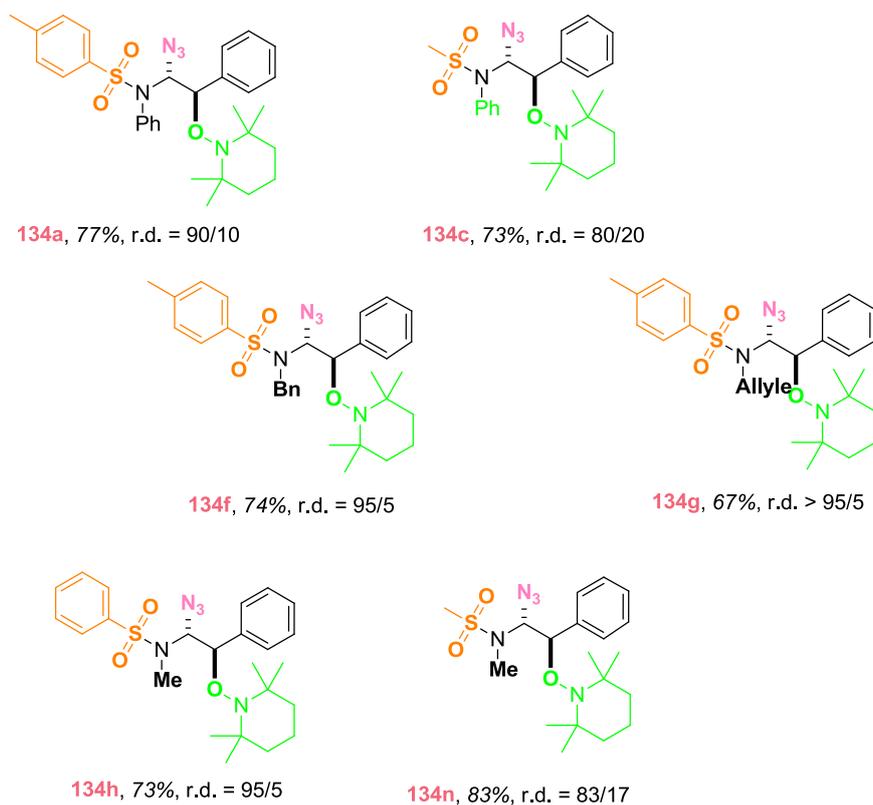


Schéma 231 : Variation des groupements portés par l'azote en série sulfonamide

Deux cas particuliers en série sulfonamide ont fait l'objet d'un essai à part. L'indole sulfonyle a été placé dans les conditions de réaction ce qui a amené à l'isolement de 95% de produit souhaité **137**, après 7 heures de réaction à 0°C et une heure à TA (Schéma 232).

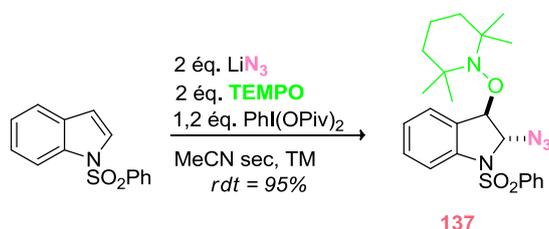


Schéma 232 : Application de la réaction d'azido-oxamination à un indole

Nous avons voulu étendre la méthodologie à des énammides cycliques et nous avons donc synthétisé un énamide à six chaînons **140** suivant la séquence réactionnelle : protection

de la 2-pipéridinone pour donner **138** / formation d'un énoil phosphorylé **139** et élimination du groupement phosphorylé (Schéma 233).

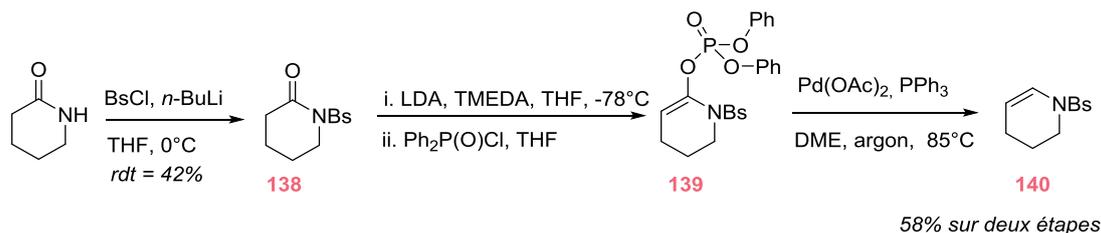


Schéma 233 : Synthèse de l'énamide cyclique **140**

Cet énamide cyclique **140** donne aussi des résultats très satisfaisants (94% de rendement, r.d. > 95/5) après 4 heures de réaction à 0°C et 1 heure à TA et un ajout de réactifs (1 équivalent de LiN₃ et de TEMPO et 0.6 équivalent PhI(OPiv)₂) (Schéma 234). Des traces du produit diazidé sont aussi détectées.

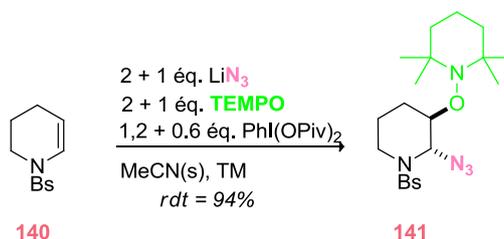


Schéma 234 : Application de la réaction d'azido-oxamination à une énamide cyclique à six chaînons

8.7.2). En série acétamide/carbamate

Les acétamides sont de très bons substrats pour cette transformation (rendement de 81% et 98% pour **134i** et **134j**) comme le substrat trifluoroacétylé **134m**. En revanche, les carbamates donnent des résultats moins intéressants en termes de rendement et de ratio diastéréoisomérique. Le rendement du carbamate en série Bn **134l** est faible mais un seul diastéréoisomère est isolé.

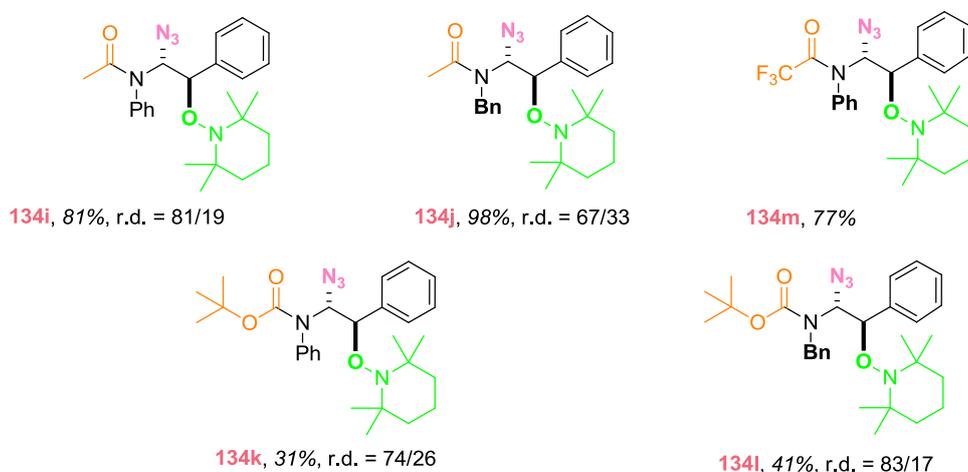


Schéma 235 : Variation des groupements portés par l'azote en série acétamide/carbamate

Un lactame a été aussi mis dans les conditions de réaction et au bout d'1 heure, le produit souhaité **142** est isolé avec un rendement de 67%. Le ratio diastéréomérique du produit brut est de 95/5 (Schéma 236).

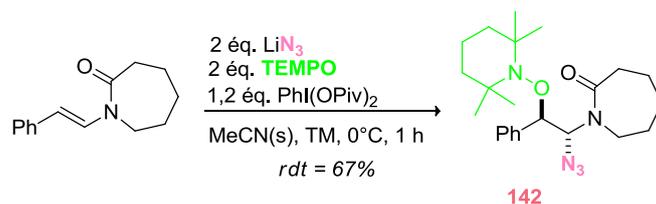


Schéma 236 : Réaction d'azido-oxamination sur un acétamide cyclique à sept chaînons

8.7.3). En série β substituée différemment que par un Ph

Aucune réactivité n'est obtenue avec les énammides substitués en β par un groupement ester même après un mois de réaction à TA.

Un énamide β -substitué par un groupement alcool allylique a été synthétisé dans le but de détenir plus d'informations sur le mécanisme. Il a été formé à partir de l'énamide **39a** qui a été allylé de la manière suivante (Schéma 237).

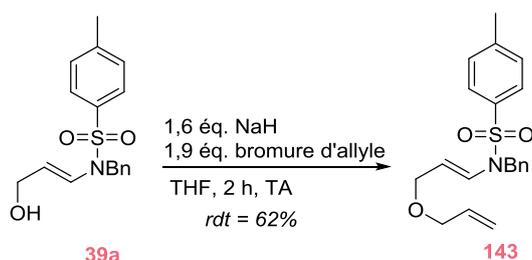


Schéma 237 : Allylation de l'énamide **39a**

L'énamide **143** a été mis dans les conditions de réaction et dans ce cas, au bout de 12 heures à TA, le produit souhaité TEMPO/ N_3 **144** est isolé avec un rendement de 27% (Schéma 238). Le rendement est faible ce qui est dû au fait qu'il y a aussi formation du produit diazidé **145** avec un rendement de 10% et qu'après purification, 33% de produit de départ **143** qui n'était pas présent dans le brut réactionnel est récupéré. D'autres essais ont été effectués afin d'obtenir exclusivement le produit TEMPO/ N_3 , sans succès.

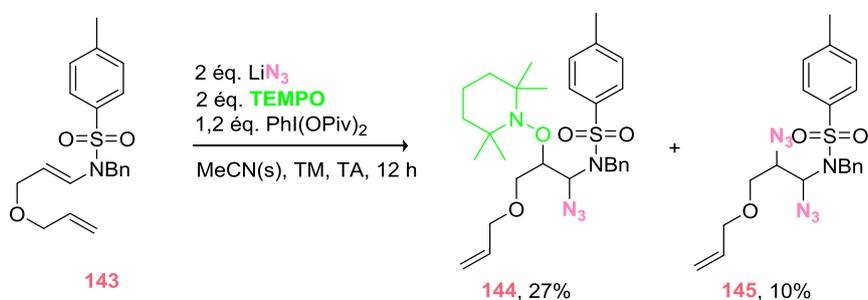


Schéma 238 : Réaction de mono TEMPO et de mono azidation de l'énamide **143**

Cette réactivité est inattendue d'autant plus que seuls ces produits sont isolés. Aucuns produits de cyclisation 5-*exo* ou 6-*exo* ne sont observés.

8.7.4). Extension de la réaction aux doubles liaisons et aux énols

La méthodologie s'applique aussi au styrène (Schéma 239). Cependant, la réactivité de ce dernier est tout de même moins rapide puisqu'au bout de 7 heures à 0°C et 12 heures à TA, 2 équivalents LiN_3 /2 équivalents TEMPO/1,2 équivalents PhI(OPiv)_2 sont ajoutés. 58 heures plus tard, ces ajouts sont renouvelés à deux reprises et après 100 heures de réaction à TA, la réaction est enfin terminée et permet d'obtenir le composé **146** (91%).

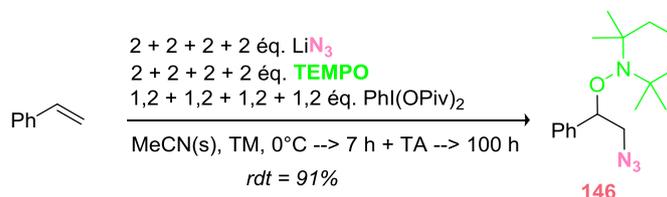


Schéma 239 : Réaction de mono azidation/TEMPO du styrène

Les conditions fonctionnent aussi sur des éthers d'énol type THP. La réaction est dans ce cas rapide (1 heure) mais le rendement est faible (33%). Nous obtenons le même produit que Studer dont la régiochimie serait inverse à la nôtre (Schéma 240).⁹⁹



Schéma 240 : Réaction de mono azidation/TEMPO du THP

Dans ces deux cas, les conditions développées par Studer sont plus efficaces, sans doute parce que le dérivé benziodoxole est plus robuste.

8.8). Caractéristiques de cette réaction TEMPO/ N_3

La réaction est tout d'abord régiosélective puisque le N_3 se positionne en α de l'énamide et le TEMPO en β .

Elle est aussi tolérante aux doubles liaisons (pas de réaction secondaire sur l'énamide **37g** comportant un groupement allyle).

Enfin, les ratios diastéréoisomériques sont élevés probablement grâce au TEMPO qui est très encombré stériquement.

8.9). Post fonctionnalisation des produits **112** et **134**

L'intérêt d'introduire un ou plusieurs groupements azoture est réel puisque les molécules les comportant sont des synthons très polyvalents. En effet, ils sont propices à la cycloaddition de Huisgen mais ils peuvent aussi être considérés comme l'équivalent d'amines protégées. Dans notre cas, les produits diazidés **112** peuvent, en outre, être l'objet de post-fonctionnalisations classiques d'iminium et les produits TEMPO peuvent aussi être des précurseurs de cétones. Voici donc les transformations qui nous ont intéressé (Schéma 241).

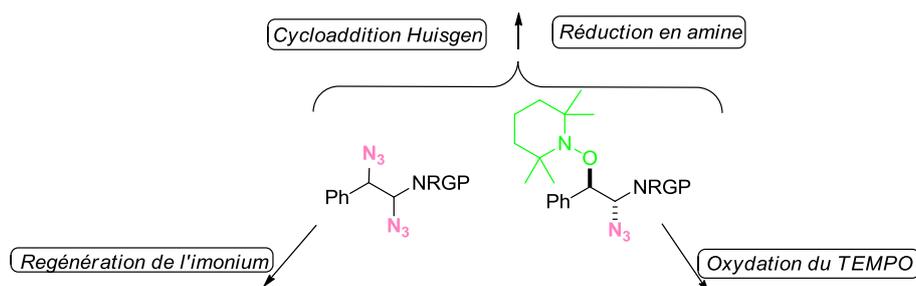
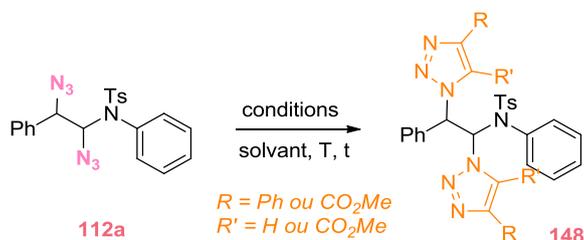


Schéma 241 : Schéma général des réactions de post fonctionnalisation étudiées

8.9.1). La cycloaddition 1,3 d'Huisgen

8.9.1.1). Sur les produits diazidés

Plusieurs conditions de cycloaddition ont été essayées (Tableau 58). Tout d'abord, un protocole classique a été effectué avec du diméthylacétylène dicarboxylate dans le toluène au reflux.¹⁸² Au bout de 4 heures, la réaction est terminée et le produit brut ne contient aucun produit identifiable (entrée 1). La réaction a donc été lancée à TA. Cependant, après 8 heures de réaction, aucune réactivité n'est observée. C'est pourquoi, la température est élevée à 60°C et 24 heures plus tard, le même produit brut est observé que dans l'essai à reflux (entrée 2). Du cuivre est donc ajouté au milieu réactionnel pour faciliter la cyclisation (entrée 3). Mais après quelques jours de chauffage, le produit désiré **148** est seulement détecté à l'état de trace. D'autres conditions sont donc essayées avec du phénylacétylène en présence de sodium ascorbate, de cuivre (II) et dans des solvants dégazés (entrée 4). 54% de produit attendu **148** sont alors obtenus.



Entrée	conditions	solvant	T(°C), t	résultats
1	2,5 éq. diméthylacétylène dicarboxylate	toluène	reflux, 4 h	dégradation
2	2,5 éq. diméthylacétylène dicarboxylate	toluène	TA, 8 h + 60, 24 h	dégradation
3	2,5 éq. diméthylacétylène dicarboxylate + 2 éq. CuI	toluène	TA, 24 h + 60, 96 h	dégradation
4	2 éq. phénylacétylène + 0,2 éq. de CuSO ₄ + 0,4 éq. d'ascorbate de sodium	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O dégazés	TA, 48 h + 50, 24 h	148 (54%)

Tableau 58 : Double réaction de cycloaddition sur le produit diazidé **112a**

¹⁸² Tamura, Y.; Chun, W. M.; Kwon, S.; Bayomi, S. M.; Okada, T.; Ikeda, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3515.

Enfin, un protocole a été tenté avec un équivalent de benzyne généré *in situ*. Au bout d'une nuit à reflux, le produit **149** est isolé avec 44% de rendement (Schéma 242).⁹⁸

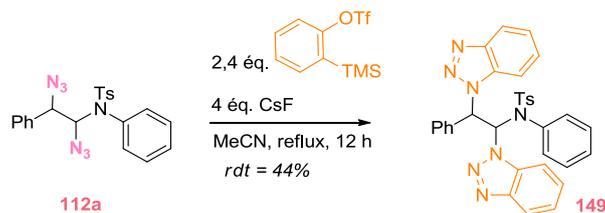
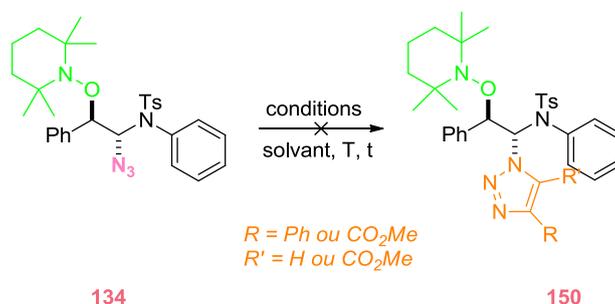


Schéma 242 : Cycloaddition de Huisgen sur le produit diazidé **112a**

8.9.1.2). Sur les produits TEMPO/ N_3 **134**

Le même type de conditions a été appliqué aux produits TEMPO/ N_3 **134** (Tableau 59). Tout d'abord, le diméthylacétylène dicarboxylate dans le toluène à reflux pendant 8 heures a fait l'objet d'un essai (entrée 1). Dans ce cas-ci, seulement de la dégradation a été observée. C'est pourquoi, la température a été diminuée à TA mais au bout de 8 heures, aucune réactivité n'est détectée. On chauffe alors la réaction pendant 24 heures à 50°C et du produit de départ **134** et des produits de dégradation composent le produit brut (entrée 2). Un équivalent de CuI est donc ajouté dans le milieu réactionnel (entrée 3). Après 1 jour à TA et 4 jours à 60°C, seul du produit de départ **134** est isolé. Comme pour le produit diazidé **112**, d'autres conditions ont été utilisées avec du phénylacétylène (entrée 4). Au bout de 2 jours à TA et 1 jour à 50°C, aucune réactivité n'est observée. Ainsi, aucun protocole n'a pas permis de réaliser cette transformation de cycloaddition puisque les conditions sont soit trop dures (entrée 1) soit trop douces (entrées 2, 3 et 4).



Entrée	conditions	solvant	T(°C), t	résultats
1	2,5 éq. diméthylacétylène dicarboxylate	toluène	reflux, 4 h	dégradation
2	2,5 éq. diméthylacétylène dicarboxylate	toluène	TA, 8 h + 60, 24 h	134 + esters + dégradation
3	2,5 éq. diméthylacétylène dicarboxylate + 2 éq. CuI	toluène	TA, 24 h + 60, 96 h	134
4	2 éq. phénylacétylène + 0,2 éq. CuSO ₄ + 0,4 éq. ascorbate de sodium	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O dégazés	TA, 48 h + 50, 24 h	134

Tableau 59 : Réaction de click sur le produit TEMPO/ N_3 **134**

Par la suite, le protocole impliquant le benzyne a été essayé. Au bout d'une nuit à TA et 20 heures à reflux, le produit souhaité est détecté dans le produit brut par spectrométrie de masse mais après purification, seulement de l'énamide **37a** et un produit sans TEMPO sont isolés (Schéma 243).

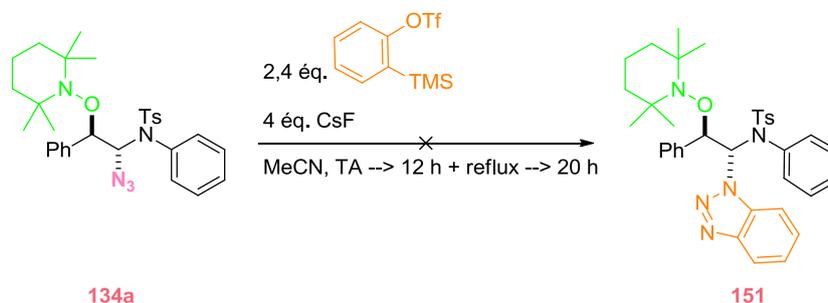


Schéma 243 : Cycloaddition de Huisgen sur le produit TEMPO/ N_3 **134**

D'après ces essais, il semblerait que le TEMPO ne soit pas stable dans des conditions dures (température élevée) mais qu'il empêche, sans doute à cause de son encombrement stérique, le produit de réagir dans des conditions plus douces. C'est pourquoi, les conditions classiques ont été essayées sur le produit oxydé sans TEMPO **152a** dont l'obtention sera discutée ultérieurement. Après 50 heures à 60°C, il reste beaucoup de produit de départ donc 0,2 équivalent de CuSO_4 , 0,4 équivalent d'ascorbate de sodium et 2 équivalents de phénylacétylène sont ajoutés. 12 heures plus tard à 60°C, la réaction est arrêtée et après une purification, 97% de produit souhaité **153a** sont isolés (Schéma 244).

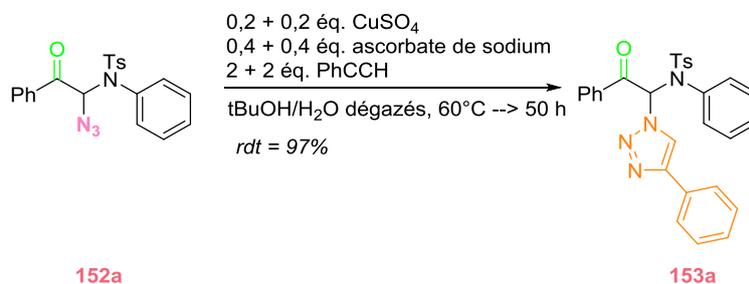


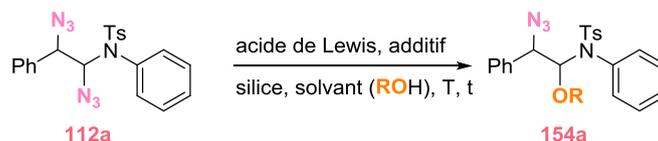
Schéma 244 : Réaction de cycloaddition de Huisgen sur le produit **152a**

Ceci semble indiquer que le problème de réactivité provenait bien de la présence du TEMPO.

8.9.2). Régénération de l'iminium sur les produits diazidés

Une série de manipulations a été réalisée pour permettre la régénération de l'iminium sur les produits diazidés ce qui permettrait donc de différencier les deux azotures (Tableau 60). Un premier essai a été lancé dans l'EtOH en présence de silice et au bout de 3 jours au reflux du solvant, aucune réactivité n'est observée (entrée 1). Le produit a l'air donc robuste aux conditions acides. La régénération de l'iminium a souvent lieu dans le MeOH en présence d'une source acide c'est pourquoi ces conditions ont été essayées (entrée 2). Le produit de départ n'étant pas soluble dans le MeOH, du toluène a été ajouté au milieu réactionnel. Après 3 jours de réaction à TA, du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ est rajouté

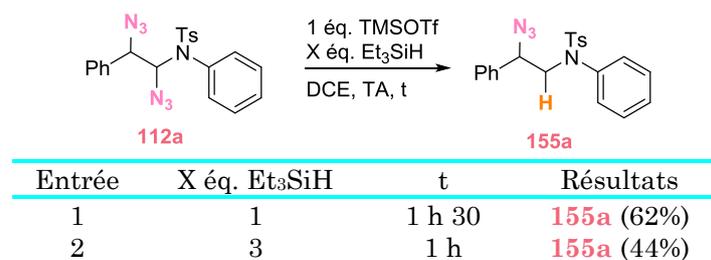
mais puisque cet ajout n'a aucun impact sur l'avancée de la réaction, du CuSO_4 est aussi additionné dans le but de complexer le groupement N_3 et de faciliter la coupure de la liaison C- N_3 . 12 heures plus tard, la réaction est arrêtée et le produit brut n'est composé que de produit de départ. Le milieu réactionnel a peut-être besoin d'être chauffé. Ainsi, les mêmes conditions MeOH/silice/produit diazidé ont été tentées à 60°C (entrée 3). Le jour suivant, du CuSO_4 est ajouté car aucune réactivité n'est détectée. La même constatation est faite après 2 jours de chauffage. Un équivalent de PPh_3 est alors versé afin que ce dernier réagisse avec le groupement azoture pour former un iminophosphorane qui pourrait être piégé par du MeOH. Au bout de 2 jours à 60°C, il y a majoritairement du produit de départ, des produits d'hydrolyse type tosylaniline et des traces de deux produits comportant un groupement méthoxy que l'analyse en spectrométrie de masse n'a pas permis d'identifier. D'autres acides de Lewis plus forts ont fait l'objet d'essais supplémentaires. Tout d'abord, le triflate de scandium a été ajouté. Cependant, au bout de 4 jours à 50°C, seule de la dégradation est observée (entrée 4). $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ a été ensuite essayé et aucune réactivité n'est obtenue après 2 jours de réaction au reflux du MeOH (entrée 5).



Entrée	acide de Lewis	additif	solvant	T(°C)	t	résultats
1	-	-	EtOH	reflux	3 jours	112a
2	1 éq. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ + 1 éq. CuSO_4	-	MeOH/Toluène	TA	84 h	112a
3	1 éq. CuSO_4	1 éq. PPh_3	MeOH/DCE	reflux	108 h	112a + 36a + traces
4	0,2 éq. $\text{Sc}(\text{OTf})_3$	-	MeOH/DCE	50°C	4 jours	dégradation
5	3 éq. $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$	-	MeOH/DCE	reflux	2 jours	112a

Tableau 60 : *Essais sur la régénération de l'iminium*

Au vu de ces résultats très peu concluants, il a été décidé de se placer dans des conditions de réduction avec du triéthylsilane dans le but de savoir si l'iminium était régénéré (Tableau 61). Un premier essai a été tenté avec du TMSOTf et au bout d'1 h 30, la réaction est terminée et 62% de produit souhaité **155** sont obtenus (entrée 1). De la tosylaniline a néanmoins été détectée dans le produit brut en quantité non négligeable. Afin de limiter ce phénomène d'hydrolyse et d'améliorer ainsi le rendement, 3 équivalents de triéthylsilane ont été introduits dans le milieu pour que la réaction soit plus rapide (entrée 2). 1 heure plus tard, la réaction est terminée mais le brut réactionnel est bien plus sale.

Tableau 61 : Réduction du groupement N₃

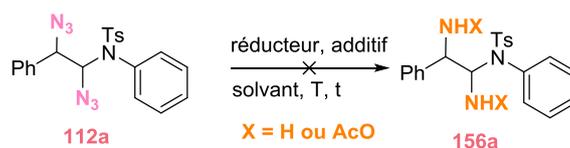
Toutefois, l'objectif reste atteint : l'iminium peut être régénéré.

8.9.3). Tentatives de réduction du groupement N₃ en NH₂

8.9.3.1). en série diazidé

Plusieurs méthodes ont été tentées afin de réduire le groupement azoture en groupement amine (Tableau 62). La première démarche effectuée a été de générer *in situ* le dihydrogène en chauffant du formiate d'ammonium dans un milieu contenant du Pd/C (entrée 1). Après une nuit à 40°C, de la tosylaniline **36a** est récupérée. Les conditions devant être trop dures, la température est fixée à TA et le milieu réactionnel est mis sous un atmosphère de H₂ (ballon de baudruche) (entrée 2). Après 72 heures de réaction, seulement de la tosylaniline **36a** est récupérée. Le catalyseur Pd/C est alors remplacé par du Pd de Lindlar (entrée 3). Au bout de 72 heures de réaction, le produit brut contient du produit de départ **112a** et encore de la tosylaniline **36a**. Il est connu que certaines amines primaires résultant de la réduction du groupement azoture ne sont pas stables et doivent être piégées par du Boc₂O ou de l'Ac₂O. La stratégie de réduction a donc été réétudiée. Une autre méthode utilisant comme réducteur du zinc a été essayée en présence d'Ac₂O (entrée 4).¹⁸³ Après 4 jours de réaction à TA, aucune réactivité n'est remarquée c'est pourquoi la température est élevée à 40°C pendant 3 jours puis 60°C durant 1 jour. Majoritairement du produit de départ **112a** constitue le brut réactionnel. Enfin, un dernier réducteur NaBH₄ a été tenté dans les mêmes conditions utilisées par Studer (entrée 5).⁹⁹ Après avoir ajouté un excès de NaBH₄ à trois reprises (6 équivalents) à 0°C, la réaction est terminée au bout de 2 heures. Seule de la tosylaniline **36a** est récupérée.

¹⁸³ Glawar, A. F. G.; Best, D.; Ayers, B. J.; Miyauchi, S.; Nakagawa, S.; Aguilar-Moncayo, M.; García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Crabtree, E. V.; Butters, T. B.; Wilson, F. X.; Kato, A.; Fleet, G. W. J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9341.



Entrée	réducteur	additif catalyseur	solvant	T(°C)	t	observations
1	HCO ₂ NH ₄	Pd/C	THF/MeOH	40°C	12 h	tosylaniline 36a
2	H ₂ (ballon)	Pd/C	THF/MeOH	TA	3 jours	112a + tosylaniline 36a
3	H ₂ (ballon)	Pd Lindlar	THF/EtOH	TA	72 h	112a + tosylaniline 36a
4	Zn	CuSO ₄ + Ac ₂ O	THF/AcOH	TA → 4 jours + 40°C → 3 jours + 60°C → 1 jour		112a
5	NaBH ₄	CuSO ₄ anhydre	MeOH	0°C	2 h	tosylaniline 36a

Tableau 62 : Tentatives de réduction du groupement N₃ sur le produit diazidé **112a**

En résumé, la réduction du groupement N₃ en NH₂ n'a pas pu être réalisée puisque l'aminol est sans doute peu stable.

8.9.3.2). en série mono azidé/TEMPO

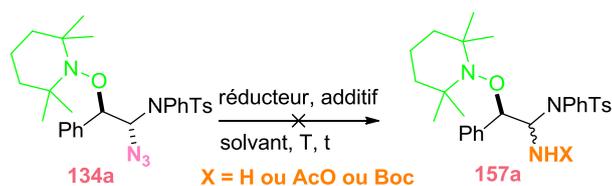
De nombreux essais ont été aussi entrepris pour réaliser cette transformation sur les produits N₃/TEMPO, en utilisant dans un premier temps des réducteurs type hydrure ou métaux (Tableau 63). NaBH₄ a d'abord été donc utilisé sans additif (entrée 1). Après 2 heures à 0°C et 2 jours à TA, seulement du produit de départ **134a** est récupéré. C'est pourquoi, les conditions employées par Studer ont été tentées en ajoutant du CuSO₄ (entrée 2). Après des multiples ajouts de 0,5 équivalent de NaBH₄, il reste toujours beaucoup de produit de départ **134a** et de la tosylaniline **36a** est isolée. La même stratégie élaborée pour le produit diazidé est appliquée et du Boc₂O est donc ajouté au milieu réactionnel (entrée 3). Ceci ne résout pas le problème puisque le même résultat est obtenu. En utilisant un réducteur plus fort (LAH), seulement de la tosylallylamine est obtenue (entrée 4). Le zinc en tant que réducteur a aussi fait l'objet d'un test. Mais au bout de 4 jours à TA et 3 jours à 50°C, seulement du produit de départ est récupéré (entrée 5).



Entrée	départ	réducteur	additif catalyseur	solvant	T(°C)	t	observations
1	134a	NaBH ₄	-	MeOH	40°C	12 h	36a
2	134a	NaBH ₄	CuSO ₄	MeOH	TA	3 jours	134a + 36a
3	134f	NaBH ₄	CuSO ₄ anhydre + Boc ₂ O	MeOH	0°C	1 h 30	134a + 36f
4	134g	LAH	-	THF	0°C → TA pdt 2 h		36g
5	134a	Zn	CuSO ₄ (sat) + Ac ₂ O	THF/AcOH	TA → 12 h + 40°C → 3 jours + 60°C → 1 jour		134a

Tableau 63 : Tentatives de réduction du groupement N₃ sur le produit mono TEMPO/N₃

Dans un second temps, des essais utilisant de l'hydrogène comme réducteur ont été effectués (Tableau 64). Un excès de formiate d'ammonium (10 équivalents) en présence de Pd/C a été ajouté dans le mélange réactionnel et après 1 jour à TA et 3 jours à 40°C, seulement du produit de départ **134a** est récupéré (entrée 1). Deux essais, un avec du Pd/C (entrée 2) et un autre avec du Pd de Lindlar (entrée 3) sous atmosphère d'H₂ (ballon) ont été lancés. Dans le premier cas, de la tosylaniline est détectée majoritairement dans le produit brut (entrée 2) et dans le deuxième cas, le brut réactionnel contient du produit de départ avec 10% de tosylaniline (entrée 3). L'ajout d'Ac₂O ne change pas le résultat de la réaction (entrée 4). Par contre, l'ajout de Boc₂O permet de détecter en LC/MS le produit qui est visible à l'état de traces en RMN (entrée 5).



Entrée	réducteur	additif catalyseur	solvant	T(°C)	t	observations
1	HCO ₂ NH ₄	Pd/C	THF/MeOH	TA → 12 h + 40°C → 3 jours		134a
2	H ₂ (ballon)	Pd/C	THF/EtOH	TA	3 jours	36a
3	H ₂ (ballon)	Pd Lindlar	THF/EtOH	TA	5 jours	134a + 36a
4	H ₂ (ballon)	Pd/C + Ac ₂ O	EtOAc	TA	3 jours	134a + 36a
5	H ₂ (ballon)	Pd/C + Boc ₂ O	EtOAc	TA	12 h	70% p 36a + traces produit LC/MS

Tableau 64 : Tentatives de réduction du groupement N₃ sur le produit **134a** sous H₂

Au vue du dernier résultat obtenu, il est probablement possible d'effectuer la réaction mais nous n'avons pas encore trouvé les conditions exactes.

Enfin, les conditions de Staudinger ont été appliquées sur ce produit (Tableau 65).¹⁸⁴ Après 24 heures de réaction et une purification, seule la tosylallylamine **36a** est isolée (entrée 1). Un autre essai a été tenté en ajoutant du Boc₂O au milieu (entrée 2). Au bout de 15 heures de réaction, le produit réactionnel est composé majoritairement de tosylbenzylamine. Le produit de départ ou d'arrivée ou les deux sont donc sensibles à l'hydrolyse.

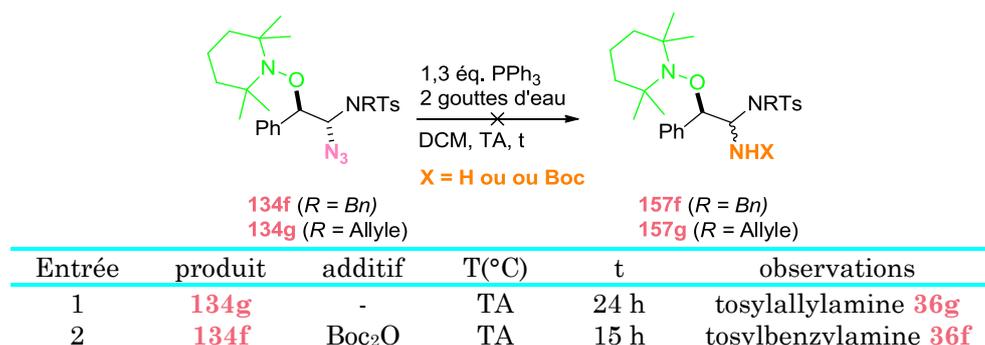


Tableau 65 : Réaction de Staudinger

Pour l'instant, la réduction du groupement N₃ en NH₂ n'est pas élucidée. D'autres essais sont en cours au laboratoire.

8.9.4). Oxydation du TEMPO

Un bon moyen pour éliminer le TEMPO est de l'oxyder en cétone. Cette transformation est très simple et s'effectue à l'aide du *m*CPBA (Tableau 66). Les conditions utilisées sont celles employées par Studer et ont été appliquées à quelques-uns de nos produits sans optimisation des conditions. Ainsi, les rendements sont moyens (entrées 1 et 2) mais la mise en conditions réactionnelles est très facile et la réaction a lieu en une nuit à TA.

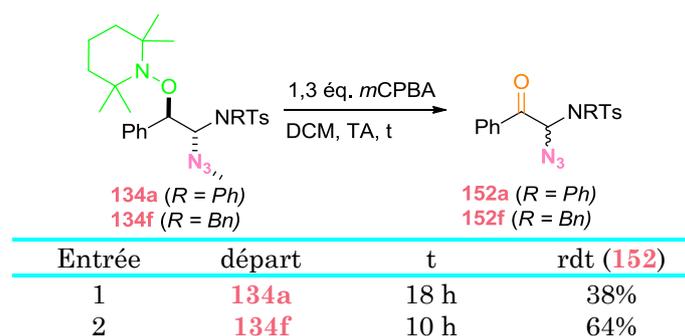


Tableau 66 : Oxydation du TEMPO en carbonyle

Deux méthodologies permettant l'insertion du groupement N₃ sur des énammides ont pu être mises au point et la polyvalence des synthons obtenus a été démontrée dans une certaine mesure.

¹⁸⁴ Ayesa, S.; Samuelsson, B.; Classon. B. Synlett, 2008, 97.

Conclusion générale

Conclusion générale

Lors de ce travail de thèse qui visait à développer une méthode générale d'introduction d'halogénures et de pseudo-halogénures en se basant sur l'utilisation de réactifs d'iode hypervalent en tant que promoteurs d'*umpolung*, diverses avancées ont pu être accomplies.

Tout d'abord, une réaction d'alkoxybromation régiosélective mettant en jeu des sels de bromure et du (diacétoxy)iodobenzène a été mise au point. Un des intérêts de cette réaction réside dans l'utilisation d'un simple sel de bromure (LiBr) peu coûteux comme source d'halogène électrophile (par inversion de polarité : *umpolung*). En outre, l'introduction de deux groupements de manière chimio- et régiosélective est possible sans recourir à l'utilisation d'un catalyseur métallique. Des problèmes de reproductibilité de la réaction nous ont conduit à optimiser tous les paramètres afin d'obtenir une réaction d'éthoxybromation fiable et plus verte avec l'utilisation de l'éthanol en tant que solvant. Une large gamme d'énamides a été testée et les rendements sont généralement excellents (au dessus de 75 %) et les réactions rapides (moins d'une heure). En outre, la diastéréosélectivité oscille entre modérée et excellente. Il a été aussi démontré que ces produits éthoxybromés étaient très polyvalents et permettent l'accès à de nombreux motifs structuraux par métathèse cyclisante, par régénération de l'hémiaminal, par substitutions nucléophiles, etc....

Malgré tout, la mise au point d'une version asymétrique de cette réaction d'éthoxybromation en faisant intervenir des dérivés d'iode hypervalent chiraux n'a pas été couronnée de succès. En effet, aucune induction n'est observée ce qui pourrait être expliqué par deux hypothèses. La première serait que le réactif d'iode hypervalent chiral est rapidement réduit pour conduire à des espèces plus actives comme l'hypobromite d'acétyle ou le dibrome. La seconde serait que la partie chirale est trop éloignée du centre réactif.

En revanche, il a été montré qu'il était possible d'induire de l'asymétrie *via* l'introduction de copules chirales. Cependant, la synthèse des produits de départ s'est montrée laborieuse et l'insertion de ces dernières ne représente donc pas un moyen fiable et général pour obtenir des réactions stéréosélectives dans notre cas.

Enfin, il aurait été très intéressant de rendre la réaction catalytique en iode en utilisant un co-oxydant stoechiométrique afin de rendre la réaction très peu coûteuse. Des essais ont été menés afin d'atteindre cet objectif ce qui n'a pas abouti à des résultats probants puisque soit les oxydants réagissent avec le produit de départ (*m*CPBA), soit ils ne sont pas assez puissants (TBHP, eau oxygénée, persulfate de sodium) soit ils oxydent la mauvaise espèce dans le milieu (oxone).

Le but initial était de mettre au point une méthode générale de difonctionnalisation d'énamides avec l'insertion d'halogénures. C'est pourquoi, notre stratégie a ensuite été étendue au chlore et une réaction d'éthoxychloration a été développée avec des

rendements moyens à très bons (de 36% à 86%) un temps de réaction rapide (généralement autour de 30 minutes) et une diastéréosélectivité moyenne à très bonne (de 55/45 à 92/8).

Les deux réactions d'éthoxybromation et d'éthoxychloration ont fait l'objet d'une investigation mécanistique (notamment par spectrométrie de masse) et il semblerait que le mécanisme soit ionique. La nature exacte de l'espèce active (iodes hypervalents mixtes ou composés provenant de l'émination réductrice comme les dihalogènes) n'a pas pu pour autant être déterminée exactement.

Nous avons alors voulu appliquer cette méthodologie au fluor, élément dont l'introduction sélective sur un substrat est rarement triviale. En accord avec la littérature, nous avons conclu que le fluor ne pouvait être transféré directement en tant qu'électrophile. De plus, dans notre cas, nous n'avons pas non plus pu l'introduire indirectement. En effet, soit des produits issus de réarrangements ou d'hydrolyse ont été obtenus, soit aucune réactivité n'a été détectée.

Enfin, concernant le dernier halogène, l'iode, des essais préliminaires pour une réaction d'acétyoxydation ont été effectués et ont abouti à des résultats non reproductibles. L'iode étant un bon groupement partant, même si il est introduit, il peut facilement s'éliminer pour donner l'énamide de départ d'autant plus que la réaction a besoin de chaleur pour permettre le transfert de l'iode sur l'iode hypervalent. Une version d'éthoxyiodation pourrait être l'objet d'une étude puisque les composés éthoxy sont généralement plus stables que les acétoxy, comme nous avons pu le démontrer au cours de nos travaux.

En conclusion sur les halogénures, une méthode d'éthoxyhalogénéation a été finalisée pour le brome et le chlore (Schéma 245), mais pas pour le fluor ni pour l'iode.

Concernant les pseudo-halogénures, nous nous sommes uniquement intéressés aux azotures. Ayant réalisé qu'une réaction d'éthoxyazidation ne serait pas possible une étude poussée des différents paramètres réactionnels adossée à la compréhension des mécanismes mis en jeu a été entreprise. Deux méthodologies ont alors pu être mises au point : une réaction de diazidation dont les rendements sont modérés (entre 20% et 52%), les temps de réaction courts (environ 1 h) et des diastéréosélectivités moyennes à bonnes (entre 75/25 et 90/10) ainsi qu'une réaction d'oxyamination qui se montre bien plus efficace avec des rendements moyens à très bons (de 31% à 95%), des temps de réaction assez rapides (autour de 2 h), des diastéréosélectivités souvent excellentes (supérieures à 67/33) et un champ d'application bien plus large (Schéma 245). Ces deux méthodes réunies représentent un outil utile pour l'obtention de composés à la fois azotés et azidés. Dans ce cas, les intermédiaires réactionnels semblent être radicalaires même si des études complémentaires restent à effectuer.

L'intérêt synthétique des ces deux types de composés a aussi fait l'objet de diverses études. Si la réduction du groupement azido en amine n'a pas pu être systématiquement accomplie, des réactions de cyclisation d'Huisgen sur les produits diazidés ont cependant fonctionné (les produits oxyaminés semblant trop encombrés stériquement). Quant au groupement TEMPO il a notamment pu être oxydé en cétone.

Voici le schéma global qui résume tous les outils développés lors de cette thèse, pour la difonctionnalisation oxydante d'énamides par des dérivés d'iode (III) hypervalent et en particulier, l'introduction d'halogénures et d'azotures.

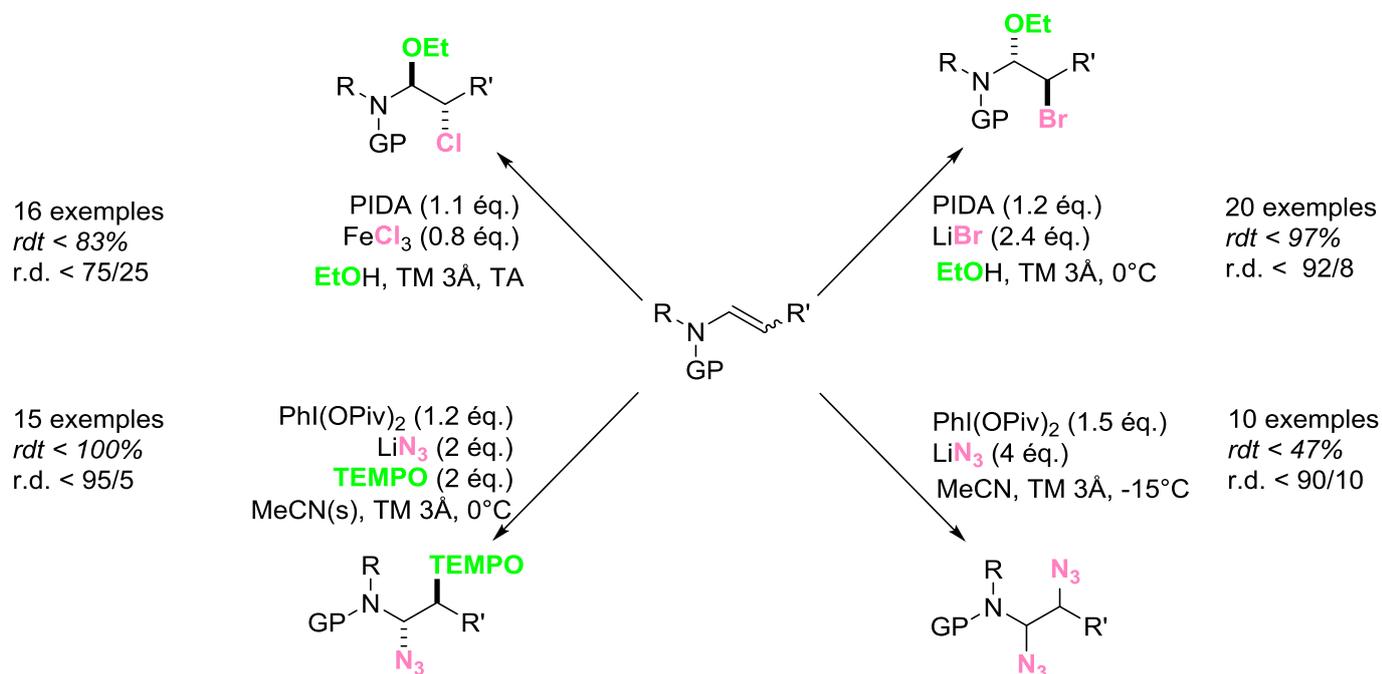


Schéma 245 : Schéma récapitulatif des méthodologies mises au point lors de cette thèse

A l'avenir, la somme d'information amassée lors de ces études sur l'*umpolung* de (pseudo)-halogénure initié par des réactifs d'iode (III) hypervalent servira de base à l'extension de cette stratégie à d'autres substrats et types de réaction, notamment de cyclisation.

Experimental Section

Experimental Section

I). Materials and methods

Melting points were measured in capillary tubes on a Büchi B-540 apparatus and are uncorrected. Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR spectrometer. Proton (^1H) and carbon (^{13}C) NMR spectra were recorded on Bruker spectrometers: Avance 300 MHz (QNP - ^{13}C , ^{31}P , ^{19}F - probe or Dual ^{13}C probe) and Avance 500 MHz (BB0 - ATM probe or BBI - ATM probe). Carbon NMR (^{13}C) spectra were recorded at 125 or 75 MHz, using a broadband decoupled mode with the multiplicities obtained using a DEPT sequence. NMR experiments were carried out in deuteriochloroform (CDCl_3) and deuterobenzene (C_6D_6), chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) with reference to CDCl_3 (^1H : 7.26; ^{13}C : 77.16) and deuterobenzene (C_6D_6), chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) with reference to C_6D_6 (^1H : 7.15; ^{13}C : 128.62). The following abbreviations are used for the proton spectra multiplicities: s: singlet, bs: broad singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, m: multiplet, br: broad. Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). Mass spectra were obtained either with a LCT (Micromass) instrument using electrospray ionization (ESI), and a Time Of Flight analyzer (TOF) for the high resolution mass spectra (HRMS). Thin-layer chromatography was performed on silica gel 60 F254 on aluminium plates (Merck) and visualized under a UVP Mineralight UVLS-28 lamp (254 nm) and with 4-anisaldehyde or phosphomolybdic acid stains in ethanol. Flash chromatography was conducted on Merck silica gel 60 (40-63 μm) at medium pressure (300 mbar) or on pre-packed Interchim column, using a Teledyn Isco Combiflash Companion automated system. Preparative TLC was performed on silica gel 60 F254 glass plates.

Reagents were obtained from commercial suppliers and used as such unless otherwise stated. Where necessary, organic solvents were routinely dried and/or distilled prior to use and stored over molecular sieves under nitrogen and/or argon.

II). General procedures

General Procedure A: Phenyl enamide formation **37**

Copper iodide (0.2 equiv.), cesium carbonate (2.0 equiv.) and the amide **36** (1.0 equiv.) were successively added in a Schlenk tube and then dried by three successive vacuum-argon cycles. THF (0.07 M) was then added, followed by *N,N*-dimethylethylenediamine (0.4 equiv.) and β -bromostyrene (1.0 equiv. or 2.0 equiv.). The mixture was then heated at reflux for the appropriate time (monitored by TLC), then cooled to RT, diluted with EtOAc and filtered over silica. After concentration under reduced pressure the crude enamide was purified by flash chromatography on silica gel and/or precipitation in DCM/pentane.

General procedure B: Ester enamide formation **38**

To a solution of sulfonamide **36** (1.0 equiv.) and methyl propiolate (1.3 equiv.) in MeCN at 0 $^\circ\text{C}$, was added dropwise *N*-methylmorpholine (1.3 equiv.). After completion of the reaction (monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and the resulting solution was washed with a 0.1 M solution of hydrochloric acid, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude enamide was purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure C: Alcohol enamide formation **39**

To a solution of ester enamide **38** (1.0 equiv.) was added DIBAL-H (2.2 equiv.) in CH_2Cl_2 at -78°C . After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was warmed up to RT and poured into a saturated aqueous solution of Rochelle's salt and diluted with EtOAc. After 2 h of stirring, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude enamide was purified by flash chromatography on silica gel.

General Procedure D: Ethoxybromination Reaction **50**

To a suspension of enamide (1.0 equiv.), LiBr (2.4 equiv. or 2.8 equiv.) and 3\AA molecular sieves in EtOH at 0°C was added $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.2 equiv. or 1.4 equiv.). After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

General Procedure E: Ethoxychlorination Reaction **45, 66, 67**

To a suspension of enamide (1.0 equiv.), FeCl_3 (0.8 equiv.) and 3\AA molecular sieves in EtOH at RT was added $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.1 equiv.). After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

General Procedure F: Diazidation Reaction **112, 120, 122, 123, 133**

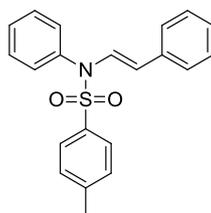
To a suspension of enamide (1.0 equiv.), LiN_3 (4.0 equiv.) and 3\AA molecular sieves in MeCN(s) at -15°C was added $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ (1.5 equiv.). After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC on silica gel.

General Procedure G: Azido Oxamination Reaction **134, 135, 136, 137, 142, 144**

To a suspension of enamide (1.0 equiv.), LiN_3 (2.0 equiv.), TEMPO (2.0 equiv.) and 3\AA molecular sieves in MeCN(s) at 0°C was added $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ (1.2 equiv.). After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

III). Analytical Data

3.1). Analytical data for Enamides **37**, **38** and **39**

(E)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-toluenesulfonamide **37a****349.45 g/mol****C₂₁H₁₉NO₂S**

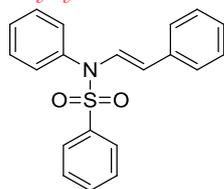
37a was obtained following general procedure A by coupling between *N*-phenyl-*N*-toluenesulfonamide (1.00 g, 4.00 mmol, 1.0 equiv.) and β -bromostyrene (550 μ L, 4.40 mmol, 2.0 equiv.), with copper iodide (154 mg, 0.80 mmol, 0.2 equiv.), cesium carbonate (2.60 g, 8.00 mmol, 2.0 equiv.) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (175 μ L, 1.60 mmol, 0.4 equiv.), in 15 mL of THF. Chromatography (heptane/ethyl acetate 0% to 20% gradient) followed by washing with pentane gave the desired compound as a white solid (1.36 g, 3.2 mmol, 97%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.73 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44-7.32 (m, 7H), 7.29-7.07 (m, 3H), 7.06-6.93 (m, 2H), 5.26 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.3 (C), 136.4 (2C), 135.9 (C), 130.5 (2CH), 129.9 (2CH), 129.8 (2CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 128.8 (2CH), 127.8 (2CH), 126.6 (CH), 125.6 (2CH), 112.0 (CH), 21.8 (CH₃).

MS (ESI, 70 eV): m/z = 372 (M+Na)⁺.

IR (neat): ν = 3070, 3020, 1636, 1593, 1489, 1349, 1159, 1112 cm⁻¹.

(E)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-benzenesulfonamide **37b****335.42 g/mol****C₂₀H₁₇NO₂S**

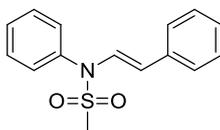
37b was obtained following general procedure A by coupling between *N*-phenyl-*N*-benzenesulfonamide (943 mg, 4.00 mmol, 1.0 equiv.) and β -bromostyrene (550 μ L, 4.40 mmol, 1.1 equiv.), with copper iodide (154 mg, 0.80 mmol, 0.2 equiv.), cesium carbonate (2.60 g, 8.00 mmol, 2.0 equiv.) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (175 μ L, 1.60 mmol, 0.4 equiv.), in 15 mL of THF. Chromatography (heptane/ethyl acetate 0% to 20% gradient) followed by washing with pentane gave the desired compound as a white solid (1.07 g, 3.20 mmol, 80%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.74 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.53-7.31 (m, 5H), 7.28-7.06 (m, 5H), 7.06-6.91 (m, 2H), 5.28 (d, J = 14.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 138.8 (C), 136.4 (C), 136.3 (C), 133.4 (CH), 133.3 (2CH), 130.5 (2CH), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (2CH), 128.8 (2CH), 127.7 (2CH), 126.6 (CH), 125.6 (2CH), 112.2 (CH).

MS (ESI, 70 eV): m/z = 358 (M+Na)⁺.

IR (neat): ν = 3075, 1636, 1592, 1489, 1348, 1164, 1112, cm⁻¹.

(E)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-methanesulfonamide **37c****273.35 g/mol****C₁₅H₁₅NO₂S**

37c was obtained following general procedure A by coupling between *N*-phenyl-*N*-methanesulfonamide (817 mg, 4.77 mmol, 1.0 equiv.) and β -bromostyrene (680 μ L, 5.20 mmol, 1.1 equiv.), with copper iodide (184 mg, 0.93 mmol, 0.2 equiv.), cesium carbonate (3.10 g, 9.30 mmol, 2.0 equiv.) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (210 μ L, 1.90 mmol, 0.4 equiv.), in 18 mL of THF. Chromatography (heptane/ethyl acetate 0% to 20% gradient) followed by washing with pentane gave the desired compound as an off-white solid (1.20 g, 4.40 mmol, 92%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.62 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.59-7.45 (m, 3H), 7.42 (d,

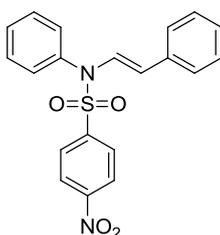
$J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.43 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.10 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 136.4 (C), 136.2 (C), 130.3 (2CH), 130.2 (2CH), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (2CH), 126.7 (CH), 125.6 (2CH), 112.1 (CH), 39.5 (CH_3).

MS (ESI, 70 eV): $m/z = 296$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

IR (neat): $\nu = 3072, 1636, 1492, 1338, 1151, 1110$ cm^{-1} .

(E)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-(4-nitrobenzenesulfonamide) **37d**



380.42 g/mol
 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

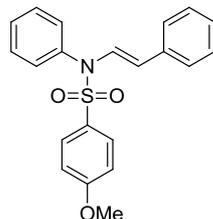
37d was obtained following a modification of general procedure A by coupling between *N*-phenyl-*N*-4-nitrobenzenesulfonamide (780 mg, 3.30 mmol, 1.0 equiv.) and *E*-styrylboronic acid (987 mg, 6.60 mmol, 2.0 equiv.), with copper(II) acetate (600 mg, 3.30 mmol, 1.0 equiv.), and triethylamine (930 μL , 6.60 mmol, 2.0 equiv.), in 15 mL of CH_2Cl_2 . Chromatography (heptane/ethyl acetate 0% to 20% gradient) followed by washing with pentane gave the desired compound as a yellow solid (600 mg, 1.8 mmol, 54%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 7.50-7.34 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 3H), 7.21-7.10 (m, 3H), 7.06-6.91 (m, 2H), 5.38 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 150.3 (C), 144.2 (C), 135.7 (C), 135.6 (C), 130.3 (2CH), 130.1 (2CH), 130.0 (CH), 129.0 (2CH), 128.9 (2CH), 128.9 (2CH), 128.5 (CH), 127.1 (CH), 125.8 (2CH), 124.5 (2CH), 113.9 (CH).

MS (ESI, 70 eV): $m/z = 380$ (M^+) $^+$.

IR (neat): $\nu = 3106, 3028, 1638, 1529, 1492, 1346, 1169, 1086$ cm^{-1} .

(E)-N-phenyl-N-styryl-N-(4-methoxybenzenesulfonamide) 37e

365.45 g/mol
C₂₁H₁₉NO₃S

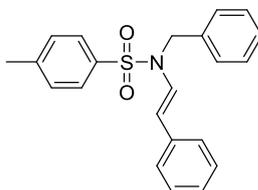
37e was obtained following general procedure A by coupling between *N*-phenyl-*N*-(4-methoxybenzenesulfonamide) (1.05 g, 4.00 mmol, 1.0 equiv.) and β -bromostyrene (550 μ L, 4.40 mmol, 1.1 equiv.), with copper iodide (154 mg, 0.80 mmol, 0.2 equiv.), cesium carbonate (2.60 g, 8.00 mmol, 2.0 equiv.) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (175 μ L, 1.60 mmol, 0.4 equiv.), in 15 mL of THF. Chromatography (heptane/ethyl acetate 0% to 20% gradient) followed by washing with pentane gave the desired compound as a white solid (1.24 g, 3.4 mmol, 85%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.73 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.27-7.07 (m, 5H), 7.45-7.33 (m, 3H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.96-6.86 (m, 2H), 5.26 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 163.5 (C), 136.5 (2C), 130.6 (2CH), 130.4 (C), 129.9 (2CH), 129.8 (2CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 128.8 (2CH), 126.5 (CH), 125.4 (2CH), 114.4 (2CH), 111.8 (CH), 55.8 (CH₃).

MS (ESI, 70 eV): m/z = 388 (M+Na)⁺.

IR (neat): ν = 3071, 3032, 1633, 1592, 1489, 1359, 1259, 1155, 1087 cm⁻¹.

(E)-N-benzyl-N-styryl-N-(4-methylbenzenesulfonamide) 37f

363.48 g/mol
C₂₂H₂₁NO₂S

37f was obtained following general procedure A by coupling between *N*-benzyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) (2.00 g, 7.70 mmol, 1.0 equiv.) and β -bromostyrene (1.97 mL, 15.3 mmol, 2.0 equiv.), with copper iodide (291 mg, 1.53 mmol, 2.0 equiv.), cesium carbonate (5.02 g, 15.3 mmol, 2.0 equiv.) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (329 μ L, 3.07 mmol, 0.4 equiv.), in 30 mL of THF. Heptane wash gave the desired compound as a white solid (1.20 g,

3.30 mmol, 43%).

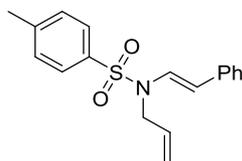
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 14.6 Hz, 1H, NCH), 7.34-7.11 (m, 12H), 5.65 (d, J = 14.6 Hz, 1H, =CHPh), 4.64 (s, 2H, NCH₂), 2.42 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 143.5 (C), 136.9 (C), 136.7 (C), 135.9 (C), 129.9 (2CH), 128.9 (2CH), 128.3 (CH), 127.7 (2CH), 127.3 (2CH), 127.2 (2CH), 127.1 (CH), 126.5 (NCH), 125.7 (2CH), 112.4(=CHPh), 49.6 (NCH₂), 21.0 (CH₃).

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₂NO₂S : 364.1371 found 364.1376.

IR (neat): ν = 1639, 1596, 1495, 1450, 1357, 1163, 940, 660 cm⁻¹.

(E)-N-allyl-N-styryl-N-(4-methylbenzenesulfonamide) 37g



313.42 g/mol

C₁₈H₁₉NO₂S

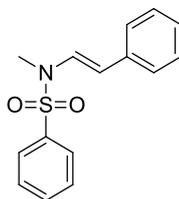
37g was obtained following general procedure A by coupling between *N*-allyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) (1.80 g, 8.52 mmol, 1.0 equiv.) and β -bromostyrene (2.17 mL, 17.0 mmol, 2.0 equiv.), with copper iodide (324 mg, 1.70 mmol, 0.2 equiv.), cesium carbonate (5.59 g, 17.0 mmol, 2.0 equiv.) and *N,N*-dimethylethylenediamine (366 μ L, 3.41 mmol, 0.4 equiv.), in 30 mL of THF. Chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 0% to 5% gradient) gave the desired compound as a yellow solid (2.7 g, 8.51 mmol, 100%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 14.7 Hz, 1H, =CHN), 7.31-7.28 (m, 6H), 7.19-7.17 (m, 1H), 5.78 (d, J = 14.7 Hz, 1H, =CHPh), 5.74-5.67 (m, 1H, CH₂=CH), 5.29-5.18 (m, 2H, =CH₂), 4.15-4.14 (m, 2H, NCH₂), 2.42 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.9 (C), 136.3 (C), 136.0 (C), 131.4 (NCH), 129.8 (2CH), 128.5 (2CH), 126.8 (2CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 125.2 (2CH), 117.8 (=CH₂), 111.2 (CHPh), 47.9 (CH₂), 21.3 (CH₃).

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₀NO₂S : 314.1215 found 314.1218.

IR (neat): ν = 3026, 2923, 1641, 1598, 1355, 1180, 663 cm⁻¹.

(E)-*N*-methyl-*N*-styryl-*N*-benzenesulfonamide **37h****273.35 g/mol****C₁₅H₁₅NO₂S**

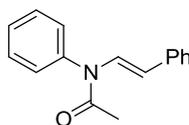
37h was obtained following general procedure A by coupling between *N*-methyl-*N*-benzenesulfonamide (228 mg, 1.33 mmol, 1.0 equiv.) and β -bromostyrene (170 μ L, 1.40 mmol, 1.1 equiv.), with copper iodide (51 mg, 0.27 mmol, 0.2 equiv.), cesium carbonate (850 mg, 2.70 mmol, 2.0 equiv.) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (60 μ L, 0.54 mmol, 0.4 equiv.), in 5 mL of THF. Chromatography (heptane/ethyl acetate 0% to 20% gradient) followed by washing with pentane gives the desired compound as a white solid (310 mg, 1.13 mmol, 85%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.21-7.11 (m, 1H, NCH), 5.67 (d, J = 15.0 Hz, 1H, =CHPh), 3.00 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 137.8 (C), 136.4 (C), 133.3 (CH), 129.5 (2CH), 128.9 (2CH), 128.3 (CH), 127.2 (2CH), 126.7 (CH), 125.7 (2CH), 111.3 (CH), 32.5 (CH₃).

MS (ESI, 70 eV): m/z = 274 (M+H)⁺.

IR (neat): ν = 1155, 1357, 1445, 1643, 3042 cm⁻¹.

(E)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-acetamide **37i****237.30 g/mol****C₁₆H₁₅NO**

37i was obtained following a modification of procedure A by coupling between *N*-phenyl-*N*-acetamide (800 mg, 5.92 mmol, 1.0 equiv.) and β -bromostyrene (1.53 mL, 11.8 mmol, 2.0 equiv.), with copper iodide (225 mg, 1.18 mmol, 0.2 equiv.), cesium carbonate (3.88 g, 11.8 mmol, 2.0 equiv.) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (255 μ L, 2.37 mmol, 0.4 equiv.), in 11 mL of toluene at reflux during 18 hours. Chromatography (heptane/ethyl acetate 0% to 35% gradient) followed by washing with pentane gave the desired compound as a yellow solid (1.41 g, 2.77 mmol, 47%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.28 (d, J = 14.7 Hz, 1H, =CHN), 7.59-7.46 (m, 3H), 7.28-

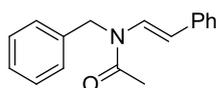
7.22 (m, 6H), 7.19-7.12 (m, 1H), 5.34 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, =CHPh), 1.93 (m, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.9 (C=O), 139.6 (C), 136.6 (C), 130.3 (3CH), 129.0 (2CH+ =CHN), 128.6 (2CH), 126.5 (CH), 125.8 (2CH), 113.9 (=CHPh), 23.5 (CH₃).

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₆NO : 238.1232 found 238.1197.

IR (neat): 2930, 1671, 1637, 1494, 1448, 1370, 1293, 690 cm⁻¹.

(*E*)-*N*-benzyl-*N*-styryl-*N*-acetamide **37j**



251.32 g/mol

C₁₇H₁₇NO

37j was obtained following general procedure A by coupling between *N*-benzyl-*N*-acetamide (1.49 g, 9.99 mmol, 1.0 equiv.) and β -bromostyrene (1.49 mL, 11.6 mmol, 1.1 equiv.), with copper iodide (380 mg, 2.00 mmol, 0.2 equiv.), cesium carbonate (6.55 g, 20.0 mmol, 2.0 equiv.) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (429 μ L, 4.00 mmol, 0.4 equiv.), in 30 mL of THF. Chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 0% to 5% gradient) gave the desired compound as a yellow solid (1.14 g, 4.54 mmol, 45%).

This compound has been synthesized by another method.¹⁸⁵

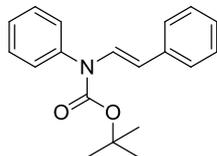
The product was obtained as an inseparable mixture of 2 rotamers in a 60 (A)/ 40 (B) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor rotamer B was only done when possible.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.23 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, =CHN, B), 7.42-7.17 (m, 21H, 10H, A + 10H, B + =CHN, A), 5.99 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, =CHPh, A), 5.90 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, =CHPh, B), 5.04 (s, 2H, CH₂, A), 4.92 (s, 2H, CH₂, B), 2.45 (s, 3H, CH₃, A), 2.24 (s, 3H, CH₃, B).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 169.9 (C=O, B), 169.9 (C=O, A), 136.9 (C, A), 136.7 (C, B), 136.5 (C, A), 136.0 (C, B), [129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 125.6 (CH), (CH, A+B)], 112.8 (=CHPh, A), 111.9 (=CHPh, B), 49.6 (CH₂, B), 46.5 (CH₂, A), 22.6 (CH₃, B), 22.4 (CH₃, A).

Analytical data are in accordance with those reported.¹⁸⁵

¹⁸⁵ Brettle, R.; Shibib, S. M.; Wheeler, K. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 831.

(E)-tert-butyl-N-phenyl-N-styryl-N-carbamate 37k**295.38 g/mol****C₁₉H₂₁NO₂**

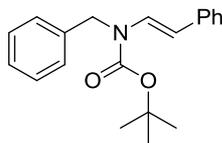
37k was obtained following general procedure A by coupling between *tert*-butyl-*N*-phenyl-*N*-carbamate (202 mg, 1.04 mmol, 1.0 equiv.) and β -bromostyrene (150 μ L, 1.15 mmol, 1.1 equiv.), with copper iodide (38 mg, 0.20 mmol, 0.2 equiv.), cesium carbonate (670 mg, 2.09 mmol, 2.0 equiv.) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (43 μ L, 0.40 mmol, 0.4 equiv.), in 4 mL of THF. Chromatography (heptane/ethyl acetate 0% to 20% gradient) followed by washing with pentane gave the desired compound as a yellow solid (285 mg, 0.97 mmol, 93%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.85 (d, J = 14.7 Hz, 1H, NCH), 7.50-7.29 (m, 3H), 7.22-7.14 (m, 6H), 7.13-7.03 (m, 1H), 5.29 (d, J = 14.7 Hz, 1H, =CHPh), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 152.7 (C=O), 138.7 (C), 137.0 (C), 130.0 (CH), 129.3 (2CH), 128.8 (2CH), 128.5 (2CH), 127.8 (CH), 125.9 (CH), 125.3 (2CH), 111.3 (CH), 81.8 (C), 28.2 (3CH₃).

MS (ESI, 70 eV): m/z = 318 (M+Na)⁺.

IR (neat): ν = 2977, 1702, 1645, 1595, 1492, 1367, 1320, 1151 cm⁻¹.

(E)-tert-butyl-N-benzyl-N-styryl-N-carbamate 37l**309.40 g/mol****C₂₀H₂₃NO₂**

37l was obtained following general procedure A by coupling between *tert*-butyl-*N*-benzyl-*N*-carbamate (2.00 g, 9.79 mmol, 1 equiv.) and β -bromostyrene (1.39 mL, 10.8 mmol, 1.1 equiv.), with copper iodide (373 mg, 1.96 mmol, 0.2 equiv.), cesium carbonate (6.42 g, 19.6 mmol, 2.0 equiv.) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (421 μ L, 3.92 mmol, 0.4 equiv.), in 30 mL of toluene. Chromatography (heptane/ethyl acetate 0% to 20% gradient) gave the desired compound as a yellow solid (2.46 g, 8.51 mmol, 81 %).

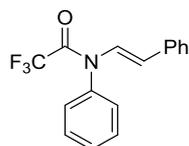
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.88-7.48 (m, 1H, NCH), 7.26-7.14 (m, 9H), 7.06-6.98 (m, 1H), 5.67 (d, J = 14.8 Hz, 1H, =CHPh), 4.75 (s, 2H, CH₂), 1.52-1.38 (m, 9H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 153.5 (C=O), 137.5 (C), 137.3 (C), 128.7 (2CH), 128.7 (2CH), 128.2 (CH), 127.1 (2CH), 126.4 (CH), 126.0 (CH), 125.4 (2CH), 109.6 (=CHPh), 82.0 (C), 47.9 (CH₂, bs), 28.3 (CH₃).

HRMS: m/z [M-C₄H₈+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₆NO₂: 254.1181 found 254.1156; [2M+H]⁺ calcd for C₄₀H₄₇N₂O₄S: 619.3536 found 619.3549.

IR (neat): ν = 2983, 2930, 1696, 1649, 1388, 1152, 670 cm⁻¹.

(E)-N-phenyl-N-styryl-N-(2,2,2-trifluoro)acetamide 37m



291.27 g/mol

C₁₆H₁₂F₃NO

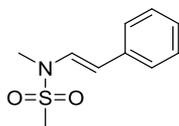
37m was obtained following general procedure A by coupling between *N*-phenyl-*N*-(2,2,2-trifluoro)acetamide (1.80 g, 9.52 mmol, 1.0 equiv.) and β -bromostyrene (2.45 mL, 19.0 mmol, 2.0 equiv.), with copper iodide (362 mg, 1.90 mmol, 0.2 equiv.), cesium carbonate (6.24 g, 19.0 mmol, 2.0 equiv.) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (409 μ L, 3.81 mmol, 0.4 equiv.), in 25 mL of toluene. After 4 hours the reaction was not complete, so more copper iodide (362 mg, 1.90 mmol, 0.2 equiv.), was added. The reaction was stopped after 7 hours at reflux. Chromatography (petroleum ether/DCM 0% to 20% gradient) gave the desired compound as a green oil (690 mg, 2.37 mmol, 25%); C₁₆H₁₂F₃NO; Mw 375.31 g.mol⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.16 (d, J = 14.7 Hz, 1H, NCH), 7.52-7.31 (m, 3H), 7.38-7.18 (m, 7H), 5.59 (d, J = 14.7 Hz, 1H, =CHPh).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.0 (q, J = 36.7 Hz, C=O), 135.5 (C), 135.2 (C), 130.0 (CH), 129.7 (2CH), 129.5 (CH), 128.8 (2CH), 128.1 (NCH), 127.7 (2CH), 126.3 (2CH), 118.8 (CHPh), 116.3 (q, J = 288.0 Hz, CF₃).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₃F₃NO: 292.0949 found 292.0942.

IR: 3031, 1702, 1494, 1209, 1369, 1169, 700 cm⁻¹.

(E)-*N*-methyl-*N*-styryl-*N*-methanesulfonamide **37n**

211.28 g/mol
C₁₀H₁₃NO₂S

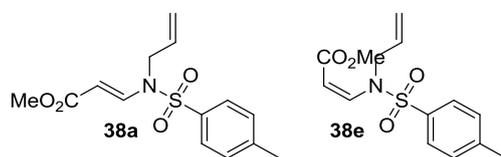
37n was obtained following general procedure A by coupling between *N*-methyl-*N*-methanesulfonamide (1.10 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) and β -bromostyrene (1.50 mL, 11.6 mmol, 1.1 equiv.), with copper iodide (380 mg, 2.00 mmol, 0.2 equiv.), cesium carbonate (6.60 g, 20.0 mmol, 2.0 equiv.) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (430 μ L, 4.00 mmol, 0.4 equiv.), in 30 mL of THF. The reaction was stopped after 3 hours at reflux. Chromatography (petroleum ether/DCM 0% to 20% gradient) gave the desired compound as a green powder (1.75 g, 8.28 mmol, 83%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.36 (d, J = 14.5 Hz, 1H, NCH), 7.33-7.29 (m, 5H), 5.83 (d, J = 14.5 Hz, 1H, =CHPh), 3.19 (CH₃), 2.91 (CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 136.2 (C), 128.9 (2CH), 127.9 (CH), 126.8 (CH), 125.6 (2CH), 110.9 (=CHPh), 37.9 (CH₃), 32.4 (CH₃).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₄NO₂S: 212.0745 found 212.0717.

IR: 3022, 1642, 1331, 1144, 933, 750 cm⁻¹.

(E)/*(Z)*-methyl 3-(*N*-allyl-*N*-(4-methylphenylsulfonamido))acrylate **38a/38e**

295.35 g/mol
C₁₄H₁₇NO₄S

To a solution of *N*-allyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **36g** (1.00 g, 4.73 mmol, 1 equiv.) and methyl propiolate (616 μ L, 6.15 mmol, 1.3 equiv.) in MeCN (70 mL) at 0 °C, was added dropwise *N*-methylmorpholine (676 μ L, 6.15 mmol, 1.3 equiv.). After 40 minutes at 0 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and the resulting solution was washed with a 0.1 M solution of hydrochloric acid, brine, dried over

MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 70/30) 1.00 g (71%) of **38a** and 115 mg (8%) of **38e** were obtained as white solids (79%); C₁₄H₁₇NO₄S; MW: 295,35 g.mol⁻¹.

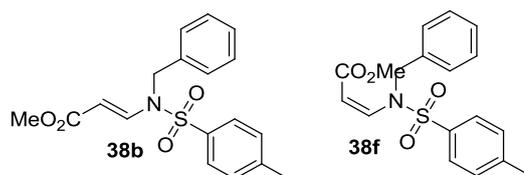
The procedure is in accordance with the literature.¹⁴⁰

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz, 38a): δ(ppm) = 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.3 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, =CHN), 5.43 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 5.8 Hz, 1H, =CH), 5.07 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, =CHCO₂), 5.05-4.98 (m, 2H, =CH₂), 4.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, NCH₂), 3.59 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, 38e): δ(ppm) = 8.11 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, =CHN), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.56 (m, 1H, =CH), 5.19-5.12 (m, 2H, =CH₂), 5.09 (d, *J* = 14 Hz, 1H, =CHCO₂), 4.07 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, NCH₂), 3.71 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃).

Analytic data is in agreement with this reported.¹⁴⁰

(E)/(Z)-methyl 3-(N-benzyl-N-(4-methylphenylsulfonamido))acrylate 38b/38f



345.41 g/mol
C₁₈H₁₉NO₄S

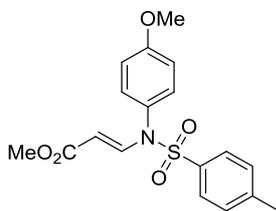
To a solution of *N*-benzyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **36f** (1.00 g, 3.83 mmol, 1.0 equiv.) and methyl propiolate (498 μL, 4.97 mmol, 1.3 equiv.) in MeCN (70 mL) at 0 °C, was added dropwise *N*-methylmorpholine (547 μL, 4.97 mmol, 1.3 equiv.). After 40 minutes at 0 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and the resulting solution was washed with a 0.1 M solution of hydrochloric acid, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 70/30), 94 mg (7%) of **38f** and 863 mg (65%) of **38b** were obtained as white solids (72%); C₁₈H₁₉NO₄S; MW: 345,41 g.mol⁻¹.

The procedure is in accordance with the literature.¹⁴⁰

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz, 38b): δ(ppm) = 8.17 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, =CHN), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24-7.17 (m, 5H), 4.97 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, CHCO₂), 4.56 (s, 2H, CH₂), 3.57 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃).

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz, 38f): δ(ppm) = 7.7 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.3 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, =CHN), 5.17 (s, CH₂), 5.04 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CHCO₂), 3.51 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃).

Analytic data is in agreement with this reported.¹⁴⁰

(E)-methyl 3-(N-(4-methoxybenzyl)-N-(4-methylphenylsulfonamido))acrylate 38c

375.44 g/mol

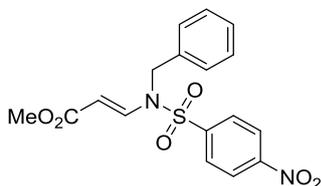
 $C_{19}H_{21}NO_5S$

To a solution of *N*-(4-methoxyphenyl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **36e** (1.00 g, 4.73 mmol, 1.0 equiv.) and methyl propiolate (476 μ L, 6.15 mmol, 1.3 equiv.) in MeCN (70 mL) at 0 °C, was added dropwise *N*-methylmorpholine (616 μ L, 6.15 mmol, 1.3 equiv.). After 45 minutes at 0 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and the resulting solution was washed with a 0.1 M solution of hydrochloric acid, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 70/30), 690 mg (39%) of **38c** were obtained, as a white solid; $C_{19}H_{21}NO_5S$; MW: 375,44 g.mol⁻¹.

The procedure is in accordance with the literature.¹⁴⁰

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ (ppm) = 8.38 (d, J = 13.7 Hz, 1H, NCH), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.88-6.82 (m, 4H), 4.65 (d, J = 13.7 Hz, 1H, CHCO₂), 3.82 (s, 2H, CH₂), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.45 (s, 3H, CH₃).

Analytic data is in agreement with this reported.¹⁴⁰

(E)-methyl 3-(N-benzyl-N-(4-nitrophenylsulfonamido))acrylate 38d

376.38 g/mol

 $C_{17}H_{16}N_2O_6S$

To a solution of *N*-benzyl-*N*-(4-nitrobenzenesulfonamide) **36d** (2.68 g, 9.17 mmol, 1.0 equiv.) and methyl propiolate (1.19 mL, 11.9 mmol, 1.3 equiv.) in MeCN (55 mL) at 0 °C, was added dropwise *N*-methylmorpholine (1.31 mL, 11.9 mmol, 1.3 equiv.). After 90 minutes at 0 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and the resulting solution was washed with a 0.1 M solution of hydrochloric acid, brine, dried over

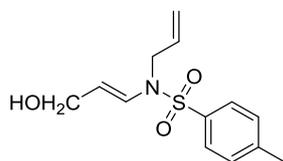
MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 0/100), 680 mg (20 %) of **38d** were obtained, as a white solid; C₁₇H₁₆N₂O₆S; MW: 376,38 g.mol⁻¹.

The procedure is in accordance with the literature.¹⁴⁰

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) = 8.35 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, =CHN), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 3H), 7.21-7.17 (m, 2H), 5.15 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, CHCO₂), 4.70 (s, 2H, CH₂), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃).

Analytic data is in agreement with this reported.¹⁴⁰

(E)-*N*-allyl-*N*-(3-hydroxyprop-1-en-1-yl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **39a**



267.34 g/mol

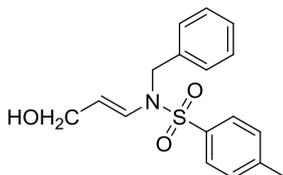
C₁₃H₁₇NO₃S

To a solution of ester (*E*)-methyl 3-(*N*-allyl-*N*-(4-methylphenylsulfonamido))acrylate **38a** (500 mg, 1.69 mmol, 1.0 equiv.) was added DIBAL-H (4.00 mL, 1 M in cyclohexane, 3.72 mmol, 2.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (8 mL) (−78 °C). After 50 minutes, 2.2 equiv. of DIBAL-H were added. The mixture was then allowed to slowly warm up to 20°C (over 2 h) then poured into a saturated aqueous solution of Rochelle's salt and diluted with EtOAc. After 2 h of stirring, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc gradient: 85/15 to 60/40), 281 mg (62%) of the desired product **39a** were obtained as a white solid; C₁₃H₁₇NO₃S; Mw 267.34 g.mol⁻¹.

The procedure is in accordance with the literature.¹⁴⁰

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ(ppm) = 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, =CHN), 5.57 (ddt, *J* = 17.3, 10.3, 5.7 Hz, 1H, =CH), 5.15-5.05 (m, 2H, =CH₂), 4.95 (dt, *J* = 14.2, 6.8 Hz, 1H, CH-CH₂OH), 4.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂OH), 3.95 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, NCH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃).

Analytic data is in agreement with this reported.¹⁴⁰

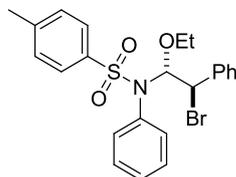
(E)-N-benzyl-N-(3-hydroxyprop-1-en-1-yl)-N-(4-methylbenzenesulfonamide) 39b**317.40 g/mol****C₁₇H₁₉NO₃S**

To a solution of ester (*E*)-methyl-3-(*N*-benzyl-*N*-(4-methylphenylsulfonamido))acrylate **38b** (500 mg, 1.45 mmol, 1.0 equiv.) was added DIBAL-H (3.00 mL, 1 M in cyclohexane, 3.19 mmol, 2.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (8 mL) (−78 °C). After 50 minutes, 2.2 equiv. of DIBAL-H were added. The mixture was then allowed to slowly warm up to 20°C (over 2 h) then poured into a saturated aqueous solution of Rochelle's salt and diluted with EtOAc. After 2 h of stirring, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc gradient: 80/20 to 60/40), 360 mg (78%) of the desired product **39b** were obtained as a white solid; C₁₇H₁₉NO₃S; Mw 317.40 g.mol^{−1}.

The procedure is in accordance with the literature.¹⁴⁰

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ(ppm) = 7.7 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33-7.23 (m, 8H), 6.97 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, =CHN), 4.88 (dt, *J* = 14.1 Hz, 1H, CHCH₂OH), 4.54 (s, 2H, CH₂, NCH₂), 4.01 (m, 2H, CH₂, CH₂OH), 2.44 (s, 3H, CH₃).

Analytic data is in agreement with this reported.¹⁴⁰

3.2). Analytical Data for Ethoxybromination products **50**, **51**, **52***N*-(2-bromo-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **50a****474.41 g/mol****C₂₃H₂₄BrNO₃S**

To a solution of (*E*)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **37a** (100 mg, 0.34 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (70 mg, 0.81 mmol, 2.4 equiv.) and 100 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (130 mg, 0.41 mmol, 1.2 equiv.). After 25 minutes at 0°C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 87:13 ratio. The residue was purified by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc gradient: 100/0 to 92/08) to afford 156 mg (97%) of the desired product **50a** as a light pink powder; C₂₃H₂₄BrNO₃S; Mw 474.41 g.mol⁻¹.

The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 82(A)/18(B) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer B was only done when possible.

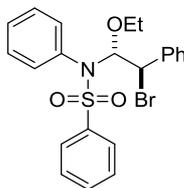
¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ(ppm) = 7.64 (d, *J* = 7.91 Hz, 2H, **A**), 7.44-7.19 (m, 20H, 12 HA + 8 HB), 7.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, **B**), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, **B**), 6.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, **B**), 6.22 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, NCH, **B**), 6.04 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, NCH, **A**), 4.60 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, CHBr, **B**), 4.33 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CHBr, **A**), 4.19-4.12 (m, 1H, CH₂, **B**), 4.04-3.97 (m, 1H, CH₂, **B**), 3.92-3.86 (m, 1H, CH₂, **A**), 3.45-3.39 (m, 1H, CH₂, **A**), 2.43 (s, CH₃, **A**), 2.34 (s, CH₃, **B**), 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, CH₃, **B**), 0.91 (t, *J* = 6.9 Hz, CH₃, **A**).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm) = 143.7 (C, **A**), 143.6 (C, **B**), 138.9 (C, **A**), 136.5 (C, **A**), 133.7 (C, **A**), 132.6, 129.3, 129.1, 129.0, 128.9, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 90.7 (CHN, **A**), 89.7 (CHN, **B**), 66.5 (CH₂, **B**), 65.8 (CH₂, **A**), 54.1 (CHBr, **B**), 53.5 (CHBr, **A**), 21.8 (CH₃, **A+B**), 15.0 (CH₃, **B**), 14.6 (CH₃, **A**).

HRMS: *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₃H₂₄NO₃NaS⁷⁹Br: 496.0558 found 496.0556 and for C₂₃H₂₄NO₃NaS⁸¹Br: 496.0538 found 498.0533.

IR: 2977, 1597, 1493, 1340, 1163, 698 cm⁻¹.

mp: 113 °C.

N-(2-bromo-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-benzenesulfonamide **50b****460.38 g/mol****C₂₂H₂₂BrNO₃S**

To a suspension of (*E*)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-benzenesulfonamide **37b** (100 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (62 mg, 0.72 mmol, 2.4 equiv.) and 100 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (115 mg, 0.36 mmol, 1.2 equiv.). After 30 minutes at 0°C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 83:17 ratio. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc gradient: 100/0 to 90/10) to afford 128 mg (86%) of the desired product **50b** as light yellow powder; C₂₂H₂₂BrNO₃S; Mw 460.38 g.mol⁻¹.

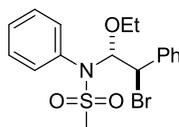
The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 81(A)/19(B) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer B was only done when possible.

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ(ppm) = 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, **A**), 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, **A**), 7.45-7.18 (m, 12 HA + 13 HB), 6.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, Ar, N-C=CH, **B**), 6.20 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, NCH, **B**), 6.03 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, NCH, **A**), 4.59 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, CHBr, **B**), 4.32 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, CHBr, **A**), 4.16-4.10 (m, 1H, CH₂, **B**), 3.99 (dq, *J* = 9.2, 7.0 Hz, 1H, CH₂, **B**), 3.90-3.84 (m, 1H, CH₂, **A**), 3.43-3.37 (m, 1H, CH₂, **A**), 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, CH₃, **B**), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, CH₃, **A**).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm) = 139.4 (C, **A**), 139.0 (C, **B**), 138.8 (C, **A**), 138.4 (C, **B**), 134.0 (C, **B**), 133.7 (C, **A**), 132.9, 132.8, 132.4, 132.4, 129.3, 129.1, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.3, 90.8 (NCH, **A**), 89.9 (NCH, **B**), 66.6 (CH₂, **B**), 65.9 (CH₂, **A**), 54.1 (CHBr, **B**), 53.5 (CHBr, **A**), 14.9 (CH₃, **B**), 14.6 (CH₃, **A**).

HRMS: m/z [M+MeCN+Na]⁺ calcd for C₂₄H₂₅N₂O₃NaS⁷⁹Br : 523.0667 found 523.0679 and for C₂₄H₂₅N₂O₃NaS⁸¹Br : 525.0647 found 525.0661.

IR: ν = 2976, 1595, 1492, 1448, 1332, 1164 cm⁻¹.

N-(2-bromo-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-methanesulfonamide **50c**

398.31 g/mol
C₁₇H₂₀BrNO₃S

To a suspension of (*E*)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-methanesulfonamide **37c** (100 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (89 mg, 0.88 mmol, 2.4 equiv.) and 100 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (141 mg, 0.44 mmol, 1.2 equiv.). After 40 minutes at 0°C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 76:24 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc gradient: 100/0 to 90/10) to afford 129 mg (89%) of the desired product **50c** as a light yellow powder; C₁₇H₂₀BrNO₃S; Mw 398.31 g.mol⁻¹.

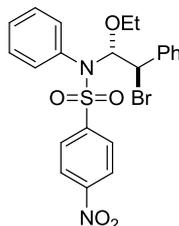
The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 77(A)/23(B) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer B was only done when possible.

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ(ppm) = 7.65-7.61 (m, 2H, A), 7.55-7.50 (m, 3H, A), 7.45-7.30 (m, 5 HA + 8 HB), 7.06-7.02 (m, 2H, B), 6.13 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, NCH, B), 5.91 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, NCH, A), 4.64 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, CHBr, B), 4.48 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, CHBr, A), 4.20 (dq, *J* = 9.4, 7.0 Hz, 1H, CH₂, B), 4.04 (dq, *J* = 9.4, 7.0 Hz, 1H, CH₂, B), 3.88 (dq, *J* = 9.7, 7.0 Hz, 1H, CH₂, A), 3.40 (dq, *J* = 9.7, 7.0 Hz, 1H, CH₂, A), 3.18 (s, 3H, SO₂CH₃, A), 2.54 (s, 3H, SO₂CH₃, B), 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, CH₃, B), 0.95 (t, *J* = 7.0 Hz, CH₃, A).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm) = 138.5 (C, A), 138.4 (C, B), 134.1 (C, B), 134.0 (C, A), 132.0 (2CH, A), 131.7 (2CH, B), 129.6, 129.5, 129.4, 129.2, 129.0, 128.7, 128.6, 128.6, 128.3, 90.3 (NCH, A), 90.1 (NCH, B), 66.4 (CH₂, B), 65.6 (CH₂, A), 54.2 (CHBr, A), 53.5 (CHBr, B), 40.1 (SO₂-CH₃, A), 39.5 (SO₂-CH₃, B), 15.0 (CH₃, B), 14.6 (CH₃, A).

HRMS: *m/z* [M+MeCN+Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₃N₂O₃NaS⁷⁹Br: 461.0510 found 461.0511 and for C₁₉H₂₃N₂O₃NaS⁸¹Br : 463.0470 found 463.0497.

IR: ν = 2977, 2925, 1493, 1336, 1180, 697 cm⁻¹.

N-(2-bromo-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-(4-nitrobenzenesulfonamide) **50d**

505.38 g/mol
C₂₂H₂₁BrN₂O₅S

To a suspension of (*E*)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-(4-nitrobenzenesulfonamide) **37d** (100 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (64 mg, 0.74 mmol, 2.8 equiv.) and 100 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (119 mg, 0.37 mmol, 1.4 equiv.). After 25 minutes at 0°C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 92:8 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc gradient: 100/0 to 95/05) to afford 108 mg (81 %) of the desired product **50d** as light pink powder; C₂₂H₂₁BrN₂O₅S; Mw 505.38 g.mol⁻¹.

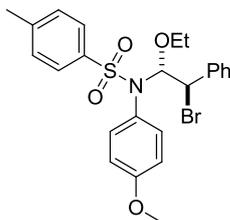
The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 90 (A)/10 (B) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer B was only done when possible.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ(ppm) = 8.19 (d, *J* = 8.9 Hz, Ar, 2H, A), 7.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar, B), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar, A), 7.39-7.11 (m, 20 H, Ar, 10 HA + 10 HB), 6.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar, B), 6.05 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, NCH, B), 5.88 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, NCH, A), 4.49 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, CHBr, B), 4.22 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, CHBr, A), 4.06-3.84 (m, 2H, CH₂, B), 3.81-3.71 (m, 1H, CH₂, A), 3.35-3.25 (m, 1H, CH₂, A), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃, B), 0.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃, A).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm) = 150.3 (C, A), 150.0 (C, B), 145.0 (C, A), 144.6 (C, B), 138.3 (C, A), 138.3 (C, B), 133.3 (C, B), 133.0 (C, A), 132.3 (2CH, A), 129.9 (CH, A), 129.8 (2CH, A), 129.7, 129.2, 129.4 (2CH, A), 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.7 (CH, A), 128.6 (2CH, A), 128.3 (2CH, A), 123.7 (2CH, A), 123.6 (2CH, B), 91.4 (CHN, A + B), 66.8 (CH₂, B), 66.0 (CH₂, A), 53.7 (CHBr, A), 53.4 (CHBr, B), 14.9 (CH₃, B), 14.6 (CH₃, A).

HRMS: m/z [M-NO₂]⁺ calcd for C₂₂H₂₁⁷⁹BrNO₃S: 458.0426 found 458.0427. m/z [M-NO₂]⁺ calcd for C₂₂H₂₁⁸¹BrNO₃S: 460.0334 found 460.0395.

IR: 2978, 1601, 1531, 1349, 1180, 698 cm⁻¹.

N-(2-bromo-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-(4-methoxyphenyl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide)
50e**504.44 g/mol****C₂₄H₂₆BrNO₄S**

To a suspension of (*E*)-*N*-(4-methoxyphenyl)-*N*-styryl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **37e** (102 mg, 0.27 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (56 mg, 0.65 mmol, 2.4 equiv.) and 100 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (104 mg, 0.32 mmol, 1.2 equiv.). After 30 minutes, PhI(OAc)₂ (9 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv.) and LiBr (5 mg, 0.05 mmol, 0.2 equiv.) were added. After 30 minutes, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 77:23 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 93/7) to afford 96 mg (71%) of the desired product **50e** as a colorless oil; C₂₄H₂₆BrNO₄S; Mw 504.44 g.mol⁻¹.

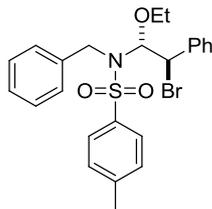
The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 75(A)/25(B) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer B was only done when possible.

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ(ppm) = 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, A), 7.40-7.16 (m, 10H, 5 HA + 5 HB), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, A), 7.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, A), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, B), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, B), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, A), 6.69 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, B), 6.58 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, B), 6.17 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, NCH, B), 5.99 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, NCH, A), 4.55 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, CHBr, B), 4.31 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, CHBr, A), 4.16-4.09 (m, 1H, CH₂CH₃, B), 3.99-3.93 (m, 1H, CH₂CH₃, B), 3.89-3.84 (m, 1H, CH₂CH₃, A), 3.82 (s, 3H, CH₃, A), 3.77 (s, 3H, CH₃, B), 3.41-3.35 (m, 1H, CH₂CH₃, A), 2.41 (s, 3H, CH₃, A), 2.32 (s, 3H, CH₃, B), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃, B), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃, A).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm) = 160.1 (C, A), 159.8 (C, B), 143.6 (C, A), 143.5 (C, B), 139.0 (C, A), 138.6 (C, B), 136.5 (C, A), 136.0 (C, B), 133.7 (2CH, A), 129.1 (2CH, A), 129.0, 128.9, 128.9, 128.8, 128.6 (2CH, A), 128.5 (2CH, A), 128.4, 128.3 (2CH, A), 128.1 (2CH, B), 126.1 (C, B), 125.9 (C, A), 90.6 (NCH, A), 89.5 (NCH, B), 66.4 (CH₂CH₃, B), 65.7 (CH₂CH₃, A), 55.5 (OCH₃, A + B), 54.1 (CHBr, B), 53.6 (CHBr, A), 21.7 (CH₃, A), 21.6 (CH₃, B), 14.9 (CH₂CH₃, B), 14.6 (CH₂CH₃, A).

HRMS: m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₂₆NO₄SNa⁷⁹Br: 526.0664 found 526.0660 and m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₂₆NO₄SNa⁸¹Br : 528.0643 found 528.0646.

IR: 2975, 2930, 1605, 1508, 1340, 1250, 1180, 733cm⁻¹.

N-(2-bromo-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-benzyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **50f****626.66 g/mol****C₂₈H₂₆N₄O₉S₂**

To a suspension of (*E*)-*N*-benzyl-*N*-styryl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **37f** (100 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (67 mg, 0.77 mmol, 2.8 equiv.) and 100 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (124 mg, 0.39 mmol, 1.4 equiv.). After 20 minutes at 0°C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 83:17 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc gradient: 100/0 to 95/05) to afford 118 mg (88 %) of the desired product **50f** as white powder; C₂₄H₂₆BrNO₃S; Mw 488.44 g·mol⁻¹.

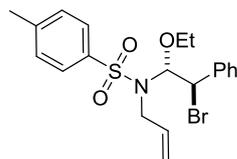
The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 83(A)/17(B) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer B was only done when possible.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ(ppm) = 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **A**), 7.23-6.95 (m, 22H, 12 HA + 10 HB), 6.88 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, **B**), 6.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, **B**), 5.74 (d, *J* = 8.9 Hz, NCH, 1H, **B**), 5.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NCH, **A**), 4.59-4.56 (m, 1H, CHBr, **B**), 4.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CHBr, **A**), 4.33-4.09 (m, 4H, CH₂, 2 HA + 2 HB), 3.70-3.51 (m, 2H, OCH₂, **B**), 3.40-3.27 (m, 1H, OCH₂, **A**), 3.11-3.01 (m, 1H, OCH₂, **A**), 2.31 (s, 3H, CH₃, **A**), 2.27 (s, 3H, CH₃, **B**), 1.23-1.17 (m, 3H, CH₃, **B**), 0.68 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃, **A**).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm) = 143.7 (C, **B**), 143.6 (C, **A**), 139.0 (C, **A**), 138.1 (C, **B**), 137.6 (C, **A**), 136.8 (C, **B**), 136.7 (C, **A**), 136.1 (C, **B**), 129.9 (2CH, **B**), 129.4 (2CH, **A**), 129.3 (2CH, **A**), 128.6 (2CH, **A**), 128.5 (2CH, **A**), 128.45, 128.4, 128.2 (2CH, **A**), 128.1 (CH, **B**), 128.0 (2CH, **A**), 127.6 (CH, **A**), 90.6 (NCH, **A**), 89.3 (NCH, **B**), 65.9 (CH₂CH₃, **B**), 65.6 (CH₂CH₃, **A**), 55.1 (CHBr, **B**), 53.7 (CHBr, **A**), 47.1 (CH₂, **A**), 46.8 (CH₂, **B**), 21.6 (CH₃, **A**), 21.5 (CH₃, **B**), 14.6 (CH₂CH₃, **B**), 14.2 (CH₂CH₃, **A**).

HRMS: m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₂₆NO₃NaS⁷⁹Br: 510.0714 510.0728 and m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₂₆NO₃NaS⁸¹Br: 512.0694 found 512.0707.

IR: 2976, 2928, 1598, 1496, 1456, 1339, 1170, 698 cm⁻¹.

N-(2-bromo-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-allyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **50g**

438.38 g/mol

 $C_{20}H_{24}BrNO_3S$

To a suspension of (*E*)-*N*-allyl-*N*-styryl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **37g** (104 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (69 mg, 0.80 mmol, 2.4 equiv.) and 112 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added $PhI(OAc)_2$ (128 mg, 0.40 mmol, 1.2 equiv.). After 50 minutes at 0°C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by 1H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 90:10 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 96/04) to afford 129 mg (89%) of the desired product **50g** as white powder; $C_{20}H_{24}BrNO_3S$; Mw 438.38 g.mol⁻¹.

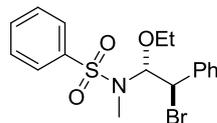
The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 89(A)/11(B) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer B was only done when possible.

1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ (ppm) = 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H, A), 7.44-7.26 (m, 16H, 7 HA + 9 HB), 5.75 (ddt, 1H, J = 17.3, 10.1, 6.5 Hz, CH=CH₂, A), 5.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NCH, A), 5.31-5.23 (m, 1H, CH=CH₂, B), 5.14 (d, J = 17.3 Hz, 1H, CH=CH₂, A), 5.02 (d, J = 10.1 Hz, 1H, CH=CH₂, A), 4.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CHBr, A), 3.87-3.70 (m, 5H, 4H, CH₂N, A + B, + 1H, CH₂CH₃, B), 3.66-3.59 (m, 1H, CH₂CH₃, B), 3.52-3.46 (m, 1H, OCH₂, A), 3.25-3.19 (m, 1H, OCH₂, A), 2.43 (s, 3H, CH₃, A), 2.34 (s, 3H, CH₃, B), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃, B), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃, A).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) = 143.7 (C, A), 138.9 (C, A), 138.5 (C, B), 137.4 (C, A), 135.3 (=CH, A), 134.8 (=CH, B), 129.5 (2CH, A), 129.3 (CH, A), 128.8 (2CH, B), 128.6 (2CH, A), 128.5 (2CH, A), 128.2 (2CH, A), 128.0 (2CH, B), 118.0 (=CH₂, B), 117.3 (=CH₂, A), 90.2 (NCH, A), 89.1 (NCH, B), 65.3 (OCH₂, A + B), 54.4 (CHBr, B), 53.7 (CHBr, A), 45.4 (NCH₂, A + B), 21.7 (CH₃, A), 21.6 (CH₃, B), 14.7 (CH₂CH₃, B), 14.4 (CH₂CH₃, A).

HRMS: m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{20}H_{24}NNaO_3S^{79}Br$: 460.0558 found 460.0579 and m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{20}H_{24}NNaO_3S^{81}Br$: 462.0538 found 462.0556 .

IR: 2975, 2922, 1455, 1347, 1160, 1055, 701 cm⁻¹.

N-(2-bromo-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-methyl-*N*-benzenesulfonamide **50h**

398.31 g/mol
C₁₇H₂₀BrNO₃S

To a suspension of (*E*)-*N*-methyl-*N*-styryl-*N*-benzenesulfonamide **37h** (100 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (76 mg, 0.86 mmol, 2.4 equiv.) and 100 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (141 mg, 0.44 mmol, 1.2 equiv.). After 20 minutes at 0°C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 92:8 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (gradient Petroleum ether/EtOAc from 100 to 90/10) to afford 130 mg (89%) of the desired product **50h** as white powder; C₁₇H₂₀BrNO₃S; Mw 398.31 g.mol⁻¹.

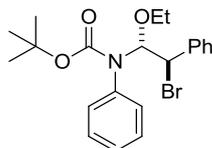
The product is obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 92(A)/8(B) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer B was only done when possible.

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ(ppm) = 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, **A**), 7.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, **A**), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, **A**), 7.4 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H, 2 HA + 2 HB), 7.33-7.28 (m, 9H, 3 HA + 6 HB), 7.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, **B**), 5.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, NCH, **B**), 5.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NCH, **A**), 4.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, CHBr, **B**), 4.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CHBr, **A**), 3.76-3.69 (m, 1H, CH₂, **B**), 3.66-3.60 (m, 1H, CH₂, **B**), 3.44-3.38 (m, 1H, CH₂, **A**), 3.25 -3.19 (m, 1H, CH₂, **A**), 2.61 (s, 3H, CH₃, **A**), 2.55 (s, 3H, CH₃, **B**), 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃, **B**), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃, **A**).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm) = 139.4 (C, **A**), 138.6 (C, **B**), 138.4 (C, **A**), 132.9 (CH, **A**), 132.6 (CH, **B**), 129.0 (2CH, **A**), 128.8 (2CH, **A**), 128.7 (CH, **A**), 128.5 (2CH, **A**), 127.7 (2CH, **A**), 127.4 (2CH, **B**), 89.2 (NCH, **A**), 88.7 (NCH, **B**), 65.2 (CH₂, **A**), 65.0 (CH₂, **B**), 53.9 (CHBr, **B**), 52.9 (CHBr, **A**), 27.4 (CH₃, **B**), 27.3 (CH₃, **A**), 14.7 (CH₂CH₃, **B**), 14.4 (CH₂CH₃, **A**).

HRMS: *m/z* [M+MeCN+Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₃N₂NaO₃S⁷⁹Br :461.0510 found 461.0509 and *m/z* [M+MeCN+Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₃N₂NaO₃S⁸¹Br :463.0490 found 463.0491.

IR: 2981, 2972, 1586, 1447, 1332, 1162, 1060, 689 cm⁻¹.

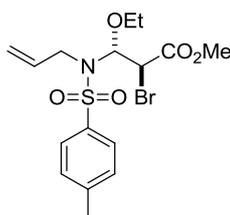
tert-butyl (2-bromo-1-ethoxy-2-phenylethyl)-N-(phenyl)-N-carbamate 50k

420.34 g/mol
C₂₁H₂₆BrNO₃

To a suspension of (*E*)-*tert*-butyl-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-carbamate **37k** (100 mg, 0.34 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (71 mg, 0.81 mmol, 2.4 equiv.) and 100 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (131 mg, 0.41 mmol, 1.2 equiv.). After 1 hour and an half, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 79:21 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 97/3) to afford 70 mg (49%) of the desired product **50k** (only the major diastereoisomer) as a colorless oil; C₂₁H₂₆BrNO₃; Mw 420,34 g.mol⁻¹.

The product decomposed in CDCl₃, therefore only the ¹HNMR spectrum could be recorded.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ(ppm) = 7.44-7.26 (m, 10H), 6.21 (m, 1H, NCH), 4.44 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, CHBr), 3.84-3.74 (m, 1H, CH₂), 3.54-3.44 (m, 1H, CH₂), 1.55-1.45 (m, 9H, CH₃), 1.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂CH₃).

methyl 3-(N-allyl-N-(4-methylphenylsulfonamido))-2-bromo-3-ethoxypropanoate 51a (51e)

420.32 g/mol
C₁₆H₂₂BrNO₅S

Starting from (*E*)-isomer:

To a suspension of (*E*)-methyl 3-(*N*-allyl-*N*-(4-methylphenylsulfonamido))acrylate **38a** (102 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (72 mg, 0.83 mmol, 2.4 equiv.) and 100 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (133 mg, 0.41 mmol, 1.2 equiv.). After 40 minutes at 0°C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 91:9 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc gradient: 100/0 to 90/10) to afford 107 mg (74%) of the desired product **51a** as a white powder; C₁₆H₂₂BrNO₅S; Mw 420.32 g.mol⁻¹.

The product is obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 91(A)/9(B) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer B was only done when possible.

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ(ppm) = 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, A), 7.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, B), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H, 2 HA + 2 HB), 5.72 (ddt, *J* = 17.5, 9.8, 6.5 Hz =CH-, 1H, A), 5.60 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, NCH, A), 5.48 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, NCH, B), 5.18 (d, *J*_{trans} = 17.5 Hz, 1H, =CH₂, A), 5.05 (d, *J*_{cis} = 9.8 Hz, 1H, =CH₂, A), 4.47 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, CHBr, B), 4.27 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, CHBr, A), 3.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H, NCH₂, 2 HA + 2 HB), 3.78 (s, 3H, CO₂CH₃, A), 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃, B), 3.64-3.57 (m, 1H, OCH₂, A), 3.52-3.46 (m, 1H, OCH₂, A), 2.42 (s, 6H, CH₃, 3 HA + 3 HB), 1.39 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₃, B), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃, A).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm) = 168.3 (C=O, A), 158.5 (C=O, B), 143.9 (C, A), 137.2 (C, A), 134.8 (CH=, A), 134.5 (CH=, B), 129.8 (2CH, B), 129.4 (2CH, A), 128.2 (2CH, A), 128.1 (2CH, B), 118.5 (=CH₂, B), 117.8 (=CH₂, A), 87.6 (NCH, A), 87.4 (NCH, B), 65.7 (OCH₂, B), 65.2 (OCH₂, A), 53.1 (CO₂CH₃, A), 52.7 (CO₂CH₃, B), 46.2 (CHBr, B), 45.4 (NCH₂, A + B), 44.4 (CHBr, A), 23.9 (CH₃, B), 21.6 (CH₃, A), 14.6 (CH₂CH₃, B), 14.5 (CH₂CH₃, A).

HRMS: *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₂₂NO₅SNa⁷⁹Br: 442.0300 found 442.0279 and *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₂₂NO₅SNa⁸¹Br: 444.0279 found 442.0246.

IR: 2980, 1747, 1439, 1345, 1162, 904, 724 cm⁻¹.

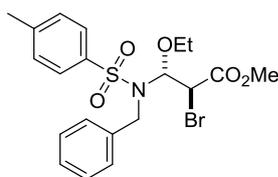
mp: 71°C.

Starting from (Z)-isomer:

To a suspension of (*Z*)-methyl 3-(*N*-allyl-4-methylphenylsulfonamido)acrylate **38e** (52 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (37 mg, 0.42 mmol, 2.4 equiv.) and 50 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (68 mg, 0.21 mmol, 1.2 equiv.). After 45 minutes at 0°C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 55:45 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 95/05) to afford 48 mg (65%) of the desired product **51e** as a white powder; C₁₆H₂₂BrNO₅S; Mw 420.32 g.mol⁻¹.

The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 58(A)/42(B) ratio.

*methyl 3-(*N*-benzyl-*N*-(4-methylphenylsulfonamido))-2-bromo-3-ethoxypropanoate **50b (50f)***



470.38 g/mol
C₂₀H₂₄BrNO₅S

Starting from (*E*)-isomer:

To a suspension of (*E*)-methyl 3-(*N*-benzyl-*N*-(4-methylphenylsulfonamido))acrylate **38b** (50 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (30 mg, 0.35 mmol, 2.4 equiv.) and 50 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (56 mg, 0.17 mmol, 1.2 equiv.). After 2 h 30 at 0°C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 92:8 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc gradient: 100/0 to 92/08) to afford 50 mg (73%) of the desired product **51b** as a white powder; C₂₀H₂₄BrNO₅S; Mw 470.38 g.mol⁻¹.

The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 92(A)/8(B) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer B was only done when possible.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ(ppm) = 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **A**), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, **B**), 7.20-7.14 (m, 12H, 7 HA + 5 HB), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, **B**), 5.54 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, NCH, **A**), 5.47 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, NCH, **B**), 4.40-4.17 (m, 4H, NCH₂, 2 HA + 2 HB), 4.06 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, CHBr, **B**), 3.86 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, CHBr, **A**), 3.64 (s, 3H, CO₂CH₃, **A**), 3.49 (s, 3H, CO₂CH₃, **B**), 3.46-3.29 (m, 4H, CH₂CH₃, 2 HA + 2 HB), 2.32 (s, 6H, CH₃, 3 HA + 3 HB), 1.06 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₃, **B**), 0.91 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₃, **A**).

¹³C NMR (major diastereoisomer A, CDCl₃, 75MHz): δ(ppm) = 168.3 (C=O), 143.8 (C), 137.4 (C), 136.2 (C), 129.4 (2CH), 129.1 (2CH), 128.4 (2CH), 128.2 (2CH), 128.0 (CH), 87.9 (CHN), 65.6 (OCH₂), 53.1 (CO₂CH₃), 47.1 (NCH₂), 44.5 (CHBr), 21.7 (CH₃), 14.6 (CH₂CH₃).

HRMS: m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₂₄NO₅NaS⁷⁹Br: 492.0456 found 492.0460. m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₂₄NO₅NaS⁸¹Br: 494.0436 found 494.0436.

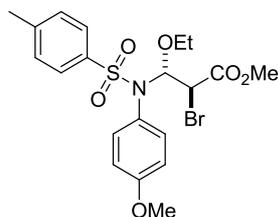
IR: ν = 2978, 2927, 1739, 1599, 1433, 1336, 1160, 1093, 665 cm⁻¹.

Starting from (*Z*)-isomer:

To a suspension of (*Z*)-methyl 3-(*N*-benzyl-*N*-(4-methylphenylsulfonamido))acrylate **38f** (52 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (31 mg, 0.36 mmol, 2.4 equiv.) and 50 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (58 mg, 0.18 mmol, 1.2 equiv.). After 1 hour at 0°C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 52:48 ratio. The residue was purified by flash chromatography on alumina gel (Petroleum ether/EtOAc 95/5) to afford 37 mg (52%) of the desired product **51f** as a white powder; C₂₀H₂₄BrNO₅S; Mw 470.38 g.mol⁻¹.

In that case, the product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 58(A)/42(B) ratio.

methyl 2-bromo-3-ethoxy-3-(N-(4-methoxyphenyl)-N-(4-methylphenylsulfonamido))propanoate 51c



486.38 g/mol

C₂₀H₂₄BrNO₆S

To a suspension of (*E*)-methyl 3-(*N*-(4-methoxyphenyl)-*N*-(4-methylphenylsulfonamido))acrylate **38c** (100 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (67 mg, 0.78 mmol, 2.8 equiv.) and 100 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (125 mg, 0.39 mmol, 1.4 equiv.). After 2 hours at 0°C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 92:8 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 90/10) to afford 106 mg (79 %) of the desired product **51c** (only the major diastereoisomer) as a colorless oil; C₂₀H₂₄BrNO₆S; Mw 486.38 g.mol⁻¹.

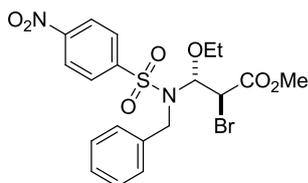
¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ(ppm) = 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.89 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, NCH), 4.02-3.95 (m, 1H, CH₂CH₃), 3.78 (s, 3H, CH₃), 3.77-3.74 (m, 1H, OCH₂), 3.73 (s, 3H, CH₃), 3.63 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CHBr), 2.40 (s, 3H, CH₃), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ (ppm) = 168.0 (C=O), 160.2 (C), 143.8 (C), 136.5 (C), 133.3 (2CH), 129.2 (2CH), 128.5 (2CH), 125.5 (C), 114.3 (2CH), 88.0 (NCH), 65.7 (OCH₂), 55.5 (OCH₃), 53.1 (OCH₃), 44.6 (CHBr), 21.7 (CH₃), 14.8 (CH₂CH₃).

HRMS: m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₂₄NO₆SNa⁷⁹Br 508.0405 found 508.0392 and m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₂₄NO₆SNa⁸¹Br 510.0395 found 510.0336.

IR: 2955, 2835, 1747, 1605, 1507, 1247, 1161, 1028, 664 cm⁻¹.

methyl 3-(N-benzyl-N-(4-nitrophenylsulfonamido))-2-bromo-3-ethoxypropanoate 51d



501.35 g/mol

C₁₉H₂₁BrN₂O₇S

To a suspension of (*E*)-methyl 3-(*N*-benzyl-*N*-(4-nitrophenylsulfonamido))acrylate **38d** (105 mg,

0.30 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (63 mg, 0.73 mmol, 2.4 equiv.) and 100 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (117 mg, 0.37 mmol, 1.2 equiv.). After 90 minutes, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 92:8 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 9/1) to afford 84 mg (55%) of the desired product **51d** as (only the major diastereoisomer) a colorless oil; C₁₉H₂₁BrN₂O₇S; Mw 501.35 g.mol⁻¹.

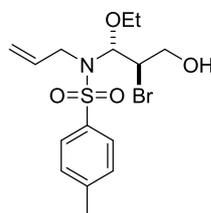
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) = 8.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.19-7.13 (m, 5H), 5.59 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, NCH), 4.42 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H, CH₂), 4.26 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H, CH₂), 4.10 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, CHBr), 3.72 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.68-3.40 (m, 2H, OCH₂), 0.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ (ppm) = 167.9 (C=O), 149.9 (C), 146.1 (C), 135.0 (C), 129.5 (2CH), 129.3 (2CH), 128.6 (2CH), 128.3 (CH), 123.7 (2CH), 88.5 (NCH), 65.7 (OCH₂), 53.3 (CO₂CH₃), 47.8 (NCH₂), 44.5 (CHBr), 14.6 (CH₂CH₃).

HRMS: m/z [M+NH₄]⁺ calcd for C₁₉H₂₅N₃O₇S⁷⁹Br : 518.0597 found 518.0613 and m/z [M+NH₄]⁺ calcd for C₁₉H₂₅N₃O₇S⁸¹Br : 520.0576 found 520.0590.

IR: 2919, 1748, 1608, 1528, 1309, 1154, 1058, 927, 738, 681 cm⁻¹.

N-allyl-*N*-(2-bromo-1-ethoxy-3-hydroxypropyl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **52a**



392.31 g/mol

C₁₅H₂₂BrNO₄S

To a suspension of (*E*)-(*N*-allyl-3-hydroxyprop-1-en-1-yl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **39a** (300 mg, 1.12 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (438 mg, 5.05 mmol, 4.5 equiv.) and 300 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (434 mg, 1.35 mmol, 1.2 equiv.). After 1 h 30 at 0°C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 92:8 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 85/15) to afford 201 mg (46 %) of the desired product **52a** (only the major diastereoisomer) as a white powder; C₁₅H₂₂BrNO₄S; Mw 392.31 g.mol⁻¹.

¹H NMR (C₆D₆, 300MHz): δ(ppm) = 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.78 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.4 Hz, 1H, =CH), 5.66 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, NCH), 4.90 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, =CH₂), 4.78 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, =CH₂), 4.00-3.94 (m, 1H, CHBr), 3.87-3.69 (m, 4H, CH₂OH+NCH₂),

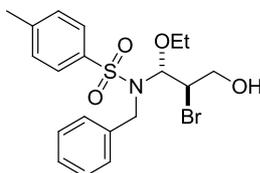
3.66-3.59 (m, 1H, CH₂CH₃), 3.50-3.40 (m, 1H, CH₂CH₃), 3.36-3.31 (m, 1H, OH), 1.87 (s, 3H, CH₃), 0.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (C₆D₆, 75MHz): δ (ppm) = 143.9 (C), 138.7 (C), 136.3 (=CH), 129.9 (2CH), 129.3 (2CH), 117.6 (CH₂=), 89.1 (NCH), 65.6 (CH₂), 65.3 (CH₂), 56.2 (CHBr), 45.9 (CH₂OH), 21.7 (CH₃), 15.3 (CH₂CH₃).

HRMS: m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₂₂NO₄SNa⁷⁹Br: 414.0351 found 414.0343. m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₂₂NO₄SNa⁸¹Br: 416.0330 found 416.0333.

IR: 3527, 2977, 2959, 1598, 1634, 1598, 1445, 1335, 1156, 1065, 880, 812 cm⁻¹.

N-benzyl-*N*-(2-bromo-1-ethoxy-3-hydroxypropyl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **52b**



442.37 g/mol
C₁₉H₂₄BrNO₄S

To a suspension of (*E*)-*N*-benzyl-*N*-(3-hydroxyprop-1-en-1-yl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **39b** (300 mg, 0.95 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (369 mg, 4.25 mmol, 4.5 equiv.) and 300 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (365 mg, 1.13 mmol, 1.2 equiv.). After 40 minutes at 0°C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 92:8 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford 252 mg (60 %) of the desired product **52b** (only the major diastereoisomer) as a white powder; C₁₉H₂₄BrNO₄S; Mw 442.37 g.mol⁻¹.

¹H NMR (C₆D₆, 300MHz): δ (ppm) = 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.05-6.98 (m, 3H), 6.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.69 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, NCH), 4.40 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, NCH₂), 4.23 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, NCH₂), 3.84-3.75 (m, 1H, CHBr), 3.74-3.68 (m, 1H, CH₂OH), 3.64-3.54 (m, 2H, CH₂CH₃+CH₂OH), 3.46-3.36 (m, 1H, CH₂CH₃), 2.06-1.95 (m, 1H, OH), 1.85 (s, 3H, CH₃), 0.78 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

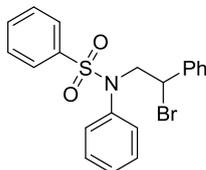
¹³C NMR (C₆D₆, 75MHz): δ (ppm) = 143.7 (C), 139.0 (C), 137.8 (C), 129.9 (2CH), 129.7 (2CH), 129.1 (2CH), 128.9 (2CH), 128.2 (CH), 89.6 (NCH), 65.6 (CH₂), 65.5 (CH₂), 56.0 (CHBr), 47.2 (NCH₂), 21.7 (CH₃), 15.1 (CH₂CH₃).

HRMS: m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₄NO₄SNa⁷⁹Br : 464.0507 found 464.0487 and m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₄NO₄SNa⁸¹Br : 466.0487 found 466.0464.

IR: 3527, 2976, 2927, 1598, 1445, 1335, 1156, 1065, 880, 664 cm⁻¹.

3.3). Analytical Data for Products **56**, **57**, **58**, **60**, **64**, **65**

N-(2-bromo-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-benzenesulfonamide **56b**



416.33 g/mol

C₂₀H₁₈BrNO₂S

To a solution of *N*-(2-bromo-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-benzenesulfonamide **50b** (36 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv.) in distilled DCM (2 mL) under argon, was added Et₃SiH (62 μL, 0.39 mmol, 5 equiv.) and then the mixture was cooled at -10°C. Then, a solution of BF₃·Et₂O (15 μL, 0.12 mmol, 1.5 equiv.) in distilled DCM (0.5 mL) was added over 1 hour at -10°C. The reaction was stopped after 3.5 hours at -10°C. The reaction was quenched with a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate. The organic layer was then washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to provide 32 mg (98 %) of the reduced product **56b** as a white solid; C₂₀H₁₈BrNO₂S; MW: 416.33 g.mol⁻¹.

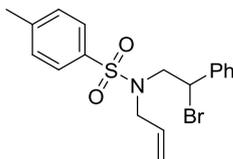
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.57-7.38 (m, 5H), 7.29-7.15 (m, 8H), 6.75 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.94 (dd, *J* = 8.6, 6.9 Hz, 1H, CHBr), 4.26-4.09 (m, 2H, CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 139.2 (C), 138.6 (C), 138.1 (C), 133.0 (CH), 129.2 (2CH), 129.1 (2CH), 129.0 (3CH), 128.8 (2CH), 128.4 (CH), 128.3 (2CH), 127.9 (2CH), 57.9 (CH₂), 51.1 (CHBr).

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉⁷⁹BrNO₂S: 416.0320 found 416.0323 and *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉⁸¹BrNO₂S: 418.0299 found 418.0302.

IR (neat): ν = 2922, 1592, 1493, 1445, 1340, 1159, 734 cm⁻¹.

N-(2-bromo-2-phenylethyl)-*N*-allyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **56g**



394.33 g/mol

C₁₈H₂₀BrNO₂S

To a solution of *N*-allyl-*N*-(2-bromo-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **50g** (50 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) in distilled DCM (2 mL) under argon, was added Et₃SiH (73 μL, 0.46 mmol, 4 equiv.) and the mixture was cooled to -20°C. Then, a solution of BF₃·Et₂O

(14 μ L, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) in distilled DCM (1mL) was added over 1 hour at -20°C . After 4 hours, the reaction was quenched with a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate. The organic layer was then washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 96/4), 44 mg (98 %) of the reduced product **56g** were obtained as a white solid; $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{BrS}$; MW: 394.33 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

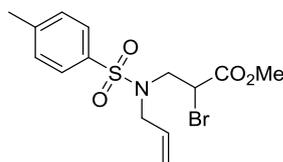
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34-7.19 (m, 7H), 5.29-5.11 (m, 2H, =CH + CHBr), 5.01-4.89 (m, 2H), 3.78-3.69 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CHBr}$ + $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 3.57 (dd, J = 14.9, 8.8 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 3.22 (dd, J = 15.9, 7.0 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CHBr}$), 2.35 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 143.8 (C), 139.2 (C), 136.8 (C), 132.4 (=CH), 129.9 (2CH), 129.0 (CH), 128.8 (2CH), 128.4 (2CH), 127.4 (2CH), 119.9 (=CH₂), 54.0 (CH₂), 52.1 (CH), 51.9 (CH₂), 21.7 (CH₃).

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2^{79}\text{BrS}$: 394.0476 found 394.0475 and m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2^{81}\text{BrS}$: 396.0456 found 396.0457.

IR (neat): ν = 2924, 1598, 1494, 1455, 1346, 1154, 735 cm^{-1} .

*methyl 3-((N-allyl-N-(4-methylphenyl)sulfonamido)-2-bromopropanoate **57a***



376.27 g/mol
 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4\text{S}$

To a solution of methyl 3-((N-allyl-N-(4-methylphenyl)sulfonamido)-2-bromo-3-ethoxypropanoate **51a** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) in distilled DCM (2 mL) under argon, was added Et_3SiH (76 μ L, 0.48 mmol, 4 equiv.) and then the mixture was cooled at -10°C . Then, a solution of $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (15 μ L, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) in distilled DCM (0.5 mL) was added over 1 hour at -10°C . After 6 hours, the reaction was quenched with a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate. The organic phase was then washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to provide 149 mg (67 %) of the reduced product **57a** as a white solid; $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4\text{S}$; MW: 376.27 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

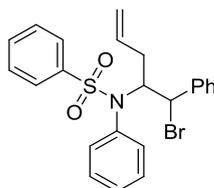
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.32-7.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.53-5.45 (m, 1H, =CH), 5.19-5.14 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.61 (dd, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H, CHBr), 3.94 (dd, J = 15.7, 6.0 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 3.79 (s, 3H, CH_3), 3.76 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 3.68 (dd, J = 14.9, 8.9 Hz, 1H, CH_2CHBr), 3.49 (dd, J = 14.9, 6.0 Hz, 1H, CH_2CHBr), 2.44 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 169.6 (C=O), 144.1 (C), 136.1 (C), 132.2 (=CH), 130.0 (2CH), 127.6 (2CH), 120.3 (=CH₂), 53.3 (CH₂), 52.8 (CO₂CH₃), 50.3 (CH₂), 42.3 (CHBr), 21.7 (CH₃).

HRMS: m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{14}H_{18}^{79}BrNO_4S$: 376.0239 found 376.0232 and m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{14}H_{18}^{81}BrNO_4S$: 378.0120 found 378.0219.

IR (neat): $\nu = 2925, 1742, 1598, 1438, 1348, 1275, 1156, 750\text{ cm}^{-1}$.

N-(1-bromo-1-phenylpent-4-en-2-yl)-*N*-phenyl-*N*-benzenesulfonamide **58b**



455.06 g/mol

$C_{23}H_{22}BrNO_2S$

To a solution of *N*-(2-bromo-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-benzenesulfonamide **50b** (50 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) in distilled DCM (3 mL) under argon, was added allyltrimethylsilane (88 μ L, 0.54 mmol, 5 equiv.) and the mixture was cooled at -10°C . Then, a solution of $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (28 μ L, 0.22 mmol, 2.0 equiv.) in distilled DCM (0.5 mL) was added over 1 hour at -10°C . After the 5 h 30 of further stirring at -10°C , the reaction was stopped. The residue was diluted and quenched with a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate. The organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 98/2), 22 mg (44 %) of the reduced product **58b** were obtained as a yellow solid; $C_{23}H_{22}BrNO_2S$; MW: 455.06 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.44-7.17 (m, 13H), 5.80-5.66 (m, 1H, =CH), 5.07 (ddd, $J = 10.8, 9.1, 5.0$ Hz, 1H, CH-N), 4.94 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 4.82 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 4.37 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, CHBr), 1.87-1.81 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 140.1 (C), 139.8 (C), 134.8 (=CH), 134.4 (C), 133.1 (2CH), 132.6 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (2CH), 129.1 (2CH), 128.9 (CH), 128.6 (2CH), 128.2 (2CH), 128.1 (2CH), 118.1 ($\text{CH}_2=$), 66.0 (CHN), 57.1 (CHBr), 35.6 (CH_2).

HRMS: m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{23}H_{23}^{79}BrNO_2S$: 456.0633, found 456.0640 and m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{23}H_{23}^{81}BrNO_2S$: 458.0612 found 458.0611.

IR (neat): $\nu = 2923, 1492, 1332, 1162, 727\text{ cm}^{-1}$.

N-(1-bromo-1-phenylpent-4-en-2-yl)-*N*-allyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **58g****434.39 g/mol****C₂₁H₂₄BrNO₂S**

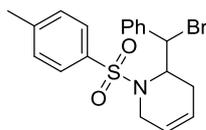
To a solution of *N*-allyl-*N*-(2-bromo-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **50g** (65 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) in distilled DCM (13.5 mL) under argon, was added allyltrimethylsilane (96 μ L, 0.59 mmol, 4 equiv.) and the mixture was cooled at -20°C. Then, a solution of BF₃·Et₂O in distilled DCM (0.5 mL) (19 μ L, 0.15 mmol, 1 equiv.) was added over 1 hour at -10°C. The reaction was stopped after 1 hour and a half at -10°C. The mixture was diluted and quenched with a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate. The organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to provide 140 mg (71 %) of the allylated product **58g** as a single diastereoisomer as a white solid ; C₂₁H₂₄BrNO₂S; MW: 434.39 g.mol⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.74 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7.32-7.18 (m, 7H), 5.83 (ddt, J = 17.3, 10.1, 6.7 Hz, 1H, =CH), 5.39 (ddt, J = 17.9, 9.3, 7.0 Hz, 1H, =CH), 5.12 (d, J = 17.3 Hz, 1H, CH₂=), 5.03 (d, J = 10.1 Hz, 1H, CH₂=), 4.80-4.78 (m, 1H, CH₂=), 4.76-4.73 (m, 1H, CH₂=), 4.52-4.33 (m, 1H, CHN), 3.77-3.73 (m, 2H, CH₂-N), 2.34 (s, 3H), 2.27-2.03 (m, 2H, CH₂-CHN).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.4 (C), 139.7 (C), 137.9 (C), 135.6 (C, =CH), 134.3 (=CH), 129.4 (2CH), 129.0 (2CH), 129.0 (CH), 128.3 (2CH), 128.2 (2CH), 117.9 (2CH₂=), 64.7 (CHN), 56.8 (CHBr), 48.5 (CH₂-N), 35.7 (CH₂), 21.7 (CH₃).

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₂₅⁷⁹BrNO₂S: 434.0810 found 434.0794 and m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₂₅⁸¹BrNO₂S: 436.0769 found 436.0779.

IR (neat): ν = 2926, 1599, 1455, 1337, 1157, 733 cm⁻¹.

2-(bromo(phenyl)methyl)-1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine **59****406.34 g/mol****C₁₉H₂₀BrNO₂S**

To a solution of *N*-allyl-*N*-(1-bromo-1-phenylpent-4-en-2-yl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide)

58g (80 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) in toluene without dioxygen (18 mL) under argon, was added Grubbs II catalyst (2 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). After 1h30 at 80°C, more Grubbs II catalyst (2 mg, 0.002 mmol, 1 mol%) was added. The reaction was stopped after 4 hours at 100 °C. The residue was filtered over silica gel to provide 75 mg (100 %) of the cyclic product **59** which was obtained as pink oil; C₁₉H₂₀BrNO₂S; MW: 406.34 g.mol⁻¹.

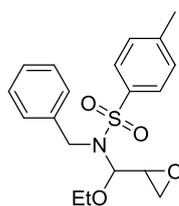
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.70 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7.32-7.18 (m, 7H), 5.62-5.58 (m, 1H, =CH), 5.49-5.43 (m, 1H, =CH), 4.91(d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CHBr), 4.65 (dd, *J* = 11.0, 6.5 Hz, 1H, CHN), 4.17-4.06 (m, 1H, CH₂), 3.74-3.64 (m, 1H, CH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.04-1.92 (m, 1H, CH₂), 1.61-1.52 (m, 1H, CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.3 (C), 139.6 (C), 137.9 (C), 129.7 (2CH), 129.1 (2CH), 129.0 (CH), 128.1 (2CH), 127.3 (2CH), 123.6 (=CH), 123.0 (=CH), 56.1 (CHN), 53.7 (CHBr), 40.5 (CH₂), 25.4 (CH₂), 21.7 (CH₃).

HRMS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₂₁⁷⁹BrNO₂S: 406.0476 found 406.0484 and m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₂₁⁸¹BrNO₂S: 408.0456 found 408.0475.

IR (neat): ν = 3036, 2925, 2852, 2343, 1598, 1454, 1326, 1156, 1097, 698 cm⁻¹.

N-(ethoxy(oxiran-2-yl)methyl)-*N*-benzyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **60a**



361.46 g/mol
C₁₉H₂₃NO₄S

To a solution of *N*-benzyl-*N*-(2-bromo-1-ethoxy-3-hydroxypropyl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **52a** (20 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) in MTBE (1 mL) was added NaOH (2 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) at RT. The reaction was monitored by TLC and NaOH (4 mg, 0.10 mmol, 2.0 equiv.) were added every 24 hours until completion of the reaction. After 96 hours, the mixture was washed with distilled water and with NaCl and dried with MgSO₄ to afford epoxide **60a** (as a single diastereoisomer) as a colorless oil (16 mg, 98 %): C₁₉H₂₃NO₄S; MW: 361.46 g.mol⁻¹.

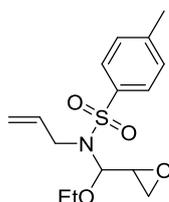
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 5H), 4.70 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, NCH), 4.58 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, NCH₂), 4.36 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, NCH₂), 3.32-3.22 (m, 2H, OCH₂), 2.71-2.67 (m, 1H, CH(O)CH₂), 2.56 (dd, *J* = 4.9, 2.7 Hz, 1H, CH(O)CH₂), 2.45-2.40 (m, 1H, CH(O)CH₂), 2.43 (s, 3H, CH₃), 1.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.7 (C), 137.7 (C), 137.6 (C), 129.7 (2CH), 128.7 (2CH), 128.5 (2CH), 127.8 (CH), 127.4 (2CH), 88.5 (NCH), 64.5 (CH₂CH₃), 53.5 (CH(O)CH₂), 47.3 (NCH₂), 44.3 (CH(O)CH₂), 21.7 (CH₃), 14.8 (CH₂CH₃).

HRMS: m/z $[M-OEt]^+$ calcd for $C_{17}H_{18}NO_3S$: 316.1014 found 316.1007.

IR (neat): ν = 2978, 2925, 2341, 1645, 1598, 1456, 1339, 1159, 1068, 748, 662 cm^{-1} .

N-(ethoxy(oxiran-2-yl)methyl)-*N*-allyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **60b**



311.40 g/mol
 $C_{15}H_{21}NO_4S$

To a solution of *N*-allyl-*N*-(2-bromo-1-ethoxy-3-hydroxypropyl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **52b** (20 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) in MTBE (1 mL) was added NaOH (2 mg, 0.06 mmol, 1.1 equiv.) at RT. After 6 hours, NaOH (4 mg, 0.11 mmol, 2.0 equiv.) was added. After 22 hours, the mixture was quenched with distilled water. The organic layer was separated, washed and with NaCl, dried with $MgSO_4$ and concentrated to afford epoxide **60b** (as a single diastereoisomer) as a colorless oil (11 mg, 69 %): $C_{15}H_{21}NO_4S$; MW: 311.40 $g \cdot mol^{-1}$.

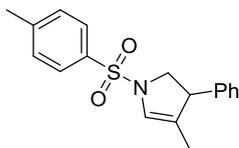
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.81 (ddt, J = 17.1, 10.1, 6.2 Hz, 1H, =CH), 5.22 (d, J = 17.1 Hz, 1H, $CH_2=CH$), 5.10 (d, J = 10.1 Hz, 1H, $CH_2=CH$), 4.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H, NCH), 3.94-3.90 (m, 2H, CH_2), 3.46-3.29 (m, 2H, OCH_2), 3.07 (ddd, J = 5.1, 4.1, 2.7 Hz, 1H, $CH(O)CH_2$), 2.70-2.62 (m, 2H, $CH(O)CH_2$), 2.43 (s, 3H, CH_3), 1.11 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 143.8 (C), 137.8 (C), 135.2 (=CH), 129.8 (2CH), 127.4 (2CH), 118.0 (=CH₂), 87.4 (NCH), 64.1 (CH_2CH_3), 53.3 ($CH(O)CH_2$), 45.8 (NCH₂), 44.4 ($CH(O)CH_2$), 21.7 (CH_3), 14.8 (CH_2CH_3).

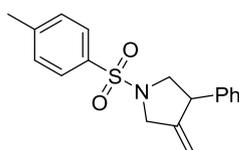
HRMS: m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{15}H_{21}NO_4SNa$: 333.1089 found 333.1090.

IR (neat): ν = 2926, 1599, 1455, 1337, 1157, 733 cm^{-1} .

3-methylene-4-phenyl-1-tosylpyrrolidine and 4-methyl-3-phenyl-1-tosyl-2,3-dihydro-1H-pyrrole 64¹⁶⁵



Isomer A



Isomer B

313.41 g/mol

C₁₈H₁₉NO₂S

Into a dry vial was added substrate **56g** (62 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.), oven dried K₂CO₃ (43 mg, 0.31 mmol, 2.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.) and distilled DMF (1mL) under argon. The mixture was stirred at 60°C for 6 hours. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with water (1mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 2 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two isomers **A** and **B** in a 1:1 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 96/4) to afford 30 mg (61%) of the desired product **64** as a colorless oil; C₁₈H₁₉BrNO₂S; Mw 313.41 g.mol⁻¹.

The procedure is in accordance with the literature.¹⁶⁵ In this paper the authors report the formation of only isomer **A** with 86% yield, from the exact same starting compound.

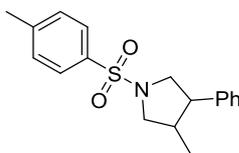
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.74-7.67 (m, 4H), 7.37-7.09 (m, 12H), 6.76-6.73 (m, 2H), 6.26-6.24 (m, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH=, **A**), 5.04-5.02 (m, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH₂=, **B**), 4.67-4.65 (m, *J* = 2.2 Hz 1H, CH₂=, **B**), 4.10 (td, *J* = 14.0, 2.2 Hz, 1H, CH₂-CH=, **B**), 3.97-3.87 (m, 2H, CH₂-CH=, **B** + NCH₂, **A**), 3.82-3.71 (m, 3H, NCH₂, **B** + CHPh, **A**+ CHPh, **B**), 3.37 (dd, *J* = 10.8, 6.2 Hz, 1H, NCH₂, **A**), 3.22-3.14 (m, 1H, NCH₂, **B**), 2.48 (s, 3H, CH₃), 2.46 (s, 3H, CH₃), 1.42 (t, *J* = 1.5 Hz, 3H, CH₃, **A**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 148.3 (C), 143.9 (C), 141.9 (C), 139.7 (C), 132.8 (C), 129.9 (C), 129.9 (2CH), 129.8 (2CH), 128.8 (2CH), 128.7 (2CH), 128.4 (2CH), 128.1 (2CH), 128.0 (2CH), 127.5 (2CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 125.7 (2C), 125.2 (CH=, **A**), 109.3 (CH₂=, **B**), 56.1 (CH₂, **A**), 55.6 (CH₂, **B**), 52.6 (NCH₂-CH=, **B**), 52.3 (CH, **A**), 49.4 (CH, **B**), 21.7 (CH₃, **A**+**B**), 12.1 (CH₃, **A**).

HRMS: *m/z* [M-H]⁺ calcd for C₁₈H₁₈NO₂S: 312.1058 found 312.1060.

IR (neat): ν = 3030, 2925, 1667, 1598, 1454, 1346, 1157, 663 cm⁻¹.

The analytical data is in accordance with the literature.¹⁶⁵

3-methyl-4-phenyl-1-tosylpyrrolidine 65**315.43 g/mol****C₁₈H₂₁BrNO₂S**

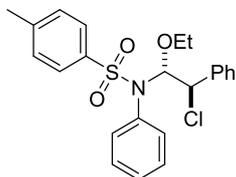
To a solution of *N*-allyl-*N*-(2-bromo-2-phenylethyl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **56g** (50 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.) in toluene (4 mL) under argon, was slowly added a solution of Bu₃SnH (68 μL, 0.25 mmol, 2.0 equiv.) and AIBN (4 μL, 0.03 mmol, 25% mol) in toluene (both in 4 mL) at reflux over 8 hours. After 11 hours, the mixture was cooled to room temperature and evaporated. After purification by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc gradient: 100/0 to 90/10) afforded the cyclized product (19 mg, 48 %) as an inseparable mixture of two diastereoisomers in a 72:28 mixture ratio as a colorless oil: C₁₈H₂₁NO₂S; MW: 315.43 g.mol⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.73-7.61 (m, 5H, 1 HA + 4 HB), 7.30-7.27 (m, 3H, 2 HA + 1 HB), 7.24-7.13 (m, 6H, 4 HA + 2 HB), 7.03-6.99 (m, 2H, A), 6.92-6.88 (m, 2H, B), 3.67-3.43 (m, 5H, 2 HA+ 3 HB), 3.25-3.18 (m, 2H, 1 HA+ 1 HB), 3.01 (dd, *J* = 10.0, 6.5 Hz, 1H, NCH₂, B), 2.85 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, NCH₂CH(Me), A), 2.58 (dt, *J* = 10.2, 8.1 Hz, 1H, A), 2.40 (s, 6H, CH₃, 3 HA + 3 HB), 2.37-2.25 (m, 1H, CH(Me), B), 2.18-2.02 (m, 1H, CH(Me), A), 0.79 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CHCH₃, A), 0.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CHCH₃, B).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.6 (C, A), 139.3 (C, A), 134.1 (C, A), 129.9 (2CH, A), 128.8 (2CH, A), 128.5 (2CH, B), 128.0 (2CH, B), 127.7 (2CH, A), 127.6 (2CH, A), 127.3 (CH, A), 126.9 (CH, B), 55.1 (CH₂, A), 55.0 (CH₂, A), 53.9 (CH₂, B), 52.2 (CHPh, A), 51.7 (CHPh, B), 47.4 (CH₂, B), 41.0 (CHCH₃, A), 37.4 (CHCH₃, B), 21.7 (CH₃, A + B), 15.6 (CHCH₃, A), 13.8 (CHCH₃, B).

HRMS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₂NO₂S: 316.1371 found 316.1360.

IR (neat): ν = 2958, 2925, 15989, 1495, 1454, 1341, 1161, 1092, 662 cm⁻¹.

3.4). Analytical Data for Ethoxychlorination products **45**, **66**, **67***N*-(2-chloro-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **45a****429.96 g/mol****C₂₃H₂₄ClNO₃S**

To a solution of (*E*)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **37a** (85 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv.), FeCl₃ (31 mg, 0.20 mmol, 0.8 equiv.) and 85 mg of 3Å molecular sieves in EtOH was added PhI(OAc)₂ (86 mg, 0.27 mmol, 1.1 equiv.). After 30 minutes at RT, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 77:23 ratio. The residue was purified by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc gradient: 100/0 to 95/05) to afford 87 mg (83%) of the desired product **45a** as a colorless oil; C₂₃H₂₄ClNO₃S; Mw 429.96 g.mol⁻¹.

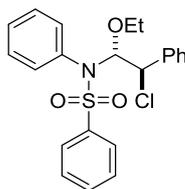
The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 67(A)/33 (B) ratio.

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ(ppm) = 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, B), 7.42-7.28 (m, 20H), 7.27-7.16 (m, 11H), 7.08-6.98 (m, 8H), 6.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, A), 6.04 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, NCH, A), 5.81 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, NCH, B), 4.49 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, CHCl, A), 4.22 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, CHCl, B), 4.10 (dq, *J* = 9.3, 7.0 Hz, 1H, CH₂, A), 3.96 (dq, *J* = 9.3, 7.0 Hz, 1H, CH₂, A), 3.83 (dq, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1H, CH₂, B), 3.35 (dq, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1H, CH₂, B), 2.42 (s, CH₃, B), 2.33 (s, CH₃, A), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, CH₃, A), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, CH₃, B).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm) = 143.7 (C, B), 143.6 (C, A), 138.4 (C, B), 137.9 (C, A), 136.8 (C, B), 136.2 (C, A), 134.4 (C, B), 133.8 (C, A), 133.6 (CH, B), 132.4 (CH, A), 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.9, 128.6, 128.5, 128.1, 91.0 (CHN, B), 90.2 (CHN, A), 66.7 (CH₂, A), 65.4 (CH₂, B), 63.3 (CHCl, A), 61.6 (CHCl, B), 21.7 (CH₃, B), 21.6 (CH₃, A), 15.0 (CH₃, A), 14.5 (CH₃, B).

HRMS: m/z [M-OEt]⁺ calcd for C₂₁H₁₉NO₂S³⁵Cl : 384.0825 found 384.0558.

IR: 2973, 1597, 1493, 1345, 1164, 696 cm⁻¹.

N-(2-chloro-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-benzenesulfonamide **45b****415.93 g/mol****C₂₂H₂₂ClNO₃S**

To a suspension of (*E*)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-benzenesulfonamide **37b** (50 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.), FeCl₃ (19 mg, 0.12 mmol, 0.8 equiv.) and 100 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at RT was added PhI(OAc)₂ (53 mg, 0.16 mmol, 1.1 equiv.). After 30 minutes at RT, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 69:31 ratio. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc gradient: 100/0 to 96/4) to afford 37 mg (60%) of the desired product **45b** as a colorless oil; C₂₂H₂₂ClNO₃S; Mw 415.93 g.mol⁻¹.

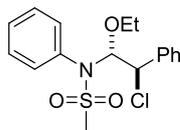
The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 70(A)/30(B) ratio.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ(ppm) = 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **B**), 7.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, **B**), 7.38-7.09 (m, 13 HA + 12 HB), 6.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, **A**), 5.96 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, NCH, **A**), 5.74 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, NCH, **B**), 4.43 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, CHCl, **A**), 4.15 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, CHCl, **B**), 3.99 (dq, *J* = 9.3, 7.1 Hz, 1H, CH₂, **A**), 3.89 (dq, *J* = 9.3, 7.1 Hz, 1H, CH₂, **A**), 3.75 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1H, CH₂, **B**), 3.27 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1H, CH₂, **B**), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, CH₃, **A**), 0.80 (t, *J* = 7.0 Hz, CH₃, **B**).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm) = 138.0 (C, **B**), 137.8 (C, **A**), 134.5 (C, **A**), 134.1 (C, **B**), 132.8, 132.7, 132.4, 132.2, 129.2, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.3, 91.0 (NCH, **B**), 90.3 (NCH, **A**), 66.7 (CH₂, **A**), 65.4 (CH₂, **B**), 63.2 (CHCl, **A**), 61.5 (CHCl, **B**), 14.9 (CH₃, **A**), 14.4 (CH₃, **B**).

HRMS: *m/z* [M-OEt]⁺ calcd for C₂₀H₁₇³⁵ClNO₂S : 370.0669 found 370.0668.

IR: ν = 2977, 1595, 1492, 1448, 1329, 1163, 693 cm⁻¹.

N-(2-chloro-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-methanesulfonamide **45c****353.86 g/mol****C₁₇H₂₀ClNO₃S**

To a suspension of (*E*)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-methanesulfonamide **37c** (50mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.), FeCl₃ (23 mg, 0.15 mmol, 0.8 equiv.) and 50 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at RT was added PhI(OAc)₂ (65 mg, 0.20 mmol, 1.1 equiv.). After 30 minutes at RT, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 64:36 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc gradient: 100/0 to 90/10) to afford 35 mg (54%) of the desired product **45c** as a colorless oil; C₁₇H₂₀ClNO₃S; Mw 353.86 g.mol⁻¹.

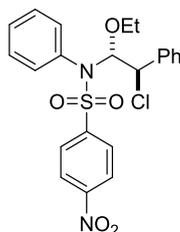
The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 71 (A)/29(B) ratio.

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ(ppm) = 7.56-7.31 (m, 8 HA + 10 HB), 7.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, A), 5.96 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, NCH, A), 5.66 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, NCH, B), 4.52 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CHCl, A), 4.37 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, CHCl, B), 4.19-4.11 (m, 1H, CH₂, A), 4.04-3.98 (m, 1H, CH₂, A), 3.81 (dq, *J* = 9.7, 7.0 Hz, 1H, CH₂, B), 3.32 (dq, *J* = 9.7, 7.0 Hz, 1H, CH₂, B), 3.14 (s, 3H, SO₂CH₃, B), 2.51 (s, 3H, SO₂CH₃, A), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, CH₃, A), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, CH₃, B).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm) = 138.0 (C, B), 137.8 (C, A), 134.5 (C, A), 134.1 (C, B), 132.0, 131.6, 129.7, 129.6, 129.3, 129.2, 129.0, 128.7, 128.5, 128.1, 91.1 (NCH, B), 90.6 (NCH, A), 66.8 (CH₂, A), 65.3 (CH₂, B), 63.0 (CHCl, B), 62.2 (CHCl, A), 40.4 (SO₂-CH₃, B), 39.6 (SO₂-CH₃, A), 15.1 (CH₃, A), 14.5 (CH₃, B).

HRMS: *m/z* [M-OEt]⁺ calcd for C₁₅H₁₅³⁵ClNO₂S : 308.0512 found 308.0487.

IR: *v* = 2977, 1492, 1334, 1154, 695 cm⁻¹.

N-(2-chloro-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-(4-nitrobenzenesulfonamide) **45d****460.93 g/mol****C₂₂H₂₁ClN₂O₅S**

To a suspension of (*E*)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-(4-nitrobenzenesulfonamide) **37d** (50 mg, 0.13 mmol,

1.0 equiv.), FeCl_3 (17 mg, 0.11 mmol, 0.8 equiv.) and 50 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at RT was added $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (47 mg, 0.15 mmol, 1.1 equiv.). After 30 minutes at RT, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ^1H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 56:44 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc gradient: 100/0 to 96/04) to afford 38 mg (63 %) of the desired product **45d** as light pink powder; $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$; Mw 460.93 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 55 (A)/45 (B) ratio.

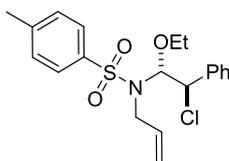
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) = 8.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H, B), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H, A), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 2H, B), 7.39-7.12 (m, 20 H, 10 HA + 10 HB), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H, A), 5.93 (d, J = 9.5 Hz, 1H, NCH, A), 5.72 (d, J = 9.5 Hz, 1H, NCH, B), 4.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H, CHCl, A), 4.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H, CHCl, B), 4.09-3.97 (m, 1H, CH_2 , A), 3.94-3.86 (m, 1H, CH_2 , A), 3.77 (dq, J = 9.6, 7.0 Hz, 1H, CH_2 , B), 3.29 (dq, J = 9.6, 7.0 Hz, 1H, CH_2 , B), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3 , A), 0.82 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3 , B).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): δ (ppm) = 145.2 (C), 144.7 (C), 137.8 (2C), 137.8 (2C), 133.8 (C), 133.0 (C), 132.3, 132.1, 129.9, 129.7, 129.6, 129.4, 129.3, 129.3, 129.1, 128.9, 128.8, 128.6, 128.1, 123.8, 123.6, 91.6 (CHN, A), 91.1 (CHN, B), 67.0 (CH_2 , A), 65.6 (CH_2 , B), 62.9 (CHCl, A), 61.8 (CHCl, B), 15.0 (CH_3 , A), 14.4 (CH_3 , B).

HRMS: m/z $[\text{M}-\text{OEt}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: 415.0519 found 415.0518.

IR: 2979, 1530, 1491, 1348, 1167, 696 cm^{-1} .

N-(2-chloro-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-allyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **45g**



393.93 g/mol

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3\text{S}$

To a suspension of (*E*)-*N*-allyl-*N*-styryl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **37g** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.), FeCl_3 (20 mg, 0.13 mmol, 0.8 equiv.) and 50 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at RT was added $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (57 mg, 0.18 mmol, 1.1 equiv.). After 30 minutes at RT, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ^1H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 55:45 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 96/04) to afford 33 mg (53 %) of the desired product **45g** as a colorless oil; $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3\text{S}$; Mw 393.93 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 55(A)/45 (B) ratio.

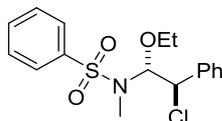
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ(ppm) = 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **A**), 7.44-7.28 (m, 12H, 3 HA + 9 HB), 7.11-7.04 (m, 4H, **A**), 5.83-5.70 (m, 1H, CH=CH₂, **B**), 5.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NCH, **A**), 5.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, NCH, **B**), 5.40-5.27 (m, 1H, CH=CH₂, **A**), 5.21-4.98 (m, 4H, CH=CH₂, 2 HA + 2 HB), 4.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CHCl, **A**), 4.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, CHCl, **B**), 3.95-3.73 (m, 4H, CH₂N, 2 HA + 2 HB), 3.71-3.45 (m, 3H, CH₂CH₃, 2 HA + 1 HB), 3.19 (dq, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1H, CH₂CH₃, **B**), 2.43 (s, 3H, CH₃, **B**), 2.36 (s, 3H, CH₃, **A**), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃, **A**), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃, **B**).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm) = 143.7 (C), 143.6 (C), 138.6 (C), 138.1 (C), 137.5 (C), 136.8 (C), 135.3 (=CH, **B**), 134.8 (=CH, **A**), 129.5, 129.4, 129.0, 128.8, 128.6, 128.5, 128.2, 127.9, 118.2 (=CH₂, **A**), 117.4 (=CH₂, **B**), 90.3 (NCH, **B**), 89.4 (NCH, **A**), 65.3 (OCH₂, **A**), 64.9 (OCH₂, **B**), 63.5 (CHCl, **A**), 61.9 (CHCl, **B**), 45.8 (NCH₂, **B**), 45.4 (NCH₂, **A**), 21.7 (CH₃, **A**), 21.6 (CH₃, **B**), 14.7 (CH₂CH₃, **B**), 14.4 (CH₂CH₃, **A**).

HRMS: *m/z* [M-OEt]⁺ calcd for C₁₈H₁₉³⁵ClNO₂S : 308.0825 found 348.0827.

IR: 2978, 1455, 1343, 1157, 663 cm⁻¹.

N-(2-chloro-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-methyl-*N*-benzenesulfonamide **45h**



353.83 g/mol
C₁₇H₂₀ClNO₃S

To a suspension of (*E*)-*N*-methyl-*N*-styryl-*N*-benzenesulfonamide **37h** (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.), FeCl₃ (23 mg, 0.15 mmol, 0.8 equiv.) and 50 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at RT was added PhI(OAc)₂ (65 mg, 0.20 mmol, 1.1 equiv.). After 30 minutes at RT, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 57:43 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (gradient Petroleum ether/EtOAc from 100 to 91/09) to afford 38 mg (59 %) of the desired product **45h** as a colorless oil; C₁₇H₂₀ClNO₃S; Mw 353.83 g.mol⁻¹.

The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 63(**A**)/37(**B**) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer B was only done when possible.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ(ppm) = 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, **B**), 7.59-7.15 (m, 18H, 10 HA + 8 HB), 5.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, NCH, **A**), 5.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NCH, **B**), 4.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CHCl, **A**), 4.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, CHCl, **B**), 3.73-3.53 (m, 2H, CH₂, **A**), 3.45 (dq, *J* = 9.7, 7.0 Hz 1H, CH₂, **B**), 3.21 (dq, *J* = 9.7, 7.0 Hz 1H, CH₂, **B**), 2.70 (s, 3H, CH₃, **B**), 2.59 (s, 3H, CH₃, **A**), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃, **A**), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃, **B**).

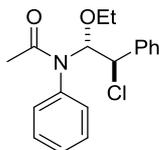
¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm) = 139.6 (C), 138.8 (C), 138.9 (C), 138.0 (C), 132.8 (CH, **B**),

132.6 (CH, **A**), 129.3, 129.0, 128.9, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 127.4, 89.5 (NCH, **B**), 88.9 (NCH, **A**), 65.1 (CH₂, **A**), 64.9 (CH₂, **B**), 63.4 (CHCl, **A**), 61.5 (CHCl, **B**), 27.8 (CH₃, **A**), 27.2 (CH₃, **B**), 14.7 (CH₂CH₃, **A**), 14.5 (CH₂CH₃, **B**).

HRMS: m/z [M-OEt]⁺ calcd for C₁₅H₁₅³⁵ClNO₂S : 308.0508 found 308.0512.

IR: 2977, 1586, 1447, 1323, 1163, 1073, 688 cm⁻¹.

N-(2-chloro-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-acetamide **45i**



317.12 g/mol

C₁₈H₂₀ClNO₂

To a suspension of (*E*)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-acetamide **37i** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv.), FeCl₃ (27 mg, 0.17 mmol, 0.8 equiv.) and 50 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at RT was added PhI(OAc)₂ (75 mg, 0.23 mmol, 1.1 equiv.). 30 minutes later, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 57/43 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 95/5) to afford 37 mg (55%) of the desired product **45i** as a colorless oil; C₁₈H₂₀ClNO₂; Mw 317,12 g.mol⁻¹.

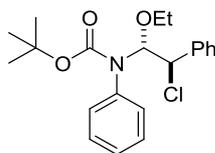
The product decomposed in CDCl₃, therefore the ¹H NMR spectrum was recorded in C₆D₆.

¹H NMR (C₆D₆, 300MHz): δ(ppm) = 7.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ar, **A**), 7.12-6.90 (m, 18H, Ar, 8 HA+ 10 HB), 6.75 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, NCH, **A**), 6.62-6.56 (m, 1H, NCH, **B**), 4.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CHCl, **B**), 4.39 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, CHCl, **A**), 3.86-3.75 (m, 2H, CH₂, **B**), 3.52 (dq, *J* = 9.8, 7.1 Hz, 1H, CH₂, **A**), 3.26 (dq, *J* = 9.8, 7.1 Hz, 1H, CH₂, **A**), 1.78 (m, 3H, CH₃, **A**), 1.43 (m, 3H, CH₃, **B**), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃, **A**), 0.72 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃, **B**).

¹³C NMR (C₆D₆, 75MHz): δ (ppm) = 171.7 (C=O), 171.1 (C=O), 139.5 (C), 139.0 (C), 138.9 (C), 131.3 (C), 130.7, 129.9, 129.5, 129.4, 129.1, 129.0, 128.8, 86.1 (NCH), 85.3 (NCH), 66.1 (OCH₂), 65.8 (OCH₂), 64.1 (CHCl), 61.3 (CHCl), 23.8 (CH₃), 23.2 (CH₃), 15.7 (CH₂CH₃), 15.3 (CH₂CH₃).

HR/MS : m/z [M-OEt-H]⁺ calcd for C₁₆H₁₅³⁵ClNO : 272.0842 found 272.0803.

IR: 2977, 1670, 1596, 1369, 1159, 1073, 688 cm⁻¹.

tert-butyl (2-chloro-1-ethoxy-2-phenylethyl)-N-phenyl-N-carbamate 45k**375.15 g/mol****C₂₁H₂₆ClNO₃**

To a suspension of (*E*)-*tert*-butyl-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-carbamate **37k** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.), FeCl₃ (22 mg, 0.14 mmol, 0.8 equiv.) and 50 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at RT was added PhI(OAc)₂ (60 mg, 0.19 mmol, 1.1 equiv.). 30 minutes later, the reaction is diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 64/36 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 95/5) to afford 70 mg (72%) of the desired product **45k** as a colorless oil; C₂₁H₂₆ClNO₃; Mw 375,15 g.mol⁻¹.

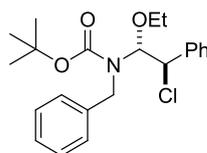
The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 62(A)/38(B) ratio.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ(ppm) = 7.40-7.17 (m, 12H, A + B), 7.22-7.15 (m, 6H, A + B), 6.74-6.66 (m, 2H, A), 6.27-6.15 (m, 1H, NCH, A), 6.00-5.92 (m, 1H, NCH, B), 4.46 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CHCl, A), 4.34 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, CHCl, B), 4.01 (dq, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1H, CH₂, A), 4.01 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1H, CH₂, A), 3.73 (dq, *J* = 9.7, 7.0 Hz, 1H, CH₂, B), 3.40 (dq, *J* = 9.7, 7.0 Hz, 1H, CH₂, B), 1.57-1.23 (m, 21H, 9H, 3CH₃, A + 9H, 3CH₃, B + 3H, CH₂CH₃, A), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂CH₃, B).

NMR (C₆D₆, 75MHz): δ (ppm) = 139.8 (C), 139.0 (C), 138.6 (C), 131.0, 130.2, 129.7, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 129.0, 128.2, 127.6, 89.4 (NCH, B), 88.9 (NCH, A), 81.1 (C(CH₃)₃, A + B), 65.8 (OCH₂, A), 65.5 (OCH₂, B), 64.0 (CHCl, A), 62.5 (CHCl, B), 28.8 (3CH₃, B), 28.6 (3CH₃, A), 15.7 (CH₂CH₃, A), 15.3 (CH₂CH₃, B).

HR/MS: m/z [M-OEt-Boc+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₃³⁵ClN : 230.0737 found 230.0729.

IR: 2976, 1701, 1597, 1322, 1162, 1074, 686 cm⁻¹.

tert-butyl-N-(2-chloro-1-ethoxy-2-phenylethyl)-N-benzyl-N-carbamate 45l**389.18 g/mol****C₁₈H₂₀ClNO₂**

To a suspension of (*E*)-*tert*-butyl-*N*-benzyl-*N*-styryl-*N*-carbamate **37l** (50 mg, 0.16 mmol,

1.0 equiv.), FeCl₃ (21 mg, 0.13 mmol, 0.8 equiv.) and 50 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at RT was added PhI(OAc)₂ (57 mg, 0.18 mmol, 1.1 equiv.). 30 minutes later, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 70/30 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 99/1) to afford 29 mg (46%) of the desired product **451** as a colorless oil; C₂₂H₂₈ClNO₃; Mw 389.18 g.mol⁻¹.

The ¹H NMR spectrum was recorded in C₆D₆.

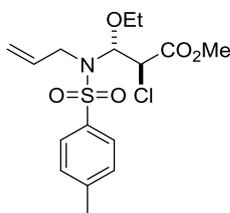
¹H NMR (C₆D₆, 300MHz): δ(ppm) = 7.57-7.24 (m, 6H), 7.10-6.97 (m, 14H), 6.26-6.14 (m, 1H, NCH, **A**), 5.77-5.75 (m, 1H, NCH, **B**), 4.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CHCl, **A**), 4.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, CHCl, **B**), 4.53-4.05 (m, 4H, CH₂, 2 HA + 2 HB), 3.59-2.84 (m, 4H, CH₂, 2 HA + 2 HB), 1.51-1.14 (m, 18H, 9 HA + 9 HB), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 5H, CH₂CH₃, 3 HA + 2 HB), 0.61 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH₂CH₃, **B**).

It was impossible to describe the carbone with the two rotamers.

HR/MS: m/z [M-Boc-OEt-H]⁺ calcd for C₁₅H₁₅³⁵ClN :244.0893 found 244.0826.

IR: 2977, 1700, 1455, 1367, 1162, 1091, 699 cm⁻¹.

methyl 3-(N-allyl-N-(4-methylphenylsulfonamido))-2-chloro-3-ethoxypropanoate 66a (66e)



375.85 g/mol
C₁₆H₂₂ClNO₅S

Starting from (*E*)-isomer:

To a suspension of (*E*)-methyl 3-(*N*-allyl-*N*-(4-methylphenylsulfonamido))acrylate **38a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.), FeCl₃ (22 mg, 0.14 mmol, 0.8 equiv.) and 50 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at RT was added PhI(OAc)₂ (60 mg, 0.19 mmol, 1.1 equiv.). After 30 minutes at RT, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 57/43 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc gradient: 100/0 to 96/04) to afford 52 mg (82%) of the desired product **66a** as a colorless oil; C₁₆H₂₂ClNO₅S; Mw 375.85 g.mol⁻¹.

The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 58(**A**)/42(**B**) ratio.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ(ppm) = 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **A**), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **B**),

7.31-7.27 (m, 4H, 2 HA + 2 HB), 5.75-5.60 (m, =CH-, 2H, HA + HB), 5.55 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, NCH, A), 5.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NCH, B), 5.21-5.03 (m, 4H, =CH₂, 2 HA + 2 HB), 4.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CHCl, B), 4.26 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, CHCl, A), 3.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H, NCH₂, 2 HA + 2HB), 3.80 (s, 3H, CO₂CH₃, A), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃, B), 3.66-3.41 (m, 4H, OCH₂, 2 HA + 2 HB), 2.43 (s, 6H, CH₃, 3 HA + 3 HB), 1.18-1.10 (m, 6H, CH₂CH₃, 3 HA + 3 HB).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ (ppm) = 168.0 (C=O, B), 167.3 (C=O, A), 144.0 (C, A), 143.8 (C, B), 137.4 (C), 137.3 (C), 134.7 (CH=, A), 134.6 (CH=, B), 129.6 (2CH, B), 129.5 (2CH, A), 128.2 (2CH, A), 128.0 (2CH, B), 118.5 (=CH₂, B), 117.8 (=CH₂, A), 87.6 (NCH, A), 87.4 (NCH, B), 65.8 (OCH₂, B), 64.9 (OCH₂, A), 58.3 (CHCl, B), 55.2 (CHCl, A), 53.1 (CO₂CH₃, A+B), 46.6 (NCH₂, B), 45.2 (NCH₂, A), 21.7 (CH₃, A + B), 14.6 (CH₂CH₃, A + B).

HRMS: m/z [M-OEt]⁺ calcd for C₁₄H₁₇³⁵ClNO₄S : 330.0874 found 330.0567.

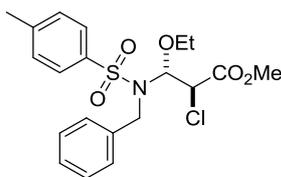
IR: 2978, 1750, 1437, 1340, 1162, 656 cm⁻¹.

Starting from (*Z*)-isomer:

To a suspension of (*Z*)-methyl 3-(*N*-allyl-4-methylphenylsulfonamido)acrylate **38e** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.), FeCl₃ (22 mg, 0.14 mmol, 0.8 equiv.) and 50 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at RT was added PhI(OAc)₂ (60 mg, 0.19 mmol, 1.1 equiv.). After 30 minutes at RT, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 63:37 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 95/05) to afford 48 mg (75 %) of the desired product **66e** as a colorless oil; C₁₆H₂₂ClNO₅S; Mw 420.32 g.mol⁻¹.

The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 60 (A)/40(B) ratio.

methyl 3-(N-benzyl-N-(4-methylphenylsulfonamido))-2-chloro-3-ethoxypropanoate 66b (66f)



425.93 g/mol
C₂₀H₂₄ClNO₅S

Starting from (*E*)-isomer:

To a suspension of (*E*)-methyl 3-(*N*-benzyl-*N*-(4-methylphenylsulfonamido))acrylate **38b** (50 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.), FeCl₃ (19 mg, 0.12 mmol, 1.1 equiv.) and 50 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at RT was added PhI(OAc)₂ (51 mg, 0.16 mmol, 1.1 equiv.). After 30 minutes at RT, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 1:1 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc gradient:

100/0 to 94/06) to afford 53 mg (86%) of the desired product **66b** as a white powder; $C_{20}H_{24}ClNO_5S$; Mw 425.93 g.mol⁻¹.

The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 52(A)/48(B) ratio.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ(ppm) = 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **B**), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **A**), 7.24-7.13 (m, 14H, 7 HA + 7 HB), 5.57 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, NCH, **B**), 5.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, NCH, **A**), 4.51-4.31 (m, 4H, NCH₂, 2 HA + 2 HB), 4.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CHCl, **A**), 3.96 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, CHCl, **B**), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃, **B**), 3.64 (s, 3H, CO₂CH₃, **A**), 3.59-3.37 (m, 4H, CH₂CH₃, 2 HA + 2 HB), 2.41-2.40 (m, 6H, CH₃, 3 HA + 3 HB), 1.11 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₃, **A**), 1.00 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₃, **B**).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm) = 168.0 (C=O), 167.1 (C=O), 143.9 (C), 143.7 (C), 137.5 (C), 137.4 (C), 136.4 (C), 136.2 (C), 129.5, 129.4, 128.9, 128.5, 128.4, 128.0, 128.0, 127.9, 127.9, 87.9 (CHN), 87.5 (CHN), 66.3 (OCH₂), 65.2 (OCH₂), 58.1 (CHCl), 55.3 (CHCl), 53.0 (CO₂CH₃), 52.9 (CO₂CH₃), 47.6 (NCH₂), 46.9 (NCH₂), 21.7 (CH₃), 14.6 (CH₂CH₃), 14.5 (CH₂CH₃).

HRMS: m/z [M-OEt-H]⁺ calcd for C₁₈H₁₉³⁵ClNO₄S : 380.0723 found 380.0732.

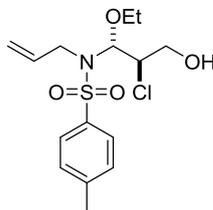
IR: ν = 2979, 1749, 1598, 1437, 1341, 1160, 1093, 656 cm⁻¹.

Starting from (Z)-isomer:

To a suspension of (Z)-methyl 3-(N-benzyl-4-methylphenylsulfonamido)acrylate **38f** (50 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.), FeCl₃ (19 mg, 0.11 mmol, 0.8 equiv.) and 50 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at RT was added PhI(OAc)₂ (51 mg, 0.16 mmol, 1.1 equiv.). After 30 minutes at RT, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 70:30 ratio. The residue was purified by flash chromatography on alumina gel (Petroleum ether/EtOAc 96/4) to afford 43 mg (70%) of the desired product **66f** as a white powder; $C_{20}H_{24}ClNO_5S$; Mw 425.93 g.mol⁻¹.

In that case, the product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 70(A)/30(B) ratio.

N-(2-chloro-1-ethoxy-3-hydroxypropyl)-N-allyl-N-(4-methylbenzenesulfonamide) **67a**



347.85 g/mol
C₁₅H₂₂ClNO₄S

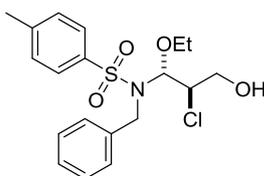
To a suspension of (*E*)-(*N*-allyl-3-hydroxyprop-1-en-1-yl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **39a** (300 mg, 1.12 mmol, 1 equiv.), FeCl₃ (438 mg, 5.05 mmol, 4.5 equiv.) and 300 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at RT was added PhI(OAc)₂ (434 mg, 1.35 mmol, 1.2 equiv.). After 90 minutes at

RT, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ^1H NMR did not allow determination of the d.r.. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford 28 mg of only one diastereoisomer of **67a** (27 %) as a colourless oil $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{S}$; Mw 347.85 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

The product was unstable and only the ^1H NMR spectrum could be recorded.

^1H NMR (C_6D_6 , 300MHz): $\delta(\text{ppm}) = 7.71$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.74 (ddt, $J = 17.3, 10.2, 6.4$ Hz, 1H, =CH), 5.61 - 5.54 (m, 2H), 5.37 - 5.33 (m, 1H), 5.21 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, =CH₂), 5.13 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, =CH₂), 5.03 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, =CH₂), 3.80 (dd, $J = 17.3, 6.2$ Hz, 1H, NCH₂), 3.69 (dd, $J = 16.7, 6.4$ Hz, 1H, NCH₂), 3.66 - 3.59 (m, 1H, CH₂CH₃), 3.49 - 3.43 (m, 1H, CH₂CH₃), 3.50 - 3.40 (m, 1H, CH₂CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃), 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

N-(2-chloro-1-ethoxy-3-hydroxypropyl)-*N*-benzyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **67b**



397.92 g/mol
 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4\text{S}$

To a suspension of (*E*)-*N*-benzyl-*N*-(3-hydroxyprop-1-en-1-yl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **39b** (200 mg, 0.63 mmol, 1.0 equiv.), FeCl_3 (81 mg, 0.50 mmol, 0.8 equiv.) and 200 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at RT was added $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (223 mg, 0.69 mmol, 1.1 equiv.). After 30 minutes at RT, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ^1H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 70:30 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford 90 mg (36 %) of the desired product **67b** (65 mg of the first diastereoisomer and 25 mg of the second one) as a colorless oil; $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4\text{S}$; Mw 397.92 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): $\delta(\text{ppm}) = 7.73$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 - 6.28 (m, 7H), 6.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, NCH), 6.67 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, NCH₂), 4.16 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, NCH₂), 3.85 - 3.78 (m, 1H, CHCl), 3.49 - 3.35 (m, 2H, CH₂OH), 3.09 (dq, $J = 9.1, 7.0$ Hz, 1H, CH₂CH₃), 2.96 (dq, $J = 9.1, 7.0$ Hz, 1H, CH₂CH₃), 2.45 (s, 3H, CH₃), 2.06 - 1.95 (dd, $J = 9.4, 5.5$ Hz, 1H, OH), 1.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): $\delta(\text{ppm}) = 144.4$ (C), 136.9 (C), 136.6 (C), 130.0 (2CH), 129.6 (2CH), 128.9 (2CH), 128.5 (CH), 127.5 (2CH), 88.2 (NCH), 66.4 (OCH₂CH₃), 64.3 (CH₂OH), 62.5 (CHCl), 46.8 (NCH₂), 21.7 (CH₃), 14.7 (CH₂CH₃).

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{OEt}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SNa}^{35}\text{Cl}$: 352.0774 found 352.0738.

IR: 3531, 2976, 2929, 1734, 1599, 1336, 1158, 1069, 880, 664 cm^{-1} .

2nd diastereoisomer (SNT3.532.4):

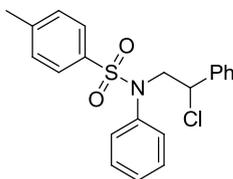
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) = 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.31-7.23 (m, 7H, Ar), 5.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H, NCH), 4.53-4.23 (m, 2H, NCH₂), 3.89-3.84 (m, 3H, CHCl + CH₂OH), 3.69-3.49 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.45 (s, 3H, CH₃), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ (ppm) = 143.6 (C), 137.5 (C), 136.5 (C), 129.3 (2CH), 129.0 (2CH), 128.4 (2CH), 128.1 (2CH), 127.7 (CH), 88.7 (NCH), 66.9 (CH₂OH), 64.7 (OCH₂CH₃), 61.0 (CHCl), 46.8 (NCH₂), 21.7 (CH₃), 14.6 (CH₂CH₃).

HRMS: m/z [M+OEt]⁺ calcd for C₁₇H₁₉NO₃SNa³⁵Cl: 352.0774 found 352.0738.

3.5). Analytical Data for Product 74

N-(2-chloro-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) 74



385.91 g/mol

C₂₁H₂₀ClNO₂S

To a solution of *N*-(2-chloro-1-ethoxy-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **45a** (36 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv.) in distilled DCM (1 mL) under argon, was added Et₃SiH (27 μL, 0.17 mmol, 2.0 equiv.) and then the mixture was cooled at 0°C. Then, a solution of BF₃·Et₂O (11 μL, 0.08 mmol, 1.0 equiv.) in distilled DCM (1 mL) was added dropwise at 0°C. The reaction was stopped after 5 hours at 0°C. The reaction was quenched with a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate. The organic layer was then washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 96/04) to afford 24 mg (74 %) of the reduced product **74** as a colorless oil; C₂₁H₂₀ClNO₂S; MW: 385.91 g·mol⁻¹.

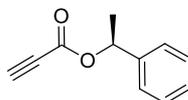
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30-7.20 (m, 10H), 6.86-6.83 (m, 2H), 4.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CHCl), 4.12 (dd, *J* = 14.1, 7.5 Hz, 1H, CH₂), 3.97 (dd, *J* = 14.1, 7.5 Hz, 1H, CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.8 (C), 139.6 (C), 138.4 (C), 135.1 (C), 129.6, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 128.2, 127.9, 60.2 (CHBr), 58.3 (CH₂), 21.7 (CH₃).

HRMS: *m/z* [M+H]⁺calcd for C₂₁H₂₁³⁵ClNO₂S: 386.0892 found 386.0995.

IR (neat): ν = 2923, 1596, 1492, 1349, 1162, 696, 656 cm⁻¹.

3.6). Analytical Data for compounds **76-84**

(S)-1-phényléthyl propiolate **76****174.20 g/mol****C₁₁H₁₀O₂**

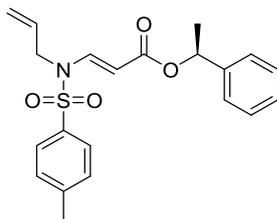
A solution of 2-butynoic acid (200 mg, 2.86 mmol, 1.0 equiv.), (*R*)-sec phenylalcohol (384 mg, 3.14 mmol, 1.1 equiv.), DCC (666 mg, 3.22 mmol, 1.1 equiv.) and DMAP (3 mg, 0.029 mmol, 1mol%) in CH₂Cl₂ (6.4 mL) was stirred at room temperature under argon for 20 hours. The reaction was not complete therefore more (*R*)-sec phenylalcohol (349 mg, 2.86 mmol, 1.0 equiv.) and DMAP (3 mg, 0.03 mmol, 1 mol%) were added. 50 hours later, DCC (666 mg, 3.22 mmol, 1.1 equiv.) was added and this operation was repeated another time one day later. The reaction was left for further 3 hours and then concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was quenched with HCl 1N (2*10 mL). The organic layer was then washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 99/01) to afford 196 mg (39 %) of the reduced product **76** as a colorless oil; C₁₁H₁₀O₂; MW: 174.20 g.mol⁻¹.

The procedure is in accordance with the literature.¹⁸⁶

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.44-7.38 (m, 5H), 6.02 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, CHMePh), 2.91 (s, 1H, CH), 1.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃).

Analytical data are in accordance with the literature.¹⁸⁶

¹⁸⁶ Balas, L.; Jousseau, B.; Langwost, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4525.

(S)-1-phenylethyl (*E*)-3-(*N*-allyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamido)acrylate) **77****385.48 g/mol****C₂₁H₂₃NO₄S**

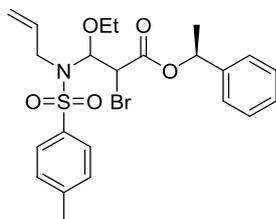
To a solution of sulfonamide **36g** (150 mg, 0.71 mmol, 1.0 equiv.) and (*S*)-1-phenylethyl propiolate **76** (161 mg, 0.92 mmol, 1.3 equiv.) in MeCN (3.3 mL) was added dropwise *N*-methylmorpholine (78 μ L, 0.71 mmol, 1.0 equiv.). After 3 hours at 0 °C, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and the resulting solution was washed with a 0.1 M solution of hydrochloric acid (until the aqueous layer remained slightly acidic), brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of *E* and *Z* geometrical isomers in a 90:10 ratio. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc gradient:98/02 to 90/10) afforded 20 mg (7%) of **77 (Z)** and 228 mg (89%) of **77 (E)** as a white solid; C₂₁H₂₃NO₄S; MW: 385.48 g.mol⁻¹.

Characterization of **77 (E)**:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.03 (d, J = 14.0 Hz, 1H, NCH), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29-7.15 (m, 7H), 5.85 (q, J = 6.6 Hz, 1H, CHMePh), 5.48 (ddt, J = 17.6, 10.1, 5.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.09-5.00 (m, 3H, CH=CH₂ + NCH=C), 3.97 (d, J = 5.3 Hz, 2H, NCH₂), 1.65 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 166.4 (C=O), 145.0 (C), 142.0 (C), 141.8 (NCH=C), 135.5 (C), 130.2, 130.1, 128.6, 127.9, 127.4, 126.2, 118.9 (CH=CH₂), 99.0 (NCH=C), 72.1 (CHMePh), 48.5 (NCH₂), 22.4(CHCH₃), 21.7 (CH₃).

Characterization of **77 (Z)** was impossible because the compound decomposed in CDCl₃.

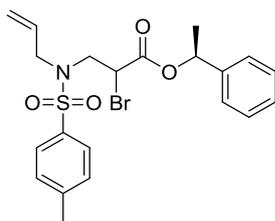
(S)-1-phenylethyl-3-((*N*-allyl-*N*-(4-methylphenyl)sulfonamido)-2-bromo-3-ethoxypropanoate **78**

510.44 g/mol
C₂₃H₂₈BrNO₅S

To a solution of (*S*)-1-phenylethyl (*E*)-3-((*N*-allyl-*N*-(4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate **77** (35 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (19 mg, 0.22 mmol, 2.4 equiv.) and 35 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (35 mg, 0.11 mmol, 1.2 equiv.). After 2 hours at 0°C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90/10) to afford 45 mg (97%) of the desired product **78** as a colorless oil and a mixture of diastereoisomers; C₂₃H₂₄BrNO₃S; Mw 510.44 g.mol⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.02-8.00 (m, 2H), 7.58-7.45 (m, 7H), 6.16-6.11 (m, 1H, CHO), 5.93-5.83 (m, 1H, =CH), 5.82-5.73 (m, 1H, CHOEt), 5.37 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.23 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.50-4.41 (m, 1H, CHBr), 4.06 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, NCH₂), 3.80-3.71 (m, 1H, CH₂CH₃), 3.65-3.51 (m, 1H, CH₂CH₃), 2.61 (s, CH₃), 1.78 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CHCH₃), 1.02-0.96 (m, 3H, CH₂CH₃).

Due to the complexity of the mixture, the carbone spectrum was not collected.

(S)-1-phenylethyl (*S*)-3-((*N*-allyl-*N*-(4-methylphenyl)sulfonamido)-2-bromopropanoate **79**

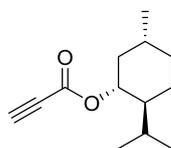
466.39 g/mol
C₂₁H₂₄BrNO₄S

To a solution of (*S*)-1-phenylethyl-3-((*N*-allyl-*N*-(4-methylphenyl)sulfonamido)-2-bromo-3-ethoxypropanoate **78** (45 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv.) in distilled DCM (2 mL) under argon, was added Et₃SiH (56 μL, 0.35 mmol, 4 equiv.) and then the mixture was cooled at -10°C. Then, a solution of BF₃·Et₂O (11 μL, 0.09 mmol, 1.0 equiv.) in distilled DCM (0.5 mL) was added over 1 hour and an half at -10°C. The reaction was not complete therefore more Et₃SiH (56 μL, 0.35 mmol, 4 equiv.) was added. The reaction was stopped after 1.5 hours at -10°C. The reaction was quenched with a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate. The organic layer was

then washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to provide 40 mg (97 %) of the reduced product **79** as a white solid, as a mixture of two diastereoisomers **A** : **B** in a 50:50 ratio ; $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrNO}_4\text{S}$; MW: 466.39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.74-7.69 (m, 4H, **A** + **B**), 7.42-7.27 (m, 14H, **A** + **B**), 5.95-5.89 (m, 2H, CHMePh , **A** + **B**), 5.51-5.43 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, **A**), 5.42-5.33 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, **B**), 5.15-5.08 (m, 4H), 4.70 (dd, $J = 9.4, 5.8$ Hz, 1H, **A**), 4.65 (dd, $J = 9.4, 5.8$ Hz, 1H, **B**), 3.98 (dd, $J = 15.5, 5.8$ Hz, 1H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 3H), 2.46 (s, 3H, CH_3 , **A**), 2.44 (s, 3H, CH_3 , **B**), 1.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, **A** + **B**).

(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl propiolate 80



208.30 g/mol
 $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$

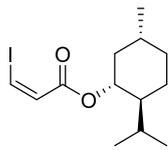
To a solution of menthol (1.94 g, 12.4 mmol, 1.1 equiv.) and propiolic acid (706 μL , 11.5 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (2 mL) at 0°C was added a solution of DCC (2.37 g, 11.5 mmol, 1.0 equiv.) and DMAP (14 mg, 0.12 mmol, 1 mol%) in CH_2Cl_2 (3.6 mL) over 20 minutes. The reaction was stirred for an additional 2 hours. The resulting mixture was filtered and washed with MTBE. The organic layer was then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/MTBE 99/01) to afford 917 mg (38 %) of the expected product **80** as a white powder; $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$; MW: 208.30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

The procedure is in accordance with the literature.¹⁸⁶

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.80 (dt, $J = 11.0, 4.4$ Hz, 1H, CHO), 2.87 (s, 1H, CCH), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.58-1.39 (m, 3H), 1.12-0.99 (m, 2H), 0.92 (m, 3H), 0.90 (m, 3H), 0.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

Analytical data are in accordance with the literature.¹⁸⁷

¹⁸⁷ Pfaendler, H. R.; Gosteli, J.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 6306.

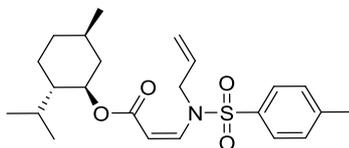
(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl (Z)-3-iodoacrylate 81**336.21 g/mol****C₁₃H₂₁IO₂**

To a solution of *(1R,2S,5R)*-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl propiolate **80** (500 mg, 2.40 mmol, 1.0 equiv.) in acetic acid (2 mL) was added LiI (482 mg, 3.60 mmol, 1.5 equiv.). The reaction was stirred for 15 hours at RT and 3 hours at 70°C. The acetic acid was evaporated to provide 715 mg (88%) of the expected product **81** as a colorless oil; C₁₃H₂₁IO₂; MW: 336.21 g·mol⁻¹.

The procedure is in accordance with the literature.¹⁸⁸

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, =CH), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, =CH), 4.8 (dt, *J* = 10.9, 4.4 Hz, 1H, CHO), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.12-0.99 (m, 2H), 0.91-0.88 (m, 7H), 0.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Analytical data are in accordance with the literature.¹⁸⁸

(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl (Z)-3-((N-allyl-N-(4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate 82**419.58 g/mol****C₂₃H₃₃NO₄S**

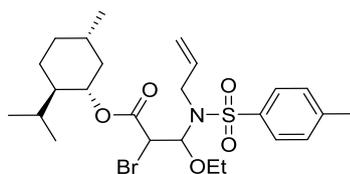
82 was obtained following general procedure A by coupling between *N*-allyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **36g** (266 mg, 1.26 mmol, 1.2 equiv.) and *(1R,2S,5R)*-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl (*Z*)-3-iodoacrylate **81** (350 mg, 1.04 mmol, 1.0 equiv.), with copper iodide (10 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv.), cesium carbonate (512 mg, 1.56 mmol, 1.5 equiv.) and *N,N*-dimethylethylenediamine (11 μL, 0.10 mmol, 0.1 equiv.), in 1.2 mL of toluene. Chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 0% to 5% gradient) gave the desired compound **82** as a colorless solid 61 mg (14%); C₂₃H₃₃NO₄S; MW : 419.58 g/mol.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CHN), 5.48 (ddt, *J* = 17.0, 10.3, 5.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.08-5.01 (m, 3H, CH₂=CH + =CHCO), 4.68-4.58 (m, 3H, OCH +NCH₂), 2.43 (s, 3H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H), 0.96-0.83 (m, 3H), 0.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 0.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 0.72 (t, 3H, CH₃).

¹⁸⁸ Shengming, M.; Lu, X. *Tetrahedron. Lett.* **1990**, 7653.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 164.6 (C=O), 144.7 (C), 136.2 (C), 135.6 (NCH=), 131.8 (HC=CH₂), 130.1 (2CH), 127.5 (2CH), 118.2 (C=CH₂), 100.6 (=CHCO), 74.1 (OCH), 49.9 (NCH₂), 47.2 (CH), 41.1 (CH₂), 34.4 (CH₂), 31.6 (CH), 26.3 (CH), 23.6 (CH₂), 22.2 (CH₃), 21.8 (CH₃), 20.9 (CH₃), 16.5 (CH₃).

(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl 3-((N-allyl-N-(4-methylphenyl)sulfonamido)-2-bromo-3-ethoxypropanoate 83



544.55 g/mol
C₂₅H₃₈BrNO₅S

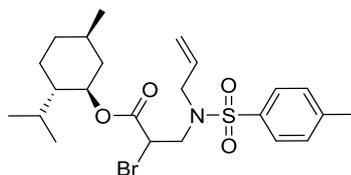
To a solution of (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl (*Z*)-3-((*N*-allyl-*N*-(4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate **82** (40 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (20 mg, 0.23 mmol, 2.4 equiv.) and 40 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (37 mg, 0.11 mmol, 1.2 equiv.). After 15 minutes at 0°C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 95/05) to give 42 mg (81%) of compound **83** as a colorless oil; C₂₅H₃₈BrNO₅S; MW : 544.55 g/mol.

The product was isolated as a complex mixture of diastereoisomers, therefore full NMR attribution was impossible.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.86-7.80 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 5.77-5.45 (m, 2H), 5.23-5.13 (m, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.81-4.62 (m, 1H), 4.55-4.18 (m, 1H), 3.99-3.82 (m, 2H), 3.70-3.46 (m, 2H), 2.44-2.43 (s, 3H), 2.12-0.72 (m, 17H), 0.63-0.61 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 134.7 (CH), 134.7 (CH), 129.5 (2CH), 129.4 (2CH), 128.5 (2CH), 128.4 (2CH), 128.3 (2CH), 118.6 (=CH₂), 118.5 (=CH₂), 109.3 (CH), 87.2 (CH), 77.2 (CH), 76.5 (CH), 76.0 (CH), 66.3 (CH₂), 66.0 (CH₂), 65.4 (CH₂), 47.4 (CH), 47.1 (CH), 46.9 (CH), 46.7 (CH), 46.0 (CH), 40.7 (CH₂), 40.4 (CH₂), 39.7 (CH₂), 34.3 (CH₂), 34.3 (CH₂), 34.2 (CH₂), 31.5 (CH), 29.9 (CH₂), 26.0 (CH), 25.9 (CH), 25.7 (CH), 23.6 (CH₂), 23.4 (CH₂), 23.3 (CH₂), 23.2 (CH₂), 22.9 (CH₃), 22.1 (CH₃), 22.0 (CH₃), 21.7 (CH₃), 21.7 (CH₃), 21.7 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.9 (CH₃), 16.4 (CH₃), 16.2 (CH₃), 15.8 (CH₃), 15.8 (CH₃), 14.7 (CH₃), 14.6 (CH₃), 14.3 (CH₃), 14.3 (CH₃).

HRMS: m/z [M+NH₄]⁺ calcd for C₂₅H₄₂⁷⁹BrN₂O₅S: 561.1998 found 561.1992.

(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl (S)-3-((N-allyl-N-(4-methylphenyl)sulfonamido)-2-bromopropanoate) 84**500.49 g/mol****C₂₃H₃₄BrNO₄S**

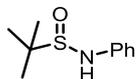
To a solution of *(1R,2S,5R)*-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl-3-*(N*-allyl-*N*-(4-methylphenyl)sulfonamido)-2-bromo-3-ethoxypropanoate **83** (20 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv.) in distilled DCM (2 mL) under argon, was added Et₃SiH (23 μL, 0.15 mmol, 4.0 equiv.) and then the mixture was cooled at 0°C. Then, a solution of TMSOTf (11 μL, 0.09 mmol, 1.0 equiv.) in distilled DCM (1 mL) was added at 0°C and the reaction was stopped after 2 hours at 0°C. The reaction was quenched with a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate. The organic layer was then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to provide 17 mg (92 %) of the reduced product **84** as a white solid, as a mixture of two diastereoisomers **A**:**B** in a 76/24 ratio; C₂₃H₃₄BrNO₄S ; MW: 500.49 g.mol⁻¹.

¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers **A**:**B** in a 76/24, therefore precise attribution and characterization of the two diastereoisomers was only done when possible.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.77-7.70 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 5.79-5.38 (m, 1H, CH=CH₂), 5.22-5.12 (m, 2H), 4.79-4.65 (m, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.81-3.37 (m, 3H), 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 2H), 0.94-0.75 (m, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.9 (C=O), 168.8 (C=O), 143.9 (C), 143.8 (C), 136.3 (C), 136.2 (C), 132.2 (=CH), 132.0 (=CH), 129.9 (2CH), 127.5 (2CH), 120.2 (=CH₂), 120.1 (=CH₂), 76.6 (CHBr), 76.5 (CHBr), 52.6 (CH₂), 52.5 (CH₂), 49.8 (CH₂), 49.8 (CH₂), 47.1 (CH), 46.8 (CH), 46.9 (CH), 42.9 (CH), 42.7 (CH), 40.7 (CH₂), 40.0 (CH₂), 34.2 (CH₂), 34.2 (CH₂), 31.5 (CH), 31.4 (CH), 29.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 23.4 (CH₂), 25.7 (CH), 22.0 (CH₃), 21.6 (CH₃), 21.6 (CH₃), 20.8 (CH₃), 16.2 (CH₃), 16.1 (CH₃), 14.2 (CH₃).

HRMS: m/z [M+H]⁺calcd for C₂₃H₃₄⁷⁹BrNO₄S: 502.1450 found 502.1473.

3.7). Analytical data for compounds **85-93***2-methyl-N-phenylpropane-2-sulfonamide 85***197.30 g/mol****C₁₀H₁₅NOS**

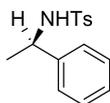
An oven-dried ground test tube, which was equipped with a magnetic stir bar and fitted with a rubber septum, was charged with (*R*)-*tert*-butanesulfonamide (123 mg, 1.02 mmol, 1.0 equiv.), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0.02 mmol, 0.02 equiv.), tBu-XPhos (15 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv.), and NaOH (97 mg, 2.44 mmol, 2.4 equiv.). The vessel was evacuated and backfilled with argon (this process was repeated a total of 3 times), and then the aryl halide (139 μL, 1.3 mmol, 1.3 equiv.), toluene (6 mL), and degassed water (0.3 mL) were added via syringe. The solution was stirred at 90 °C for 23 h. The reaction mixture was then cooled to room temperature, quenched by water, and extracted with ethyl acetate (20 mL) twice. The organic layers were combined, dried over anhydrous sodium sulfate and filtrated. The filtrate was condensed under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 90/10) to afford the desired compound **85** as a white powder 184 mg (92%); C₁₀H₁₅NOS; MW : 197.30 g/mol.

Procedure is in accordance with the literature.¹⁸⁹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.99-6.94 (m, 3H), 5.77 (s, 1H, NH), 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃).

[α]_D = -154° (c = 0.38, CHCl₃) (lit [α]_D = -181° (c = 0.3, CHCl₃)).

Analytical data are in accordance with the literature.¹⁸⁹

(R)-N-(1-phenylethyl)-N-(4-methylbenzenesulfonamide) (R)-88**275.37 g/mol****C₁₅H₁₇NO₂S**

An oven dried round-bottom flask equipped with magnetic stir bar, was loaded with (*R*)-methylbenzylamine (100 mg, 0.82 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (1 mL) followed by DIPEA (141 μL, 0.82 mmol, 1.0 equiv.) was added. Then 4-toluenesulfonyl chloride (157 mg, 0.82 mmol, 1.0 equiv.) was added. After 2 days, the reaction mixture was diluted with 10 mL of DCM and the organic layer was washed with 5% HCl (3×10 mL), 5% NaHCO₃ (3×10 mL), and saturated

¹⁸⁹ Sun, X.; Tu, X.; Dai, C.; Zhang, X.; Zhang, B.; Zeng, Q. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 4454.

NaCl solution (2×10 mL), dried over anhydrous MgSO₄, and filtrated. The filtrate was condensed under vacuum. The residue was purified by flash chromatography to provide the desired compound (**R**)-88 as a white powder 150 mg (66%); C₁₅H₁₇NO₂S; MW : 275.37 g/mol.

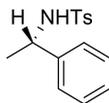
Procedure is in accordance with the literature.¹⁹⁰

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.23-7.12 (m, 7H), 5.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, NH), 4.48 (dq, *J* = 7.5, 6.6 Hz, 1H, CHCH₃), 2.40 (s, 3H, CH₃), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃).

[α]_D = 6.3° (c = 0.12, CHCl₃) (lit [α]_D = 64.6° (c = 0.41, CHCl₃)).

Analytical data are in accordance with the literature.¹⁹¹

(S)-N-(1-phenylethyl)-N-(4-methylbenzenesulfonamide) (**S**)-88



275.37 g/mol
C₁₅H₁₇NO₂S

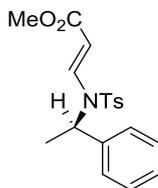
An oven dried round-bottom flask equipped with magnetic stir bar, was loaded with (*S*)-méthylbenzylamine (100 mg, 0.82 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (1 mL) followed by DIPEA (141 μL, 106 mg, 0.82 mmol, 1.0 equiv.) was added. Then (*S*)-méthylbenzylamine (100 mg, 0.82 mmol, 1.0 equiv.) was added. After 2 days, the reaction mixture was diluted with 10 mL of DCM and organic layer was washed with 5% HCl (3×10 mL), 5% NaHCO₃ (3×10 mL), and saturated NaCl solution (2×10 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and filtrated. The filtrate was condensed under vacuum. The residue was purified by flash chromatography vacuum to provide the desired compound (**S**)-88 as a white powder 135 mg (60%); C₁₅H₁₇NO₂S; MW : 275.37 g/mol.

[α]_D = -68.5° (c = 0.65, CHCl₃) (lit [α]_D = -64.5° (c = 0.65, CHCl₃)).

Analytical data is in accordance with the literature.¹⁷⁰

¹⁹⁰ Palakurthy, N. B.; Mandal, B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 7132.

¹⁹¹ Wang, L.; Zhou, Q.; Qu, C.; Wang, Q.; Cun, L.; Zhu, J.; Deng, Z. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6500.

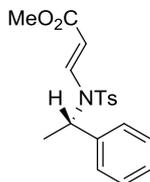
methyl (R,E)-3-((N-(1-phenylethyl)-N-(4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate (R)-89


359.44 g/mol
C₁₉H₂₁NO₄S

To a solution of **(R)-88** (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) and methylpropiolate (18 μ L, 15 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN (2 mL) was added dropwise *N*-methylmorpholine (26 μ L, 0.24 mmol, 1.3 equiv.). After 1 hour at 0 °C, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and the resulting solution was washed with a 0.1 M solution of hydrochloric acid (until the aqueous layer remained slightly acidic), brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of *E* and *Z* geometrical isomers in a 89:11 ratio. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc gradient:97/03 to 96/04) afforded 88 mg (54 %) of **(R)-89** (pure *E*) as a white solid; C₁₉H₂₁NO₄S; MW: 359.44 g.mol⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.67 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, NCH), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.11-6.92 (m, 7H), 5.31-5.20 (m, 1H, CHCH₃), 4.64 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, CHCO₂Me), 3.36 (s, 3H, CO₂Me), 2.20 (s, 3H, CH₃), 1.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CHCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 167.6 (C=O), 145.1 (C), 143.9 (C), 139.2 (NCH), 137.8 (C), 130.3 (2CH), 128.9 (2CH), 127.9 (CH), 127.6 (2CH), 126.6 (2CH), 100.1 (CHCO₂CH₃), 55.8 (CH), 51.4 (CO₂CH₃), 21.8 (CH₃), 15.3 (CHCH₃).

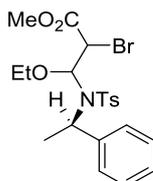
methyl (S,E)-3-((N-(1-phenylethyl)-N-(4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate (S)-89


359.44 g/mol
C₁₉H₂₁NO₄S

To a solution of **(S)-88** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 equiv.) and methylpropiolate (47 μ L, 0.47 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN (2 mL) was added dropwise *N*-methylmorpholine (40 μ L, 0.36 mmol, 1.3 equiv.). After 1 hour at 0 °C, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and the resulting solution was washed with a 0.1 M solution of hydrochloric acid (until the aqueous layer remained slightly acidic), brine, dried over MgSO₄,

filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ^1H NMR indicated the formation of *E* and *Z* geometrical isomers in a 89:11 ratio. Purification by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc gradient:97/03 to 96/04) afforded 88 mg (45%) of (**S**)-**89** (pure *E*) as a white solid; $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$; MW: 359.44 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

methyl 2-bromo-3-ethoxy-3-((N-(1-phenylethyl)-N-(4-methylphenyl)sulfonamide))propanoate
(R)-90



484.41 g/mol
 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrNO}_5\text{S}$

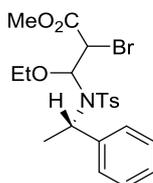
To a solution of (**R**)-**89** (37 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (21 mg, 0.25 mmol, 2.4 equiv.) and 37 mg of 3\AA molecular sieves in EtOH at 0°C was added $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (40 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.). After 20 minutes at 0°C , the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 97/03) to afford 22 mg (44%) of the desired compound (**R**)-**90** (apparently as a single diastereoisomer) as a colorless oil; $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrNO}_5\text{S}$; MW : 484.41 g/mol.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.46-7.43 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 5H), 7.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H Ar), 5.48-5.36 (m, 1H, CHBr), 4.83-4.77 (m, 1H, CHCH₃), 4.69-4.57 (m, 1H, CHCO₂Me), 3.80-3.78 (m, 1H, OCH₂CH₃), 3.79 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.65-3.55 (m, 1H, OCH₂CH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃), 1.28-1.22 (m, 3H, CH₃), 1.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH₂CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 138.9 (C), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 89.2 (NCH), 66.3 (OCH₂), 55.7 (CHCH₃), 53.1 (CO₂CH₃), 44.8 (CHBr), 21.6 (CH₃), 15.6 (CH₃), 15.0 (CH₃).

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}^{79}\text{BrNO}_4\text{S}$: 438.0375 found 438.0390 and m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}^{81}\text{BrNO}_4\text{S}$: 440.0354 found 440.0366.

methyl 2-bromo-3-ethoxy-3-((N-(1-phenylethyl)-N-(4-methylphenyl)sulfonamide))propanoate (S)-90

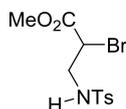


484.41 g/mol
C₂₁H₂₆BrNO₅S

To a solution of methyl (*S,E*)-3-((*N*-(1-phenylethyl)-*N*-(4-methylphenyl)sulfonamido)acrylate (**S**)-**89** (70 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), LiBr (41 mg, 0.45 mmol, 2.4 equiv.) and 70 mg of 3Å molecular sieves in EtOH at 0°C was added PhI(OAc)₂ (75 mg, 0.23 mmol, 1.2 equiv.). After 30 minutes at 0°C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 97/03) to afford the desired compound (**S**)-**90** as a colorless oil 38 mg (40%); C₂₁H₂₆BrNO₅S; MW : 484.41 g/mol.

Identical data as (R)-90.

methyl 2-bromo-3-(N-(4-methylphenyl)sulfonamido)propanoate 92

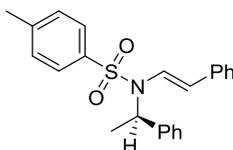


334.98 g/mol
C₁₁H₁₄NBrO₄S

To a solution of (**S**)-**90** in distilled DCM (10 mL) under argon, was added Et₃SiH (125 μL, 0.79 mmol, 4 equiv.) and then the mixture was cooled at -20°C. Then, a solution of TMSOTf (36 μL, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) in distilled DCM (4 mL) was added at -20°C. After 1 h, the reaction was not complete therefore more TMSOTf (36 μL, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) were added. After 2.5 hours at -20°C, the reaction was quenched with a saturated solution of sodium hydrogencarbonate and extracted with ethyl acetate. The organic layer was then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to provide 30 mg (46 %) of product **92** as a colorless oil; C₁₁H₁₄BrNO₄S ; MW: 334.98 g.mol⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, NH), 4.36 (ddd, *J* = 8.4, 6.0, 1.4 Hz, 1H, CHBr), 3.78 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.51 (m, 1H, NCH₂), 3.41 (m, 1H, NCH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃).

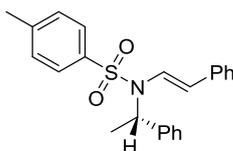
HRMS: *m/z* [M+H]⁺calcd for C₁₁H₁₅⁸¹BrNO₄S: 337.9885 found 337.9909.

(R,E)- N-(1-phenylethyl)-N-styryl-N-(4-methylbenzenesulfonamide) (R)-93**377.50 g/mol****C₂₃H₂₃NO₂S**

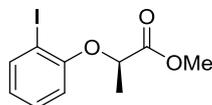
(R)-93 was obtained following general procedure A by coupling between (*R*)-*N*-(1-phenylethyl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) (**R**)-88 (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) and β-bromostyrene (47 μL, 0.36 mmol, 2.0 equiv.), with copper iodide (7 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv.), cesium carbonate (119 mg, 0.36 mmol, 2.0 equiv.) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (6 μL, 0.07 mmol, 0.4 equiv.), in 1 mL of THF. Chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 0% to 4% gradient) gave 11 mg (16%) of the desired compound as a colorless oil; C₂₃H₂₃NO₂S; MW: 377.50 g.mol⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33-7.29 (m, 6H), 7.24-7.20 (m, 3H), 7.14-7.10 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, NCH), 5.85 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, =CHPh), 5.57 (q, *J* = 7.1 Hz, CHPh), 2.44 (s, 3H, CH₃), 1.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CHCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 130.0 (2CH), 128.7 (2CH), 128.7 (2CH), 127.6 (CH), 127.4 (2CH), 127.0 (2CH), 126.7 (CH), 125.6 (2CH); 123.5 (NCH), 117.7 (CHPh), 55.9 (CHCH₃), 21.7 (CH₃), 16.4 (CHCH₃).

(S,E)- N-(1-phenylethyl)-N-styryl-N-(4-methylbenzenesulfonamide) (S)-93**377.50 g/mol****C₂₃H₂₃NO₂S**

(S)-93 was obtained following general procedure A by coupling between (*S*)-*N*-(1-phenylethyl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) (**S**)-88 (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) and β-bromostyrene (47 μL, 0.36 mmol, 2.0 equiv.), with copper iodide (7 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv.), cesium carbonate (119 mg, 0.36 mmol, 2.0 equiv.) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (6 μL, 0.07 mmol, 0.4 equiv.), in 1 mL of THF. Chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 0% to 4% gradient) gave 22 mg (32%) of the desired compound (**S**)-93 as a colorless oil; C₂₃H₂₃NO₂S ; MW: 377.50 g.mol⁻¹.

3.8). Analytical data for products from the chiral hypervalent iodine part **94-98***methyl (R)-2-(2-iodophenoxy)propanoate 94*

306.10 g/mol
C₁₀H₁₁IO₂

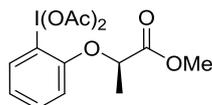
A solution of diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) (671 μ L, 3.40 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise to a solution of triphenylphosphine (894 mg, 3.40 mmol, 1.5 equiv.), (*S*)-methyl lactate (325 μ L, 3.40 mmol, 1.5 equiv.), and 2-iodophenol (500 mg, 2.27 mmol, 1.0 equiv.) in THF (6 mL). The mixture was stirred at ambient temperature for 26 h, and then concentrated under reduced pressure. Chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 0% to 2% gradient) gave 619 mg (89%) of the desired compound **94** as a colorless oil ; C₁₀H₁₁IO₂ ; MW: 306.10 g.mol⁻¹.

The procedure is in accordance with the literature.¹¹⁵

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.79 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.77-6.70 (m, 2H), 4.77 (q, J = 6.8 Hz, 1H, CHCH₃) 3.76 (s, 3H, CH₃), 1.70 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CHCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.2 (C=O), 156.8 (C), 140.0 (CH), 129.5 (CH), 123.7 (CH), 113.6 (CH), 87.5 (C), 74.3 (CHCH₃), 52.5 (CH₃), 18.8 (CHCH₃).

The analytical data are in accordance with the literature.¹¹⁵

(R)-2-((1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)phenyl)- iodanediy diacetate 95

424.19 g/mol
C₁₄H₁₇IO₇

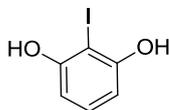
Peracetic acid (79 μ L, 1.19 mmol, 7.25 equiv.) was slowly added to a solution of methyl (*R*)-2-(2-iodophenoxy)propanoate **94** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) in acetic acid (0.5 mL). After stirring for 4 h at room temperature, the solvent was evaporated to provide 36 mg of the desired product **95** (contaminated by around 10% of the starting material **94**, as estimated by ¹H NMR) as a colorless oil (corrected yield 42%); C₁₄H₁₇IO₇ ; MW: 424.19 g.mol⁻¹.

The procedure is in accordance with the literature.¹¹⁵

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.20-8.07 (m, 1H, Ar), 7.13 (t, J = 8.1, Hz, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 4.93-4.82 (m, 1H, CHCH₃), 3.76 (s, 3H, CH₃), 1.99 (s, 6H, Ac), 1.69 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃).

The analytical data are in accordance with the literature.¹¹⁵

2-iodobenzene-1,3-diol 96



236.01 g/mol
C₆H₅IO₂

Iodine (1.21 g, 4.77 mmol, 1.05 equiv.) and sodium hydrogencarbonate (420 mg, 4.99 mmol, 1.1 equiv.) were added in one portion to a stirred solution of resorcinol (500 mg, 4.54 mmol, 1.0 equiv.), in an ice-water mixture. The mixture was stirred at ambient temperature for 8 h, then extracted with MTBE. The resulting organic layers were dried with MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 92/08) gave the desired compound (215 mg, 22%) of the product **96** as a white powder ; C₆H₅IO₂ ; MW: 236.01 g.mol⁻¹.

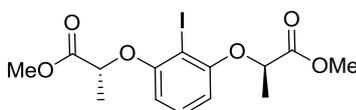
The procedure is in accordance with the literature.¹⁹²

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.11 (t, *J* = 8.1, Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.7 (2C), 130.5 (CH), 107.4 (2CH).

The analytical data are in accordance with the literature.¹¹⁵

*dimethyl 2,2'-((2-iodo-1,3-phenylene)bis(oxy))(2*R*,2'*R*)-dipropionate 97*



408.01 g/mol
C₁₄H₁₇IO₆

A solution of diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) (329 μL, 1.67 mmol, 2.4 equiv.) was added dropwise to a solution of triphenylphosphine (419 mg, 1.60 mmol, 2.3 equiv.), (*S*)-methyl lactate (145 μL, 1.52 mmol, 2.2 equiv.), and 2-iodobenzene-1,3-diol **96** (150 mg, 0.70 mmol, 1.0 equiv.) in THF (4 mL). The mixture was stirred at ambient temperature for 16 h and then concentrated in vacuum. Chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 0% to 10% gradient) gave 272 mg of the desired compound **97** (78%) as a white powder ; C₁₄H₁₇IO₆ ; MW: 408.01 g.mol⁻¹.

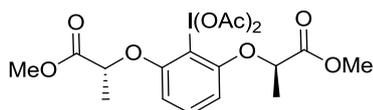
The procedure is in accordance with the literature.¹¹⁴

¹⁹² Thomsen, I.; Torssell, K. B. G. *Acta Chem. Scand.* **1991**, *45*, 539.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.13 (t, J = 8.3, Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.76 (q, J = 6.8 Hz, 2H, CHCH₃), 3.74 (s, 6H, CH₃), 1.69 (d, J = 6.8 Hz, 6H, CHCH₃).

The analytical data are in accordance with the literature.¹¹⁴

dimethyl 2,2'-((2-(diacetoxy-iodanyl)-1,3-phenylene)bis(oxy))(2R,2'R)-dipropionate 98



408.01 g/mol
C₁₈H₂₃IO₁₀

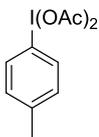
Peracetic acid (117 μ L, 1.78 mmol, 7.25 equiv.) was slowly added to a solution of methyl (dimethyl 2,2'-((2-iodo-1,3-phenylene)bis(oxy))(2R,2'R)-dipropionate **97** (100 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) in acetic acid (1 mL). After stirring for 5 h at room temperature, the solvent was evaporated to provide 54 mg of the desired product **98** (contaminated by around 11% of the starting material **97**, as estimated by ¹H NMR) as a colorless oil C₁₈H₂₃IO₁₀; MW: 526.28 g.mol⁻¹.

The procedure is in accordance with the literature.¹¹⁴

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.37 (t, J = 8.3, Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.85 (q, J = 6.7 Hz, 2H, CHCH₃), 3.71 (s, 6H, CH₃), 2.03 (s, 6H, Ac), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 6H, CHCH₃).

The analytical data are in accordance with the literature.¹¹⁴

3.9). Analytical data for the seven part **102-110**

(Diacetoxyiodo)toluene 102

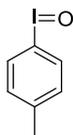
336.13 g/mol
C₁₁H₁₃IO₄

Peracetic acid (4.40 mL, 66.5 mmol, 7.25 equiv.) was slowly added to a solution of iodo-toluene (2.00 g, 9.17 mmol, 1.0 equiv.) in acetic acid (28 mL). After stirring for 2 h at room temperature, the solvent was evaporated to provide 1.8 g of the desired product **102** (contaminated by around 10% of iodotoluene, as estimated by ¹H NMR) as a colorless oil; C₁₁H₁₃IO₄; MW: 336.13 g.mol⁻¹.

The procedure was adapted from the literature.¹¹⁴

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.97 (d, *J* = 8.3, Hz, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.00 (s, 6H, Ac).

The analytical data are in accordance with the literature.¹⁹³

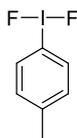
Iodosyltoluene 103

234.04 g/mol
C₇H₇IO₄

(Diacetoxyiodo)toluene **102** (1.73 g, 5.14 mmol) was stirred in 5M NaOH (5 mL) for 2 h at room temperature. The yellow solid was collected by suction and washed with water (100 mL) and then with CHCl₃ (100 mL). The collected solid was dried by suction to give 1.2 g of the desired compound **103** that was immediately used in the next reaction.

The procedure is in accordance with the literature.¹⁵

¹⁹³ Landge, K. P.; Jang, K. S.; Lee, S. Y.; Chi, D. Y. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 5705.

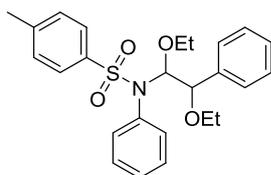
(Difluoroiodo)toluene 104**234.04 g/mol****C₇H₇IO₄**

In a round-bottom flask made of Teflon, a slurry of iodotoluene **103** (1.20 g, 5.13 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (18 mL) was prepared. Hydrofluoric acid (40 % aqueous solution) was then added by portions (16 × 95 μL, 5.38 mmol, 16.8 equiv.) and the reaction mixture was allowed to stir for 30 min. The mixture was then extracted with CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). The combined extracts were washed several times with small portions of water, dried with molecular sieves, filtered and the solvent was removed at atmospheric pressure through nitrogen flow to provide 500 mg (38%) of the desired product **104** (contaminated by around 13% of 4-iodotoluene, as estimated by ¹H NMR). This pale yellow solid was used without further purification; C₇H₇IO₄; MW: 234.04 g.mol⁻¹.

The procedure is in accordance with the literature.¹⁵

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.84 (d, *J* = 8.5, Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.5, Hz, 2H), 2.47 (s, 3H, CH₃).

The analytical data are in accordance with the literature.¹⁵

N-(1,2-diethoxy-2-phenylethyl)-N-(4-methylphenylbenzenesulfonamide) 106**439.57 g/mol****C₂₃H₂₄NO₃S**

To a solution of (*E*)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **37a** (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv.), EtOH (8 μL, 0.14 mmol, 1.0 equiv.), BF₃·Et₂O (18 μL, 0.14 mmol, 1.0 equiv.) and 50 mg of 3Å molecular sieves in MeCN at 0°C was added TlI(F)₂ **104** (44 mg, 0.17 mmol, 1.2 equiv.). After 45 minutes at 0°C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 99/01) to afford compound **106** as a colorless oil 8 mg (13%); C₂₅H₂₉NO₄S; MW : 439.57 g/mol.

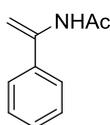
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.20-7.04 (m, 10H), 6.63 (d,

$J = 8.2$ Hz, 2H), 5.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, NCH), 4.67 (d, $J = 8.5$ Hz, CHPh), 3.75 (dq, $J = 9.3, 7.1$ Hz, 1H, OCH₂), 3.46-3.32 (m, 3H, 1H OCH₂ + 2H OCH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.84 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 142.8 (C), 138.2 (C), 137.1 (C), 135.8 (C), 133.3 (2CH), 129.7 (2CH), 129.0 (2CH), 128.8 (CH), 128.5 (2CH), 128.3 (2CH), 128.1 (2CH), 128.0 (CH), 100.8 (NCH), 63.5 (CHPh), 62.1 (OCH₂), 61.4 (OCH₂), 21.6 (CH₃), 15.4 (CH₂CH₃), 15.2 (CH₂CH₃).

HRMS: m/z [M-OEt]⁺cald for C₂₃H₂₄NO₃S : 394.1477 found 394.1457.

N-(1-phenylvinyl)acetamide **107**



161.20 g/mol

C₁₀H₁₁NO

To a stirred solution of benzonitrile (2.00 mL, 19.4 mmol, 1.0 equiv.) and LiBr (1.74 g, 20 mmol, 1.03 equiv.) in MTBE (160 mL) at -30 °C a solution of MeLi (1.6 M in Et₂O, 13.0 mL, 20.8 mmol, 1.07 equiv.) was added. Then, the temperature was lowered to -50°C and acetic anhydride (1.9 mL, 20.5 mmol, 1.05 equiv.) was added. After one night at RT, the solvent was evaporated and the resulting residue was solubilized with EtOH and 5N NaOH was added until the pH reached 12. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (50 mL) and the organic layer concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (Heptane/EtOAc 60/40 to 40/60 gradient) to provide 1.56 g (50%) of the desired compound **107** as a colorless oil; C₁₀H₁₁NO; MW : 161.20 g/mol.

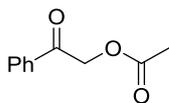
The procedure is in accordance with the literature.¹⁹⁴

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.45-7.37 (m, 5H), 6.75 (s, 1H, NH), 5.89 (s, 1H, CH₂), 5.09 (s, 1H, CH₂), 2.15 (s, 3H, CH₃).

The analytical data are in accordance with the literature.¹⁹⁵

¹⁹⁴ Savarin, C. G.; Boice, G. N.; Murry, J. A.; Corley, E.; DiMichele, L.; Hughes, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3903.

¹⁹⁵ Kaliyappan, M.; Da-Wei; H.; Yu-Ting, C.; Shih-Tzung, L. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 268.

2-oxo-2-phenylethylacetate 110**178.19 g/mol****C₁₀H₁₀O₃**

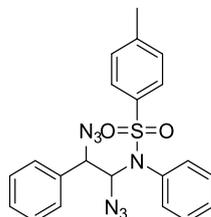
To a solution of *N*-(1-phenylvinyl)acetamide **107** (25 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.), 25 mg of 3Å molecular sieves and TREAT HF (152 μ L, 0.93 mmol, 6 equiv.) in DCM at RT was added PIDA (75 mg, 0.23 mmol, 1.5 equiv.). After 4 hours at RT, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 0% to 3% gradient) to afford compound **110** as a colorless oil 20 mg (72%); C₁₀H₁₀O₃; MW : 178.19 g/mol.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H, CH₂), 2.24 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 192.3 (C=O), 170.6 (C=O), 134.3 (C), 134.1 (CH), 129.0 (2CH), 127.9 (2CH), 66.2 (CH₂), 20.8 (CH₃).

The analytical data are in accordance with the literature.¹⁹⁶

¹⁹⁶ Mizar, P.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5993.

3. 9). Analytical data for diazido products **112***N*-(1,2-diazido-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **112a****433.49 g/mol**C₂₁H₁₉N₇O₂S

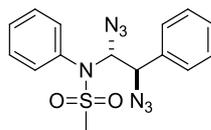
To a suspension of (*E*)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **37a** (300 mg, 0.86 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (168 mg, 3.43 mmol, 4 equiv.) and 3Å molecular sieves (300 mg) in MeCN at 0°C was added PhI(OPiv)₂ (523 mg, 1.23 mmol, 1.5 equiv.). 90 minutes later, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 86/14 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 95/05) to afford 178 mg (48%) of the desired product **112a** as a colorless oil; C₂₁H₁₉N₇O₂S; Mw 433.49 g.mol⁻¹.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2HB), 7.44-7.17 (m, 24H, 12HA + 12HB), 6.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2HA), 6.15 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, NCH, A), 6.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, NCH, B), 4.17 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, CHN₃, A), 3.97 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CHN₃, B), 2.45 (s, 3H, CH₃, B), 2.43 (s, 3H, CH₃, A).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.3 (C, A), 144.2 (C, B), 136.3 (C, B), 135.6 (C, A), 134.9 (C, A), 134.8 (C, B), 134.1 (C, A), 134.1 (C, B), 132.0, 131.3, 129.7, 129.7, 129.5, 129.5, 129.4, 129.4, 129.1, 128.8, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 78.0 (CHN, B), 77.7 (CHN, A), 68.5 (CHN₃, A), 65.9 (CHN₃, B), 21.8 (CH₃, A+B).

HRMS: *m/z* [M-N₃]⁺ calcd for C₂₁H₁₈N₄O₂S : 391.1229 found 391.1237.

IR (neat): 2923, 2102, 1491, 1354, 1253, 1167, 698 cm⁻¹.

N-(1,2-diazido-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-methanesulfonamide **112c****357.39 g/mol****C₁₅H₁₅N₇O₂S**

To a suspension of (*E*)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-methanesulfonamide **37c** (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (36 mg, 0.73 mmol, 4 equiv.) and 3Å molecular sieves (50 mg) in MeCN at 0°C was added PhI(OPiv)₂ (112 mg, 0.27 mmol, 1.5 equiv.). 105 minutes later, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 70/30 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 95/05) to afford 26 mg (40%) of the desired product **112c** as a colorless oil; C₁₅H₁₅N₇O₂S; Mw 357.39 g.mol⁻¹.

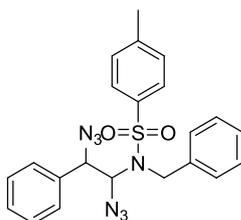
The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 77(**A**)/23(**B**) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer **B** was only done when possible.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.57-7.51 (m), 7.45-7.29 (m), 7.15-7.11 (m), 7.05-7.01 (m), 6.02 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, NCH, **A**), 5.83 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, NCH, **B**), 4.28 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, CHN₃, **A**), 4.07 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CHN₃, **B**), 3.15 (s, 3H, SO₂CH₃, **B**), 2.84 (s, 3H, SO₂CH₃, **A**).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ(ppm) = 135.1 (C, **B**), 134.5 (C, **B**), 134.1 (2C, **A**), 131.5 (2CH, **B**), 130.6 (2CH, **A**), 130.1 (CH, **B**), 130.0 (CH, **A**), 129.8 (2CH, **B**), 129.6 (2CH, **B**), 129.4 (CH, **A**), 129.4 (2CH, **A**), 129.2 (2CH, **A**), 129.1 (CH, **B**), 128.5 (2CH, **A**), 128.3 (2CH, **B**), 77.9 (NCH, **B**), 77.6 (NCH, **A**), 68.4 (CHN₃, **A**), 65.9 (CHN₃, **B**), 40.6 (SO₂-CH₃, **B**), 39.5 (SO₂-CH₃, **A**).

HRMS: *m/z* [M-N₃]⁺ calcd for C₁₅H₁₅N₄O₂S: 315.0916 found 315.0913.

IR: *v* = 2931, 2100, 1493, 1347, 1159, 698 cm⁻¹.

N-(1,2-diazido-2-phenylethyl)-*N*-benzyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **112f****447.51 g/mol****C₂₂H₂₁N₇O₂S**

To a suspension of (*E*)-*N*-benzyl-*N*-styryl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **37f** (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (27 mg, 0.55 mmol, 4 equiv.) and 3Å molecular sieves (50 mg) in MeCN at RT was added PhI(OPiv)₂ (84 mg, 0.21 mmol, 1.5 equiv.). 240 minutes later, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 90/10 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 96/04) to afford 29 mg (47%) of the desired product **112f** as a colorless oil; C₂₂H₂₁N₇O₂S; Mw 447.51 g.mol⁻¹.

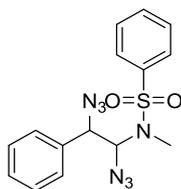
The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 86(A)/14(B) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer B was only done when possible.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, A), 7.32-7.17 (m, 8H, A), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, A), 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, A), 5.59 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, NCH, A), 5.54 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, NCH, B), 4.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, CHN₃, A), 4.40 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, NCH₂, A), 4.07 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, NCH₂, A), 2.45 (s, 3H, CH₃, A + B).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.4 (C, A), 136.1 (C, A), 135.7 (C, A), 134.1 (C, A), 130.0 (CH, A), 129.3 (CH, B), 129.1 (CH, A), 129.1 (CH, A), 128.8 (CH, A), 128.3 (CH, A), 128.1 (CH, A), 128.1 (CH, B), 127.9 (CH, A), 127.7 (CH, B), 77.9 (CHN, B), 77.7 (CHN, A), 68.8 (CHN₃, A), 66.3 (CHN₃, B), 48.8 (NCH₂, A), 48.0 (NCH₂, B), 21.7 (CH₃, A + B).

HRMS: *m/z* [M-N₃]⁺ calcd for C₂₂H₂₁N₄O₂S : 405.1385 found 405.1405.

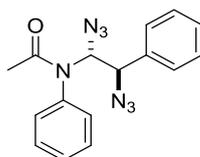
IR (neat): 3034, 2925, 2102, 1495, 1456, 1494, 1248, 1161, 697, 660 cm⁻¹.

N-(1,2-diazido-2-phenylethyl)-*N*-methyl-*N*-benzenesulfonamide **112h****357.39 g/mol**C₁₅H₁₅N₇O₂S

To a suspension of (*E*)-*N*-methyl-*N*-styryl-*N*-benzenesulfonamide **37h** (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (36 mg, 0.73 mmol, 4 equiv.) and 3Å molecular sieves (50 mg) in MeCN(s) at -15°C was added PhI(OPiv)₂ (112 mg, 0.27 mmol, 1.5 equiv.). 60 minutes later, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 75/25 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 95/05) to afford 13 mg (20%) of the desired product **112h** as a colorless oil; C₁₅H₁₅N₇O₂S; Mw 357.39 g.mol⁻¹.

The product decomposed in CDCl₃, therefore only the ¹HNMR spectrum could be recorded.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H, CH), 7.45-7.36 (d, 1H, CH), 7.33-7.28 (m, 2H, CH), 5.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, NCH), 4.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, CHN₃), 2.71 (s, 3H, CH₃).

N-(1,2-diazido-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-acetamide **112i****321.13 g/mol**C₁₆H₁₅N₇O

To a suspension of (*E*)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-acetamide **37i** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (41 mg, 0.84 mmol, 4 equiv.) and 3Å molecular sieves (50 mg) in MeCN at -15°C was added PhI(OPiv)₂ (128 mg, 0.32 mmol, 1.5 equiv.). 240 minutes later, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 73/27 ratio. The residue was purified by preparative TLC on silica gel (1 elution with an eluent Petroleum ether/EtOAc 96/04) to afford 12 mg (18%) of the desired product **112i** as a colorless oil; C₁₆H₁₅N₇O; Mw 321.13 g.mol⁻¹.

The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 75(A)/25(B) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer **B** was only done when possible.

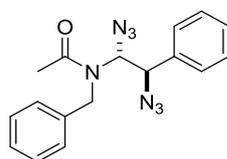
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.54-7.27 (m, 16H, 6 HA + 10 HB), 7.22-7.19 (m, 2H, 2 HA), 7.00-6.56 (m, 2H, A), 6.43 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, NCH, B), 6.28 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, NCH, A), 4.49 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CHN₃, A), 4.08 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CHN₃, A), 1.92 (s, 3H, CH₃, B), 1.69 (s, 3H, CH₃, A).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.0 (C=O, A), 138.9 (C, B), 134.6 (C, A), 134.4 (C, B), 130.0 (B), 129.9 (B), 129.6 (A), 129.6 (A), 129.5 (B), 129.3 (A), 129.2 (A), 129.1 (A), 128.7 (B), 128.6 (B), 128.4 (B), 128.3 (A), 74.1 (CHN, A), 72.8 (CHN, B), 66.8 (CHN₃, A), 65.1 (CHN₃, B), 23.3 (CH₃, B), 23.1 (CH₃, A).

HR/MS: *m/z* [M-N₃]⁺ calcd for C₁₆H₁₅N₄O : 279.1246 found 279.1242.

IR: 2923, 2098, 1672, 1493, 1370, 1242, 698 cm⁻¹.

N-(1,2-diazido-2-phenylethyl)-*N*-benzyl-*N*-acetamide **112j**



335.37 g/mol

C₁₇H₁₇N₇O

To a suspension of (*E*)-*N*-benzyl-*N*-styryl-*N*-acetamide **37j** (50 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (39 mg, 0.80 mmol, 4 equiv.) and 3Å molecular sieves (50 mg) in MeCN at 0°C was added PhI(OPiv)₂ (121 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.). 60 minutes later, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 75/25 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 92/08) to afford 41 mg (61%) of the desired product **112j** as a colorless oil; C₁₇H₁₇N₇O; Mw 335.37 g.mol⁻¹.

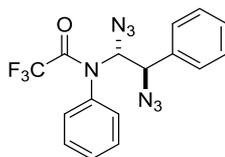
The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 75(A)/25(B) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer **B** was only done when possible.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.38-7.17 (m, 18H, 8 HA + 10 HB), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, A), 6.27-6.15 (m, 1H, NCH, B), 5.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, NCH, A), 5.41-5.32 (m, 1H, CHN₃, B), 4.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CHN₃, A), 4.61-4.52 (m, 3H, CH₂, 1 HA + 2 HB), 4.24 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, CH₂, 1HA), 2.14 (s, 3H, CH₃, B), 1.89 (s, 3H, CH₃, A).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.5 (C=O, A), 136.6 (C, A), 135.0 (C, A), 129.6, 129.4, 129.2, 129.1, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6, 126.2, 74.7 (CHN, A), 73.7-73.6 (CHN, bs, B), 67.6 (CHN₃, A), 65.9 (CHN₃, B), 49.7 (CH₂, A), 48.5 (CH₂, B), 22.7 (CH₃, B), 22.4 (CH₃, A).

HR/MS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₈N₇O : 336.1573 found 336.1593.

IR: 2988, 2102, 1662, 1259, 700 cm⁻¹.

N-(1,2-diazido-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-(2,2,2-trifluoro)acetamide **112m****375.31 g/mol****C₁₆H₁₂F₃N₇O**

To a suspension of (*E*)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-(2,2,2-trifluoro)acetamide **37m** (94 mg, 0.32 mmol, 1 equiv), LiN₃ (63 mg, 1.29 mmol, 4.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (100 mg) in MeCN at -15°C was added PhI(OPiv)₂ (197 mg, 0.48 mmol, 1.5 equiv.). After 3 hours, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 67/33 ratio. The residue was purified by preparative TLC on silica gel (Petroleum ether/EtOAc/DCM 96/2/2) to afford 52 mg (43%) of the desired product **112m** as a colorless oil; C₁₆H₁₂F₃N₇O; Mw 375.31 g.mol⁻¹.

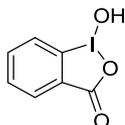
The product was isolated as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 71(**A**)/29(**B**) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer **B** was only done when possible.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.57-7.22 (m, 18H, 8 **HA** + 10 **HB**), 6.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, **A**), 6.20 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, NCH, **B**), 5.85 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, NCH, **A**), 4.75 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CHN₃, **A**), 4.17 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CHN₃, **A**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 158.0 (q, *J* = 36.0 Hz, C=O, **A**), 135.5 (C, **B**), 134.1 (C, **A**), 130.5 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 116.1 (q, *J* = 288.1 Hz, CF₃, **B**), 115.7 (q, *J* = 288.0 Hz, CF₃, **A**), 77.4 (CHN, **A**), 74.9 (CHN, **B**), 66.2 (CHN₃, **A**), 64.5 (CHN₃, **B**).

HR/MS: m/z [M-N₃]⁺ calcd for C₁₆H₁₂ F₃N₄O : 333.0963 found 333.0977.

IR: 2977, 2107, 1709, 1494, 1260, 1369, 1169, 750 cm⁻¹.

3. 10). Analytical data for benzodioxole synthesis **113-118***1-Hydroxy-1,3-dihydro-1,2-benzodioxole-3-one 113*

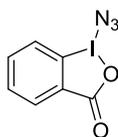
178.19 g/mol
C₇H₅IO₃

A 500 mL flask was charged with NaIO₄ (7.24 g, 33.9 mmol, 1.05 equiv.) and 2-iodobenzoic acid (8.00 g, 32.3 mmol, 1.0 equiv.) dissolved in 150 mL of a AcOH/H₂O mixture (1/2, v/v). The mixture was vigorously stirred and refluxed (120°C) for 4 h. The reaction mixture was then diluted with cold water (180 mL) and allowed to cool to RT, protecting it from light. After 1h, the crude product was collected by filtration, washed with iced water (3*20 mL) and acetone (3*20 mL) and dried under vacuum to afford the desired product **113** as a white solid (8.43 g, quantitative); C₇H₅IO₃; MW : 178.19 g/mol.

The procedure is in accordance with the literature.¹⁹⁷

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.80-8.03 (bs, 3H), 7.74 (m, 1H), 5.76 (s, 1H).

The analytical data are in accordance with the literature.¹⁹⁷

1-Azido-1,3-dihydro-1,2-benzodioxole-3-one 114

178.19 g/mol
C₇H₅IO₃

To a stirred mixture of 1-hydroxy-1,3-dihydro-benzodioxole **113** (530 mg, 2.00 mmol, 1.0 equiv.) in dry acetonitrile (20 mL) was added trimethylsilylazide (0.56 mL, 4.02 mmol, 2.1 equiv.) under argon at room temperature. The reaction was stirred for 15 h. The reaction was checked by NMR. The resulting white suspension was evaporated under vacuum without heating. The resulting yellow powder was washed with MTBE and dried under vacuum to afford the desired product **114** as a yellow solid (320 mg, 35 %).

The procedure is in accordance with the literature.⁶⁹

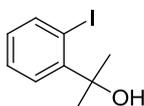
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.74 (m, 1H), 7.80-8.03 (bs, 3H).

IR confirmed the band at ν (N₃) = 2048 cm⁻¹, ν (CO) = 1625 cm⁻¹, ν (Ar) = 3000 cm⁻¹.

¹⁹⁷ Fernandez Gonzalez, D.; Brand, J. P.; Waser, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9457.

The analytical data are in accordance with the literature.⁶⁹

2-(2-iodophenyl)propan-2-ol 115



262.09 g/mol
C₉H₁₁IO

To a stirred solution of CH₃MgI (4.54 mL, 8.40 mmol, 2.2 equiv.) in dry Et₂O (5 mL) was slowly added methyl 2-iodobenzoate (560 μL, 3.82 mmol, 1.0 equiv.) under argon at room temperature. The reaction was stirred for 2 h at reflux. The resulting solution (white cosolution) was quenched with crushed ice and saturated aqueous NH₄Cl. The mixture was then extracted with AcOEt. The resulting organic layers were dried with K₂CO₃ and concentrated under reduced pressure to provide 881 mg (88%) of the desired compound **115** as a yellow oil, which was subsequently used without any further purification.; C₉H₁₁IO ; MW: 262.09 g.mol⁻¹.

The procedure is in accordance with the literature.¹⁹⁸

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H, CH), 6.93-6.87 (bs, 1H), 1.76 (s, 6H, (CH₃)₂).

The analytical data are in accordance with the literature.¹⁹⁹

tert-butyl hypochlorite 115'



108.57 g/mol
C₄H₉ClO

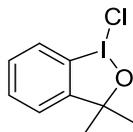
CAUTION: *t*-BuOCl was prepared in the dark. A solution of *t*-BuOH (12.33 mL) in glacial AcOH (8.17 mL) was added to a 5.25 % bleach solution (167 mL). The mixture was stirred during 3 minutes. The lower aqueous layer was discarded and the oily yellow organic layer was washed with a saturated solution of 10% NaHCO₃ (50 ml) and distilled water (50 mL). Then the product was dried over CaCl₂ (1g) and filtered to afford the desired product **115'** as a yellow oil (6.14 g, 54 %) ; C₄H₉ClO; MW : 108.57 g/mol. The product was stored in a freezer over CaCl₂ in an amber glass bottle.

The procedure is in accordance with the literature.²⁰⁰

¹⁹⁸ Moss, R. A.; Wilk, B.; Krogh-Jespersen, K.; Blair, J. T. Westbrook, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 250.

¹⁹⁹ Powers, D. C.; Lee, E.; Ariaifard, A.; Sanford, M. S.; Yates, B. F.; Canty, A. J.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12002.

²⁰⁰ *Organic Syntheses Coll 5 1973*, 184.

1-Chloro-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole 116

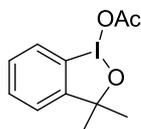
296.53 g/mol
C₉H₁₀ClO

Crude **115** (500 mg, 1.9 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in CCl₄ (1.5 mL), *tert*-butyl hypochlorite **115'** (219 mg, 2.00 mmol, 1.05 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 30 minutes a yellow precipitate formed, which was collected by filtration and washed with hexane (60 mL) to afford compound **116** (210 mg, 37%) as a yellow solid ; C₉H₁₀ClO; MW: 296.53 g.mol⁻¹.

The procedure is in accordance with the literature.¹⁸

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.08-7.97 (m, 1H), 7.63-7.47 (m, 2H), 7.22-7.11 (m, 1H, CH), 1.55 (s, 6H, (CH₃)₂).

The analytical data are in accordance with the literature.¹⁸

1-Acetoxy-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole 117

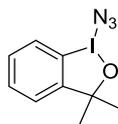
320.13 g/mol
C₁₁H₁₃IO₂

To a solution of 1-chloro-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole **116** (0.35 g, 1.19 mmol, 1.0 equiv.) in CH₃CN (3.4 mL) at RT was added AgOAc (210 mg, 1.19 mmol, 1.0 equiv.) in one portion. The reaction mixture was stirred for 16 h at RT in the dark. The reaction mixture was filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated in vacuum to afford the desired compound **117** as a colorless solid (358 mg, 94%); C₁₁H₁₃IO₂ ; MW: 320.13 g.mol⁻¹.

The procedure is in accordance with the literature.¹⁸

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.81-7.78 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H, CH), 2.11 (s, 3H, Ac), 1.53 (s, 6H, (CH₃)₂).

The analytical data are in accordance with the literature.¹⁸

1-Azido-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole 118

303.10 g/mol
C₁₁H₁₀IN₃O

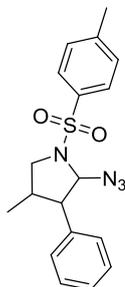
1-acetoxy-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole **117** (358 mg, 1.11 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (5.6 mL) under argon. The reaction was placed in an iced bath and trimethylsilylazide (0.15 mL, 1.11 mmol, 1.0 equiv.) was added, followed by TMSOTf (10 μL, 0.06 mmol, 0.05 equiv.). The reaction was stirred for 15 min at 0°C then the ice bath was removed and the stirring was continued for 1 h at RT. The solvent was evaporated and the solid obtained was washed with pentane (2 x 1 mL, HPLC purity) to afford the expected product **118** as a brown solid (244 mg, 73%) ; C₁₁H₁₀IN₃O ; MW: 303.10 g.mol⁻¹.

The procedure is in accordance with the literature.⁶⁹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H, (CH₃)₂).

IR (neat): 2974, 2023, 1634, 1253, 1151, 1028, 942, 770 cm⁻¹.

The analytical data are in accordance with the literature.⁶⁹

3. 11). Analytical data for products **120-133***2-Azido-4-methyl-3-phenyl-1-tosylpyrrolidine 120*

356.44 g/mol
C₁₈H₂₀N₄O₂S

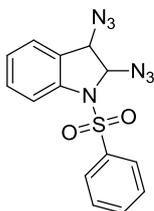
To a suspension of (*E*)-*N*-allyl-*N*-styryl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **37g** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (31 mg, 0.64 mmol, 4.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (50 mg) in MeCN(s) at -15°C was added PhI(OPiv)₂ (97 mg, 0.24 mmol, 1.5 equiv.). 60 minutes later, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 0% to 5% gradient) to afford 9 mg (14%) of the product **120** as a colorless oil and as a single diastereoisomer; C₁₈H₂₀N₄O₂S; Mw 356.44 g.mol⁻¹.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42-7.28 (m, 5H), 7.05-7.00 (m, 2H), 5.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, CHN₃), 3.85 (dd, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H, NCH₂), 3.08 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H, NCH₂), 2.65 (dd, *J* = 10.8, 6.9 Hz, 1H, CHPh), 2.48 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 1H, CHCH₃), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.2 (C), 137.6 (C), 136.4 (C), 130.1 (2CH), 129.1 (2CH), 128.0 (CH), 127.8 (2CH), 127.5 (2CH), 83.6 (CHN₃), 60.6 (CHPh), 54.9 (NCH₂), 40.0 (CHCH₃), 21.8 (CH₃), 15.0 (CH₃).

HRMS: *m/z* [M-N₃]⁺ calcd for C₁₈H₂₀NO₂S : 314.1215 found 314.1203.

IR (neat): 2925, 2108, 1598, 1456, 1352, 1163, 1167, 664 cm⁻¹.

1-(phenylsulfonyl)-2,3-diazido-2,3-dihydro-1H-indoline 122**341.35 g/mol**C₁₄H₁₁N₇O₂S

To a suspension of 1-(phenylsulfonyl)-1H-indole **121** (25 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (19 mg, 0.39 mmol, 4.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (25 mg) in MeCN was added PhI(OPiv)₂ (59 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.). After 7 hours at 0°C and 1 hour at RT, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 85/15 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 97/03) to afford 8 mg (24%) of the desired product **122** as a colorless oil; C₁₄H₁₁N₇O₂S; Mw 341.35 g.mol⁻¹.

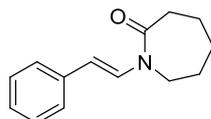
The product was isolated as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 85(A)/15(B) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer **B** was only done when possible.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.89-7.76 (m, 3H, 1HA + 2HB), 7.71-7.68 (m, 3H, 2 HA + 1 HB), 7.62-7.42 (m, 9H, 4 HA+ 5 HB), 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 1HA), 7.24-7.18 (m, 2H, 1 HA + 1 HB), 5.67 (s, 1H, NCH, A), 5.58 (s, 1H, CHN₃, A), 5.50 (s, 1H, NCH, B), 4.35 (s, 1H, NCH, B).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 142.7 (C, A), 136.9 (C, A), 134.3 (CH, A), 134.1 (CH, B), 132.9 (CH, A), 131.7 (CH, B), 129.6 (2CH, A), 129.5 (2CH, B), 127.9 (CH, A), 127.3 (CH, B), 127.1 (2CH, A), 126.1 (CH, A), 123.2 (C, A), 117.5 (CH, A), 117.1 (CH, B), 84.0 (CHN, A), 82.4 (CHN, B), 80.2 (CHN₃, A), 77.4 (CHN₃, B).

HR/MS: *m/z* [M-N₂+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₂N₅O₂S: 314.0712 found 314.0721.

IR: 2977, 2117, 1649, 1467, 1365, 1277, 1172, 750 cm⁻¹.

(E)-1-styrylazepan-2-one 123**215.30 g/mol**C₁₄H₁₇NO

123 was obtained following general procedure A by coupling between ε-caprolactam (500 mg,

4.42 mmol, 1.0 equiv.) and β -bromostyrene (1.14 mL, 8.84 mmol, 2.0 equiv.), with copper iodide (168 mg, 0.88 mmol, 0.2 equiv.), cesium carbonate (2.90 g, 8.84 mmol, 2.0 equiv.) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (156 μ L, 1.77 mmol, 0.4 equiv.), in 19 mL of THF, during four days at reflux. Trituration (DCM/pentane) gave the desired compound **123** as a white solid (546 mg, 57%); C₁₄H₁₇NO; Mw 215.30 g.mol⁻¹.

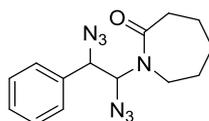
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.95 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, NCH), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.20-7.13 (m, 1H), 5.97 (d, *J* = 15.0 Hz, =CH), 3.74-3.72 (m, 2H, NCH₂), 2.71-2.68 (m, 2H, CH₂(C=O)), 1.80-1.76 (m, 6H, 3 CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 174.5 (C=O), 137.1 (C), 128.8 (2CH), 127.3 (NCH), 126.5 (CH), 125.8 (2CH), 110.5 (=CH), 45.5 (NCH₂), 37.4 (CH₂CO), 29.6 (CH₂), 27.6 (CH₂), 23.7 (CH₂).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₈NO : 216,1388 found 216,1303.

IR: 2928, 1661, 1634, 1446, 1404, 1185, 971 cm⁻¹.

1-(1,2-diazido-2-phenylethyl)azepan-2-one 124



299.33 g/mol

C₁₄H₁₇N₇O

To a suspension of (*E*)-1-styrylazepan-2-one **123** (100 mg, 0.46 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (91 mg, 1.86 mmol, 4.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (100 mg) in MeCN(s) at -15°C was added PhI(OPiv)₂ (283 mg, 0.70 mmol, 1.5 equiv.). 90 minutes later, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 83/17 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 92/08) to afford 22 mg (16%) of the desired product **124** as a colorless oil; C₁₄H₁₇N₇O; Mw 299.33 g.mol⁻¹.

The product was isolated as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 81(A)/19(B) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer **B** was only done when possible.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.44-7.29 (m, 10H, 5 HA + 5 HB), 6.34 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, NCH, **B**), 6.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, NCH, **A**), 4.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CHN₃, **A**), 4.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, CHN₃, **B**), 3.41-3.29 (m, 3H, NCH₂, 1 HA + 2 HB), 3.23-3.15 (m, 1H, NCH₂, **A**), 2.71-2.55 (m, 2H, CH₂, **B**), 2.44-2.36 (m, 1H, CH₂, **A**), 2.29-2.20 (m, 1H, CH₂, **A**), 1.89-1.43 (m, 12H, CH₂, 6 HA + 6 HB).

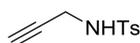
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 177.3 (C=O, **B**), 176.4 (C=O, **A**), 135.0 (C, **B**), 134.8 (C, **A**), 129.4 (CH, **B**), 129.5 (CH, **A**), 129.2 (2CH, **B**), 129.0 (2CH, **A**), 128.3 (2CH, **B**), 127.9 (2CH, **A**), 73.5 (CHN, **A**), 72.9 (CHN, **B**), 67.9 (CHN₃, **A**), 65.8 (CHN₃, **B**), 45.0 (NCH₂, **B**), 44.9 (NCH₂, **A**), 37.6 (CH₂, **B**), 37.2 (CH₂, **A**), 30.1 (CH₂, **B**), 29.8 (CH₂, **A**), 29.2 (CH₂, **B**), 29.0 (CH₂, **A**), 23.6 (CH₂,

B), 23.2 (CH₂, A).

HR/MS: m/z [M-N₃]⁺ calcd for C₁₄H₁₇N₄O : 257.1402 found 257.1404.

IR: 3007, 2103, 1656, 1456, 1369, 1275, 1260, 750 cm⁻¹.

N-(prop-2-yn-1-yl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **130**



209.26 g/mol

C₁₀H₁₁NO₂S

To a solution of propargylamine (1.16 mL, 18.2 mmol, 1.0 equiv.) and triethylamine (3.80 mL, 27.2 mmol, 1.5 equiv.) in dry dichloromethane (15 mL), tosyl chloride (3.81 g, 20.0 mmol, 1.1 equiv.) was added portionwise at 0 °C. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature, then diluted with MTBE (20 mL), washed with HCl 1M (3 x 10 mL) and brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and volatiles were removed to yield **130** as a colorless oil (3.18 g, 84 %); C₁₀H₁₁NO₂S; Mw 209.26 g.mol⁻¹.

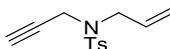
The procedure is in accordance with the literature.²⁰¹

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.77 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 4.54-4.50 (m, 1H, NH), 3.84-3.82 (m, 2H, CH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.11-2.10 (m, 1H, CH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.0 (C), 136.6 (C), 129.9 (2CH), 127.5 (2CH), 78.0 (C), 73.2 (CH), 33.0 (NCH₂), 21.7 (CH₃).

Analytical data are in accordance with the literature.²⁰¹

N-allyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **131**



249.33 g/mol

C₁₃H₁₅NO₂S

N-(prop-2-ynyl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **130** (2.00 g, 9.57 mmol, 1.0 equiv.), anhydrous K₂CO₃ (1.59 g, 11.5 mmol, 1.2 equiv.) and 3-bromoprop-1-ene (999 μL, 11.5 mmol, 1.2 equiv.) were dissolved in acetone (20 mL). The reaction mixture was heated to reflux with stirring for 18 h. After complete consumption of starting material (monitored by TLC), the reaction mixture was allowed to cool to RT and was concentrated in vacuum. The residue was diluted with EtOAc (10 mL) and water (5 mL) and the organic layer was separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (10 mL) and the combined organic phases were washed with brine (5 mL), dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuum to afford **131** as a white powder (2.09 g, 88 %);

²⁰¹ Hongjian, S.; Yongxian, L.; Qingmin W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3274.

$C_{13}H_{15}NO_2S$; M_w 249.33 g.mol⁻¹.

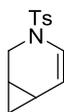
The procedure is in accordance with the literature.²⁰¹

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.71 (tdd, J = 17.1, 10.0, 6.5 Hz, 1H, =CH), 5.31-5.21 (m, 2H, =CH₂), 4.08 (d, J = 2.5 Hz, 2H, NCH₂), 3.81 (d, J = 6.5 Hz, 2H, NCH₂CH=), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.00 (t, J = 2.5 Hz, CH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.7 (C), 136.0 (C), 131.9 (=CH), 129.6 (2CH), 127.8 (2CH), 120.1 (=CH₂), 76.5 (C), 73.9 (CH), 49.0 (NCH₂CH=), 35.8 (NCH₂), 21.6 (CH₃).

Analytical data are in accordance with the literature.²⁰¹

3-tosyl-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene 132



249.33 g/mol

$C_{13}H_{15}NO_2S$

A 10-mL two-necked flask equipped with a reflux condenser was flame-dried under the flow argon and cooled to room temperature. **131** (50 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), Rh₂(O₂CCF₃)₄ (3 mg, 0.004 mmol, 0.02 equiv.) were added and toluene (1 mL) were added *via* syringe. The vessel was heated in an oil bath at 80°C. After 2 hours, the reaction mixture was allowed to cool to RT and was concentrated in vacuum. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 95/05) to afford 38 mg (76%) of the desired product **132** as a white powder; $C_{13}H_{15}NO_2S$; M_w 249.33 g.mol⁻¹.

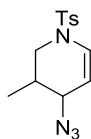
The procedure is in accordance with the literature.¹⁷⁷

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H, NCH), 5.44-5.38 (m, 1H, =CH), 3.87 (d, J = 12.0 Hz, 1H, NCH₂), 3.06-3.02 (m, 1H, NCH₂), 2.42 (s, 3H, CH₃), 1.57-1.47 (m, 1H, CH), 1.16-1.08 (m, 1H, CH), 0.84-0.76 (m, 1H, CH₂), 0.39-0.32 (m, 1H, CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.8 (C), 134.9 (C), 129.8 (2CH), 127.2 (2CH), 121.2 (NCH), 112.2 (=CH), 41.0 (NCH₂), 21.9 (CH₃), 18.6 (CH), 13.5 (CH₂), 7.2 (CH).

Analytical data are in accordance with the literature.²⁰²

²⁰² Füstner, A.; Szillat, H.; Stelzer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *1222*, 6785.

4-azido-3-methyl-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine **133****292.36 g/mol**C₁₃H₁₆N₄O₂S

To a suspension of 3-tosyl-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene **132** (100 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (79 mg, 1.61 mmol, 4 equiv.) and 3Å molecular sieves (100 mg) in MeCN(s) at -15°C was added PhI(OPiv)₂ (245 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv.). After 2 hours, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 98/02) to afford 10 mg (9%) of product **133** as a colorless oil; C₁₃H₁₆N₄O₂S; Mw 292.36 g.mol⁻¹.

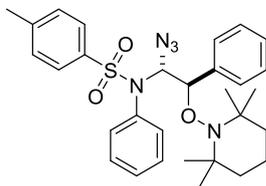
The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 68(A)/32(B) ratio.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.67-7.63 (m, 4H, 2 HA+ 2 HB), 7.34-7.11 (m, 4H, 2 HA + 2 HB), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NCH, B), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NCH, A), 5.08 (dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H, =CH, B), 4.94 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H, =CH, A), 3.70-3.67 (m, 1H, CHN₃, B), 3.60-3.54 (m, 1H, NCH₂, B), 3.43 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, CHN₃, A), 3.23-3.22 (m, 2H, NCH₂, A), 2.62 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H, NCH₂, B), 2.43 (s, 6H, 3 HA + 3 HB), 2.05-1.84 (m, 2H, CHCH₃, A + B), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃, B), 0.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃, A).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.4 (2C, A + B), 134.6 (C, A), 134.4 (C, B), 130.1 (4CH, A + B), 129.3 (NCH, B), 128.7 (NCH, A), 127.2 (4CH, A+B), 102.6 (=CH, B), 101.9 (=CH, A), 58.1 (CHN₃, A), 56.1 (CHN₃, B), 45.9 (NCH₂, A), 45.0 (NCH₂, B), 32.3 (CHCH₃, B), 32.2 (CHCH₃, A), 21.7 (CH₃, A + B), 16.1 (CH₃, A), 14.6 (CH₃, B).

HR/MS: m/z [M-N₃]⁺ calcd for C₁₃H₁₆NO₂S : 250.0902 found 250.0890.

IR: 2930, 2093, 1641, 1351, 1260, 1168, 750 cm⁻¹.

3. 12). Analytical data for the oxoamination products **134***N*-(1-azido-2-phenyl-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)ethyl)-*N*-(4-methylphenylbenzenesulfonamide) **134a****547.72 g/mol****C₃₀H₃₇N₅O₃S**

To a suspension of (*E*)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **37a** (300 mg, 0.86 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (84 mg, 1.72 mmol, 2.0 equiv.), TEMPO (268 mg, 1.72 mmol, 2.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (300 mg) in MeCN(s) at 0°C was added PhI(OPiv)₂ (419 mg, 1.03 mmol, 1.2 equiv.). After 2 h 15, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 95/05) to afford 360 mg (77%) of the desired product **134a** as a white powder; C₃₀H₃₇N₅O₃S; Mw **547.72 g.mol⁻¹**.

The product was obtained as a single diastereoisomer.

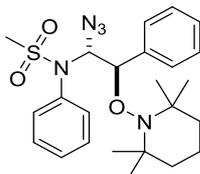
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.39-7.36 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.34 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, OCH), 4.34 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, N₃CH), 2.42 (s, 3H, CH₃), 1.51-0.94 (m, 15H, TEMPO), 0.15-0.00 (m, 3H, TEMPO).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.9 (C), 136.9 (C), 136.2 (C), 135.4 (C), 131.2 (2CH), 129.3 (2CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (2CH), 128.2 (4CH), 127.9-127.6 (bs, 2CH), 85.6 (N₃CH), 77.6 (OCH), 41.1-40.5 (2CH₂, bs, TEMPO), 34.6-34.1 (CH₃, bs, TEMPO), 33.2-32.9 (CH₃, bs, TEMPO), 21.7 (CH₃), 21.0-20.3 (2CH₃, bs, TEMPO), 17.2 (CH₂, TEMPO).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ cald for C₃₀H₃₈N₅O₃S: 548.2695 found 548.2727.

IR: 2931, 2107, 1597, 1362, 1167, 697, 667 cm⁻¹.

N-(1-azido-2-phenyl-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)ethyl)-*N*-phenyl-*N*-methanesulfonamide **134c**



471.62 g/mol

$C_{24}H_{33}N_5O_3S$

To a suspension of (*E*)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-methanesulfonamide **37c** (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.), LiN_3 (18 mg, 0.37 mmol, 2.0 equiv.), TEMPO (57 mg, 0.37 mmol, 2.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (50 mg) in MeCN(s) at 0°C was added $PhI(OPiv)_2$ (89 mg, 0.22 mmol, 1.2 equiv.). After 1 h, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. 1H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 80/20 ratio. The residue was purified by preparative chromatography on silica gel (3 elutions with Petroleum ether/EtOAc 97/03) to afford 63 mg (73%) of the desired product **134c** as white powder; $C_{24}H_{33}N_5O_3S$; Mw **471.62** g.mol⁻¹.

The product was obtained as a single diastereoisomer.

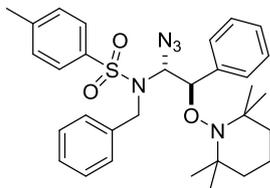
1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.34-7.20 (m, 8H), 6.96 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.23 (d, J = 10.2 Hz, 1H, OCH), 4.44 (d, J = 10.2 Hz, 1H, N_3CH), 2.87 (s, 3H, CH_3), 1.54-0.97 (m, 15H, TEMPO), 0.14-0.00 (m, 3H, TEMPO).

^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 136.8 (C), 135.4 (C), 130.6 (2CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (4CH), 128.0-127.6 (2CH), 85.5 (N_3CH), 77.4 (OCH), 61.3-60.6 (C, TEMPO), 59.5-58.8 (C, TEMPO), 40.8-40.6 (2 CH_2 , bs, TEMPO), 39.5 (CH_3), 34.8-34.0 (CH_3 , bs, TEMPO), 33.4-32.9 (CH_3 , bs, TEMPO), 21.0-20.3 (2 CH_3 , bs, TEMPO), 17.2 (CH_2 , bs, TEMPO).

HR/MS: m/z $[M+H]^+$ cald for $C_{23}H_{31}N_5O_3S$: 472.2380 found 472.2389.

IR: 2929, 2107, 1497, 1369, 1159, 931, 688 cm^{-1} .

N-(1-azido-2-phenyl-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)ethyl)-*N*-benzyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **134f**



561.75 g/mol

$C_{31}H_{39}N_5O_3S$

To a suspension of (*E*)-*N*-benzyl-*N*-styryl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **37f** (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv.), LiN_3 (13 mg, 0.28 mmol, 2.0 equiv.), TEMPO (43 mg, 0.28 mmol,

2.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (50 mg) in MeCN(s) at 0°C was added PhI(OPiv)₂ (67 mg, 0.17 mmol, 1.2.0 equiv.). After 3 hours, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 95/05 ratio. The residue was purified by preparative chromatography on silica gel (2 elutions with Petroleum ether/EtOAc 96/04) to afford 57 mg (74%) of the desired product **134f** as white powder; C₃₁H₃₉N₅O₃S; Mw **561.75** g.mol⁻¹.

The product was obtained as a single diastereoisomer.

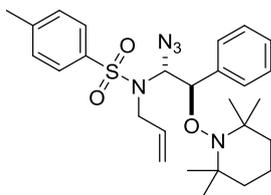
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 4H), 6.92-6.78 (m, 4H), 6.03 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, OCH), 4.64 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, N₃CH), 4.39 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH₂), 3.94 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH₂), 2.45 (s, 3H, CH₃), 1.52-0.88 (m, 15H, TEMPO), 0.03-0.00 (m, 3H, TEMPO).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.2 (C), 136.3 (C), 136.2 (C), 135.9 (C), 131.1-130.6 (2CH), 129.9 (2CH), 128.8 (2CH), 128.4 (2CH), 128.2 (CH), 127.9 (2CH), 127.6 (CH), 127.4 (2CH), 85.3 (N₃CH), 77.5 (OCH), 61.3-60.8 (C, TEMPO), 59.6-59.0 (C, TEMPO), 48.1 (NCH₂), 40.8-40.4 (2CH₂, bs, TEMPO), 35.0-34.8 (CH₃, bs, TEMPO), 32.8-32.7 (CH₃, bs, TEMPO), 21.8 (CH₃), 20.9-20.4 (2CH₃, bs, TEMPO), 17.2 (CH₂, TEMPO).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₃₀H₃₇N₅O₃S : 562.2852 found 562.2850.

IR: 2931, 2100, 1599, 1362, 1166, 932 cm⁻¹.

N-allyl-*N*-(-1-azido-2-phenyl-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)ethyl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **134g**



511.69 g/mol

C₂₇H₃₇N₅O₃S

To a suspension of (*E*)-*N*-allyl-*N*-styryl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **37g** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (16 mg, 0.32 mmol, 2.0 equiv.), TEMPO (50 mg, 0.32 mmol, 2.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (50 mg) in MeCN(s) at 0°C was added PhI(OPiv)₂ (78 mg, 0.19 mmol, 1.2 equiv.). After 1 hour, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 95/05) to afford 55 mg (67%) of the desired product **134g** as white powder; C₂₇H₃₇N₅O₃S; Mw **511.69** g.mol⁻¹.

The product was obtained as a single diastereoisomer.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.44-7.28 (m, 7H), 6.05 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, OCH), 5.49-5.41 (m, 1H, CH=CH₂), 5.10-5.03 (m, 3H, CH=CH₂ + N₃CH),

3.65 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, NCH₂), 2.47 (s, 3H, CH₃), 1.61-0.97 (m, 15H, TEMPO), 0.33-0.00 (m, 3H, TEMPO).

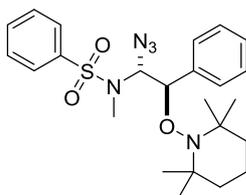
¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.0 (C), 137.1 (C), 136.2 (C), 134.6 (=CH), 131.0-130.9 (bs, 2CH), 129.7 (2CH), 128.6 (CH), 127.8 (4CH), 117.6 (=CH₂), 85.4 (N₃CH), 76.9 (bs, OCH), 61.4-60.9 (C, TEMPO), 59.5-59.1 (C, TEMPO), 47.5 (NCH₂), 41.1-40.4 (2CH₂, bs, TEMPO), 34.8-34.4 (CH₃, bs, TEMPO), 33.4-32.8 (CH₃, bs, TEMPO), 21.7 (CH₃), 20.8-20.3 (2CH₃, bs, TEMPO), 17.2 (CH₂, TEMPO).*

HR/MS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₃₈N₅O₃S: 512.2695 found 512.2742.

IR: 2973, 2931, 2111, 1598, 1361, 1168, 668 cm⁻¹.

* The compound slightly decomposed after prolonged time solubilized in CDCl₃.

N-1-azido-2-phenyl-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)ethyl-*N*-methyl-*N*-benzenesulfonamide **134h**



471.62 g/mol

C₂₄H₃₃N₅O₃S

To a suspension of (*E*)-*N*-methyl-*N*-styryl-*N*-benzenesulfonamide **37h** (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (18 mg, 0.37 mmol, 2.0 equiv.), TEMPO (57 mg, 0.37 mmol, 2.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (50 mg) in MeCN(s) at 0°C was added PhI(OPiv)₂ (89 mg, 0.22 mmol, 1.2 equiv.). After 1 hour, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 95/05 ratio. The residue was purified by preparative chromatography on silica gel (1 elution with Petroleum ether/EtOAc 96/04) to afford 63 mg (73%) of the desired product **134h** as white powder; C₂₄H₃₃N₅O₃S; Mw **471.62** g.mol⁻¹.

The product was obtained as a single diastereoisomer.

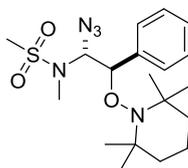
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.85-7.81 (m, 2H), 7.66-7.52 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 5H), 6.20 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, OCH), 4.83 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, N₃CH), 2.02 (s, 3H, CH₃), 1.51-0.94 (m, 15H, TEMPO), 0.64-0.56 (m, 3H, TEMPO).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 138.3 (C), 137.6 (C), 133.3 (CH), 129.7 (2CH), 129.5 (2CH), 128.4 (CH), 128.0 (2CH), 127.4 (2CH), 88.9 (N₃CH), 74.9 (OCH), 60.2 (2C, TEMPO), 40.7 (2CH₂, TEMPO), 34.7-34.2 (2CH₃, bs, TEMPO), 30.3 (NCH₃), 20.6-20.2 (2CH₃, bs, TEMPO), 17.2 (CH₂, TEMPO).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₃₁N₅O₃S : 472.2382 found 472.2385.

IR: 2930, 2107, 1498, 1369, 1159, 931, 688 cm⁻¹.

N-1-azido-2-phenyl-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)ethyl-*N*-methyl-*N*-methanesulfonamide **134n**



409.55 g/mol

C₁₉H₃₁N₅O₃S

To a suspension of (*E*)-*N*-methyl-*N*-styryl-*N*-methanesulfonamide **37n** (50 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (23 mg, 0.47 mmol, 2.0 equiv.), TEMPO (74 mg, 0.47 mmol, 2.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (50 mg) in MeCN(s) at 0°C was added PhI(OPiv)₂ (115 mg, 0.28 mmol, 1.2 equiv.). After 1 hour, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 83/17 ratio. The residue was purified by preparative chromatography on silica gel (1 elution with Petroleum ether/EtOAc 96/04) to afford 83 mg (86%) of the desired product **134n** as white powder; C₁₉H₃₁N₅O₃S; Mw **409.55 g/mol**.

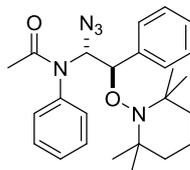
The product was obtained as a single diastereoisomer.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.35-7.31 (m, 5H), 5.84 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, OCH), 4.84 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, N₃CH), 2.62 (s, 3H, CH₃), 2.40 (s, 3H, CH₃), 1.66-0.94 (m, 15H, TEMPO), 0.28-0.04 (m, 3H, TEMPO).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 137.8 (C), 130.0 (CH), 129.0 (2CH), 128.2 (2CH), 86.0 (N₃CH), 76.9 (OCH), 62.0-60.8 (C, TEMPO), 60.0-59.0 (C, TEMPO), 41.2-40.5 (2CH₂, bs, TEMPO), 38.3 (NCH₃), 34.6-33.4 (2CH₃, bs, TEMPO), 28.7 (SO₂CH₃), 20.9-20.1 (2CH₃, bs, TEMPO), 17.1 (CH₂, TEMPO).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₉N₅O₃S : 410.2226 found 410.2220.

IR: 2932, 2107, 1495, 1328, 1140, 1073, 931, 699 cm⁻¹.

N-(1-azido-2-phenyl-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)ethyl)-*N*-phenyl-*N*-acetamide
134i**435.57 g/mol**C₂₅H₃₃N₅O₂

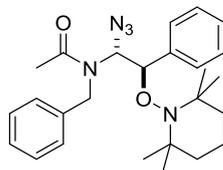
To a suspension of ((*E*)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-acetamide **37i** (25 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (10 mg, 0.21 mmol, 2.0 equiv.), TEMPO (33 mg, 0.21 mmol, 2.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (25 mg) in MeCN(s) at 0°C was added PhI(OPiv)₂ (51 mg, 0.13 mmol, 1.2 equiv.). After 1 hour, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 81/19 ratio. The residue was purified by preparative chromatography on silica gel (2 elutions with Petroleum ether/EtOAc 95/05) to afford 37 mg (81%) of the major diastereoisomer **134i** as colorless oil ; C₂₅H₃₃N₅O₂; Mw **435.57** g.mol⁻¹.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.33-6.93 (m, 10H), 6.87-6.71 (m, 1H, N₃CH), 4.45-4.30 (m, 1H, OCH), 1.66 (s, 3H, CH₃), 1.39-0.90 (m, 15H, TEMPO), 0.07-0.00 (m, 3H, TEMPO).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.6 (C=O), 137.3 (C), 129.6-129.1 (C, bs), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.0-127.6 (CH), 84.7 (OCH), 72.3-71.6 (bs, N₃CH), 61.3-61.2 (C, TEMPO), 59.3-59.1 (C, TEMPO), 40.9 (CH₂, bs, TEMPO), 40.4 (CH₂, bs, TEMPO), 34.5-34.2 (CH₃, bs, TEMPO), 33.1-32.6 (CH₃, bs, TEMPO), 22.9 (CH₃), 20.9-20.3 (2CH₃, bs, TEMPO), 17.2 (CH₂, TEMPO).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₃₄N₅O₂: 436.5800 found 436.2532.

IR: 2931, 2100, 1677, 1494, 1373, 699 cm⁻¹.

N-(1-azido-2-phenyl-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)ethyl)-*N*-benzyl-*N*-acetamide
134j**449.60 g/mol**C₂₆H₃₅N₅O₂

To a suspension of ((*E*)-*N*-benzyl-*N*-styryl-*N*-acetamide **134j** (50 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (19 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.), TEMPO (62 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (50 mg) in MeCN(s) at 0°C was added PhI(OPiv)₂ (97 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv.). After 4 hours, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 67/33 ratio. The

residue was purified by preparative chromatography on silica gel (2 elutions with Petroleum ether/EtOAc 92/08) to afford 51 mg (57%) of the major diastereoisomer **134j (major)** and 37mg (41%) of the minor diastereoisomer **134j (minor)** as colorless oil ; C₂₆H₃₅N₅O₂; Mw **449.60** g.mol⁻¹.

Major diastereoisomer **134j (major)** :

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.25-7.19 (m, 7H), 7.09-6.88 (m, 3H), 6.82-5.57 (m, 1H, OCH), 4.93-4.46 (m, 1H, N₃CH), 4.27 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, CH₂), 3.95 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, CH₂), 1.64 (s, 3H, CH₃), 1.50-0.91 (m, 15H, TEMPO), 0.19-0.00 (m, 3H, TEMPO).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.4 (C=O), 137.6 (C), 137.1 (C), 130.2 (2CH), 128.8 (2CH), 128.7 (CH), 127.9 (2CH), 127.5 (CH), 126.5 (2CH), 86.4 (N₃CH), 72.9-72.8 (bs, OCH), 59.7-59.2 (2C, TEMPO), 48.8-48.5 (2CH₂, bs, TEMPO), 41.0-40.7 (CH₂, bs), 34.8-34.5 (CH₃, bs, TEMPO), 33.5-33.2 (CH₃, bs, TEMPO), 22.3 (CH₃), 20.8-20.3 (2CH₃, bs, TEMPO), 17.2 (CH₂, TEMPO).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ cald for C₂₆H₃₆N₅O₂: 450.2869 found 450.2697.

IR: 2933, 2100, 1659, 1405, 1362, 959, 715 cm⁻¹.

Minor diastereoisomer **134j (minor)** :

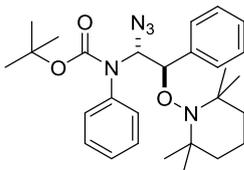
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.37-7.27 (m, 6H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, OCH), 5.05 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, N₃CH), 3.58 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, CH₂), 3.33 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, CH₂), 1.89 (s, 3H, CH₃), 1.55-0.82 (m, 15H, TEMPO), 0.65-0.48 (m, 3H, TEMPO).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.8 (C=O), 138.4 (C), 138.3 (C), 129.3 (2CH), 128.7 (2CH), 128.1 (CH), 128.0 (2CH), 127.1 (CH), 125.6 (2CH), 86.8 (N₃CH), 73.0 (OCH), 60.5-59.8 (2C, TEMPO), 48.0 (2CH₂, bs, TEMPO), 40.7 (CH₂, bs), 35.0-34.3 (2CH₃, bs, TEMPO), 22.6 (CH₃), 220.6-20.1 (2CH₃, bs, TEMPO), 17.2 (CH₂, TEMPO).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ cald for C₂₆H₃₆N₅O₂: 450.2869 found 450.2708.

IR: 2933, 2100, 1659, 1405, 1362, 959, 715 cm⁻¹.

*tert-butyl N-(1-azido-2-phenyl-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)ethyl)-N-phenyl-N-carbamate **134k***



493.65 g/mol

C₂₈H₃₉N₅O₃

To a suspension of (*E*)-*tert*-butyl-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-carbamate **37k** (20 mg, 0.08 mmol,

1.0 equiv.), LiN₃ (8 mg, 0.16 mmol, 2.0 equiv.), TEMPO (25 mg, 0.16 mmol, 2.0 equiv.) and 20 mg of 3 Å molecular sieves in MeCN(s) at 0°C was added PhI(OPiv)₂ (39 mg, 0.10 mmol, 1.2 equiv.). After 1 hour, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 74/26 ratio. The residue was purified by preparative chromatography on silica gel (1 elution with Petroleum ether/EtOAc 97/03) to afford 6 mg (15%) of the minor diastereoisomer **134k (minor)** and 6 mg (15%) of the major diastereoisomer **134k (major)** as colorless oil; C₂₈H₃₉N₅O₃; Mw **493.65** g.mol⁻¹.

Minor diastereoisomer **134k (minor)** :

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.29-7.27 (m, 1H), 7.24-6.94 (m, 9H), 6.57-6.35 (m, 1H, OCH), 5.19-5.03 (m, 1H, N₃CH), 1.55-1.16 (m, 21H, 12H TEMPO + 9H Boc), 1.04-0.92 (m, 3H, TEMPO), 0.63-0.44 (m, 3H, TEMPO).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 129.8 (2CH), 129.4 (2CH), 128.6 (2CH), 127.8 (CH), 127.4 (3CH), 85.4 (N₃CH), 77.4 (C, C(CH₃)₃), 76.6 (OCH), 40.9-40.5 (2CH₂, bs, TEMPO), 34.3-33.9 (2CH₃, bs, TEMPO), 28.3 (C(CH₃)₃), 21.0-20.5 (2CH₃, bs, TEMPO), 17.3 (CH₂, TEMPO).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₈H₄₀N₅O₃: 494.3131 found 494.2845.

IR: 2976, 2935, 2100, 1706, 1495, 1368, 1162, 753 cm⁻¹.

Major diastereoisomer **134k (major)** :

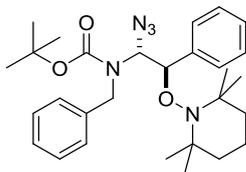
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.31-7.27 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 7H), 6.76-6.59 (m, 2H), 6.53-6.15 (m, 1H, OCH), 4.61-4.33 (m, 1H, N₃CH), 1.46-0.85 (m, 24H, 15H TEMPO + 9H Boc), 0.11-0.00 (m, 3H, TEMPO).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 137.6 (C), 128.6 (4CH), 128.0 (2CH), 127.6 (3CH), 127.1 (CH), 85.2-84.9 (bs, N₃CH), 75.6-75.1 (bs, OCH), 61.3-61.0 (C, TEMPO), 41.1-40.5 (2CH₂, bs, TEMPO), 34.5-34.2 (CH₃, bs, TEMPO), 33.2-33.0 (CH₃, bs, TEMPO), 28.2 (C(CH₃)₃), 20.7-20.4 (2CH₃, bs, TEMPO), 17.2 (CH₂, TEMPO).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₈H₄₀N₅O₃: 494.3131 found 494.2997.

IR: 2976, 2100, 1705, 1597, 1368, 1162, 696 cm⁻¹.

tert-butyl-N-(-1-azido-2-phenyl-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)ethyl)-N-benzyl-N-carbamate 134l



507.68 g/mol

$C_{29}H_{41}N_5O_3$

To a suspension of (*E*)-*tert*-butyl-*N*-benzyl-*N*-styryl-*N*-carbamate **37l** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.), LiN_3 (16 mg, 0.32 mmol, 2.0 equiv.), TEMPO (50 mg, 0.32 mmol, 2.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (50 mg) in MeCN(s) at 0°C was added $PhI(OPiv)_2$ (79 mg, 0.19 mmol, 1.2 equiv.). After 1 hour, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. 1H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 83/17 ratio. The residue was purified by preparative chromatography on silica gel (1 elution with Petroleum ether/EtOAc 96/04) to afford 34 mg (41%) of the desired product **134l** as white powder; $C_{29}H_{41}N_5O_3$; Mw **507.68** g.mol⁻¹.

The product was obtained as a single diastereoisomer.

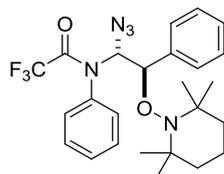
1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.24-7.17 (m, 8H), 7.16-7.01 (m, 2H), 6.69-5.70 (m, 1H, OCH), 4.97-4.81 (m, 1H, N_3CH), 4.40-3.80 (m, 2H, NCH_2), 1.47-0.94 (m, 24H, 15H TEMPO + 9H Boc), 0.25-0.01 (m, 3H, TEMPO).

^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 137.8 (C), 130.4-130.0 (2CH), 128.4 (CH), 128.3 (2CH), 127.7 (4CH), 127.4 (C), 127.1-126.8 (CH), 86.6-86.0 (N_3CH), 76.5-75.4 (bs, OCH), 61.4 (C, TEMPO), 59.1 (C, TEMPO), 48.7 (NCH_2), 41.2-40.5 (2CH₂, bs, TEMPO), 34.9-33.0 (2CH₃, bs, TEMPO), 28.2 (3CH₃), 20.9-20.0 (2CH₃, bs, TEMPO), 17.2 (CH₂, TEMPO).

HR/MS: m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{29}H_{42}N_5O_3$: 508,3288 found 508,3176.

IR: 2931, 2107, 1698, 1366, 1158, 668 cm^{-1} .

N-(-1-azido-2-phenyl-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)ethyl)-N-phenyl-N-(2,2,2-trifluoroacetamide) 134m



489.53 g/mol

$C_{25}H_{30}F_3N_5O_2$

To a suspension of (*E*)-*N*-phenyl-*N*-styryl-*N*-(2,2,2-trifluoro)acetamide **37m** (30 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.), LiN_3 (10 mg, 0.21 mmol, 2.0 equiv.), TEMPO (32 mg, 0.21 mmol, 2.0 equiv.) and 30 mg of 3Å molecular sieves in MeCN(d) at 0°C was added $PhI(OPiv)_2$ (50 mg, 0.12 mmol, 1.2

equiv.). After 4 hours at 0°C and 1 hour at RT, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent Petroleum ether/EtOAc 99/01) to afford 39 mg (77%) of the desired product **134m** as colorless oil ; C₂₅H₃₀F₃N₅O₂; Mw **489.53** g.mol⁻¹.

The product was isolated as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 77(**A**)/23(**B**) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer **B** was only done when possible.

¹H NMR (500MHz, C₆D₆): δ(ppm) = 7.19 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H, **B**), 7.14-6.81 (m, 18H, 10 HA + 8 HB), 6.58 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, N₃CH, **A**), 6.52 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, N₃CH, **B**), 5.58 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, CHON, **B**), 4.76 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, CHON, **A**), 1.53-0.96 (m, 36H, TEMPO, **A** + **B**).

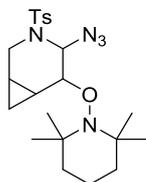
¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 137.3 (C), 135.1 (C), 130.1 (2CH), 128.6 (4CH), 127.9 (2CH), 84.4 (N₃CH), 77.0 (OCH), 40.8 (2CH₂, bs, TEMPO), 34.8-34.3 (2CH₃, bs, TEMPO), 20.6-20.4 (2CH₃, bs, TEMPO), 17.2 (CH₂, TEMPO).

¹⁹F NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -66.9-(-66.3) (CF₃, bs, **A**), -67.5-(-67.6) (CF₃, bs, **B**).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₃₁F₃N₅O₂: 490.2430 found 490.2295.

IR: 3009, 2934, 2107, 1687, 1334, 1287, 1211, 1165, 700 cm⁻¹.

4-azido-5-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)-3-tosyl-3-azabicyclo[4.1.0]heptane 135



447.60 g/mol

C₂₂H₃₃N₅O₃S

To a suspension of 4-azido-3-methyl-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine **132** (50 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (20 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.), TEMPO (63 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (50 mg) in MeCN(s) at 0°C was added PhI(OPiv)₂ (98 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv.). After 1 hour, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 95/05) to afford 29 mg (32%) of product **135** as a colorless oil; C₂₂H₃₃N₅O₃S; Mw 447.60 g.mol⁻¹ and 9 mg (13%) of product **136** as a colorless oil and as a single diastereoisomer; C₁₃H₁₅N₇O₂S; Mw 333.37 g.mol⁻¹.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.50-5.48 (m, 1H, CHN₃), 4.11-4.08 (m, 1H, CHO), 3.88-3.81 (m, 1H, NCH₂), 3.53-3.46 (m, 1H, NCH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 1.58-1.03 (m, 20H, 18H TEMPO + 2 CH), 0.95-0.83 (m, 1H, CH₂), 0.78-0.71 (m, 1H, CH₂).

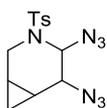
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.4 (C), 135.4 (C), 130.0 (2CH), 127.8 (2CH), 72.7 (CHN₃), 58.0 (OCH), 57.3-57.1 (C, TEMPO), 40.9 (NCH₂), 39.8-39.6 (2CH₂, bs, TEMPO), 37.3-37.2 (CH₃, bs, TEMPO), 33.1 (CH₃, TEMPO), 21.7 (CH₃), 20.4-19.9 (2CH₃, bs, TEMPO), 17.1 (CH₂,

TEMPO), 10.9 (CH), 9.9 (CH₂), 8.7 (CH).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₃₄N₅O₃S : 448.2383 found 448.2238.

IR: 2932, 2095, 1641, 1456, 1339, 1259, 1161, 750 cm⁻¹.

4,5-diazido-3-tosyl-3-azabicyclo[4.1.0]heptane 136



333.37 g/mol

C₁₃H₁₅N₇O₂S

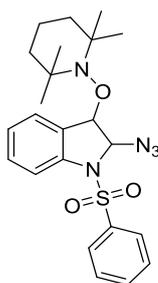
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.49 (d, J = 3.1 Hz, 1H, NCH), 3.86 (dd, J = 12.9, 8.3 Hz, 1H, NCH₂), 3.63-3.59 (m, 1H, CHN₃), 3.17 (dd, J = 12.9, 3.6 Hz, 1H, NCH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃), 1.20-1.10 (m, 2H, 2CH), 0.96-0.78 (m, 2H, CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.4 (C), 135.4 (C), 130.0 (2CH), 127.8 (2CH), 72.7 (NCH), 58.1 (CHN₃), 40.9 (NCH₂), 21.7 (CH₃), 10.9 (CH), 9.9 (CH₂), 8.7 (CH).

HR/MS: m/z [M-N₃]⁺ calcd for C₁₃H₁₅N₄O₂S : 291.0916 found 291.0923.

IR: 2931, 2094, 1456, 1352, 1247, 1162, 750 cm⁻¹.

2-azido-1-(phenylsulfonyl)-3-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)indoline 137



455.57 g/mol

C₂₃H₂₉N₅O₃S

To a suspension of 1-(phenylsulfonyl)-1H-indole **122** (25 mg, 0.01 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (14 mg, 0.29 mmol, 3.0 equiv.), TEMPO (46 mg, 0.29 mmol, 3.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (50 mg) in MeCN(s) was added a solution of PhI(OPiv)₂ (59 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in MeCN(s) at RT over one hour and an half. After 2 hours, LiN₃ (14 mg, 0.29 mmol, 3.0 equiv.) was added and a solution of PhI(OPiv)₂ (59 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in MeCN(s) was slowly added over one hour and an half. This last step was repeated another time. The reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 96/04 ratio. The residue was purified by flash chromatography on silica

gel (Petroleum ether/EtOAc 98/02) to afford 43 mg (97%) of the desired product **137** as a colorless oil; C₂₃H₂₉N₅O₃S; Mw 455.57 g.mol⁻¹.

The product was obtained as a single diastereoisomer.

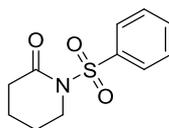
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.93-7.89 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58-7.33 (m, 4H), 7.09-7.04 (m, 1H), 5.79 (s, 1H, CHON), 4.94 (s, 1H, CHN₃), 1.50-1.01 (m, 12H, TEMPO), 0.71-0.63 (m, 3H, TEMPO), 0.32-0.21 (m, 3H, TEMPO).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 141.5 (C), 138.7 (C), 133.5 (CH), 130.8 (CH), 129.3 (2CH); 129.2 (CH), 128.9 (C), 127.4 (2CH), 123.8 (CH), 115.1 (CH), 86.2 (CHN₃), 82.0 (OCH), 60.5 (C, TEMPO) 59.8 (C, TEMPO), 40.3 (CH₂, bs, TEMPO), 40.1 (CH₂, bs, TEMPO), 34.8 (CH₃, bs, TEMPO), 33.2 (CH₃, bs, TEMPO), 20.4 (2CH₃, bs, TEMPO), 17.1 (CH₂, TEMPO).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₃₀N₅O₃S : 456.2069 found 456.2033.

IR: 2932, 2099, 1258, 699 cm⁻¹.

1-(phenylsulfonyl)piperidin-2-one 138



239.29 g/mol
C₁₁H₁₃NO₃S

To a solution of piperidin-2-one (500 mg, 5.04 mmol, 1.0 equiv.) in THF (15 mL) was added *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 3.78 mL, 6.05 mmol, 1.2 equiv.) at 0°C. After stirring for 1 h at the same temperature, benzenesulfonyl chloride (9.7 mL, 75.7 mmol) was added dropwise at 0°C and the resulting mixture was stirred for 4 h at the same temperature. Saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) was added to quench the reaction. The aqueous layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After volatile material was removed under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography (SiO₂, Petroleum Ether/AcOEt 90/10 to 80/20 gradient) to give **138** (670 mg, 42%) as a colorless oil; C₁₁H₁₃NO₃S; Mw 239.29 g.mol⁻¹.

The procedure is in accordance with the literature.²⁰³

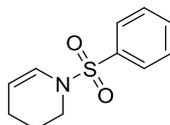
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 8.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 2H, NCH₂), 2.46-2.39 (m, 2H, COCH₂), 1.96-1.89 (m, 2H, CH₂), 1.83-1.76 (m, 2H, CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.3 (C=O), 139.2 (C), 133.8 (CH), 128.8 (2CH), 128.7 (2CH), 47.1 (NCH₂), 34.2 (COCH₂), 23.5 (CH₂), 20.5 (CH₂).

²⁰³ Nakagawa, M.; Uchida, H.; Ono, K.; Kimura, Y.; Yamabe, M.; Watanabe, T.; Tsuji, R.; Akiba, M.; Terada, Y.; Nagaki, D.; Ban, S.; Miyashita, N.; Kano, T.; Theeraladanon, C.; Hatakeyama, K.; Arisawa, M.; Nishida, A. *Heterocycles* **2003**, *59*, 721.

The analytical data are in accordance with the literature.²⁰³

1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine 140



223.29 g/mol

C₁₁H₁₃NO₂S

To a solution of 1-(phenylsulfonyl)piperidin-2-one **138** (0.50 g, 1.58 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (20 mL) was added dropwise freshly prepared LDA (278 μ L, 6.84 mol/L, 2.05 mmol, 1.3 equiv.) at -78 °C. After 1 hour of stirring at -78 °C, diphenyl chlorophosphate (392 μ L, 1.89 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise to the solution. After 1 h at -78 °C, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution. The resulting mixture was extracted with EtOAc, the organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated to give the crude vinyl phosphate. This compound was solubilized in DME (1.5 mL), under argon, then Pd(OAc)₂ (7 mg, 0.03 mmol, 0.04 equiv.) and PPh₃ (15 mg, 0.06 mmol, 0.08 equiv.) were added. The flask was evacuated and backfilled with argon three times, and the mixture was stirred during 5 min at room temperature. Then, this solution was cannulated dropwise, under argon, into a degassed solution of formic acid (55 μ L, 1.45 mmol, 2.0 equiv.) and triethylamine (0.31 mL, 2.18 mmol, 3.0 equiv.) in DME (1.5 mL). The resulting mixture was refluxed during 40 min at 85 °C. After cooling, the reaction mixture was filtered through Celite, and was washed with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated. Flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate: 9/1) afforded **140** (110 mg, 50%) as a white solid; C₁₁H₁₃NO₂S; Mw 223.29 g.mol⁻¹.

The procedure is in accordance with the literature.²⁰⁴

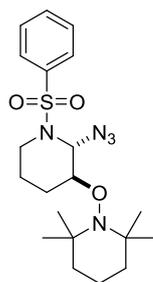
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.61-7.49 (m, 3H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NCH), 4.98 (dt, J = 8.4, 3.9 Hz, 1H, =CH), 3.38 (t, J = 5.1 Hz, 2H, NCH₂), 1.94-1.87 (m, 2H, CH₂), 3.38 (t, J = 5.1 Hz, 2H, CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 138.1 (C), 132.9 (CH), 129.2 (2CH), 127.1 (2CH), 125.1 (NCH), 108.7 (=CH), 44.0 (NCH₂), 21.1 (CH₂), 21.0 (CH₂).

The analytical data are in accordance with the literature.²⁰⁴

1-(2-azido-1-(phenylsulfonyl)piperidin-3-yl)oxy)-2,2,6,6-tetramethylpiperidine 141

²⁰⁴ Gigant, N.; Dequirez, G.; Retailleau, P.; Gillaizeau, I.; Dauban, P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 90.

**421.56 g/mol**C₂₀H₃₁N₅O₃S

To a suspension of 1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine **140** (40 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (13 mg, 0.27 mmol, 2.0 equiv.), TEMPO (41 mg, 0.27 mmol, 2.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (40 mg) in MeCN(s) at 0°C was added PhI(OPiv)₂ (65 mg, 0.16 mmol, 1.2 equiv.). After 4 hours at 0°C and 1 hour at RT, more LiN₃ (7 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv.), TEMPO (21 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv.) and PhI(OPiv)₂ (33 mg, 0.08 mmol, 0.6 equiv.) were added. After 1 hour, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative chromatography on silica gel (2 elutions with Petroleum ether/EtOAc 96/04) to afford 62 mg (94%) of the product **141** as colorless oil; C₂₀H₃₁N₅O₃S; Mw **421.56** g.mol⁻¹.

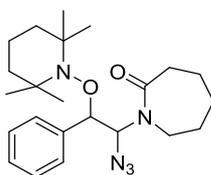
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.95-7.91 (m, 2H), 7.57-7.45 (m, 3H), 5.44 (m, 1H, N₃CH), 3.99 (m, 1H, CHO), 3.74-3.64 (m, 1H, NCH₂), 3.37-3.26 (m, 1H, NCH₂), 1.97-1.90 (m, 1H, CH₂), 1.74-1.06 (m, 21H, 18H TEMPO + 3H CH₂).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 141.9 (C), 132.3 (CH), 128.7 (2CH), 127.3 (2CH), 88.4 (N₃CH), 61.1 (C, TEMPO), 59.6 (C, TEMPO), 57.7 (CHO), 40.9 (NCH₂), 40.3 (2CH₂, bs, TEMPO), 33.8 (CH₃, bs, TEMPO), 33.6 (CH₃, bs, TEMPO), 23.4 (CH₂), 20.5 (CH₃, bs, TEMPO), 20.2 (CH₃, bs, TEMPO), 18.5(CH₂), 17.1 (CH₂, TEMPO).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₃₂N₅O₃S: 422.2226 found 422.2195.

IR: 2934, 2096, 1447, 1345, 1165, 965, 690 cm⁻¹.

1-(1-azido-2-phenyl-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)ethyl)azepan-2-one 142

**413.57 g/mol**C₂₃H₃₅N₅O₂

To a suspension of (*E*)-1-styrylazepan-2-one **123** (50 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (23 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv.), TEMPO (73 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (50 mg) in MeCN(s) at 0°C was added PhI(OPiv)₂ (113 mg, 0.28 mmol, 1.2 equiv.). After 1 hour, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 92/08) to

afford 64 mg (67%) of the desired product **142** as a colorless oil; C₂₃H₃₅N₅O₂; Mw 413.5700 g.mol⁻¹.

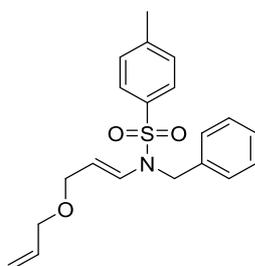
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.31-7.23 (m, 5H), 6.61 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, CHN₃), 4.80 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, CHO), 3.14 (dd, *J* = 15.2, 8.7 Hz, 1H, NCH₂), 2.88 (dd, *J* = 15.2, 8.7 Hz, 1H, NCH₂), 2.38-2.33 (m, 1H, CH₂), 2.18-2.13 (m, 1H, CH₂), 1.52-1.14 (m, 18H, 12H TEMPO + 6H CH₂), 1.06-0.94 (m, 3H, TEMPO), 0.14-0.05 (m, 3H, TEMPO).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 176.3 (C=O), 137.9 (C), 130.3 (CH), 128.7 (2CH), 127.8 (2CH), 86.4 (CHN₃), 72.5 (OCH), 44.9 (NCH₂), 41.2-40.6 (2CH₂, bs, TEMPO), 37.2 (COCH₂), 34.6-34.5 (CH₃, bs, TEMPO), 33.2-33.1 (CH₃, bs, TEMPO), 29.8 (CH₂), 28.5 (CH₂), 23.1 (CH₂), 20.7-20.4 (2CH₃, bs, TEMPO), 17.2 (CH₂, TEMPO).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₃₆N₅O₂: 414.2869 found 414.2873.

IR: 2933, 2107, 1659, 1276, 1261, 750 cm⁻¹.

(E)-N-(3-(allyloxy)prop-1-en-1-yl)-N-benzyl-N-(4-methylbenzenesulfonamide) 143



357.4680 g/mol

C₂₀H₂₃NO₃S

To a suspension of sodium hydride (12mg, 0.50 mmol, 1.6 equiv.) in THF (0,5 ml) was added **39b** (100 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv.) at 0°C. After 30 min stirring, allyl bromide (53 μL, 0.60 mmol, 1.9 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature, then poured into saturated aqueous solution of ammonium chloride, extracted with MTBE, dried with anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (eluant used Petroleum Ether/EtOAc 95/5 1 elution) to give 55 mg (49%) of the desired product **143** as a colorless oil; C₂₀H₂₃NO₃S; Mw 357.4680 g.mol⁻¹.

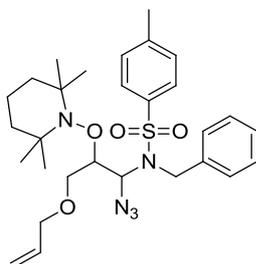
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.36-7.25 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, NCH), 5.85-5.79 (m, 1H, CH=CH₂), 5.21-5.14 (m, 2H, CH=CH₂), 4.84-4.77 (m, 1H, =CH), 4.56 (s, 2H, NCH₂), 3.89-3.87 (m, 2H, OCH₂), 3.82-3.80 (m, 2H, OCH₂), 2.45 (CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.2 (C), 136.1 (C), 135.4 (C), 134.8 (CH=CH₂), 130.1 (2CH), 130.0 (NCH), 128.7 (2CH), 127.6 (CH), 127.1 (2CH), 127.0 (2CH), 117.3 (=CH₂), 107.5 (=CH), 70.5 (OCH₂), 69.1 (OCH₂), 49.6 (NCH₂), 21.7 (CH₃).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₄NO₃S: 358.1477 found 358.1477.

IR: 2927, 2252, 1656, 1598, 1455, 1355, 1164, 932 cm⁻¹.

N-(3-(allyloxy)-1-azido-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)propyl)-*N*-benzyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **144**



555.7319 g/mol

$C_{29}H_{41}N_5O_4S$

To a suspension of (*E*)-*N*-(3-(allyloxy)prop-1-en-1-yl)-*N*-benzyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **143** (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv.), LiN_3 (14 mg, 0.28 mmol, 2.0 equiv.), TEMPO (44 mg, 0.28 mmol, 2.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (50 mg) in MeCN(s) at RT was added $PhI(OPiv)_2$ (68 mg, 0.17 mmol, 1.2 equiv.). After 15 hours at RT, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative chromatography on silica gel (1 elution with Petroleum ether/EtOAc 92/08) to afford 21 mg (27%) of the expected product **144** as a colorless oil; $C_{29}H_{41}N_5O_4S$; Mw **555.74** g.mol⁻¹ and 13 mg (21%) of the diazidoproduct **145** as a colorless oil; $C_{20}H_{31}N_7O_3S$; Mw **421.56** g.mol⁻¹.

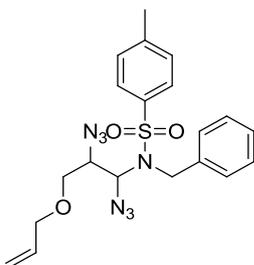
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.23-7.11 (m, 5H), 5.96-5.83 (m, 1H, CH=CH₂), 5.77-5.72 (m, 1H, CHN₃), 5.33-5.18 (m, 2H, CH=CH₂), 4.75-4.58 (m, 2H, NCH₂), 4.43-4.35 (m, 1H, CHO), 3.99 (dt, *J* = 5.5, 1.6 Hz, 2H, OCH₂CH=CH₂), 3.81 (dd, *J* = 9.9, 3.9 Hz, 1H, OCH₂), 3.60 (dd, *J* = 9.9, 8.6 Hz, 1H, OCH₂), 2.37 (CH₃), 1.51-0.98 (m, 18H, TEMPO).

The product was unstable and only the ¹H NMR spectrum could be recorded.

HR/MS: m/z [M+H]⁺ cald for $C_{29}H_{42}N_5O_4S$: 556,2958 found 556,2719.

IR: 2925, 2100, 1598, 1496, 1345, 1164, 924, 661.

N-(3-(allyloxy)-1,2-diazidopropyl)-*N*-benzyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **145**



441.5067 g/mol

$C_{20}H_{23}N_7O_3S$

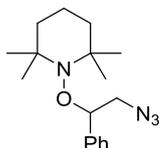
1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.42-7.28 (m, 7H), 5.94-5.85 (m, 1H, $CH=CH_2$), 5.66-5.61 (m, 1H, CHN), 5.31-5.22 (m, 2H, $CH=CH_2$), 4.52-4.42 (m, 2H, NCH_2), 4.04-3.97 (m, 2H, OCH_2), 3.69-3.56 (m, 2H, OCH_2), 3.27-3.23 (m, 1H, CHN_3), 2.47 (CH_3).

The product was unstable and only the 1H NMR spectrum could be recorded.

HR/MS: m/z $[M-N_3]^+$ calcd for $C_{20}H_{23}N_4O_3S$: 399,1491 found 399,1505.

IR: 2925, 2160, 1598, 1496, 1345, 1164.

(2-azido-1-phenylethoxy)-2,2,6,6-tetramethylpiperidine 146



302.21 g/mol

$C_{17}H_{26}N_4O$

To a suspension of styrene (27 μ l, 0.24 mmol, 1.0 equiv.), LiN_3 (35 mg, 0.72 mmol, 3.0 equiv.), TEMPO (113 mg, 0.72 mmol, 3.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (25 mg) in MeCN(s) at RT was added a solution of $PhI(OPiv)_2$ (146 mg, 0.36 mmol, 1.5 equiv.) in MeCN(s) over one hour and an half. After 2 hours, LiN_3 (17 mg, 0.36 mmol, 1.5 equiv.) was added and a solution of $PhI(OPiv)_2$ (73 mg, 0.18 mmol, 0.75 equiv.) in MeCN(s) over one hour and an half was released over one hour and an half. After 1 hour, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. 1H NMR indicated the formation of just one diastereoisomer. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 98/02) to afford 66 mg (91%) of the desired product **146** as a colorless oil; $C_{17}H_{26}N_4O$; Mw 302.21 $g \cdot mol^{-1}$.

1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.30-7.17 (m, 5H), 4.77-4.73 (m, 1H, CHON), 3.69-3.53

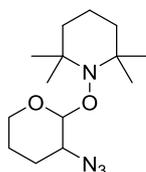
(m, 2H, CH₂N₃), 1.46-0.92 (m, 15H, TEMPO), 0.70-0.54 (m, 3H, TEMPO).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 140.8 (C), 128.3 (2CH), 128.0 (CH), 127.7 (2CH), 85.1 (CHO), 60.2 (2C, TEMPO), 55.4 (CH₂, CH₂N₃), 40.6 (2CH₂, TEMPO), 34.6-34.5 (CH₃, bs, TEMPO), 34.2-34.1 (CH₃, bs, TEMPO), 20.7-20.3 (2CH₃, bs, TEMPO), 17.2 (CH₂, TEMPO).

IR: 2932, 2111, 1364, 1261, 750 cm⁻¹.

Analytical data are in accordance with the literature.⁹⁹

2-azidotetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-2,2,6,6-tetramethylpiperidine 147



282,38 g/mol

C₁₄H₂₆N₄O₂

To a suspension of 3,4-dihydro-2H-pyran (27 μl, 0.30 mmol, 1.0 equiv.), LiN₃ (29 mg, 0.59 mmol, 2.0 equiv.), TEMPO (93 mg, 0.59 mmol, 2.0 equiv.) and 3Å molecular sieves (25 mg) in MeCN(s) at 0°C was added PhI(OPiv)₂ (145 mg, 0.36 mmol, 1.2 equiv.). After 1 hour, the reaction was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. ¹H NMR indicated the formation of two diastereoisomers in a 80/20 ratio. The residue was purified by preparative TLC on silica gel (1 elution with Petroleum ether/EtOAc 98/02) to afford 28 mg (33%) of the desired product **147** as a colorless oil; C₁₄H₂₆N₄O₂; Mw 282,38 g.mol⁻¹.

The product was isolated as a single diastereoisomer (the major one from the crude).

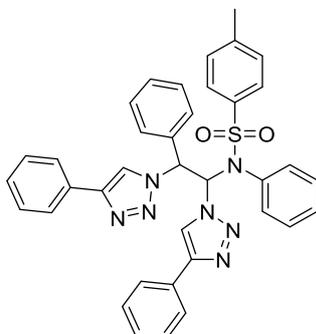
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 4.71 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, CHON), 3.98-3.90 (m, 1H, OCH₂), 3.54-3.47 (m, 2H, OCH₂, N₃CH), 2.10-2.02 (m, 1H, CH₂), 1.80-1.10 (m, 21H, 18H TEMPO + 3H THP).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 104.5 (OCH), 63.3 (OCH₂), 60.9 (2C, TEMPO), 59.7 (CHN₃), 40.6 (CH₂, TEMPO), 40.3 (CH₂, TEMPO), 34.1 (CH₃, TEMPO), 33.5 (CH₃, TEMPO), 26.9 (CH₂), 22.7 (CH₂), 20.8 (CH₃, TEMPO), 20.4 (CH₃, TEMPO), 17.2 (CH₂, TEMPO).

HR/MS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₂₇N₄O₂: 283.2134 found 283.2120.

IR: 2933, 2103, 1467, 1363, 1276, 1261, 765, 750 cm⁻¹.

Analytical data are in accordance with the literature.⁹⁹

3. 13). Analytical products for the post fonctionnalisation of azido products **148-152***N*-phenyl-*N*-(2-phenyl-1,2-bis(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl)-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **148****637.75 g/mol** $C_{37}H_{31}N_7O_2S$

N-(1,2-diazido-2-phenylethyl)- *N*-phenyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **112a** (25 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.) (mixture of the two diastereoisomers in a 90/10 ratio) and phenylacetylene (13 μ L, 0.11 mmol, 2.0 equiv.) were solubilized in *t*BuOH/H₂O/DCE (degazed solvents) (2:1:2 v/v/v, 2.5 mL). Then, CuSO₄·5H₂O (3 mg, 0.01 mmol, 0.2 equiv.) and sodium ascorbate (5 mg, 0.02 mmol, 0.4 equiv.) were added and the reaction mixture was stirred for 48 h at 50°C. H₂O (5.0 mL) was added, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 90/10) to afford 20 mg (54%) of the desired product **148** as a colorless oil; C₃₇H₃₁N₇O₂S; Mw 637.75 g·mol⁻¹.

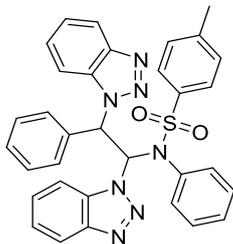
The product was obtained as an inseparable mixture of 2 diastereoisomers in a 87 (**A**)/13(**B**) ratio, therefore precise attribution and characterization of the minor diastereoisomer **B** was only done when possible.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH, **A**), 8.14 (s, 1H, =CH, **A**), 7.99 (s, 1H, **B**), 7.84-7.78 (m, 4H, 2HA + 2HB), 7.78-7.73 (m, 4H, 2HA + 2HB), 7.69-7.64 (m, 6H, 2HA + 4HB), 7.61-7.57 (m, 4H, 2HA + 2HB), 7.49-7.28 (m, 16H, 7HA + 9HB), 7.24-7.15 (m, 5H, 4HA + 1HB), 7.12-7.08 (m, 2H, 2HA), 7.02-6.97 (m, 5H, 2HA + 3HB), 6.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, **A**), 6.33 (m, 1H, CH, **A**), 2.29 (s, 3H, CH₃, **A**), 2.27 (s, 3H, CH₃, **B**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.6, 135.0, 133.8, 132.6, 130.0, 129.9, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.8, 128.6, 128.3, 128.2, 128.0, 127.7, 126.0, 126.0, 125.8, 121.8 (CH=C), 120.4 (CH=C), 72.1(CHNPh), 65.1 (CHPh), 21.6 (CH₃).

HR/MS: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₃₇H₃₂N₇O₂S : 638,2338 found 638.2358.

IR: 2963, 1596, 1457, 1349, 1162, 1074, 695 cm⁻¹.

N-(1,2-bis(1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **149****585.69 g/mol**C₃₃H₂₇N₇O₂S

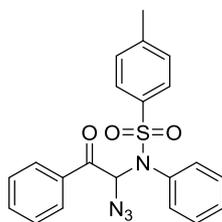
N-(1,2-diazido-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **112a** (30 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv.), 2-(trimethylsilyl)phenyl trifluoromethanesulfonate (50 mg, 0.17 mmol, 2.4 equiv.) and CsF (42 mg, 0.28 mmol, 4.0 equiv.) were suspended in CH₃CN (0.6 mL) and the reaction mixture was stirred for 20 hours at reflux. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 70/30) to afford 18 mg (44%) of the desired product **149** as a colorless oil; C₃₃H₂₇N₇O₂S; Mw 585.69 g.mol⁻¹.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 8.97 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 3H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 4H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 3H), 6.83-6.76 (m, 4H), 6.69 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH), 6.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar), 2.24 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 145.3 (C), 145.2 (C), 144.2 (C), 134.6 (C), 134.4 (C), 133.1 (2CH), 132.4 (C), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 129.5 (2CH), 129.5 (2CH), 129.0 (2CH), 128.9 (2CH), 128.6 (CH), 128.0 (2CH), 127.7 (CH), 214.9 (CH), 124.2 (CH), 119.8 (CH), 119.7 (CH), 111.0 (CH), 109.4 (CH), 69.6 (CHNPh), 63.2 (CHN), 21.6 (CH₃).

HR/MS: m/z [M+Na]⁺ calcd for C₃₃H₂₇N₇O₂SNa : 608.1845 found 608.1849.

IR: 3065, 1595, 1491, 1452, 1157, 909, 728, 697 cm⁻¹.

N-(1-azido-2-oxo-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **152a****406.46 g/mol**C₂₁H₁₈N₄O₃S

*m*CPBA (20 mg, 0.06 mmol, 1.3 equiv., 50-60%) was added to a solution of *N*-(1-azido-2-phenyl-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)ethyl)-*N*-phenyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **134a**

(25 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (1 mL), the reaction mixture was stirred for 18 h at room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 95/05) to afford 7 mg (38%) of the desired product **152a** as a colorless oil; C₂₁H₁₈N₄O₃S; Mw 406.46 g.mol⁻¹

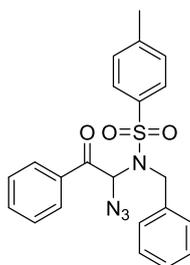
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 8.08-8.04 (m, 2H), 7.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 3H, 2H + CHN₃), 7.15-7.09 (m, 3H), 6.84-6.81 (m, 2H), 2.44 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 189.7 (C=O), 144.6 (C), 135.5 (C), 134.9 (C), 134.5 (CH), 133.9 (C), 130.9 (2CH), 129.6 (2CH), 129.5 (CH), 129.2 (2CH), 129.1 (2CH), 129.0 (2CH), 128.6 (2CH), 75.1 (CHN₃), 21.8 (CH₃).

HRMS: *m/z* [M-N₃]⁺ calcd for C₂₁H₁₈NO₃S : 364,1007 found 364,1007.

IR (neat): 2923, 2102, 1702, 1491, 1354, 1253, 1167, 698 cm⁻¹.

N-(1-azido-2-oxo-2-phenylethyl)-*N*-benzyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **152f**



420.49 g/mol
C₂₂H₂₀N₄O₃S

*m*CPBA (20 mg, 0.06 mmol, 1.3 equiv., 50-60%) was added to a solution of *N*-(1-azido-2-phenyl-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)ethyl)-*N*-benzyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **134f** (25 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (1 mL), the reaction mixture was stirred for 14 h at room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 95/05) to afford 11 mg (59%) of the desired product **152f** as a colorless oil; C₂₂H₂₀N₄O₃S; Mw 420.49 g.mol⁻¹.

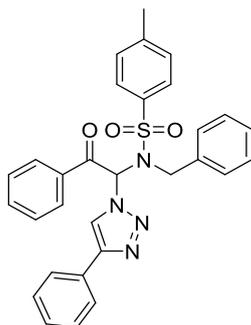
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 4H), 7.09-6.93 (m, 5H), 6.75 (m, 1H, CHN₃), 4.47 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, CH₂), 4.02 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, CH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 190.5 (C=O), 144.8 (C), 135.5 (C), 133.9 (C), 133.8 (CH), 133.8 (C), 130.0 (2CH), 129.6 (2CH), 128.8 (2CH), 128.5 (2CH), 128.4 (2CH), 128.0 (2CH), 127.9 (CH), 73.8 (CHN₃), 48.6 (CH₂), 21.8 (CH₃).

HRMS: *m/z* [M-N₃]⁺ calcd for C₂₂H₂₀NO₃S : 378,1164 found 378,1143.

IR (neat): 2923, 2110, 1697, 1598, 1450, 1355, 1221,1163, 741, 698 cm⁻¹.

N-(2-oxo-2-phenyl-1-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl)-*N*-benzyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **153a**



522,62 g/mol

C₃₀H₂₆N₄O₃S

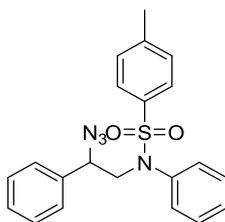
N-(1-azido-2-oxo-2-phenylethyl)-*N*-benzyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **152a** (25 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.) and phenylacetylene (13 μ L, 0.11 mmol, 2.0 equiv.) were suspended in *t*BuOH/H₂O/DCE (degazed solvents) (1:1:1 v/v/v, 1.5 mL). Then, CuSO₄ (2 mg, 0.01 mmol, 0.2 equiv.) and sodium ascorbate (5 mg, 0.02 mmol, 0.4 equiv.) were added and the reaction mixture was stirred for 60 h at 60 °C. The reaction was not complete therefore CuSO₄ (2 mg, 0.01 mmol, 0.2 equiv.), sodium ascorbate (5 mg, 0.02 mmol, 0.4 equiv.) and phenylacetylene (13 μ L, 0.11 mmol, 2.0 equiv.) were added. The reaction was left for 15 h at 60°C then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 80/20) to afford 30 mg (97%) of the desired product **153a** as a colorless oil; C₃₀H₂₆N₄O₃S; Mw 522.62 g.mol⁻¹.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.07 (s, 1H, =CH), 7.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.49-7.14 (m, 14H, 13H + CHN), 7.07-7.02 (m, 4H), 4.48 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, CH₂), 4.26 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, CH₂), 2.25 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 188.6 (C=O), 148.3 (C), 145.0 (C), 135.2 (C), 134.3 (C), 133.9 (CH), 133.7 (C), 130.4 (C), 130.0 (2CH), 129.8 (2CH), 129.0 (2CH), 128.9 (2CH), 128.8 (2CH), 128.8 (CH), 128.7 (2CH), 128.4 (CH), 127.9 (2CH), 126.1 (2CH), 121.2 (=CH), 72.6 (CHN), 50.6 (NCH₂), 21.6 (CH₃).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₃₀H₂₇N₄O₃S 523,1804 found 523,1806.

IR: 3066, 1707, 1597, 1450, 1338, 1162, 693 cm⁻¹.

N-(2-azido-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **155**392.48 **g/mol**C₂₁H₂₀N₄O₂S

To *N*-(1,2-diazido-2-phenylethyl)-*N*-phenyl-*N*-(4-methylbenzenesulfonamide) **112a** (25 mg, 0.06 mmol, 1 equiv.) was added a solution of trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (10 μ L, 0.06 mmol, 1 equiv.) and triethylsilane (9 μ L, 0.06 mmol, 1 equiv.) in 1.1 mL of DCE, the reaction mixture was stirred for 90 minutes and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (Petroleum ether/EtOAc 95/05) to afford 14 mg (62%) of the desired product **155** as a colorless oil; C₂₁H₂₀N₄O₂S; Mw 392.48 g·mol⁻¹.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.43-7.20 (m, 12H), 7.01-6.98 (m, 2H), 4.68 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H, CHN₃), 3.83 (d, J = 14.0, 8.7 Hz, 1H, CH₂), 3.70 (d, J = 14.0, 5.4 Hz, 1H, CH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 143.8 (C), 139.8 (C), 136.9 (C), 135.0 (C), 129.6 (2CH), 129.3 (2CH), 129.0 (2CH), 128.9 (2CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (2CH), 127.3 (2CH), 65.2 (CHN₃), 53.7 (CH₂), 21.7 (CH₃).

HR/MS: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₂₁N₄O₂S 383,1385 found 383,1404.

IR: 3034, 2924, 2101, 1595, 1492, 1349, 1162, 695 cm⁻¹.

Partie bibliographique

Partie bibliographique

- ¹ Willgerodt, C. *Journal für Praktische Chemie* **1886**, *33*, 154.
- ² Willgerodt, C. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1892**, *25*, 3498.
- ³ Willgerodt, C. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1892**, *25*, 3494.
- ⁴ Hartmann, C.; Meyer, V. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1893**, *26*, 1727.
- ⁵ Hartmann, C.; Meyer, V. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1894**, *27*, 426.
- ⁶ Martin, J. C. *Science* **1983**, *221*, 509.
- ⁷ Perkins, C. W.; Martin, J. C.; Arduengo, A. J.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753.
- ⁸ Powell, W. H. *Pure Appl. Chem.* **1984**, *56*, 769.
- ⁹ Merritt, E. A.; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052.
- ¹⁰ Varvoglis A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Elsevier Ltd. 1996.
- ¹¹ Varvoglis, A. *Tetrahedron* **1997**, *33*, 4, 1179.
- ¹² Zupan, M.; Pollak, A. *J. Fluorine Chem.* **1976**, *7*, 445.
- ¹³ Gregorcic, A.; Zupan, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 517.
- ¹⁴ Ye, C.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3961.
- ¹⁵ Arrica, M. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 395.
- ¹⁶ Lucas, H. J.; Kennedy, E. R. *Organic Synthesis*; Wiley & Sons:New York, 1955; *Collect. Vol. III*, p 482.
- ¹⁷ Zhao, X.-F.; Zhang, C. *Synthesis* **2007**, 551.
- ¹⁸ Saltzman, H.; Sharefkin, J. G. *Organic Syntheses*; Wiley & Sons:New York, 1973; *Collect. Vol. V*, p 658.
- ¹⁹ Sharefkin, J. G.; Saltzman, H. *Organic Syntheses*; Wiley & Sons:New York, 1973; *Collect. Vol. V*, p 660.
- ²⁰ Hossain, M. D.; Kitamura, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6984.
- ²¹ Hossain, M. D.; Kitamura, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7889.
- ²² Kuposov, A. Y.; Boyarskikh, V. V.; Zhdankin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3613.
- ²³ Spyroudis, S.; Varvoglis, A. *Synthesis* **1975**, 445.
- ²⁴ Hirt, U. H.; Schuster, M. F. H.; French, A. N.; Wiest, O. G.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1569.
- ²⁵ Hossain, M. D.; Ikegami, Y.; Kitamura, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9903.
- ²⁶ Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2610.
- ²⁷ Hadjiarapoglou, L.; Spyroudis, S.; Varvoglis, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7178.
- ²⁸ Mueller, P.; Fernandez, D. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 947.
- ²⁹ Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett* **2003**, 1571.
- ³⁰ Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, 361.
- ³¹ Musher, J. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 54.
- ³² Pimentel, G. C. *J. Chem. Phys.* **1951**, *19*, 446.
- ³³ Hach, R.J.; Rundle, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4321.
- ³⁴ Zhdankin, V. V. *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure and Synthetic Applications of Polyvalent Iodane Compounds*; John Wiley & Sons, Ltd, 2014.
- ³⁵ Alcock, N. W.; Countryman, R. M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1959**, 851.
- ³⁶ Illustration tirée de Wikipedia.
- ³⁷ Moriarty, R. M.; Prakash. O. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 244.
- ³⁸ Okuyama, T.; Takino, T.; Sueda, T.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360.
- ³⁹ Dohi, T.; Ito, M.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10797.
- ⁴⁰ Varvoglis, A. *Synthesis* **1984**, 709.
- ⁴¹ Akula, R.; Galligan, M. Ibrahim, H. *Chem. Commun.* **2009**, *45*, 6991.
- ⁴² Liu W. L.; Chen, C.; Zhang, Q.; Zhu Z.-B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 344.
- ⁴³ Coats, S.J.; Wasserman, H. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7735.
- ⁴⁴ Hashem, M. A.; Jung, A.; Ries, M.; Kirschning, A. *Synlett.* **1998**, 195.
- ⁴⁵ Rho, H. S.; Ko, B.-S.; Kim, H. K.; Ju, Y.-S. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1303.
- ⁴⁶ Pandit, P.; Gayen, K. S.; Khamarui, S.; Chatterjee, N.; Maiti, D. K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6933.
- ⁴⁷ Yusubov, M. S.; Yusubova, R. J.; Filimonov, V. D.; Chi, K.-W. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 443.
- ⁴⁸ Yusubov, M. S.; Drygunova, L. A.; Zhdankin, V. V. *Synthesis.* **2004**, *14*, 2289.
- ⁴⁹ Sanjaya, S.; Chiba, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 590.
- ⁵⁰ Braddock, D. C.; Cansell, G.; Hermitage, S. A. *Synlett.* **2004**, 461.
- ⁵¹ Evans, P. A.; Brandt, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6443.
- ⁵² Evans, P. A.; Brandt, T. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5321.
- ⁵³ Hamamoto, H.; Hattori, S.; Takemaru, K.; Miki Y. *Synlett.* **2011**, 1563.
- ⁵⁴ Hamamoto, H.; Umemoto, H.; Umemoto, M.; Ohta, C.; Dohshita, M.; Miki Y. *Synlett.* **2010**, 2593.
- ⁵⁵ Tu, D.; Ma, L.; Tong, X.; Deng, X.; Xia, C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4830.
- ⁵⁶ Dohi, T.; Takenaga, N.; Goto, A.; Maruyama, A.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3129.
- ⁵⁷ Hara, S.; Sekiguchi, M.; Ohmori, A.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1899.

- ⁵⁸ Yoshida, M.; Fujikawa, K.; Sato, S.; Hara, S. *ARKIVOC* **2003**, vi, 36.
- ⁵⁹ Sato, S.; Yoshida, M.; Hara, S. *Synthesis* **2005**, 2602.
- ⁶⁰ Greaney, M. F.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4463.
- Motherwell, W. B.; Greaney, M. F.; Tocher, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2002**, 2809.
- ⁶¹ Greaney, M. F.; Motherwell, W. B.; Tocher, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8523.
- Motherwell, W. B.; Greaney, M. F.; Tocher, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1.* **2002**, 2816.
- ⁶² Hara, S.; Nakahigashi, J.; Ishi-i, K.; Sawaguchi, M.; Sakai, H.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *Synlett* **1998**, 495.
- ⁶³ Hara, S.; Nagahigashi, J.; Ishi-i, K.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2589.
- ⁶⁴ Conte, P.; Panunzi, B.; Tingoli, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 47, 273.
- ⁶⁵ Sawaguchi, M.; Hara, S.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *J. Fluorine Chem.* **2000**, 104, 277.
- ⁶⁶ Kong, W.; Feige, P.; de Haro, T.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1.
- ⁶⁷ Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5188.
- ⁶⁸ Magnus, P.; Lacour, J.; Evans, P. A.; Roe, M. B. Hulme. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3406.
- ⁶⁹ Zhdankin, V. V.; Krasutsky, A. P.; Kuehl, C. J.; Simonsen, A. J.; Woodward, J. K.; Mismash, B.; Bolz, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5192.
- ⁷⁰ Brand, J. P.; Fernandez Gonzalez, D.; Nicolai, S.; Waser, J. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 102.
- ⁷¹ a). Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chemical Rev.* **1996**, 96, 1125.
b). Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2523.
c). Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5299.
- ⁷² Galligan, M. J. Akula, R. Ibrahim, H. *Org. Lett.* **2014**, 16, 600.
- ⁷³ Moriarty, R. M.; Khosrowshahi, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2809.
- ⁷⁴ Kirschning, A.; Abul Hashem, M.; Monenschein, H.; Rose, L.; Schoening, K.-U. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6522.
- ⁷⁵ Kirschning, A.; Monenschein, H.; Schmeck, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 2594.
- ⁷⁶ Chung, R.; Yu, E.; Incarvito, C. D.; Austin, D. J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3881.
- ⁷⁷ Tingoli, M.; Tiecco, M.; Chianelli, D.; Balducci, R.; Temperini, A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6809.
- ⁷⁸ Czernecki, S.; Randriamandimby, D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7915.
- ⁷⁹ Arimoto, M.; Yamaguchi, H.; Fujita, E.; Ochiai, M.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6289.
- ⁸⁰ Magnus, P.; Lacour, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 767.
- ⁸¹ Magnus, P.; Lacour, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3993.
- ⁸² Magnus, P.; Lacour, J.; Evans, P. A.; Rigollier, P.; Tobler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12486.
- ⁸³ Magnus, P.; Sebhat, I. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5341.
- ⁸⁴ Magnus, P.; Sebhat, I. K. *Tetrahedron* **1998**, 54, 15509.
- ⁸⁵ Magnus, P.; Ro, M. B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 303.
- ⁸⁶ Song, W.; Kozhushkov, S.I.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6576.
- ⁸⁷ Kita, Y.; Tohma, H.; Hatanaka, K.; Takada, T.; Fujita, S.; Mitoh, S.; Sakurai, H.; Oka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3684.
- ⁸⁸ Lubricks, D.; Sokolovs, I.; Suna, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 15436.
- ⁸⁹ Yin, H.; Wang, T.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2304.
- ⁹⁰ Kita, Y.; Tohma, H.; Takada, T.; Mitoh, S.; Fujita, S.; Gyoten, M. *Synlett* **1994**, 427.
- ⁹¹ Pedersen, C. M.; Marinescu, L. G.; Bols, M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 816.
- ⁹² Tohma, H.; Egi, M.; Ohtsubo, M.; Watanabe, H.; Takizawa, S.; Kita, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 173.
- ⁹³ Kita, Y.; Egi, M.; Takada, T.; Tohma, H. *Synthesis* **1999**, 885.
- ⁹⁴ Magnus, P.; Lacour, J.; Weber, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9347.
- ⁹⁵ Magnus, P.; Hulme, C.; Weber, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4501.
- ⁹⁶ Krasutsky, A. P.; Kuehl, C. J.; Zhdankin, V. V. *Synlett* **1995**, 1081.
- ⁹⁷ Vita, M. V.; Waser, J. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3248.
- ⁹⁸ Deng, Q.-H.; Bleith, T.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5356.
- ⁹⁹ Zhang, B.; Studer, A. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4548.
- ¹⁰⁰ Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 2073.
- ¹⁰¹ Fuchigami, T.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7190.
- ¹⁰² Ochiai, M.; Takeuchi, Y.; Katayama, T.; Sueda, T.; Miyamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 12244.
- ¹⁰³ Zhou, Z.; He, X. *Synthesis* **2011**, 207.
- ¹⁰⁴ Li, T.-T.; Xu, C.; Xiang, C.-B.; Yan, J. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, 24, 535.
- ¹⁰⁵ Kitamura, T.; Muta, K.; Kuriki, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6118.
- ¹⁰⁶ Braddock, D. C.; Cansell, G.; Hermitage, S. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2483.
- ¹⁰⁷ Liu, H.; Tan, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8220.
- ¹⁰⁸ Fabry, D. C.; Stodulski, M.; Hoerner, S.; Gulder, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 10834.
- ¹⁰⁹ Dohi, T.; Maruyama, A.; Yoshimura, M.; Morimoto, K.; Tohma, H.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6193.
- ¹¹⁰ Akiike, J.; Yamamoto, Y.; Togo, H. *Synlett*, **2007**, 2168.
- ¹¹¹ Liang, H.; Ciufolini, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 11849.

- ¹¹² Ray, D. G.; Koser, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5672.
- ¹¹³ Hirt, U. H.; Schuster, M. F. H.; French, A. N.; Wiest, O. G.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1569.
- ¹¹⁴ Fujita, M.; Yoshida, Y.; Miyata, K.; Wakisaka, A.; Sugimura, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7068.
- ¹¹⁵ Fujita, M.; Okuno, S.; Lee, H. L.; Sugimura, T.; Okuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8691.
- ¹¹⁶ Fujita, M.; Wakita, M.; Sugimura, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3983.
- ¹¹⁷ Röben, C.; Souto, J.A.; Gonzalez, Y.; Lishchynskiy, A.; Muñoz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9478.
- ¹¹⁸ Ochiai, M.; Kitagawa, Y.; Takayama, N.; Takaoka, Y.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9233.
- ¹¹⁹ Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S.B.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787.
- ¹²⁰ Richardson, R.D.; Page, T.K.; Altermann, S.; Paradine, S.M.; French, A.N.; Wirth, T. *Synlett* **2007**, 538.
- ¹²¹ Altermann, S.; Richardson, R.D.; Page, T.K.; Schmidt, R.K.; Holland, E.; Mohammed, U.; Paradine, S.M.; French, A.N.; Richter, C.; Bahar, A. M.; Witulski, B. Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5315.
- ¹²² Suzuki, S.; Kamo, T.; Fukushi, K.; Hiramatsu, T.; Tokunaga, E.; Dohi, T.; Kita, Y.; Shibata, N. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2754.
- ¹²³ Dohi, T.; Takenaga, N.; Nakae, T.; Toyoda, Y.; Yamasaki, M.; Shiro, M.; Fujioka, H.; Maruyama, A.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4558.
- ¹²⁴ Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175.
- ¹²⁵ Pour une comparaison systématique des propriétés nucléophiles des énols et des énamides voir: <http://www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank/>
- ¹²⁶ Pour le cas représentatif des N-acyliminium voir: Yazici, A.; Pyne, S. G. *Synthesis* **2009**, *3*, 339.
- ¹²⁷ Kobayashi, S.; Matsubara, R. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292.
- ¹²⁸ Yamasaki, S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1256.
- ¹²⁹ Cieslikiewicz, M.; Bouet, A.; Jugé, S.; Toffano, M.; Bayardon, J.; West, C.; Lewinski, K.; Gillaizeau, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1101.
- ¹³⁰ Harling, J. D.; Steel, P. G.; Woods, T. M.; Yufita, D. S. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 3472.
- ¹³¹ Evano, G.; Gaumont, A.-C.; Alayrac, C.; Wrona, I. E.; Giguère, J. R.; Delacroix, O.; Bayle, A.; Jouvin, K.; Theunissen, C.; Gagnon, J.; Silvanus, A. C. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1529.
- ¹³² Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054.
- ¹³³ Ogawa, T.; Kiji, T.; Hayam, K.; Suzuki, H. *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 1443.
- ¹³⁴ Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667.
- ¹³⁵ Wang, Y.; Liao, Q.; Xi, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2951.
- ¹³⁶ Lam, P. Y. S.; Vincent, G.; Bonne, D.; Clark, C. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4927.
- ¹³⁷ Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1.
- ¹³⁸ Ziegler, C. B., Jr.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2949.
- ¹³⁹ Alacid, E.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1316.
- ¹⁴⁰ Barbazanges, M.; Meyer, C.; Cossy, J.; Turner, P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4480.
- ¹⁴¹ Levraud, C.; Calvet-Vitale, S.; Bertho, G.; Dhimane, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1901.
- ¹⁴² Le Corre, L.; Kizirian, J.-C.; Levraud, C.; Boucher, J.-L.; Bonnet, V.; Dhimane, H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3388.
- ¹⁴³ Kumar, R.; Kumar, D.; Prasad, A. K. *Indian J. Chem., Sec B*, **2012**, *51B*, 1123.
- ¹⁴⁴ Jokié, M.; Škarié, V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2937.
- ¹⁴⁵ Ishizuka, T.; Ishibuchi, S.; Kunieda, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1841.
- ¹⁴⁶ Shono, T.; Matsumura, Y.; Ogaki, M.; Onomura, O. *Chem. Lett.* **1987**, 1447.
- ¹⁴⁷ Shono, T.; Matsumura, Y.; Onomura, O.; Yamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4073.
- ¹⁴⁸ Dura, R. D.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2456.
- ¹⁴⁹ Kelleher, S.; Quesnes, P.-Y.; Evans, P. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2009**, *5*, No. 69.
- ¹⁵⁰ Mercer, J. R.; Knaus, E. E.; Wiebe, L. I. *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 670.
- ¹⁵¹ Ciufolini, M. A.; Dong, Q. *Chem. Commun.* **1996**, 881.
- ¹⁵² Satake, K.; Kimura, M.; Morosawa, S. *Chem. Lett.* **1983**, 145.
- ¹⁵³ a). Kirby, G. W.; Tan, S. L.; Uff, B. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1138.
b). Kirby, G. W.; Tan, S. L.; Uff, B. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1979**, 266.
- ¹⁵⁴ Shono, T.; Matsumura, Y.; Onomura, O.; Ogaki, M.; Kanazawa, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 536.
- ¹⁵⁵ Fujimoto, K.; Tokuda, Y.; Matsubara, Y.; Maekawa, H.; Mizuno, T.; Nishiguchi, I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7483.
- ¹⁵⁶ Chavan, S. P.; Subbarao, Y. T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5073.
- ¹⁵⁷ Norton Matos, M. R. P.; Afonso, C. A. M.; Batey, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7007.
- ¹⁵⁸ Le Corre, L.; Dhimane, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7495.
- ¹⁵⁹ Nakanishi, M.; Minard, C.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5792.
- ¹⁶⁰ Klimczyk, S.; Huang, X.; Farès, C.; Maulide, N. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 4327.
- ¹⁶¹ Nocquet-Thibault, S.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1842.
- ¹⁶² Hutton, C A. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 5899.
- ¹⁶³ Hutton, C A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 295.
- ¹⁶⁴ Zhang, G.; An, G.; Zheng, J.; Pan, Y.; Guigen, L. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 987.
- ¹⁶⁵ Zhou, W.; Han, G.; Zhang, G.; Han, J.; Pan, Y. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 5833.

- ¹⁶⁶ Ragoussi, M. L.; Walker, S. M.; Piccanello, A.; Kariuki, B. M.; Horton, P. N.; Spencer, N.; Snaith, J. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7347.
- ¹⁶⁷ Nocquet-Thibault, S.; Minard, C.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Tetrahedron* **2013**, *15*, 1842.
- ¹⁶⁸ Shengming, M.; Xiyang, L. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 7653.
- ¹⁶⁹ Kennedy, J.W.J.; Hall, D.G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4412.
- ¹⁷⁰ Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.
- ¹⁷¹ Kwak, S. H.; Lee, S. A.; Lee, K-I. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 800.
- ¹⁷² Hossain, M. D.; Kitamura, T. *Synthesis*. **2005**, *12*, 1932.
- ¹⁷³ Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5841.
- ¹⁷⁴ Ren, J.; Tong, R. *Org. Biomol. Chem* **2013**, *11*, 4312.
- ¹⁷⁵ Bekkaye, M.; Su, Y.; Masson, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3978.
- ¹⁷⁶ Matcha, K.; Narayan, R.; Antonchick, A.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1.
- ¹⁷⁷ Hofman-Bang, N. *Acta. Chem. Scand.* **1957**, *11*.
- ¹⁷⁸ Ota, K.; Ick Lee, S.; Tang, J-M.; Takachi, M.; Nakai, H.; Morimoto, T.; Sakurai, H.; Kataoka, K.; Chatan, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15203.
- ¹⁷⁹ Tebben, L.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034.
- ¹⁸⁰ Kano, T.; Mii, H.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6638.
- ¹⁸¹ Schämamm, M.; Schäfer, H. *J. Electrochim. Acta.* **2005**, *50*, 4956.
- ¹⁸² Tamura, Y.; Chun, W. M.; Kwon, S.; Bayomi, S. M.; Okada, T.; Ikeda, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3515.
- ¹⁸³ Glawar, A. F. G.; Best, D.; Ayers, B. J.; Miyauchi, S.; Nakagawa, S.; Aguilar-Moncayo, M.; García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Crabtree, E. V.; Butters, T. B.; Wilson, F. X.; Kato, A.; Fleet, G. W. *J. Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9341.
- ¹⁸⁴ Ayesa, S.; Samuelsson, B.; Classon, B. *Synlett* **2008**, 97.
- ¹⁸⁵ Brettell, R.; Shibib, S. M.; Wheeler, K. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 831.
- ¹⁸⁶ Barbazanges, M.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3245.
- ¹⁸⁷ Balas, L.; Jousseume, B.; Langwost, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4525.
- ¹⁸⁸ Pfaendler, H. R.; Gosteli, J.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 6306.
- ¹⁸⁹ Shengming, M.; Lu, X. *Tetrahedron. Lett.* **1990**, 7653.
- ¹⁹⁰ Sun, X.; Tu, X.; Dai, C.; Zhang, X.; Zhang, B.; Zeng, Q. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4454.
- ¹⁹¹ Palakurthy, N. B.; Mandal, B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 7132.
- ¹⁹² Wang, L.; Zhou, Q.; Qu, C.; Wang, Q.; Cun, L.; Zhu, J.; Deng, Z. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6500.
- ¹⁹³ Thomsen, I.; Torssell, K. B. G. *Acta Chem. Scand.* **1991**, *45*, 539.
- ¹⁹⁴ Landge, K. P.; Jang, K. S.; Lee, S. Y.; Chi, D. Y. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 5705.
- ¹⁹⁵ Savarin, C. G.; Boice, G. N.; Murry, J. A.; Corley, E.; DiMichele, L.; Hughes, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3903.
- ¹⁹⁶ Kaliyappan, M.; Da-Wei, H.; Yu-Ting, C.; Shihuh-Tzung, L. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 268.
- ¹⁹⁷ Mizar, P.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5993.
- ¹⁹⁸ Fernandez Gonzalez, D.; Brand, J. P.; Waser, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9457.
- ¹⁹⁹ Powers, D. C.; Lee, E.; Ariafard, A.; Sanford, M. S.; Yates, B. F.; Canty, A. J.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12002.
- ²⁰⁰ *Organic Syntheses Coll 5* **1973**, 184.
- ²⁰¹ Hongjian, S.; Yongxian, L.; Qingmin W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3274.
- ²⁰² Fürstner, A.; Szillat, H.; Stelzer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *1222*, 6785.
- ²⁰³ Nakagawa, M.; Uchida, H.; Ono, K.; Kimura, Y.; Yamabe, M.; Watanabe, T.; Tsuji, R.; Akiba, M.; Terada, Y.; Nagaki, D.; Ban, S.; Miyashita, N.; Kano, T.; Theeraladanon, C.; Hatakeyama, K.; Arisawa, M.; Nishida, A. *Heterocycles* **2003**, *59*, 721.
- ²⁰⁴ Gigant, N.; Dequirez, G.; Retailleau, P.; Gillaizeau, I.; Dauban, P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 90.