



HAL
open science

Amination intramoléculaire catalytique de liaisons C-H nonactivées: Application à la synthèse de C-glycosides originaux et de pipéridines polyfonctionnalisées

Sylvestre Toumieux

► **To cite this version:**

Sylvestre Toumieux. Amination intramoléculaire catalytique de liaisons C-H nonactivées: Application à la synthèse de C-glycosides originaux et de pipéridines polyfonctionnalisées. Autre. Université d'Orléans, 2007. Français. NNT : . tel-00260894

HAL Id: tel-00260894

<https://theses.hal.science/tel-00260894>

Submitted on 5 Mar 2008

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.



UNIVERSITE D'ORLEANS

**THESE PRESENTEE A L'UNIVERSITE D'ORLEANS
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE D'ORLEANS**

Discipline : Chimie Organique

PAR

Sylvestre TOUMIEUX

**Amination intramoléculaire catalytique de liaisons C-H non-
activées:
Application à la synthèse de C-glycosides originaux et de
pipéridines polyfonctionnalisées**

Directeurs de thèse : Olivier R. Martin et Philippe Compain

Soutenue publiquement le **17 décembre 2007**

Rapporteurs

Mr Jacques Royer (Directeur de recherche, CNRS)

Université de Paris V

Mr Philippe Dauban (Chargé de recherche, CNRS)

ICSN, Gif-sur-Yvette

Examineurs

Mr Jan Szymoniak (Professeur)

Université de Reims

Mr Oliver R. Martin (Professeur)

Université d'Orléans

Mr Philippe Compain (Chargé de recherche, CNRS)

Université d'Orléans

Président

Mr Jean-Claude Jacquinet (Directeur de recherche, INSERM)

Université d'Orléans



UNIVERSITE D'ORLEANS

**THESE PRESENTEE A L'UNIVERSITE D'ORLEANS
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE D'ORLEANS**

Discipline : Chimie Organique

PAR

Sylvestre TOUMIEUX

**Amination intramoléculaire catalytique de liaisons C-H non-
activées:
Application à la synthèse de C-glycosides originaux et de
pipéridines polyfonctionnalisées**

Directeurs de thèse : Olivier R. Martin et Philippe Compain

Soutenue publiquement le **17 décembre 2007**

Rapporteurs

Mr Jacques Royer (Directeur de recherche, CNRS)

Université de Paris V

Mr Philippe Dauban (Chargé de recherche, CNRS)

ICSN, Gif-sur-Yvette

Examineurs

Mr Oliver R. Martin (professeur)

Université d'Orléans

Mr Philippe Compain (Chargé de recherche, CNRS)

Université d'Orléans

Président

Mr Jean-Claude Jacquinet (Directeur de recherche, INSERM)

Université d'Orléans

Remerciements

Ce travail a été effectué à l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) de l'université d'Orléans, UMR 6005, encadré par le Professeur Olivier R. Martin et le Docteur Philippe Compain.

Tous d'abord, je tiens à remercier sincèrement le Professeur Olivier R. Martin pour m'avoir accueilli dans son laboratoire en 2003, afin d'effectuer mon stage de DEA puis mes travaux de thèse. Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir confié ce sujet de recherche si captivant et plein de rebondissements. De plus, je tiens à le remercier pour ses nombreux conseils expérimentés, son aide précieuse, notamment en RMN, et la grande pédagogie dont il m'a fait profiter durant ces quatre années.

Je voudrais exprimer ma profonde gratitude au Docteur Philippe Compain. Son encadrement sans faille m'a permis de progresser dans ce sujet mais aussi dans tous les domaines de la chimie organique. Je tiens également à le remercier pour sa grande disponibilité, ses nombreux conseils et son soutien permanent durant cette thèse. Je le remercie à nouveau pour la confiance qu'il m'a accordée, la rigueur scientifique qu'il m'a communiquée et l'enthousiasme de tous les instants dont il a fait preuve. De plus, je voudrais lui manifester ma sincère reconnaissance pour son aide durant la rédaction de ce manuscrit mais aussi pour toutes les communications écrites ou orales qu'il m'a aidé à préparer et à présenter.

Je remercie Monsieur Jacques Royer, directeur de recherche à Paris IV, ainsi que Monsieur Philippe Dauban, chargé de recherche à Gif-sur-Yvette, d'avoir consacré un peu de leur temps pour évaluer ce travail en tant que rapporteur.

J'adresse également mes remerciements à Monsieur Jean-Claude Jacquinet, directeur de recherche INSERM à Orléans, ainsi qu'à Monsieur Jan Szymoniak, professeur à l'université de Reims, pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Je remercie les membres du Labo 7, à commencer par Sophie, la mémoire vivante de ce lieu, qui m'a fait découvrir des mondes souterrains où un chimiste ne mettrait pas sa blouse. A Virginie aussi que j'encourage pour sa dernière année et que j'encourage aussi à faire des muffins. Pour les matins croissants, les midis sandwiches, les 4 h brioches etc... Pour ces discussions enflammées sur les différentes façon d'enfiler des perles sur un fil de pêche. Je n'oublie pas non plus les anciens et nouveaux du labo, et tout particulièrement Valérie que je remercie chaleureusement d'avoir été là à mes débuts, d'avoir pris de son temps pour corriger les fautes d'orthographe de mon rapport de DEA, et de m'avoir soutenu et aidé pendant une partie de cette thèse. Un merci à Farah, Kinga, Sandrine, Ténin, Christelle, Allan, Ludovic, Jérôme, Laurent, Romain, Alphert pour leurs contributions à cette agréable ambiance de travail.

J'adresse mes remerciements aux stagiaires que j'ai pu encadrer, Marie Morin, Charlotte Vibert et Aurélie Robinet et qui ont contribué de façon brillante à l'avancement de ces recherches.

J'adresse également mes remerciements à Jean-Marie pour ses bons solvants et ces discussions si simples et agréables.

Je souhaite remercier mes parents, frères, sœurs, et amis qui ont toujours cru en moi et m'ont poussé à persévérer durant ces années d'études. Leur soutien inconditionnel et inaltérable m'a permis de progresser dans ces recherches de façon sereine et détendue.

Je tiens à remercier aussi Pascal et Stéphanie pour leur participation.

Enfin, j'adresse mes plus profonds remerciements à ma femme, Angélique, qui par sa patience, son écoute, son affection et sa compréhension m'a permis d'effectuer cette thèse et de rédiger ce manuscrit dans les meilleures conditions.

ABREVIATIONS

Ac	acétyle
Ac ₂ O	anhydride acétique
AcOH	acide acétique
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar	aryle
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bz	benzoyle
Cat.	catalyseur
CCM	chromatographie sur couche mince
Cbz	benzyloxycarbonyle
e.d.	excès diastéréoisomérique
e.e.	excès énantiomérique
équat.	équation
EPR	résonance paramagnétique électronique
dba	dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undéc-7-ène
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> ,diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
ESI	ionisation électrospray
Et ₃ N	triéthylamine
eq.	équivalent
GF	groupe fonctionnel
hν	rayonnement ultra-violet
IR	infrarouge
Me	méthyle
Major.	majoritaire
<i>m</i> -CPBA	acide <i>meta</i> -chloroperbenzoïque
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	oxyde de <i>N</i> -methyilmorpholine
NOE	nuclear overhauser effect
nPr	propyle
Nu	nucléophile
PE	petroleum ether
Pd/C	Palladium sur charbon
Ppm	partie par millions
Rdt	rendement
Rfx	reflux
RMN	résonance magnétique nucléaire
TA (RT)	température ambiante
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TLC	thin layer chromatography
TMS	triméthylsilyle
Ts	<i>p</i> -toluènesulfonyl

TsCl chlorure de *p*-toluènesulfonyl

INTRODUCTION GENERALE	p. 15
CHAPITRE I-INSERTION INTRAMOLECULAIRE DE NITRENE DANS DES LIAISONS C-H NON ACTIVEES	p. 19
<u>I- HISTORIQUE</u>	p. 20
A) Les premiers pas	p. 20
B) Vers une méthode plus douce et catalytique	p. 22
C) Première amination intramoléculaire catalysée par un Complexe métallique	p. 23
<u>II- LES PRECURSEURS DES COMPLEXES METAUX-NITRENES MODERNES</u>	p. 25
A) Insertion <i>via</i> un complexe de Rhodium	p. 25
B) Insertion <i>via</i> un complexe métalloporphyrinique	p. 27
C) Insertion <i>via</i> un complexe d'Argent	p. 29
D) Tableau comparatif des méthodes d'amination intramoléculaire	p. 30
<u>III- REGIO- DIASTEREO- ET ENANTIOSELECTIVITE</u>	p. 32
A) Régiosélectivité de la réaction	p. 32
B) Diastéréosélectivité de la réaction	p. 34
C) Insertion énantiosélective - Catalyseurs chiraux	p. 37
<u>IV- ASPECT MECANISTIQUE</u>	p. 40
A) Mesures physiques	p. 41
A ₁ - Etudes cinétiques	p. 41
A ₂ - Constante d'Hammett	p. 43
B) Stéréochimie	p. 44
C) Horloges radicalaires	p. 45

V- <u>APPLICATION EN SYNTHÈSE ORGANIQUE</u>	p. 47
A) Insertion de carbamate	p. 47
B) Insertion d'esters sulfamiques	p. 49
VI- <u>CONCLUSION</u>	p. 51
CHAPITRE II-AMINATION DE C-GLYCOSIDES	p. 53
I- <u>INTRODUCTION</u>	p. 54
II- <u>SYNTHÈSE DES PRECURSEURS DE CYCLISATION</u>	p. 56
A) Analyse rétrosynthétique	p. 56
B) Synthèse d'un intermédiaire avancé	p. 56
C) Protection par des éthers silylés	p. 61
D) Protection par des esters benzoïques	p. 62
III- <u>CYCLISATION DES SULFAMATES</u>	p. 63
A) Cyclisation des dérivés benzylés 9 α / β	p. 63
B) Cyclisation des dérivés silylés 13 α / β	p. 66
C) Cyclisation des sulfamates 9 α et 9 β	p. 67
D) Cyclisation du dérivé benzoïque 12 β	p. 68
IV- <u>SYNTHÈSE ET CYCLISATION DES DERIVES CARBAMATES</u>	p. 69
A) Synthèse des précurseurs	p. 69
B) Cyclisation des dérivés carbamates	p. 69

C) Etude de l'épimérisation	p. 70
C ₁ - Première hypothèse	p. 70
C ₂ - Deuxième hypothèse	p. 71
C ₃ - Conclusion	p. 72
D) Protection des produits cyclisés	p. 73
V- <u>CONCLUSION</u>	p.74
CHAPITRE III- ETUDE MODELE EN SERIE PIPERIDINE	p. 77
I- <u>INTRODUCTION</u>	p. 78
II- <u>ETUDE DE LA CYCLISATION</u>	p.79
A) Synthèse du précurseur 27	p. 79
A ₁ - Choix du groupement protecteur de l'atome d'azote	p. 79
A ₂ - O-sulfamoylation	p. 80
B) Amination intramoléculaire	p. 81
III- <u>ETUDE SUR DES SUBSTRATS VARIES</u>	p. 84
A) Influence du substituant de l'atome d'azote endocyclique	p 84
A ₁ -Préparation des substrats	p. 84
A ₂ - Cyclisation des composés 33-35	p. 85
B) Influence de la taille du cycle et de l'hétéroatome endocyclique	p. 86
B ₁ - Préparation des substrats	p. 86
B ₂ - Cyclisation des composés 40-42	p. 87
C) Vers la formation du cycle à six membres	p. 89
C ₁ -Préparation des substrats	p. 89
C ₂ - Cyclisation des composés 46 et 47	p. 90
D) Conclusion	p. 92

IV- <u>INTERPRETATION DU MECANISME SUR LA BASE D'EFFETS CONFORMATIONNELS</u>	p. 93
A) Hypothèse	p. 93
B) Substrats acycliques	p. 97
B ₁ - Préparation des substrats	p. 97
B ₂ - Cyclisation des composés 60 et 61	p. 98
C) Analyse du comportement des C-glycosides	p. 99
V- <u>CONCLUSION</u>	p. 100
CHAPITRE IV-POLYFONCTIONNALISATION ITERATIVE DE LIAISONS C-H NON-ACTIVEES DANS DES PIPERIDINES	p. 101
I- <u>INTRODUCTION</u>	p. 102
II- <u>SYNTHESE DE 3-AMINOPIPERIDINES SUBSTITUEES EN C-2 ET C-6</u>	p. 104
A) Addition de l'allylsilane sur l'aminal 28	p. 104
B) Généralisation à d'autres nucléophiles silylés	p.106
C) Fonctionnalisation de la liaison C-H non-activée en C-3	p.109
D) Ouverture de l'oxathiazinane	p. 112
E) Conclusion	p. 113
III- <u>FONCTIONNALISATION ITERATIVE DES POSITIONS C-3, C-4, C-5, C-6 D'UNE PIPERIDINE MONOSUBSTITUEE</u>	p. 114
A) Fonctionnalisation du carbone C-5	p. 115
B) Réactivité de l'énamine 71 et fonctionnalisation du carbone C-4	p. 116
C) Fonctionnalisation du carbone C-3	p. 118

<u>IV- ACCES A DIVERSES PIPERIDINES POLYSUBSTITUEES. SYNTHÈSE DE DIVERS IMINOSUCRE</u>	p. 119
A) Diversité générée en C-6 par addition de nucléophile sur 69	p. 119
B) Ouverture de l'oxathiazinane 88 et déprotection	p. 123
C) Synthèse de divers iminosucres en série racémique	p. 124
<u>V- CONCLUSION</u>	p. 127
CONCLUSION GENERALE	p. 129
CHAPITRE V PARTIE EXPERIMENTALE	p.133
REFERENCES BIBLIOGRAPHIE	p. 241
Liste récapitulative des produits synthétisés	p. 248

INTRODUCTION GENERALE

Peut-on considérer une liaison C-H comme un groupement fonctionnel?

Si l'on examine de plus près la valeur des énergies de dissociation de ces liaisons, on peut indiquer par exemple, que dans des alcanes comme l'éthane ou le cyclohexane, l'énergie de dissociation de la liaison C-H est d'environ 100 kcal.mol⁻¹. *A contrario*, elle est de 91,9 kcal.mol⁻¹ pour la liaison C-H de la butan-2-one, de 74,5 kcal.mol⁻¹ dans le cas de l'isobutyraldéhyde et de 89,2 kcal.mol⁻¹ pour le cyclohexène (schéma 1).¹⁻³

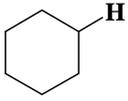
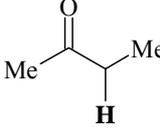
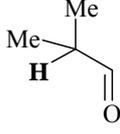
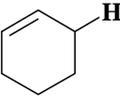
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{H}$				
Energie de dissociation (kCal mol ⁻¹)	101,2	100,0	91,9	74,5	89,2

Schéma 1

Cette plus faible énergie de dissociation accroît la réactivité de ces liaisons C-H et permet leur fonctionnalisation alors que dans le cas de l'éthane et du cyclohexane leur grande stabilité fait qu'elles sont peu réactives et donc peu fonctionnalisables.

Débloquer la réactivité de ce type de liaisons C-H ouvrirait l'accès à des synthèses plus efficaces, plus rapides et qui respecteraient le principe d'économie d'atome⁴ en diminuant l'utilisation de groupements protecteurs et activants (schéma 2).^{5, 6} Par exemple, dans une synthèse classique de la cible **A** (voie A), les groupes fonctionnels sont incorporés par de multiples transformations (aldolisation, élimination, fonctionnalisation), alors que la seconde approche (voie B) permet d'accéder au composé cible en une étape avec un substrat où les groupes fonctionnels sont déjà prédisposés. Ceci est rendu possible grâce à la fonctionnalisation directe de la liaison C-H.

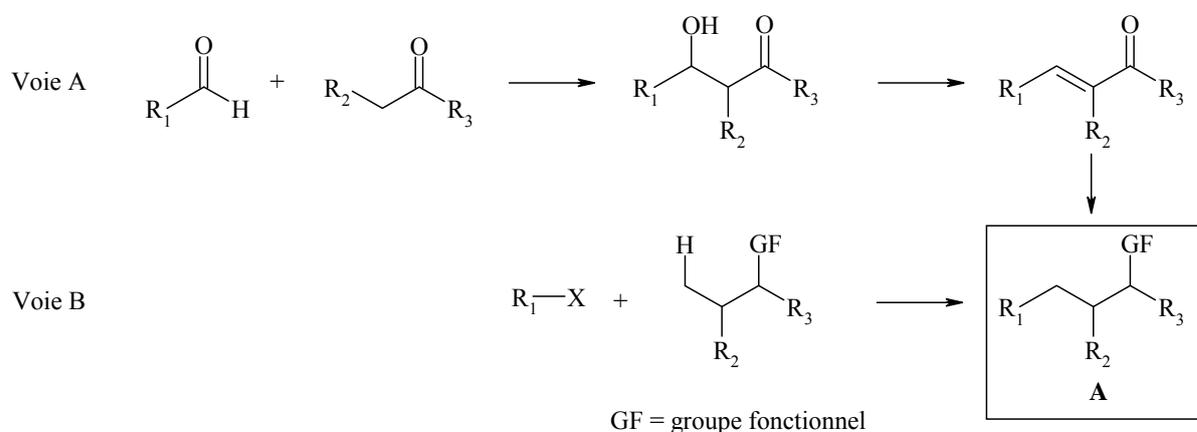


Schéma 2

Depuis une dizaine d'années, plusieurs équipes se sont intéressées à la conversion de liaisons C-H en liaisons C-X (X = C, N, Si, B) de façon directe et sans pré-fonctionnalisation, sur des positions à l'origine peu ou pas activées.^{7, 8} Plus spécifiquement, la création de liaisons C-N à partir de liaisons C-H inertes a connu un essor considérable du fait de l'importance des fonctions azotées en chimie organique.⁹⁻¹³ En particulier, l'équipe de Du Bois a mis au point une méthodologie qui permet de générer de façon hautement stéréo- et régio-sélective une liaison C-N sur un méthylène non activé *via* l'insertion intramoléculaire d'un nitrène catalysée par un complexe de Rhodium (schéma 3).¹⁴⁻¹⁶

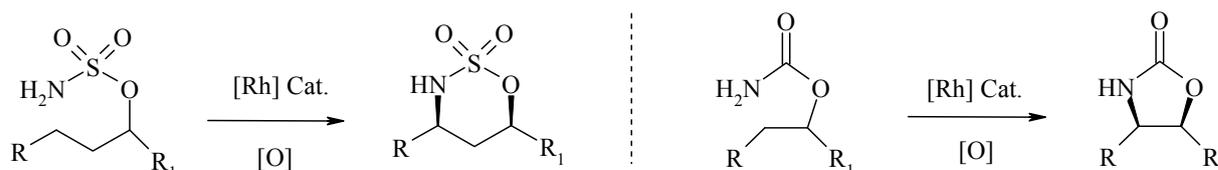


Schéma 3

Ce travail de thèse a eu pour objet, dans un premier temps, d'explorer le potentiel de cette réaction d'amination intramoléculaire sur des substrats de type C-glycoside. L'utilisation de cette méthodologie prometteuse nous a ainsi permis d'évaluer son potentiel sur des substrats polyfonctionnalisés chiraux (schéma 4). Les réactions d'amination ont alors montré une régiosélectivité totale avec la formation de composés spiraniques résultants d'une insertion en position *pseudo*-anomérique. Les résultats de cette étude sont regroupés **dans le second chapitre**.

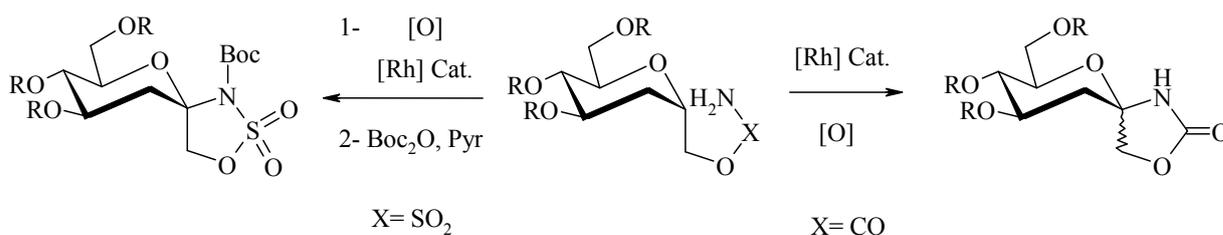


Schéma 4

Dans un deuxième temps, nous avons effectué une étude modèle approfondie sur des composés de type pipéridinique. Le but de cette étude était d'examiner l'effet de la substitution de l'atome d'oxygène endocyclique par un atome d'azote sur la réaction d'amination. Nous avons alors observé, pour la première fois dans ce type de réaction, la formation d'un cycle à sept membres (schéma 5). Cette régiosélectivité inattendue a pu être rationalisée par l'influence décisive d'effets conformationnels. **Cette étude fait l'objet du chapitre III.**

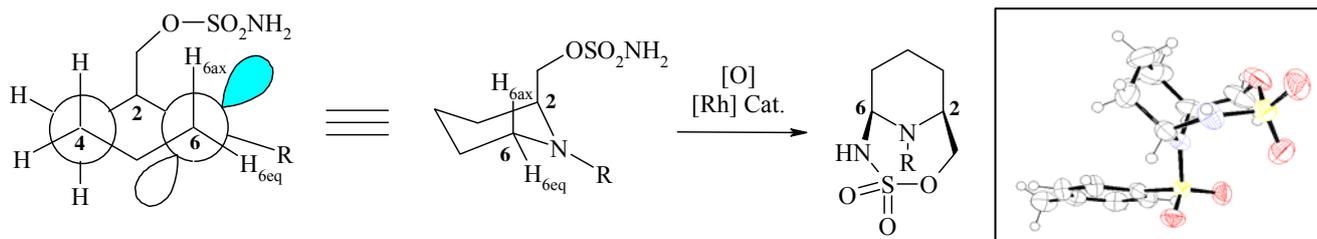


Schéma 5

Dans le quatrième et dernier chapitre, nous avons exploité les résultats précédents pour élaborer une stratégie de synthèse générale de piperidines di- tri- tétra- ou penta-substituées à partir d'un substrat simple. Fondée sur l'utilisation séquentielle d'un ester sulfamique comme "bras moléculaire activateur" et *via* un intermédiaire clef versatile, nous avons démontré le potentiel prometteur de cette méthodologie qui a été illustrée par la synthèse d'iminosucres originaux (schéma 6).

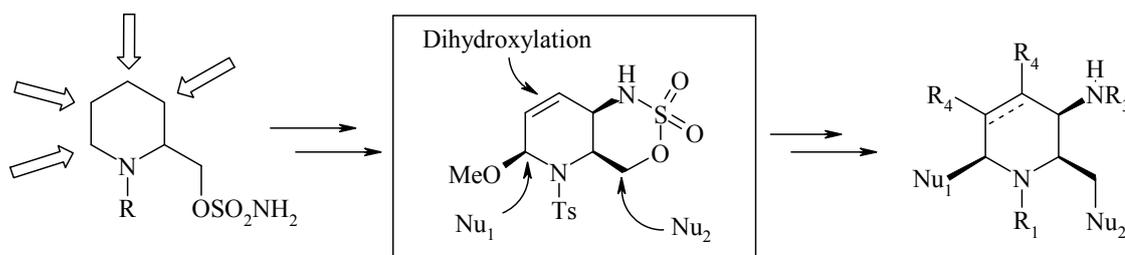


Schéma 6

CHAPITRE I

INSERTION INTRAMOLECULAIRE DE NITRENE DANS DES LIAISONS C-H NON ACTIVEES

I- HISTORIQUE

A) Les premiers pas

D'après nos connaissances, la première réaction d'amination *via* l'utilisation de nitrène rapportée dans la littérature date de 1944.¹⁷ Ces travaux réalisés par Keller et Smith décrivent alors la formation d'*ortho*- et *para*-toluidine par action de l'acide hydrazoïque sur le toluène sous l'action de rayonnement UV (schéma 7). Bien que cette réaction aboutisse à un faible rendement global d'insertion (16%) et qu'elle ne soit que partiellement régiocontrôlée, elle constitue le premier exemple de fonctionnalisation de liaisons C-H aromatiques *via* l'insertion d'un nitrène.

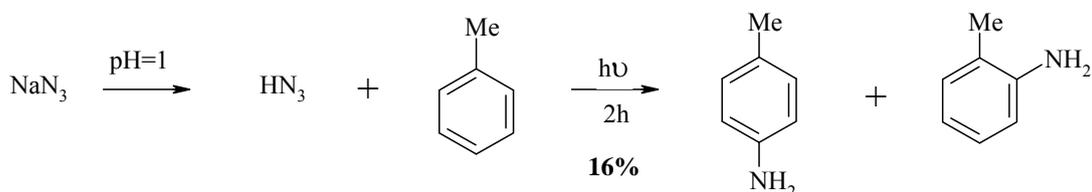


Schéma 7

Dès lors, plusieurs équipes s'intéressent à ces réactions.¹⁸⁻²⁰ Le nitrène est généré soit par photodécomposition soit par thermolyse d'une fonction azoture et permet la formation de liaisons C-N aromatiques (schéma 8) ou d'azacyclopropène.^{21, 22}

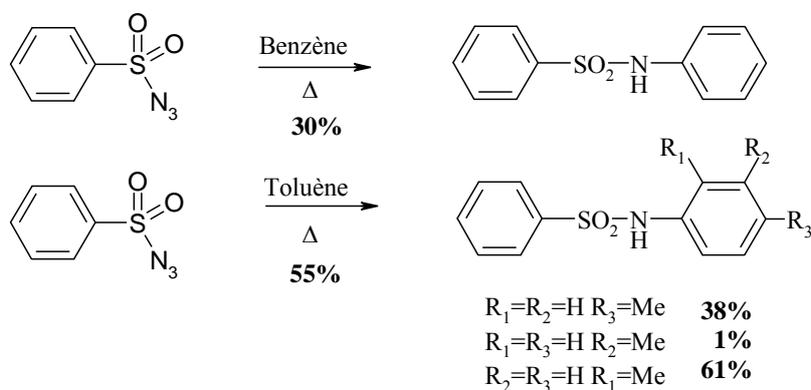


Schéma 8

Les réactions décrites alors sont peu régiosélectives et parfois peu efficaces. Le développement d'une version intramoléculaire permet d'augmenter les rendements, mais améliore surtout la régiosélectivité de la réaction (schéma 9).^{18, 23}

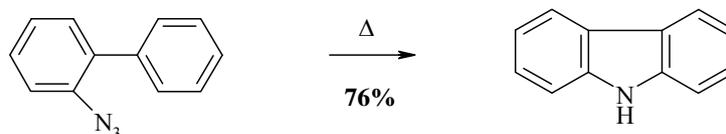
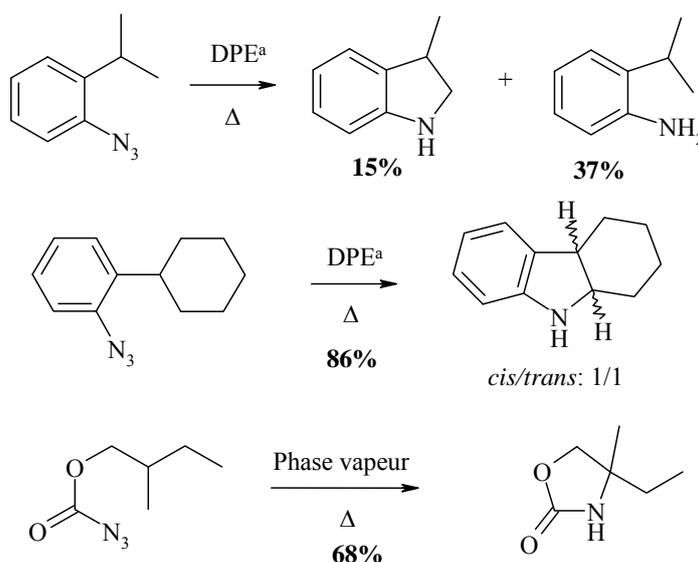


Schéma 9

Les premiers exemples d'insertions intramoléculaires sur des positions autres qu'aromatiques sont présentés au début des années 1960. L'équipe de Smolinsky a décrit la création d'une liaison C-N sur des carbones sp^3 en position benzylique et sur des méthylènes totalement inertes (schéma 10).²⁴⁻²⁸ Ces réactions se font aussi bien en phase vapeur (afin de limiter les interactions avec les solvants) qu'en phase organique. L'insertion de l'azidoformate sur un carbone sp^3 constitue, aussi, le premier exemple de formation d'une liaison C-N avec un substituant lié au groupement azoture qui ne soit pas un groupement aromatique.



^aDPE: Diphenyl ether

Schéma 10

Malgré les efforts réalisés afin de valider cette méthodologie et de l'appliquer en synthèse, les exemples restent rares.^{28, 29} Ceci est lié aux conditions réactionnelles extrêmes (thermolyse le plus

souvent) qui ne sont pas compatibles avec de nombreuses fonctions chimiques, mais aussi aux moyens difficiles à mettre en œuvre pour éviter les interactions avec le solvant (réaction en phase vapeur).

B) Vers une méthode plus douce et catalytique

Les premiers travaux sur l'amination catalytique intermoléculaire ont été réalisés par Kwart et Khan, qui présentent en 1967 l'insertion d'un nitrène sur le cyclohexène catalysé par un complexe de cuivre (15 mol %).³⁰ Sont alors formés les produits d'aziridination et d'insertion allylique avec 15% et 3% de rendement respectivement (schéma 11).

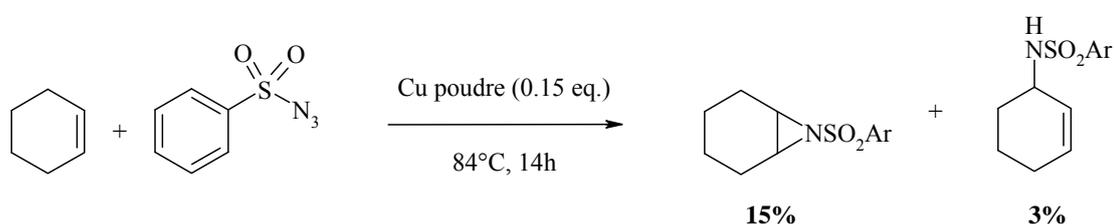


Schéma 11

En 1982, Breslow et Gellman décrivent, pour la première fois, un système d'amination catalytique intermoléculaire sur un méthylène non-activé à température ambiante, basé sur le modèle du cytochrome P-450.³¹

Ce modèle décrit à l'origine pour l'époxydation d'alcènes et l'hydroxylation de carbones sp^3 , s'appuie sur l'utilisation catalytique d'une métalloenzyme : le cytochrome P-450. Cette espèce est capable en milieu biologique de transférer un "oxygène actif" susceptible d'oxyder un alcène ou un carbone sp^3 .³² En présence d'un réactif de transfert d'oxygène (iodosylbenzène) et d'une porphyrine ferrique (la chloro- $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -tétraphénylporphyrine de fer, 0.5 mol. %), le groupe de Groves a mimé l'action de cette métalloenzyme pour oxyder le cyclohexane (schéma 12).

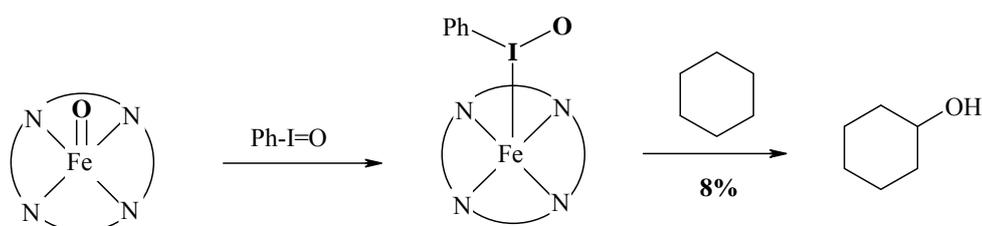


Schéma 12

D'autres exemples d'oxydation de méthylènes non-activés ont aussi été réalisés sur l'adamantane pour donner le 1-adamantanol et le 2-adamantanol avec 1% et 12% de rendement respectivement. Dans ce cas précis, on distingue une forte préférence d'insertion sur la position tertiaire par rapport aux positions secondaires (48/1). D'autre part, l'oxydation de la *cis*-décalone aboutit aussi à un mélange d'isomères (5/1 en faveur du *cis*-9-décalone) et conduit alors à penser que la réaction procède généralement avec rétention de configuration.

Breslow adapte la méthodologie développée par Groves³² en remplaçant « l'oxygène actif » par un groupement tosylimide réputé compatible avec la chimie des métaux-oxydes.³³ Le procédé, intermoléculaire dans un premier temps, permet la création d'une liaison C-N sur le cyclohexane *via* la formation d'un nitrène. La réaction est catalysée par une porphyrine ferrique (Fe^{III}TPP) ou de manganèse (Mn^{III}TPP) (schéma 13).

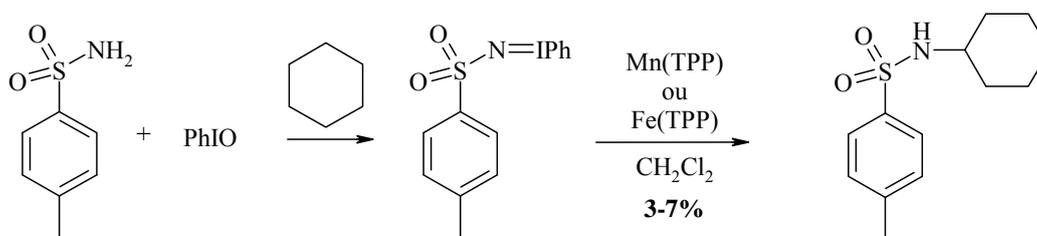


Schéma 13

Le mode opératoire est le même quel que soit le catalyseur métallique testé. Il faut d'abord préformer l'iminoiodane avec la tosylamine et l'iodosylbenzène dans le cyclohexane. A cette solution est alors ajoutée la porphyrine métallique (Mn^{III} ou Fe^{III}), sous sa forme métal-chlore (en solution dans le CH₂Cl₂) puis, la solution est agitée à température ambiante. Bien que la méthodologie semble fonctionner, les rendements restent très faibles (de 3 à 7%) malgré divers essais d'optimisation notamment en faisant varier les co-solvants de la réaction.

C) Première amination intramoléculaire catalysée par un complexe métallique

Des progrès décisifs vont être effectués avec la mise au point d'une version intramoléculaire de cette réaction. De plus, l'utilisation de divers catalyseurs va alors permettre de générer des liaisons C-N sur des méthines benzyliques de manière plus efficace (schéma 14).³⁴

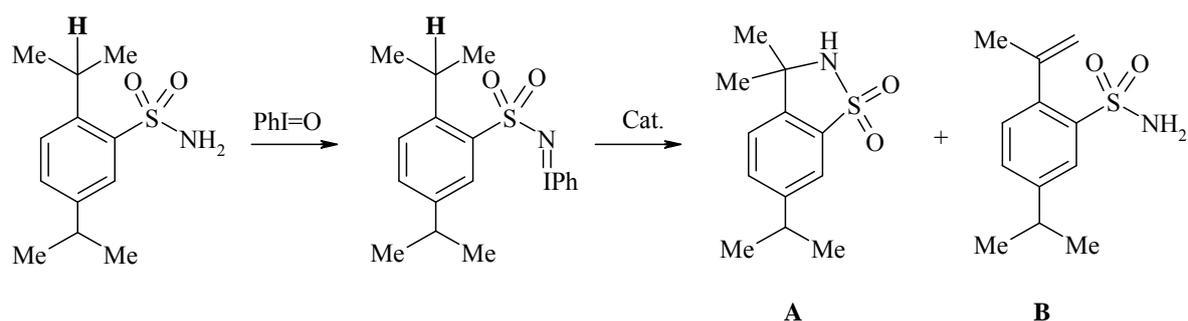


Schéma 14

Globalement la procédure reste identique à la version intermoléculaire, l'intermédiaire iminoiodane est préformé en présence d'iodosylbenzene dans l'acétonitrile puis la réaction d'amination est effectuée en présence du catalyseur. Différents catalyseurs ont été évalués (tableau 1).

Entrée	Catalyseurs	Rendements		
		A ^a	B ^b	Produit de départ
1	Fe ^{III} (TPP)Cl	77%	1.4%	12%
2	Mn ^{III} (TPP)Cl	16%	4.5%	34%
3	[Fe ^{III} (cyclam)Cl ₂]Cl ^c	42%	4.1%	36%
4	FeCl ₃	16%	0.2%	23%
5	Rh ₂ (OAc) ₄	86%	0.2%	5.2%

^aProduit d'insertion; ^bProduit d'élimination; ^cCyclam: 1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane

Tableau 1

Comme le montrent les résultats, la porphyrine ferrique est plus efficace (entrée 1, 3) que celle à base de Manganèse (entrée 2). Cependant, les meilleurs rendements sont obtenus avec un catalyseur au Rhodium II (entrée 5). Le complexe de Rhodium permet, en outre, de favoriser la formation du produit d'insertion par rapport au produit d'élimination.

Malgré ces résultats encourageants, la formation du nitrène et son insertion sur une liaison C-H non-activée par cette méthode douce reste un cas particulier, et ne permet pas de remplacer les méthodologies précédentes basées sur la photodécomposition ou la thermolyse des fonctions azotures. En effet, plusieurs inconvénients empêchent le développement de cette méthodologie:

- ◆ la synthèse de l'iminoiodane nécessite deux étapes et s'avère délicate,³⁵
- ◆ cet intermédiaire se décompose en présence de catalyseurs au Rhodium et nécessite donc un large excès de réactif d'amination,³⁶

◆ le manque de régiosélectivité de la réaction et ses interactions possibles avec le solvant aboutissent souvent à la formation de plusieurs produits.

Ainsi, cette méthodologie d'amination intramoléculaire sur des positions peu ou pas activées sera peu exploitée jusqu'au début des années 2000.³⁷⁻⁴⁰

II- LES PRECURSEURS DES COMPLEXES METAUX-NITRENES MODERNES

A) Insertion *via* un complexe de Rhodium

En 2001, Du Bois reprend la réaction décrite par Breslow.^{14, 15} Les modifications qu'il y apporte sont simples mais permettent de faire de la réaction d'amination intramoléculaire un puissant outil de synthèse (schéma 15).

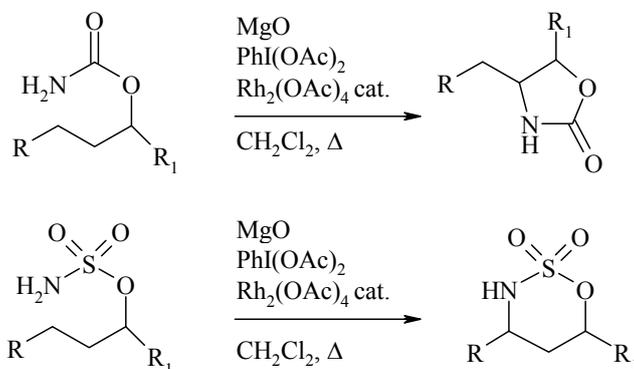


Schéma 15

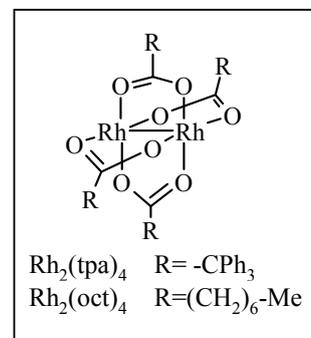
◆ En remplaçant le sulfonamide par un ester sulfamique ou un carbamate, il diversifie les précurseurs de cyclisation tout en faisant varier la régiosélectivité de la réaction (variation de la taille des cycles obtenus).

◆ La synthèse délicate de l'iminoiodane est remplacée par une procédure one-pot. Le précurseur est formé *in situ* et réagit alors avec le métal pour former le métal-nitrène qui permet l'insertion dans la liaison C-H.

◆ Le relargage d'acide acétique issu du catalyseur, mais aussi de l'oxydant, PhI(OAc)₂, est neutralisé par addition d'une base minérale (MgO). Ceci constitue une avancée majeure car elle permet d'une part, de limiter la décomposition de l'iminoiodane intermédiaire, et améliore aussi le turn-over du catalyseur d'autre part.¹²

Avec ces améliorations, l'équipe de Du Bois exemplifie cette méthodologie en l'appliquant à différents substrats afin de démontrer son potentiel synthétique (tableau 2).

Entrée	Substrat	Produit ^a	Cat. ^b	Rdt
1			B	74%
2			A	83%
3			A	44%
4			C	90%
5			A	78%
6			A	60%



^a Conditions réactionnelles: CH₂Cl₂, 40°C, cat./substrat/PhI(OAc)₂/MgO 0,05/1/1,3/2,3; ^bCatalyseurs: A= Rh₂(OAc)₄; B= Rh₂(tpa)₄; C= Rh₂(oct)₄

Tableau 2

D'autres précurseurs ont aussi été récemment développés par Du Bois et permettent d'étendre ce procédé à des substrats du type sulfonamide,⁴¹ sulfamide,⁴² urée^{42, 43} et guanidine.⁴³ De plus, la mise au point du Rh₂(esp)₂ plus robuste et plus efficace (meilleur turn-over), accroît la diversité des catalyseurs au Rhodium proposée (tableau 3).⁴²

Entrée	Substrat	Produit ^{a,b}	Rdt
1			79%
2			83%
3 ^c			91%

Rh₂esp₂

^a Conditions réactionnelles: Toluene, 40°C, cat./substrat/PhI(OAc)₂/MgO 0,01/1/1,65/2,5; ^bCatalyseur: Rh₂(esp)₂; ^c 2% de Rh₂(esp)₂

Tableau 3

Lebel a décrit une méthode d'insertion de nitrène qui présente l'avantage de ne pas nécessiter d'oxydant à l'iode hypervalent. Ces *N*-tosyloxycarbamates s'insèrent directement dans les liaisons C-H en l'absence d'oxydant, avec de bons rendements et de bonnes sélectivités (tableau 4).⁴⁴

Entrées	Substrat	Produit ^{a,b}	Rdt
1			92%
2			73%
3			84%

^a Conditions réactionnelles: CH₂Cl₂, 25°C, Cat./Substrat/K₂CO₃ 5-6%/1/2-3
^bCatalyseurs: = Rh₂(tpa)₄

Tableau 4

B) Insertion *via* un complexe métalloporphyrinique

Parallèlement aux travaux réalisés par Du Bois, l'équipe de Che a développé une réaction d'insertion intramoléculaire catalysée par des porphyrines métalliques proches de celles décrites initialement par Breslow.^{45, 46} En s'appuyant sur ses précédents travaux appliqués à des aminations

intermoléculaires,⁴⁷⁻⁴⁹ Che a étendu la réaction d'insertion sur des liaisons C-H benzyliques et sur des C-H non-activées par voie intramoléculaire. Les premiers résultats montrent des rendements modérés et un faible turn-over du catalyseur. L'addition d'une base minérale, (Al₂O₃), et l'utilisation du dichlorométhane comme solvant de réaction permet d'augmenter les rendements (tableau 5).

Entrée	Substrat	Produit ^{a,b}	Rdt
1			66%
2			56%
3			77%
4			76%
5			88%

^a Conditions réactionnelles: CH₂Cl₂, 40°C, 2h, Cat.:Substrat:PhI(OAc)₂:Al₂O₃ 0,015:1:2:2,5; ^bCatalyseur = [Ru(tpfpp)(CO)]

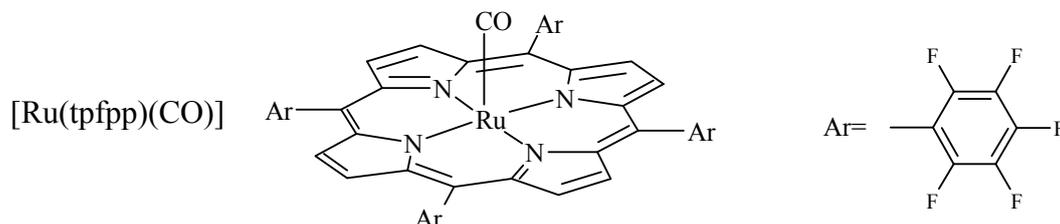


Tableau 5

La création des liaisons C-N s'effectue sur des positions benzyliques en β (entrée 1 et 2) et γ (entrée 3). Sur des méthylènes non-activés, les produits alors obtenus correspondent aux insertions en γ (entrée 4 et 5). Des essais portant sur d'autres catalyseurs du type [M(TPP)Cl] (M= Fe, Mn, Ru) ne permettent pas d'augmenter les rendements, alors que des catalyseurs non-porphyriniques à base de

Ruthénium [Ru(Me₃tacn)(CF₃CO₂)₃.H₂O], *trans*-[Ru(pybox-ip)Cl₂(CH₂=CH₂)] et [Ru(Br₄salen)(PPh₃)₂] sont inefficaces pour ces réactions d'insertion.

Note : Me₃tacn = *N,N,N'*-triméthyl-1,4,7-triazacyclononane

pybox-ip = bis(2-oxazolin-2-yl) pyridine

H₂Br₄salen = 1,2-bis(3,5-dibromo-2-hydroxybenzylidèneamino)cyclohexane

C) Insertion *via* un complexe d'Argent

L'amination de méthylènes non-activés est aussi réalisable *via* l'intermédiaire d'un complexe [Ag=NR] (tableau 6).⁵⁰ Bien que moins développée cette méthode se révèle efficace pour la création de liaisons C-N aussi bien à partir de carbamates que d'esters sulfamiques. Le catalyseur [Ag₂(*t*Bu₃tpy)₂(NO₃)]NO₃ est utilisé pour la première fois lors de l'aziridination intermoléculaire d'oléfines⁵¹. Il est généré *in situ* par addition d'un équivalent de 4,4',4''-tri-*tert*-butyl-2,2':6',2''-terpyridine tridenté (*t*Bu₃tpy) avec un équivalent de sel d'Argent (I) (AgNO₃).

Entrées	Substrat	Produit ^{a,b}	Rdt
1			58% ^c
2			83%
3			87%
4			90%
5			65%

^a Conditions réactionnelles: CH₃CN, 82°C, cat.: Substrat:PhI(OAc)₂ 0,04:1:1,4-2

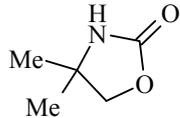
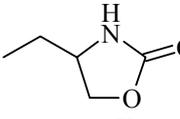
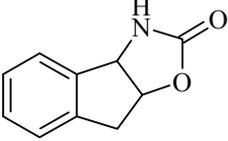
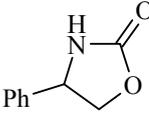
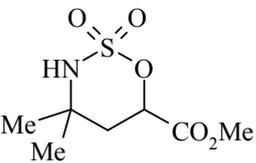
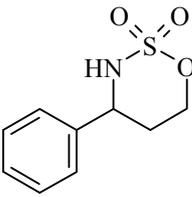
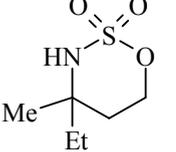
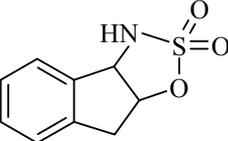
^b Catalyseur = [Ag₂(*t*Bu₃tpy)₂(NO₃)]NO₃; ^cCH₂Cl₂, Δ

Tableau 6

Les rendements sont comparables, voire meilleurs que ceux observés avec les autres types de complexes métalliques. D'autres ligands ont été testés sur la réaction modèle indane-carbamate (entrée 2), mais ils se sont révélés moins efficaces que celui présenté dans le tableau 6.⁵⁰

D) Tableau comparatif des méthodes d'amination intramoléculaire

L'efficacité des méthodes décrites précédemment, est comparé dans le tableau suivant (tableau 7).

Entrée	Produit	Du Bois ^{12, 14, 15}	Lebel ⁴⁴	Che ^{45, 46}	He ⁵⁰
1		83% A	71% B	-	84% D
2		44% B	-	-	58% D
3		86% A	84% B	-	89% D
4		74% A	92% B	-	81% D
5		90% A	-	76% C	-
6		84% C	-	77% C	87% D
7		92% C	-	72% C	90% D
8		60% A	-	66% C	65% D

A = Rh₂(OAc)₄; B = Rh₂tpa₄; C = Rh₂(Oct)₄; D = [Ru(tpfpp)(CO)]; E = [Ag₂(tBu₃tpy)₂(NO₃)]NO₃

Tableau 7

D'après ce tableau, il est difficile de dire si une méthode prévaut sur une autre, chacune présentant des avantages et des inconvénients.

Dans la méthodologie décrite par Du Bois, c'est la simplicité des conditions réactionnelles qui donne de la valeur à cette réaction d'insertion. Elle permet de former *in situ* l'iminoiodane, ce qui a permis de relancer l'intérêt porté sur les aminations catalytiques. Les catalyseurs employés sont commerciaux pour la plupart, et fonctionnent aussi bien sur les dérivés carbamates que sulfamates.

Les travaux réalisés par l'équipe de Lebel permettent de réaliser des insertions dans des liaisons C-H, tout en se passant de la formation d'iminoiodane (entrée 1,3,4). En supprimant le $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ de la réaction, ceci permet aussi de réduire la quantité de produit rejeté lors de l'insertion, notamment le iodobenzène. L'inconvénient repose ici sur la synthèse des précurseurs *N*-tosyloxycarbamates qui nécessite deux étapes.

L'amination par des porphyrines décrite par Che offre, quant à elle, une alternative à l'utilisation de Rhodium comme catalyseur. Les résultats obtenus avec le Ruthénium sont légèrement plus faibles que ceux obtenus avec la méthode de Du Bois (entrée 5-8), mais sont applicables à une large variété de substrats. L'inconvénient est qu'il faut réaliser la synthèse du catalyseur.

L'utilisation de l'Argent comme métal pour l'insertion catalytique de nitrène sur des liaisons C-H non-activées a pour la première fois, été démontrée par Cui et He. Le catalyseur qu'ils décrivent donne de manière générale des rendements légèrement meilleurs que ceux enregistré avec les autres méthodes.

Il est à noter que Dauban et Dodd ont présenté un exemple d'amination intramoléculaire catalysée par du cuivre. L'insertion s'effectue sur une position allylique *via* un précurseur sulfonamide, et conduit à la formation du cycle thiazinane à six membres correspondants (schéma 16).⁵² D'après nos connaissances, il s'agit du seul exemple de réaction d'amination intramoléculaire utilisant ce système catalytique.

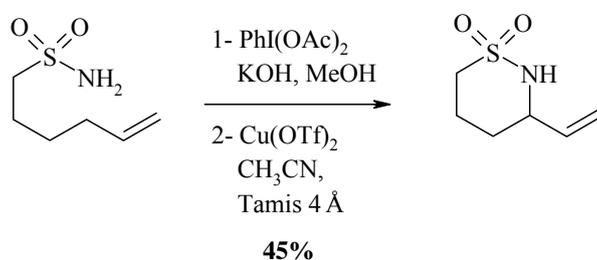


Schéma 16

III- REGIO-, DIASTEREO-, ET ENANTIOSELECTIVITE

A) Régiosélectivité de la réaction

En remplaçant le groupe sulfonamide (RSO_2NH_2) par un carbamate (ROCONH_2) ou un ester sulfamique (ROSO_2NH_2), Du Bois a largement contribué à diversifier et à améliorer la régiosélectivité des insertions intramoléculaires. Alors que le carbamate conduit uniquement au produit de cyclisation à cinq membres, le dérivé sulfamate conduit quasi-systématiquement au cycle à six membres (tableau 2). Dans le cas des dérivés sulfamates, la formation du cycle à six membres est liée à des facteurs structuraux. D'après les études cristallographiques,^{15, 53} l'angle N-S-O dans un ester sulfamique acyclique ($\theta = 103^\circ$) est très proche de celui observé avec le produit cyclisé oxathiazinane ($\theta = 105^\circ$). En revanche en série oxathiazolidine cet angle est de $\theta = 95^\circ$. Cette nette différence augmente la tension de cycle, défavorisant ainsi sa formation (schéma 17).

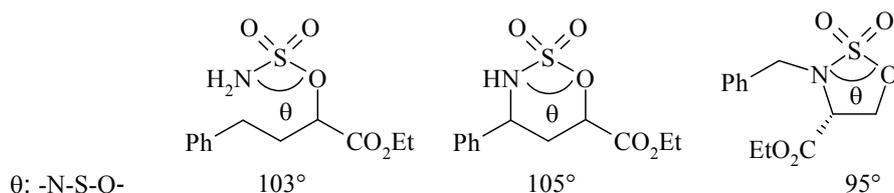


Schéma 17

La régiosélectivité de la réaction est également guidée par les facteurs électroniques.^{12, 14, 15, 53, 54} Dans certains cas où plusieurs positions sont susceptibles de subir une amination, Du Bois a montré que l'environnement électronique de ces positions influe largement sur la régiosélectivité de l'insertion, et que la réactivité des substrats était proche de celle observée avec les complexes Rh-carbène correspondants (tableau 8).^{55, 56}

Les substrats suivants ont été synthétisés dans le but d'étudier les facteurs guidant la régiosélectivité de la réaction.

Entrée	Substrat	Produit major.	^a Cat.	Régio.
1			B	3°/benz. 92/8
2			A	3°/2° 95/5
3			B	ether/benz. 94/6
4			B	3°/2°/1° 89/11/0
5			A	allyliq./ether 100/0

^aCatalyseur: A = Rh₂(OAc)₄; B = Rh₂(tpa)₄

Tableau 8

Ainsi d'après les données figurant dans le tableau 8, on constate que l'amination s'effectue de préférence sur des carbones tertiaires, et en α d'un atome d'oxygène par rapport à des positions benzyliques (entrées 1 et 3). Enfin, les carbones secondaires, puis primaires, sont les positions les moins réactives (entrées 2 et 4). L'équipe de Parker a aussi décrit une insertion préférentiellement sur une position allylique par rapport à une position en α d'un oxygène (entrée 5).⁵⁷

De plus, l'utilisation de ligands encombrés peut permettre d'augmenter la régiosélectivité de la réaction (schéma 18).⁵³

Substrat	Produit major.	^a Cat.	Régio.
		A	ether/benz. 67/23
		B	93/7
		A	3°/benz. 72/28
		B	92/8

^aCatalyseur: A = Rh₂(OAc)₄; B = Rh₂(O₂CCPh₃)₄.

Schéma 18

On peut alors effectuer le classement des positions les plus favorisées aux moins favorisées :

Allylique > α-oxygéné ~ tertiaire > benzylique > secondaire > primaire

B) Diastéréosélectivité de la réaction.

Il a également été montré que ces aminations intramoléculaires s'effectuaient de manière diastéréosélective à partir d'esters sulfamiques et de carbamates énantiopurs. Ces différents résultats ont permis d'évaluer un profil de diastéréosélectivité en fonction du degré de substitution du carbone, portant la liaison C-H dans laquelle se fait l'insertion, mais aussi en fonction de celui de l'alcool de départ.^{12, 16, 58} Les insertions procèdent alors avec rétention de configuration, ce qui est semblable aux observations faites avec des analogues carbénoïdes (tableau 9).^{59, 60}

L'amination à partir de positions secondaires (entrée 1, 2) donne une diastéréosélectivité allant de modeste (3/1) à bonne (15/1) en faveur du dérivé *syn*. Cette orientation est influencée par l'encombrement stérique des groupes situés en α et γ du sulfamate.

Pour les insertions à partir d'une position primaire (entrée 3), la stéréosélectivité est guidée par le groupe en β et aboutit à de très bonnes sélectivités selon la taille de ce groupement.

Dans le cas d'insertion sur des dérivés cycliques, la stéréosélectivité est de bonne à totale (entrées 4-5).

Entrées	Substrat	Produit majo.	Cat. ^a	Selectivité
1			A	Syn/Anti 3/1
2			C	15/1
3			C	R=Me 20/1 R=OTBS 10/1
4			A	100/0
5			A	8/1

^aCatalyseur: A = Rh₂(OAc)₄; C = Rh₂(Oct)₄

Tableau 9

Au regard de ces informations et des données de la littérature,^{61, 62} Du Bois propose un modèle prédictif "pseudo-chaise" rationalisant la stéréosélectivité des insertions (schéma 19).

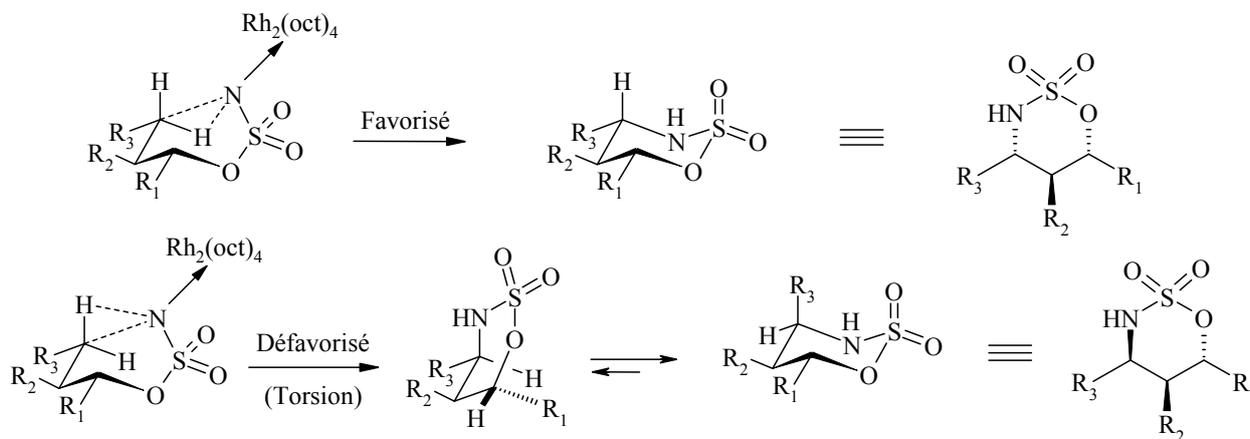


Schéma 19

Dans ce modèle, il est montré que la stéréochimie est fortement liée à l'orientation de la liaison C-H qui subit l'amination. Dans le cas d'une insertion dans la liaison axiale, le chemin réactionnel conduit à un état de transition de plus haute énergie car contraint par des effets de torsions. En revanche lors d'une insertion dans la liaison équatoriale, l'état de transition ne subit pas de torsion et aboutit au produit de configuration *cis* de façon préférentielle.

Ces résultats ont été confirmés par une série d'expériences qui a aussi montré que la régiosélectivité changeait lorsque des contraintes stéréochimiques étaient ajoutées (schéma 20).

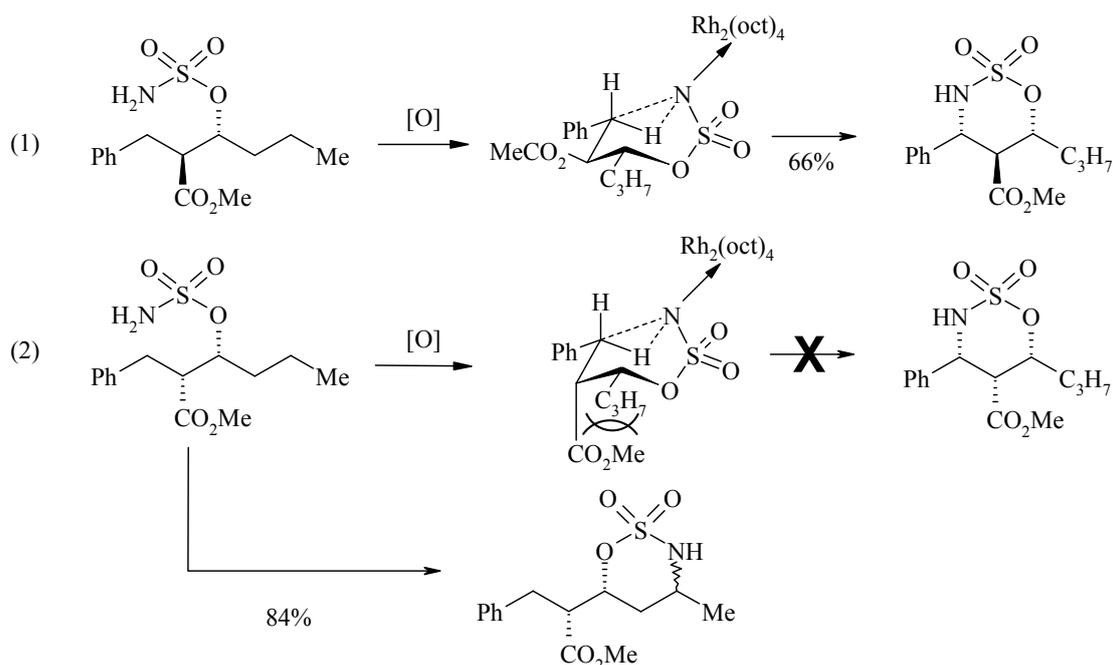


Schéma 20

Dans l'équation (1), le modèle est respecté, un seul diastéréoisomère de configuration *cis* est obtenu (avec 20% de produit d'insertion en α du CH_3). Dans l'équation (2), l'interaction gauche entre l'ester et le propyle favorise l'insertion en α du méthyle (3/1 *cis/trans*). Ces résultats suggèrent l'influence prépondérante de la stéréochimie du substrat par rapport aux effets électroniques dans la réaction d'oxydation.

Ainsi la probabilité d'un état de transition "pseudo-chaise" est confirmée et permet de prédire la stéréochimie du produit d'insertion.

C) Insertion énantiosélective - Catalyseurs chiraux

Alors que de nombreux exemples d'insertion énantiosélectives de complexes de métaux-carbènes sont rapportés dans la littérature,^{7, 63, 64} les études correspondantes concernant l'amination intramoléculaire énantiosélective *via* un catalyseur chiral sont peu développées.

Dans ce domaine, les travaux les plus significatifs ont été réalisés à l'aide de porphyrines chirales. En reprenant un ligand décrit pour l'époxydation d'alcènes⁶⁵ et en l'adaptant à sa méthodologie, Che effectue des aminations énantiosélectives intramoléculaires avec de bons ee (tableau 10).^{45, 46}

Entrées	Substrat	Produit ^{a,b}	T(°C)	Rdt (%)	ee (%)
1			80	53	81
2			5	39	82
3			80	63	79
4			5	48	84
5					
6	R=F		5	20	83
7	R=Br		5	31	86
8	R=Cl		5	72	77
9	R=H		5	35	87
10	R=Me		5	89	83
	R=OMe		5	75	88

^a Conditions réactionnelles: C₆H₆, 2-8h, cat.: Substrat: PhI(OAc)₂: Al₂O₃ 0,1:1:1,4:2,5

^b Catalyseur = [Ru(por*)(CO)]

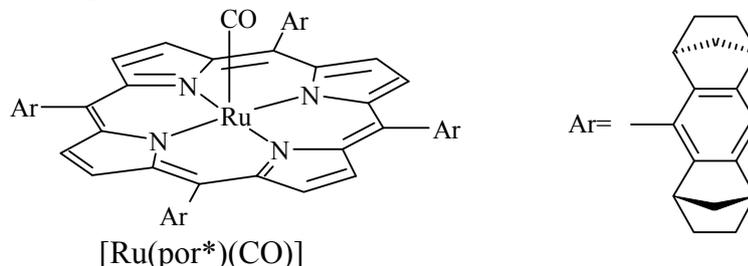


Tableau 10

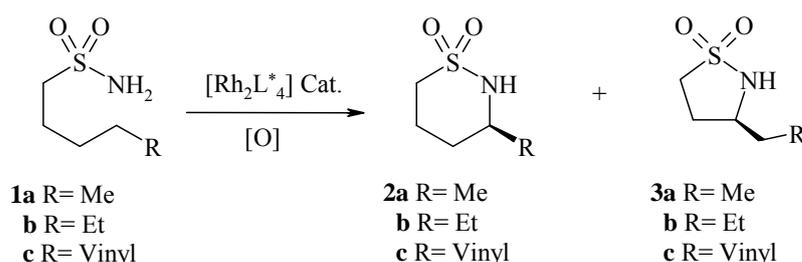
Grâce à cette porphyrine possédant un ligand chiral, l'excès énantiomérique varie de 77 à 88%. En diminuant la température de 80°C à 5°C, l'énantiosélectivité est très légèrement améliorée (entrée 1-

4). En revanche les rendements diminuent de façon conséquente. D'autre part, la nature du groupe fonctionnel en *para* de l'ester sulfamique a une influence importante sur les rendements d'insertion (entrées 5-10). Lorsque celui-ci est électro-attracteur, les rendements chutent (entrées 5 et 6) sauf pour le dérivé chloré (entrée 7). Dans les autres cas, les rendements sont compris entre 83 et 88% (entrées 8-10).

L'équipe de Müller a aussi étudié différents catalyseurs au Rhodium possédant des ligands chiraux afin de déterminer les énantiosélectivités d'insertion intramoléculaire de sulfonamides (tableau 11) et d'esters sulfamiques (tableau 12).^{41, 66-68}

♦ Enantiosélectivité des réactions effectuées avec les dérivés sulfonamides

Dans les conditions habituelles de cyclisation (MgO, PhI(OAc)₂, 3-5 mol % [Rh₂L*₄], CH₂Cl₂), les deux dérivés correspondant à la formation du cycle à cinq membres et du cycle à six membres sont observées (tableau 11).



Substrat	[Rh ₂ L* ₄]	mol %	T(°C)	Rdt.	2/3	ee (%)
1a	[Rh ₂ {(S)-ptpa} ₄]	3,5	40	100	95/5	15
1c		5	-20	31	99/1	10
1a	[Rh ₂ {(S)-nttl} ₄]	3,5	40	83	98/2	57
1a		3,5	-20	94	99/1	66
1b		3,5	40	98	98/2	13
1c		2	40	23	99/1	8
1a	[Rh ₂ {(R)-ntv} ₄]	2	40	90	97/3	54
1b		3,5	40	90	97/3	22

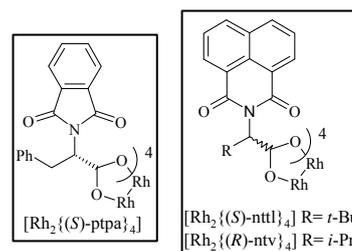


Tableau 11

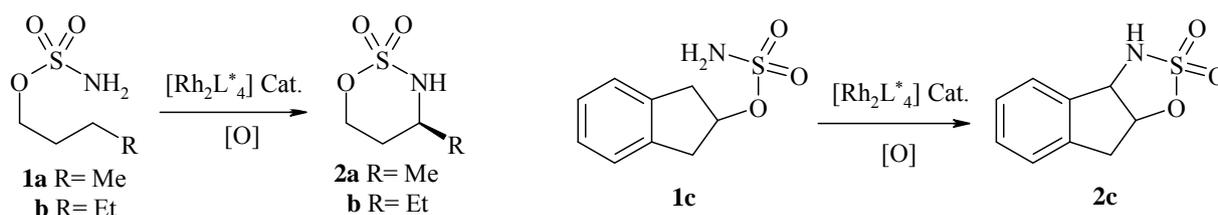
Les énantiosélectivités sont globalement modestes. Le catalyseur le plus sélectif est le [Rh₂{(S)-nttl}₄] et donne 57% d'ee à 40°C et 66% à -20°C avec le dérivé **1a**. En ce qui concerne les autres catalyseurs, la stéréosélectivité est très modérée. La régiosélectivité, quant à elle, reste très bonne puisque les

proportions de produits de cyclisation à cinq membres **3a,b,c** ne dépassent pas 5% dans le plus mauvais des cas.

D'autres essais ont été menés sur des sulfonamides aromatiques. Là aussi les résultats sont assez modestes puisque la meilleure valeur d'ee est de 20% avec le $[\text{Rh}_2\{(\text{S})\text{-nttl}\}_4]$ comme catalyseur.⁶⁸

♦ Enantiosélectivité des réactions effectuées avec les dérivés esters sulfamiques

Dans le cas des esters sulfamiques, l'énantiosélectivité est moins bonne que celle observée avec les sulfonamides (tableau 12).



Substrat	$[\text{Rh}_2\text{L}^*_4]$	mol %	T(°C)	Rdt.	ee (%)
1a	$[\text{Rh}_2\{(\text{S})\text{-ptpa}\}_4]$	2,5	40	97	9
1b		3,5	40	82	<5
1c		3,5	40	71	18
1a	$[\text{Rh}_2\{(\text{S})\text{-nttl}\}_4]$	3,5	40	97	19
1a		3,5	-20	97	21
1b		3,5	40	60	<5
1c		3,5	40	62	22
1a	$[\text{Rh}_2\{(\text{R})\text{-ntv}\}_4]$	2	40	80	17
1b		3,5	40	91	<5
1c		3,5	40	52	30

Tableau 12

Les meilleurs résultats sont obtenus avec le $[\text{Rh}_2\{(\text{R})\text{-ntv}\}_4]$ (30% d'ee pour **1c**) avec cependant un rendement moyen. En revanche, des essais sur des esters sulfamiques aromatiques ont montré que les ee pouvaient monter jusqu'à 52% d'ee avec ce type de catalyseur chiral.⁶⁸

Une équipe japonaise a aussi montré un intérêt pour ce type d'amination énantiosélective et a rapporté l'utilisation de catalyseurs chiraux légèrement différents de ceux présentés par Müller (ligands halogénés sur les positions aromatiques).⁶⁹ En reprenant ces ligands déjà utilisés dans un premier temps dans la chimie des carbènes,⁷⁰ cette équipe a obtenu des valeurs d'ee allant de 15 à 48% lors de l'amination de l'indane (**1c**, tableau 12).

IV- ASPECT MECANISTIQUE

La première étape dans la formation du nitrène est la génération de l'iminoiodane par action d'un oxydant (du type iodobenzène diacétate ou iodobenzène) sur l'ester sulfamique, le carbamate ou le sulfonamide (schéma 21).

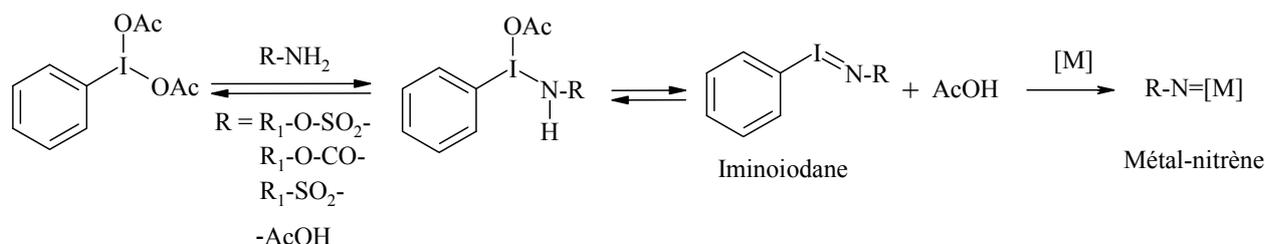


Schéma 21

Sous forme d'un équilibre, le réactif iodé subit un échange de ligands par dissociation des acétates pour former l'intermédiaire iminoiodane. Lors de cette étape, deux équivalents d'acide acétique sont générés. L'iodobenzène peut alors s'échanger avec le métal pour former l'espèce métal-nitrène.

Actuellement, la nature exacte du mécanisme d'insertion dans la liaison C-H n'est pas encore élucidée. Plusieurs équipes se sont attachées à éclaircir cet aspect de la réaction, mais sans trouver de preuves formelles validant l'une des deux hypothèses proposées.

♦ La première hypothèse a été formulée par Smolinsky,²⁷ puis fut relayée par Che.^{46, 71} Elle repose sur une insertion par étapes d'un nitrène générée dans son état triplet. Ceci implique un mécanisme bi-radicalaire (schéma 22a).

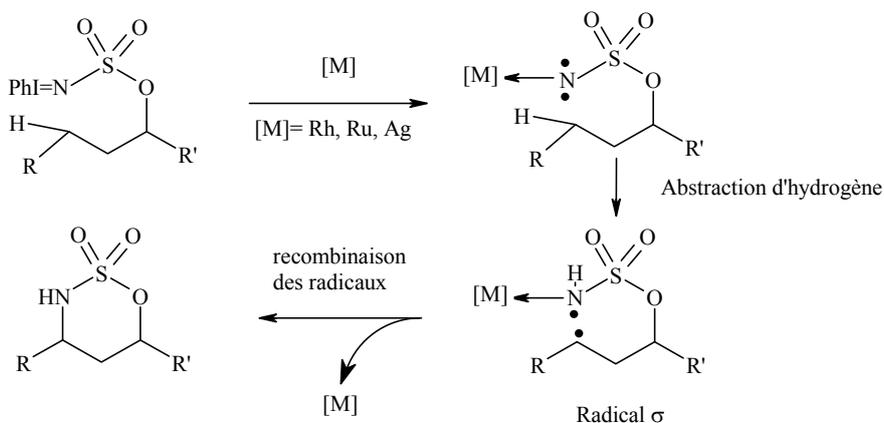


Schéma 22a

L'abstraction d'hydrogène est, selon ce mécanisme, l'étape déterminante avec la formation d'un carbo-radical. La recombinaison de ce carbo-radical génère la liaison C-N et relargue le complexe métallique qui peut alors être réengagé dans un nouveau cycle catalytique.

♦ La seconde hypothèse repose sur une insertion directe d'un nitrène généré dans son état singulet (schéma 22b).

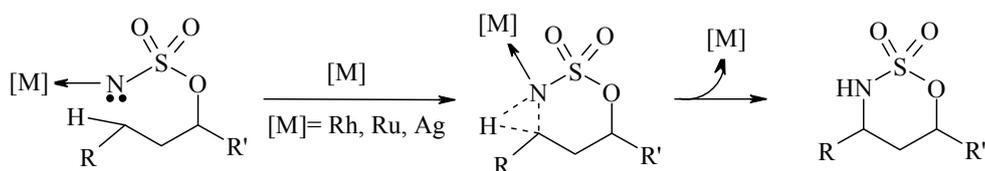


Schéma 22b

Dans le cas de ce mécanisme concerté, la formation de la liaison C-N est concomitante avec le transfert d'hydrogène. Il n'y a alors qu'une seule étape et le complexe de Rhodium-métal est relargué pour réagir à nouveau. Cette hypothèse est soutenue principalement par deux équipes, celles de Müller et de Du Bois.^{12, 36, 58}

A) Mesures physiques

A₁- Etudes cinétiques

Les réactions qui impliquent une rupture de liaison C-H, montrent souvent un effet isotopique primaire remarquable. Cet effet est constaté suite à la substitution de l'atome d'Hydrogène par l'un de ses isotopes, en général le Deutérium. Lorsqu'une liaison C-D est rompue ou formée pendant l'étape cinétiquement déterminante, le dérivé portant cette liaison réagira plus lentement que son analogue portant la liaison C-H.

L'ampleur de l'effet est caractérisée par la valeur k_H/k_D :

- Si le rapport est égal à 1, alors la rupture ou formation de la liaison C-H n'est pas l'étape cinétiquement déterminante.
- Si le rapport est supérieur à 1, alors la rupture ou formation de la liaison C-H est l'étape cinétiquement déterminante.

Ainsi, dans le cas de l'étude du mécanisme d'amination catalytique, des mesures d'effets isotopiques primaires ont été effectuées lors des réactions d'insertions.

-Müller a montré que l'amination intermoléculaire de l'adamantane (1,3-D₂) *via* l'insertion du complexe N_S=IPh/[Rh₂(OAc)₄] donne un effet isotopique calculé de 3,5 ± 0,2. Cependant il modère la fiabilité de ces résultats en mettant en cause l'absence de moyen de comparaison avec d'autres réactions analogues.³⁶

-L'équipe de Che a étudié l'effet isotopique lors de l'amination de l'éthylbenzene par le [Ru^{VI}(TPP)(NTs)₂]. Pour cette insertion intermoléculaire de nitrène, Che observe un effet isotopique d'une valeur k_H/k_D de 6,1.⁷¹

-De même, l'équipe de Murata a mesuré des effets isotopiques très importants lors de l'insertion intramoléculaire de nitrènes aromatiques par photolyse ou thermolyse (schéma 23).⁷²

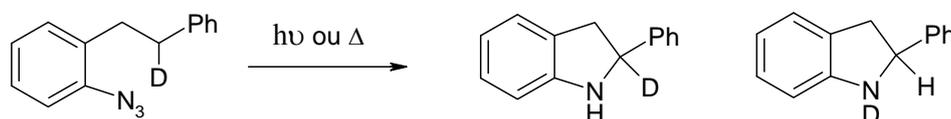


Schéma 23

Dans le cas de réaction par photolyse, ils ont observé des valeurs k_H/k_D allant de 10,2 à 14,7 selon la nature du solvant.

Donc d'après ces études, la rupture de la liaison C-H est l'étape déterminante. Les auteurs proposent alors que l'insertion de nitrène procède par abstraction d'hydrogène, formation d'un bi-radical et recombinaison pour former la liaison C-N. Cependant, ces résultats sont contredits par d'autres études. Du Bois décrit un rapport k_H/k_D de 1.5 ± 0.2 lors de l'insertion d'un ester sulfamique effectuée dans ses conditions précédemment décrites (schéma 24).^{12, 16}

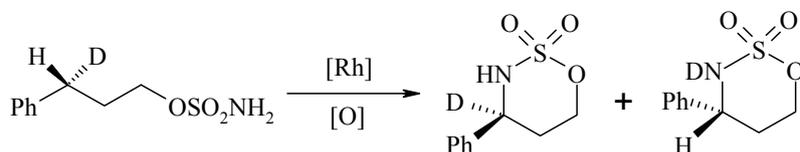


Schéma 24

Dans ce cas, la rupture de la liaison C-H ne peut être considérée comme l'étape déterminante ce qui ne permet pas de trancher définitivement entre un mécanisme concerté plutôt qu'un mécanisme par étape.

Ainsi, ces résultats sont contradictoires et ne permettent pas de conclusions évidentes sur le mécanisme de la réaction.

A₂- Constante d'Hammett

La mesure de la constante d'Hammett est un outil efficace pour la détermination de mécanismes réactionnels.⁷³ Elle permet de mesurer la sensibilité d'une réaction aux effets électroniques. Cette valeur est calculée grâce aux constantes de vitesse qui sont déterminées avec différents substituants (électro-donneur ou électro-attracteur) situés en *para* et *méta* de la position benzylique réactive. Elle est notée par la valeur ρ et sa valeur peut avoir trois significations marquantes.

♦ Si $\rho > 1$, alors la position réactionnelle est chargée δ^- pendant l'état de transition. C'est le cas des mécanismes anioniques.

♦ Si $\rho < -1$, alors la position réactionnelle est chargée δ^+ pendant l'état de transition. C'est le cas des mécanismes cationiques.

♦ Si $-1 > \rho > 1$, alors la position réactionnelle est faiblement chargée pendant l'état de transition. C'est le cas des mécanismes concertés et radicalaire.

La mesure de cette constante a été effectuée par différents groupes pour des réactions d'aminations (schéma 25).

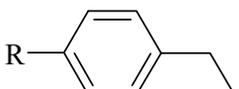
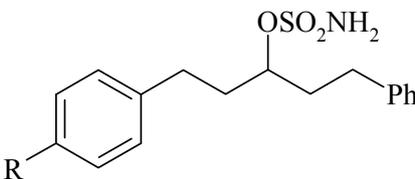
Sustrat			
	R= MeO Me H Br Cl	R= MeO Me Br Ph H NO ₂	R= MeO Me Br CF ₃ NO ₂
Système catalytique	[Ru ^{VI} (tpfpp)(NTs) ₂]	Ns=IPh/[Rh ₂ (OAc) ₄]	Rh ₂ (OAc) ₄
Valeur de ρ	-0,19	-0,90	-0,80

Schéma 25

L'amination du *p*-R-éthylbenzène par le complexe [Ru^{VI}(tpfpp)(NTs)₂] permet d'établir une constante $\rho = -0,19$ (avec R= MeO, Me, Br, Cl, H).⁴⁶

L'amination du *p*-R-éthylbenzène par le complexe $\text{Ns=IPh}[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ permet d'établir une constante $\rho = -0,90$ (avec R= MeO, Me, Ph, H, Br, NO_2).³⁶

L'amination du 1-phenyl-5-*p*-R-pentan-3-sulfamoyloxymethyl par insertion intramoléculaire catalysée par le $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ permet d'établir une constante $\rho = -0,80$ (avec R= MeO, Me, Br, CF_3 , NO_2).¹²

Dès lors, on constate que ces valeurs de ρ sont proches et qu'elles sont comprises entre -1 et 1. L'influence du groupe électro-donneur ou électro-attracteur en *para* est donc mineure. On en déduit alors que l'existence d'une espèce chargée lors de l'état de transition est peu probable. Ces résultats ne permettent pas une distinction claire entre les deux mécanismes car les fragmentations radicalaires sont aussi caractérisées par de petites valeurs de ρ .⁷⁴

B) Stéréochimie

La rétention de configuration observée lors des insertions réalisées sur des composés énantio purs suggère au premier abord la formation d'un état de transition concerté qui conserve la stéréochimie des centres asymétriques (schéma 26 fig. A). Le nitrène dans son état singulet s'insère directement pour former la liaison C-N.

Dans le cas d'une insertion d'un nitrène dans son état triplet, l'intermédiaire réactionnel passe par l'abstraction d'hydrogène *via* la formation d'un carbo-radical qui peut se comporter de deux façons différentes :

◆ S'il est de type σ , il se situe dans une orbitale sp^3 du carbone hybridé sp^3 . S'il se recombine rapidement pour former la liaison C-N, alors le centre stéréogène conservera sa configuration (schéma 26 fig. B). Ceci a été observé par Smolinsky²⁷ lors de l'insertion d'arylnitrène, puis fut observé par divers groupes intéressés par la détermination de ce mécanisme et ceci, quelle que soit la méthode utilisée.^{14, 36, 46}

◆ Si la recombinaison de radicaux est plus lente, le radical σ évolue vers un radical π -plan. Le carbone alors hybridé sp^2 perd sa stéréochimie, et la formation de la liaison C-N n'est pas stéréospécifique (schéma 26 fig. C). Seule l'équipe de Murata a observé une racémisation lors de l'amination du 1-azido-2(*S*)-(2-ethyl-2-methylbutyl)benzene.⁷²

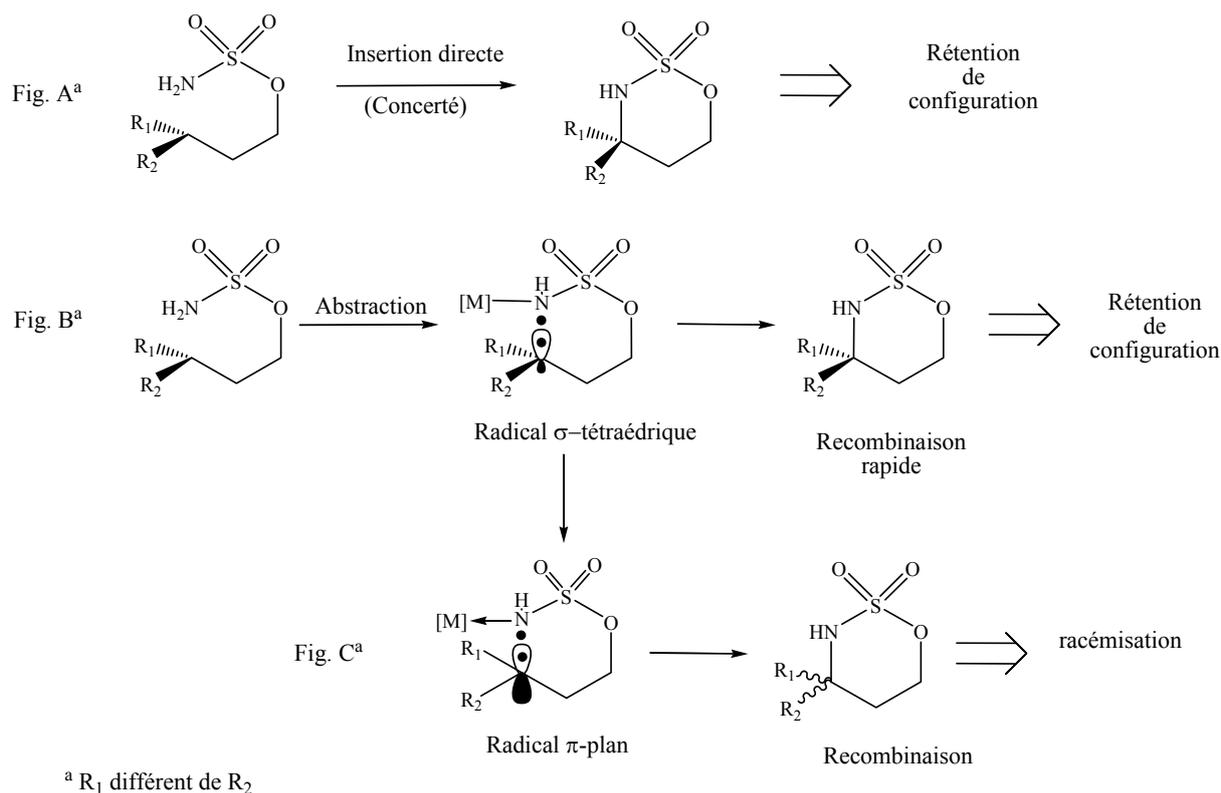


Schéma 26

C) Horloges radicalaires

Afin de prouver l'existence d'une espèce radicalaire lors de l'état de transition, il est possible d'utiliser des horloges radicalaires (radical clock).⁷⁵⁻⁷⁷ Elles ont été utilisées entre autres pour leur instabilité en présence d'une espèce radicalaire (schéma 27).

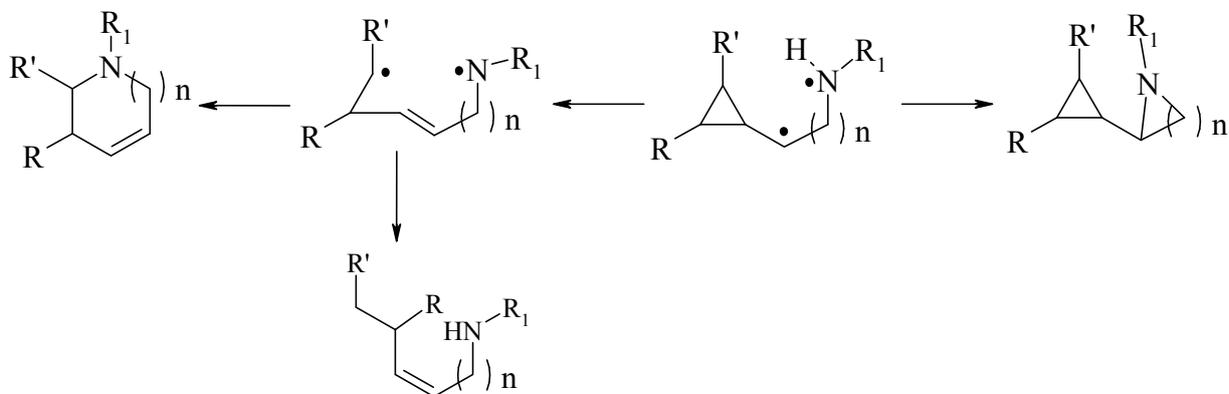


Schéma 27

Dans le cas illustré ci-dessus, on remarque que la fragmentation du cyclopropane peut être générée par la présence d'un radical en α . Cette ouverture est caractéristique d'un mécanisme radicalaire. Dans le cas où il n'y a pas d'ouverture du cycle, on peut alors envisager d'autres type de mécanismes.

Le facteur le plus important est la constante de vitesse de fragmentation du cycle (k en s^{-1}), plus elle est importante, plus la fragmentation s'effectue rapidement. Ceci permet de détecter des radicaux à faible durée de vie.

Dans le cadre des aminations catalytiques, cet outil fut utilisé afin de déterminer si la réaction procédait *via* abstraction d'hydrogène/formation d'un radical/recombinaison, ou si elle procédait *via* une insertion directe selon un mécanisme concerté.

Du Bois a montré que lors de la réaction présentée sur le schéma 28, l'oxathiazinane est obtenue avec un rendement de 91%.¹² Il n'a pas signalé la formation de dérivés résultant de l'ouverture du cyclopropane, ce qui réduit fortement la probabilité de la formation d'une espèce radicalaire et conforte alors la possibilité d'un mécanisme concerté.

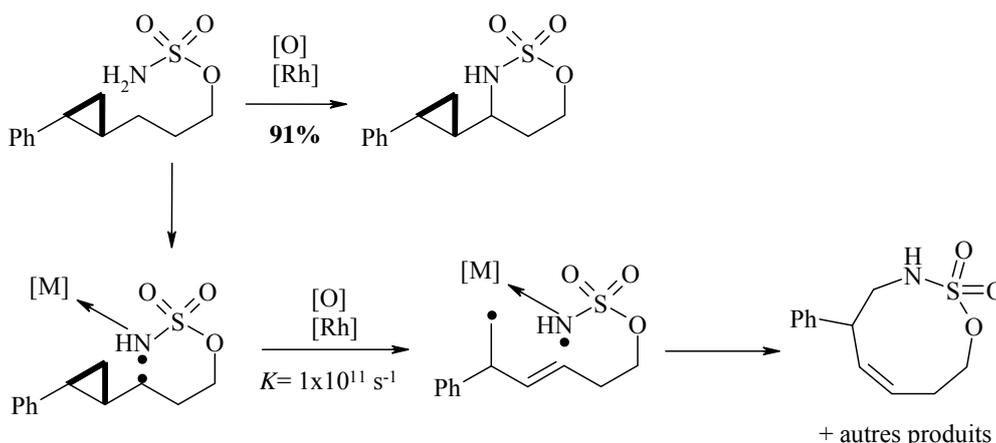


Schéma 28

Müller a lui aussi effectué ce genre d'expérience mais lors d'insertions intermoléculaires (schéma 29). Il ne constate pas non plus de produits d'ouverture du cyclopropane mais pondère ses observations a cause d'une faible constante de vitesse d'ouverture du cyclopropane ($k = 1 \times 10^5 s^{-1}$) (fig. 1) ou du faible rendement d'insertion de 5% (fig. 2).^{36, 78}

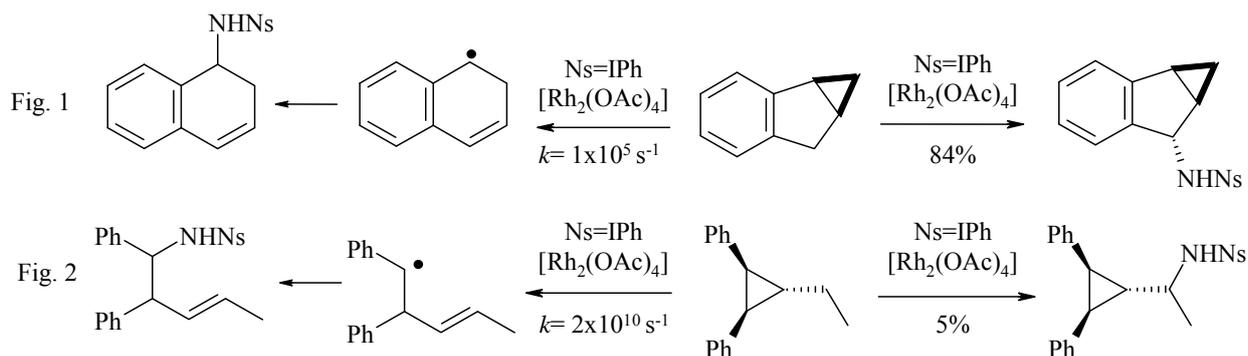


Schéma 29

Finalement, cette étude appuie fortement l'hypothèse d'un mécanisme concerté au regard des constantes de vitesse de fragmentation des cyclopropanes utilisés et de l'absence de produit de réarrangement constatée. Toutefois, l'abstraction d'hydrogène avec formation d'un radical σ n'est pas à exclure définitivement. La vitesse de recombinaison des radicaux serait alors plus rapide que celle de l'ouverture du cyclopropane.

V- APPLICATION EN SYNTHÈSE ORGANIQUE

A) Insertion de carbamates

◆ Synthèse de la (-)-Tétridotoxine

L'exemple le plus spectaculaire illustrant le potentiel synthétique de l'amination intramoléculaire est sans doute la synthèse stéréosélective de la (-)-Tétridotoxine par l'équipe de Du Bois.⁷⁹ Cette substance très toxique est issue d'un poisson japonais appelé Fugu. Peu de synthèses totales ont été réalisées jusqu'à présent.⁸⁰

L'étape clef de cette stratégie est l'insertion stéréosélective de carbamate catalysée par un complexe de Rhodium pour former un carbone quaternaire (schéma 30).

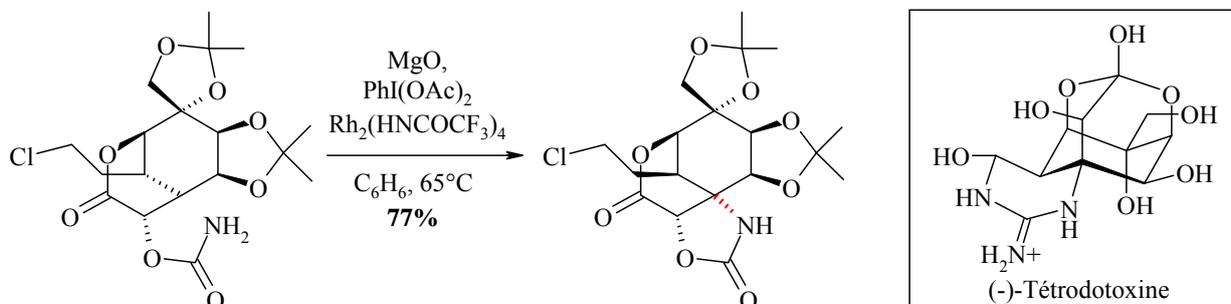


Schéma 30

En appliquant avec succès cette réaction à des substrats hautement fonctionnalisés, Du Bois montre son potentiel synthétique.

♦ Synthèse de la méthyle-L-callipeltose

Trost⁸¹ et Panek⁸² ont récemment utilisé cette méthodologie pour la synthèse du méthyl-L-callipeltose, un fragment de la Callipeltoside A qui est une substance antitumorale issue d'une éponge marine (schéma 31).⁸³ Dans les deux stratégies, l'amination intramoléculaire permet de générer stéréosélectivement l'oxazolidinone. Ainsi, le dérivé méthyl-L-callipeltose de la Callipeltoside A est obtenu en 5 et 7 étapes par les équipes de Trost et Panek respectivement.

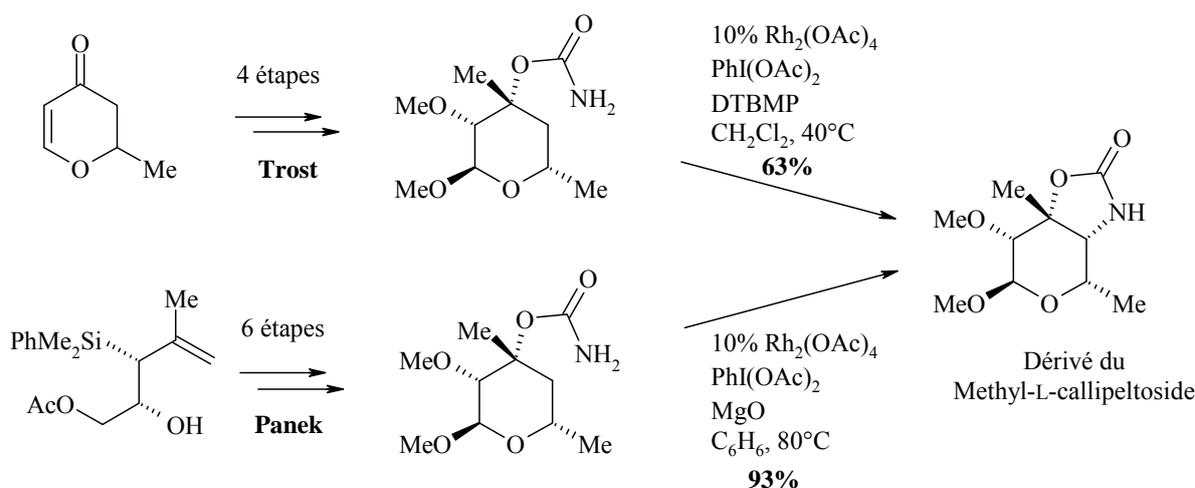


Schéma 31

De plus, une modification des conditions de température et de solvant (benzène à 80°C) augmente le rendement jusqu'à 93% lors de l'insertion décrite par Panek (schéma 31).

♦ Synthèse de dérivé de la L-Vancosamine.

La vancosamine est un groupement aminosucre qui fait parti de la structure de la Vancomycine. Cet antibiotique est connu pour être l'un des plus puissants contre les bactéries résistantes aux traitements habituels. L'équipe de Parker a utilisé la méthodologie d'amination intramoléculaire pour la synthèse stéréosélective de dérivés de la L-vancosamine qui correspondent à la partie amino-sucre (schéma 32).⁸⁴

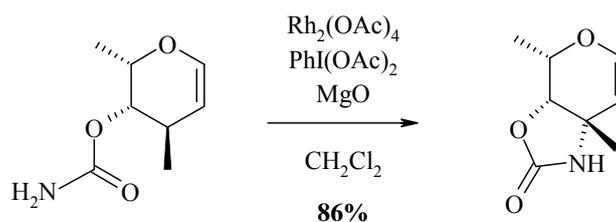


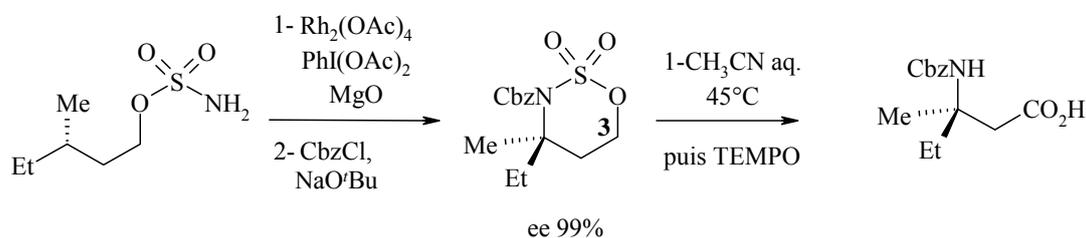
Schéma 32

Dans ce cas l'insertion s'effectue uniquement sur la position allylique. Cette régiosélectivité est expliquée par la présence du méthyle en α de l'oxygène qui bloque cette position.

B) Insertion d'ester sulfamique

◆ Synthèse d'un β -amino-acide

La réaction d'amination catalytique intramoléculaire a été utilisée comme étape clef dans la synthèse générale d'acide β -aminé. L'ouverture de l'oxathiazinane issue de la cyclisation donne un accès à des acides β -aminés variés comme le montre la synthèse de la β -isoleucine réalisée à l'échelle de quelques grammes (schéma 33).^{15, 85}



56% sur 3 étapes

Schéma 33

L'activation de l'oxathiazinane par la carbamoylation de l'azote accroît le potentiel électrophile du carbone en C-3. Cette position est alors susceptible de subir des attaques par divers nucléophiles hétéroatomiques. L'ouverture de l'oxathiazinane provoque la perte du groupement SO_3^- et libère le carbamate.^{13, 86-88}

◆ Synthèse de la Manzacidine A

La synthèse de la Manzacidine A démontre pour la première fois l'efficacité de l'insertion d'esters sulfamiques catalysée par un complexe de Rhodium dans le contexte de synthèse de produits naturels complexes (schéma 34).⁸⁹

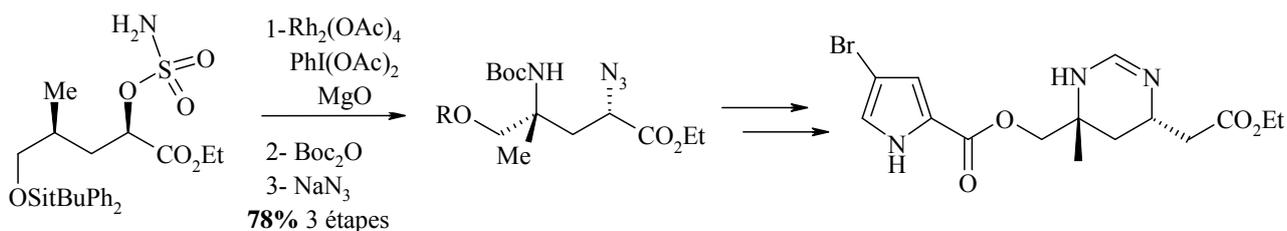


Schéma 34

Divers nucléophiles hétéroatomiques, autre que l'azoture ont pu être testés comme le thiophénol, l'acétate de potassium ou même l'eau.¹⁵

♦ Synthèse de la (+)-Saxitoxine

La (+)-Saxitoxine est un agent neurotoxique qui agit par blocage des canaux sodiques inhibant la transmission neuromusculaire. La synthèse totale de ce produit naturel sous forme racémique est réalisée par Jacobi en 1984.⁹⁰ Hong et Kishi effectuent la synthèse du dérivé décarbamoyle en 1992.⁹¹ Du Bois réalise la synthèse stéréosélective de ce produit naturel *via* l'insertion d'un ester sulfamique suivie d'une fonctionnalisation de l'acétal mixte par un organo-zincique (schéma 35).^{92, 93}

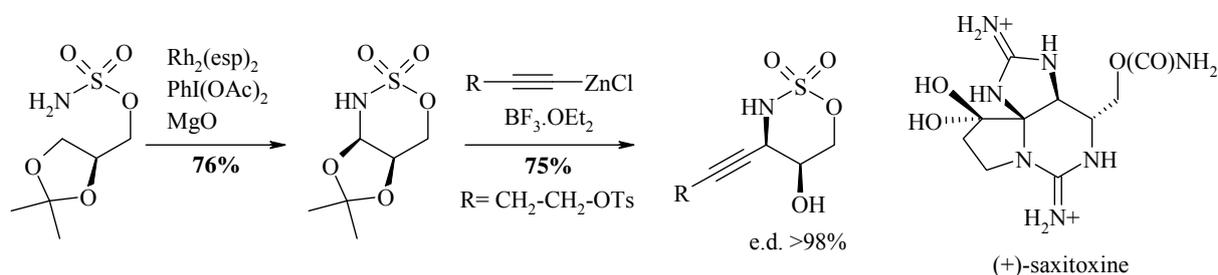


Schéma 35

Avec ce même intermédiaire avancé, Du Bois a également décrit la synthèse d'un analogue de la Castanospermine⁹⁴ qui est un alcaloïde polyhydroxylé ayant de nombreuses propriétés biologiques intéressantes, notamment anti-cancéreuses (schéma 36).⁹⁵

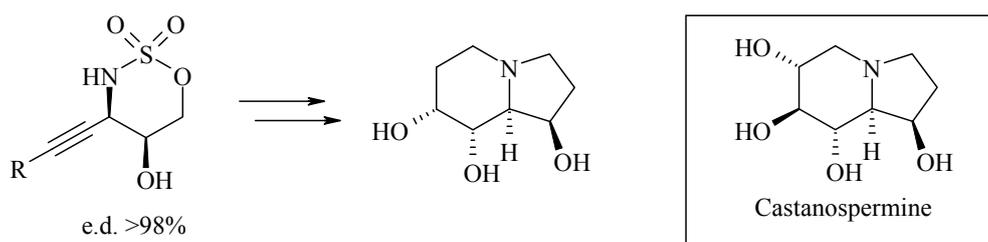


Schéma 36

◆ Synthèse d'analogues de l'Artémisinine

L'artémisinine est un terpène qui présente des activités contre la malaria et qui est actuellement utilisé en traitement clinique.⁹⁶ L'équipe de Che a synthétisé une série d'analogues en utilisant la méthodologie d'insertion de nitrène via un catalyseur au Rhodium (schéma 37).⁹⁷

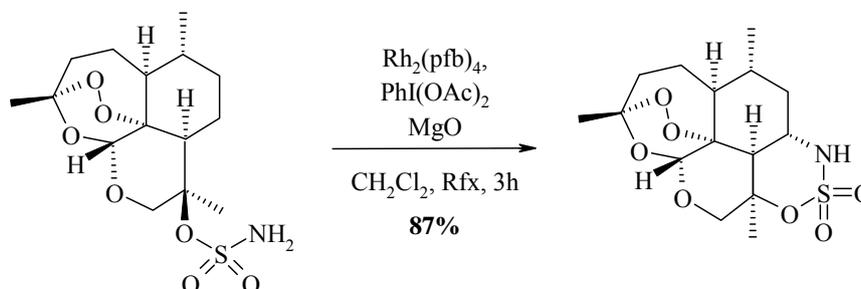


Schéma 37

Dans ce cas, les catalyseurs porphyriques $[\text{Rh}(\text{TTP})\text{Cl}]$ et $[\text{Ru}(\text{TTP})\text{CO}]$ ont provoqué la dégradation du produit de départ.

VI CONCLUSION

Depuis quelques années, la réaction d'amination intramoléculaire catalytique a connu un large essor. Alors que les premières insertions de nitrènes étaient non-catalytiques et impliquaient la thermolyse ou la photolyse de fonction azoture, les méthodes actuelles permettent de générer une liaison C-N de façon catalytique, parfois à température ambiante. Ceci est lié aux précurseurs de nitrène qui se sont diversifiés et offrent aujourd'hui des alternatives variées et efficaces pour la synthèse (ester sulfamiques, sulfonamides, carbamates, urées, guanidines, *N*-tosylcarbamates).

Parmi les précurseurs décrits, on ne constate pas de différences significatives, que ce soit en terme de rendement ou de stéréosélectivité. Certains se distinguent par leur facilité de mise en œuvre, d'autres par un aspect plus orienté vers la chimie verte ou par leur efficacité légèrement supérieure.

Les différents métaux utilisés (Rhodium, Ruthénium, Argent), ainsi que la grande variété de ligands disponibles, apportent à cette méthodologie polyvalence et efficacité.

La régiosélectivité et la diastéréosélectivité des réactions d'insertions sont en partie rationalisées et permettent d'appréhender les stratégies de synthèse avec un regard nouveau. De plus, ces réactions sont énantiosélectives en présence de ligands chiraux.

Les moyens mis en œuvre pour prouver le mécanisme de l'insertion du nitrène dans la liaison C-H ne permettent pas de conclure formellement sur l'état énergétique du nitrène. Dans son état singulet l'insertion se fait directement sur la liaison C-H selon un mécanisme concerté. Dans le cas d'un nitrène triplet, il s'agit alors d'un mécanisme bi-radicalaire où il y a abstraction d'hydrogène puis recombinaison des radicaux.

Finalement, les nombreuses applications lors la synthèse de molécules complexes (Tétrodotoxine, Manzamicidine A, Artémisinine) ont largement montré le grand potentiel de cette méthodologie qui est devenu un outil utile pour la synthèse de composés d'intérêt biologique.

CHAPITRE II

AMINATION DE C-GLYCOSIDES

I- INTRODUCTION

Les sucres sont des éléments essentiels de la chimie du vivant. On retrouve en effet ces motifs dans toutes sortes de glycoconjugués, non seulement dans des biopolymères comme la cellulose et l'amidon, mais aussi dans les glycoprotéines et les glycolipides qui participent à de nombreux mécanismes biologiques. En effet, la partie osidique de ces composés est impliquée dans les mécanismes de reconnaissance intra- et inter-cellulaire qui interviennent dans des processus aussi fondamentaux que l'infection par des agents pathogènes ou l'adhésion cellulaire.^{98, 99} Ces propriétés expliquent l'intérêt grandissant qu'ont les chimistes pour ce type de molécules et leurs analogues.^{94, 100-102}

Plus particulièrement, la famille des *N*-acétylhexosamines possède une grande spécificité de reconnaissance vis-à-vis des récepteurs biologiques qui s'explique par la présence d'une fonction *N*-acétylée en position 2 du glycoside (2-désoxy-2-amino). Cependant ces composés ne sont pas stables dans les conditions physiologiques de par la nature de la liaison anomérique qui est facilement hydrolysable par les glycosidases. En remplaçant cette liaison par une liaison C-C, les 2-amino-C-glycosides obtenus sont alors non-hydrolysables tout en conservant une bonne biodisponibilité (schéma 38).

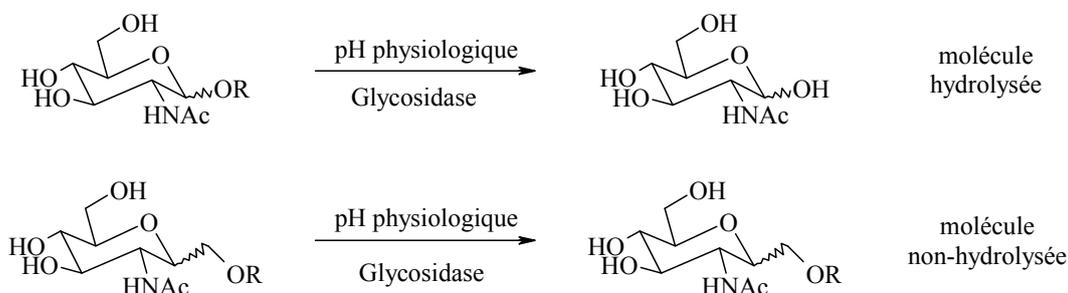


Schéma 38

Malgré de nombreuses méthodes destinées à la synthèse de C-glycosides,¹⁰³ peu d'entre elles sont applicables à la synthèse de 2-amino-C-glycosides¹⁰⁴ principalement en raison de problèmes liés à la participation du groupe NHAc en C-2.

Afin de développer une voie synthèse générale de 2-amino-C-glycoside en s'affranchissant de cette difficulté, nous avons alors envisagé d'introduire la fonction amine en fin de synthèse. Pour ce faire, l'amination intramoléculaire catalysée par un complexe de Rhodium décrite par Du Bois^{14, 15} nous a semblé parfaitement adaptée à cette stratégie. Comme nous l'avons vu au chapitre I, cette réaction

permet de former une liaison C-N sur un méthylène non activé de façon stéréosélective *via* l'insertion d'un nitrene généré *in-situ* (schéma 39).

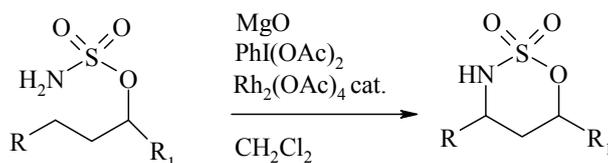


Schéma 39

Appliquée en tant que réaction clef dans notre stratégie, cette amination intramoléculaire nous permettrait de créer la liaison C-N après l'étape de formation de la liaison C-glycosidique. Cependant, nous pouvons envisager deux modes de réactions différents pour cette amination intramoléculaire. Soit une insertion en position 2 du sucre pour former l'oxathiazinane, soit une insertion sur le carbone *pseudo*-anomérique pour former un composé spiranique (schéma 40).

♦ L'insertion en position 2 conduit à la formation de l'oxathiazinane **B** qui peut être fonctionnalisé par différents nucléophiles sur la partie aglycone^{15, 88} et nous ouvrirait alors l'accès à une synthèse générale d'hexosamines C-glycosylées **A**.

♦ Une insertion en C-1 pourrait nous conduire à la formation de glycomimétiques spiraniques originaux **C** possédant un carbone *pseudo*-anomérique fonctionnalisable *via* la forme imine. De plus, la différence de réactivité attendue sur la position anomérique entre une liaison C-H axiale ou équatoriale pourrait aussi être une source d'information sur le mécanisme de cette réaction.

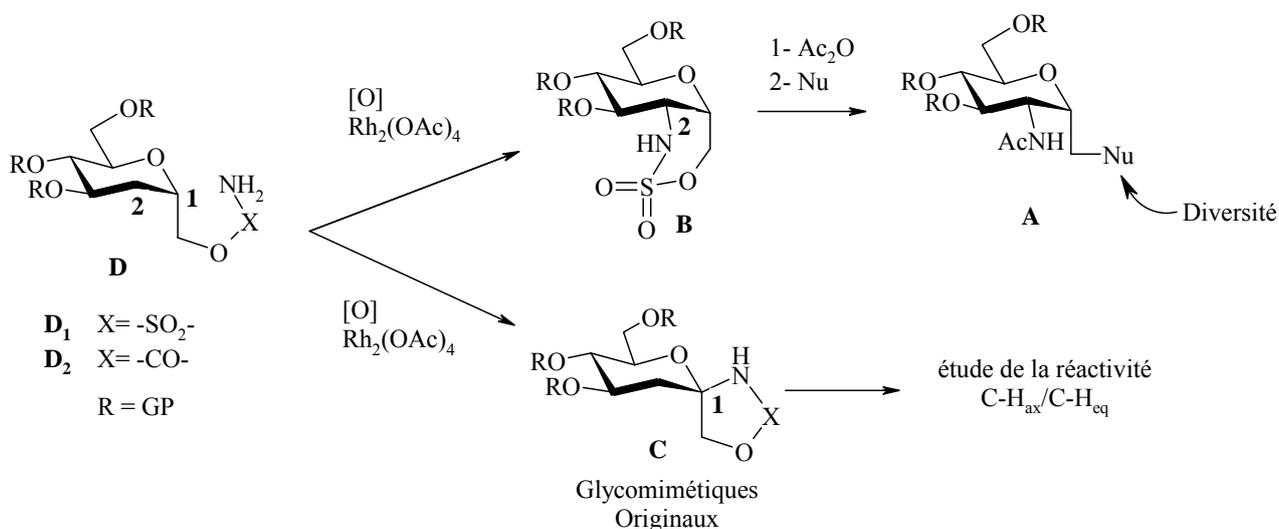


Schéma 40

II- SYNTHESE DES PRECURSEURS DE CYCLISATION

A) Analyse rétrosynthétique

Afin d'accéder rapidement aux précurseurs de cyclisation **D**, nous avons envisagé la rétrosynthèse suivante (schéma 41).

A partir du tri-*O*-benzyl-D-glucal **H** commercial, nous pouvons obtenir l'hepténitol **G** par une homologation de Wittig. L'étape clef de formation du C-glycoside par iodocyclisation permet de parvenir au dérivé iodé **F**. Par substitution nucléophile, nous obtiendrons alors l'intermédiaire avancé **E**. Cet alcool nous permettra d'accéder soit à l'ester sulfamique **D₁**, soit au carbamate **D₂**.

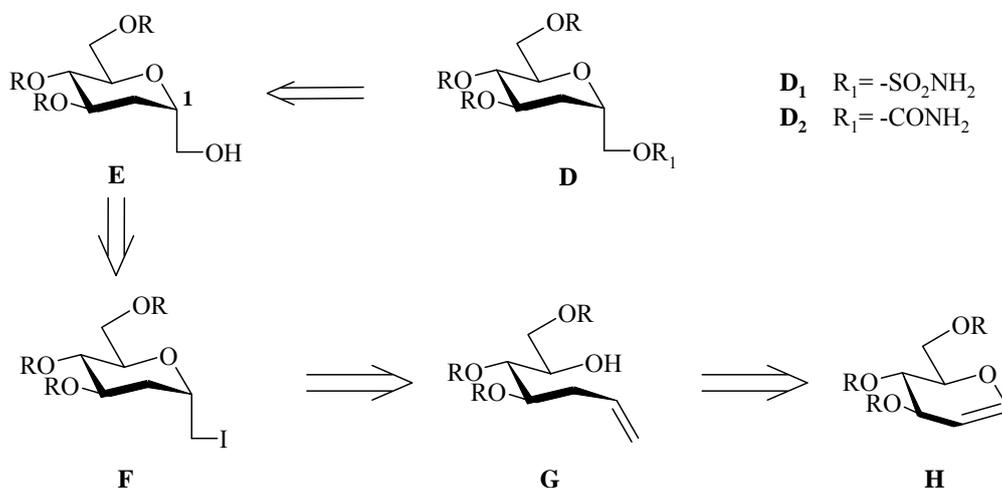


Schéma 41

B) Synthèse d'un intermédiaire avancé

La première partie de la synthèse a pour but d'accéder à l'alcool **E**. Cet intermédiaire avancé nous permettra de faire varier le groupement protecteur des alcools en position 3, 4 et 6 et d'accéder à l'ester sulfamique **D₁** ou au carbamate **D₂** (schéma 42).

A partir du tri-*O*-benzyl-D-glucal **1**, l'hepténitol **3** est obtenu en 2 étapes. La première est une procédure en un pot décrite par Fattorusso.¹⁰⁵ Elle permet d'obtenir le 2-désoxyglucose **2** en une étape et de manière très douce, sans utiliser de métaux pour la déshalogénéation, avec un très bon rendement de 98% (schéma 42).

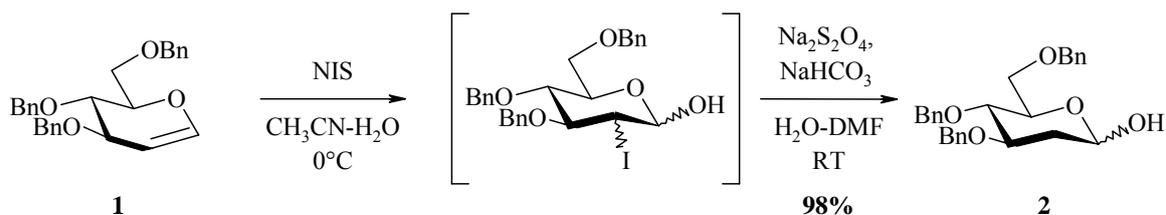


Schéma 42

Suivant une méthodologie mise au point par Sinay¹⁰⁶ et adaptée au laboratoire pour ce type de substrat,¹⁰⁷ une méthylation de Wittig permet d'homologuer la structure d'un carbone (schéma 43). La présence de *n*BuLi est ici nécessaire pour permettre la reproductibilité des manipulations. Ceci nous permet d'obtenir le dérivé **3** avec des rendements de 70 à 80%.

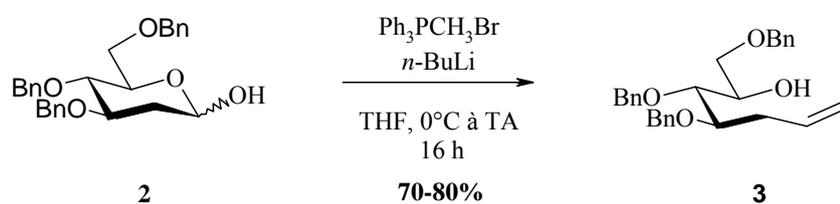


Schéma 43

Une iodocyclisation de l'alcène δ -hydroxylé est effectuée en présence de I_2 (schéma 44).¹⁰⁸ Cette étape clef de formation du C-glycoside nous conduit à l'obtention des dérivés 2-désoxy **4 α /4 β** avec un rendement de 72%.

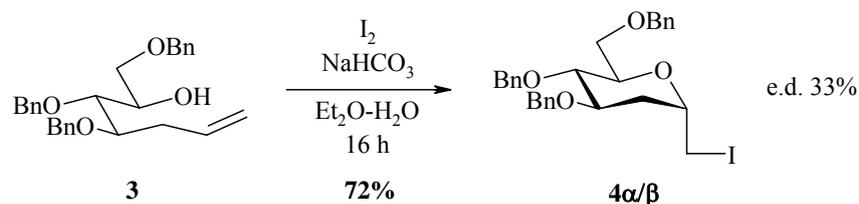


Schéma 44

Le mélange de diastéréoisomères α/β est obtenu dans un rapport 2/1 en faveur de l'isomère α . Malgré les tentatives répétées de séparation de ces deux composés par chromatographie sur gel de silice, nous n'avons pu obtenir les composés diastéréoisomériquement purs. La synthèse a donc été poursuivie avec le mélange des deux épimères.

L'étape suivante consiste à substituer l'atome d'iode par un groupement hydroxyle. Une méthodologie décrite dans la littérature consiste à oxyder l'iode en présence de *m*-CPBA pour former le dérivé iodosyl suivi d'une hydrolyse qui permet la formation de l'alcool correspondant **8** (schéma 45).^{108, 109} Cependant, nous avons rencontré des difficultés avec cette substitution.

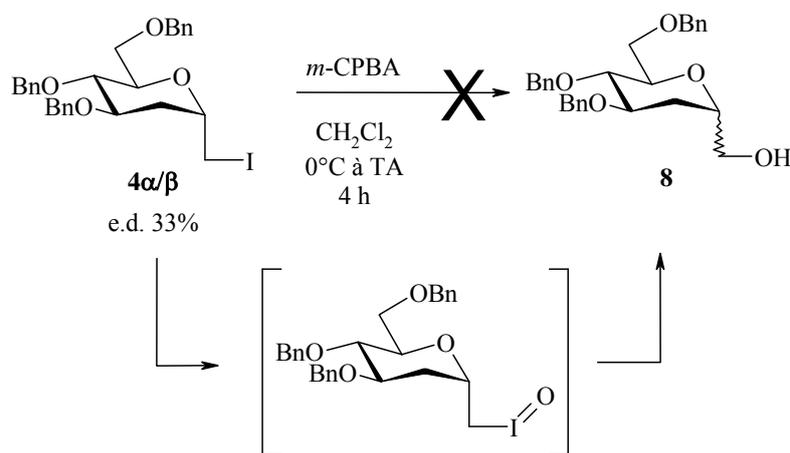


Schéma 45

Après plusieurs essais dans des conditions de température et de temps de contact variables, nous n'avons pas pu isoler l'alcool désiré qui n'a pu être détecté que par spectrométrie de masse.

Après ces essais infructueux, nous avons opté pour d'autres méthodes basées sur l'élimination de l'halogène en milieu basique pour former l'exoglycal.^{110, 111} Ce produit nous permettrait, après une hydroboration, d'obtenir l'alcool désiré. Différentes bases ont alors été testées à des températures variables (schéma 46).

L'élimination de HI en présence de DBU nous donne un mélange de deux isomères exo- et endoglycals **5** et **6** dans les proportions 50/50 si on chauffe 2 jours à 90°C, et 100% d'endoglycal **6** si on ne chauffe que 5h. Avec le *t*-BuOK, nous obtenons l'endoglycal **6** uniquement. Ces résultats ne permettant pas d'aboutir au dérivé **5** attendu avec de bons rendements, nous avons envisagé une autre alternative.

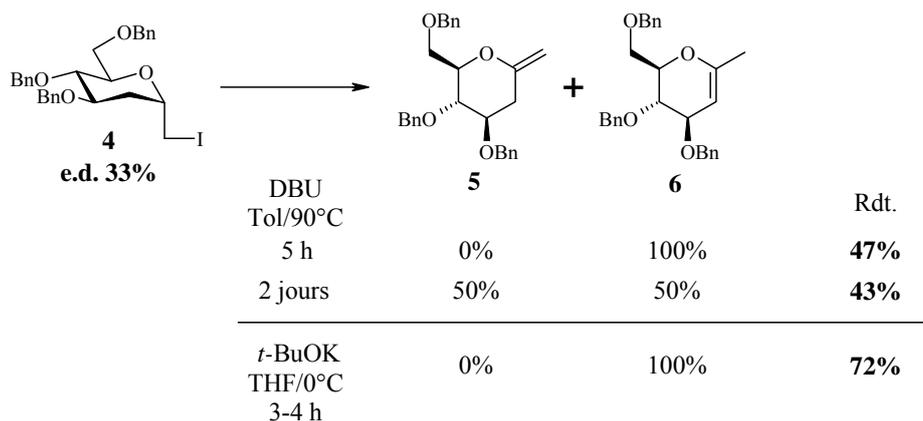


Schéma 46

Nous sommes parvenus à substituer l'atome d'iode par un groupement acétate selon la méthode décrite par Paquette (schéma 47).¹¹²

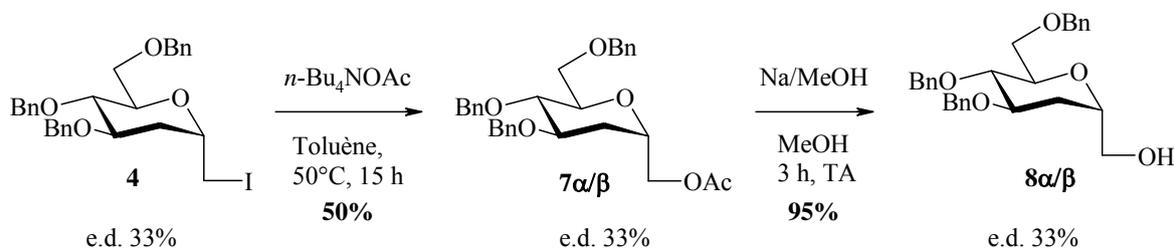


Schéma 47

Ainsi, en présence d'acétate de tétrabutylammonium dans le toluène à 50°C, le composé iodé **4** est converti en acétate **7** avec un rendement de 50%.

La déprotection de l'acétate s'effectue dans les conditions classiques en présence de méthanolate de sodium dans du méthanol pour donner l'alcool **8** avec un très bon rendement de 95%.

Il est à noter que nous avons aussi tenté d'obtenir l'hydroxyle **8** directement à partir du composé acyclique **3**. La formation de l'époxyde sur ce dérivé suivi d'une ouverture intramoléculaire par l'alcool en δ , pourrait en effet nous ouvrir l'accès à l'alcool **8**. Cependant, différents essais en présence de *m*-CPBA n'ont donné aucun résultat et conduisent à un mélange complexe de plusieurs produits (schéma 48).

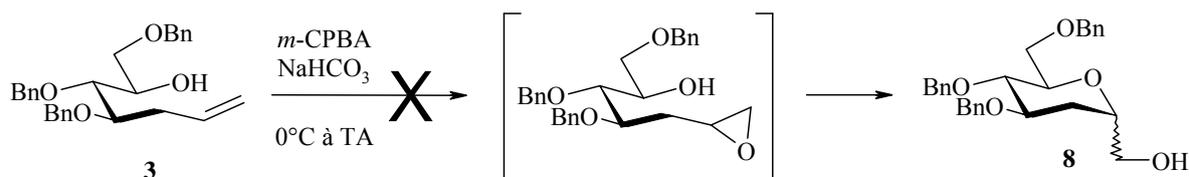


Schéma 48

L'étape suivante nous permet d'accéder aux précurseurs de cyclisation possédant la fonction ester sulfamique (schéma 49).

Il existe différentes méthodes pour réaliser ce type de *O*-sulfamoylation.^{113, 114} La méthode choisie passe par l'élaboration préliminaire du chlorure de sulfamoyle. Par action de l'acide formique anhydre sur l'isocyanate de chlorosulfonyle, nous obtenons le composé attendu qui peut être isolée et conservée à basse température (4°C) quelques semaines. La réaction de ce produit avec les dérivés **8 α /8 β** en présence de pyridine dans le dichlorométhane nous donne les dérivés esters sulfamiques **9 α /9 β** avec un rendement de 90%.

Il est à noter que la valeur de ce rendement est dépendante de la qualité et de la pureté du chlorure de sulfamoyle engagée.

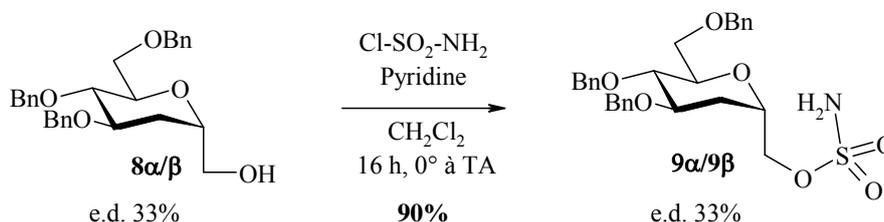


Schéma 49

Nous avons alors en main notre premier précurseur de cyclisation sous forme d'un mélange de diastéréoisomères α/β .

Afin d'étudier l'influence des groupes protecteurs sur ce type de cyclisation, nous avons également synthétisé des C-glycosides protégés par des éthers silylés ou des esters benzoïques. De plus, cette modification avait aussi pour objectif de permettre une séparation éventuelle du mélange des deux épimères α/β .

En premier lieu, les fonctions alcools en position 3, 4 et 6 du composé **7** sont déprotégés dans les conditions classiques d'hydrogénolyse en présence de Pd/C dans le méthanol sous atmosphère d'hydrogène à température ambiante (schéma 50).

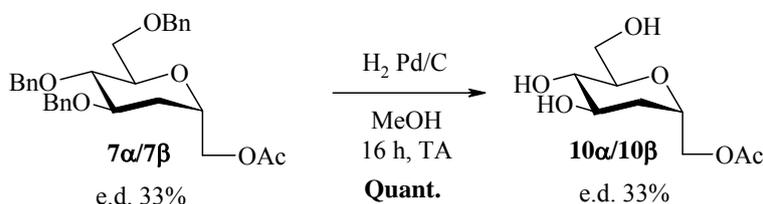


Schéma 50

Ceci nous permet d'obtenir le 2-désoxy-C-glycoside **10** avec un rendement quantitatif. La déprotection des alcools s'effectuant de façon très propre, nous avons réalisé les changements de groupes protecteurs à partir du produit brut.

C) Protection par des éthers silylés

La protection s'effectue à l'aide de chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle en présence d'imidazole dans le dichlorométhane, puis la méthanolyse libère l'alcool primaire **11**. Ainsi, en trois étapes à partir de l'intermédiaire **7α/7β** et sans purification, nous obtenons les dérivés silylés **11α/11β** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères avec de façon assez surprenante, un rendement faible de 20% pour les deux étapes (schéma 51).

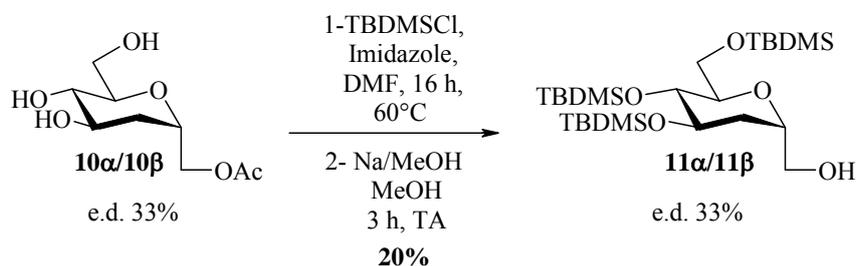


Schéma 51

D) Protection par des esters benzoïques

Cette protection s'effectue dans la pyridine en présence de chlorure de benzoyle. A ce stade, un de nos objectifs est alors atteint puisque les deux diastéréoisomères **12 α** et **12 β** ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice (schéma 52). Une déprotection chimiosélective de l'acétate est nécessaire afin de ne déprotéger que l'ester acétique sans affecter les benzoates. Elle est réalisée en présence de Mg(OMe)₂ dans un mélange MeOH/THF sur **12 β** pour donner le composé **12' β** .¹¹⁵

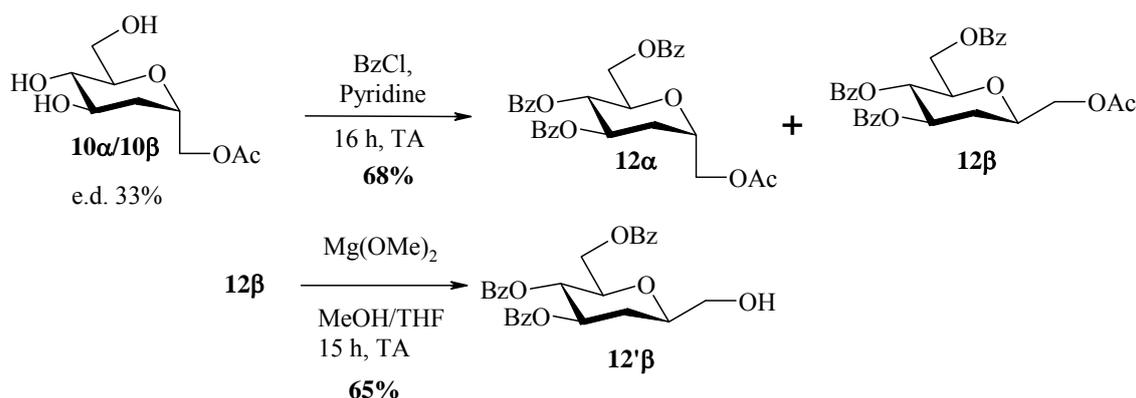


Schéma 52

En reprenant la méthodologie de sulfamoylation décrite dans le schéma 48, nous avons appliqué cette réaction au mélange **11 α /11 β** puis au substrat **12 β** (schéma 53).

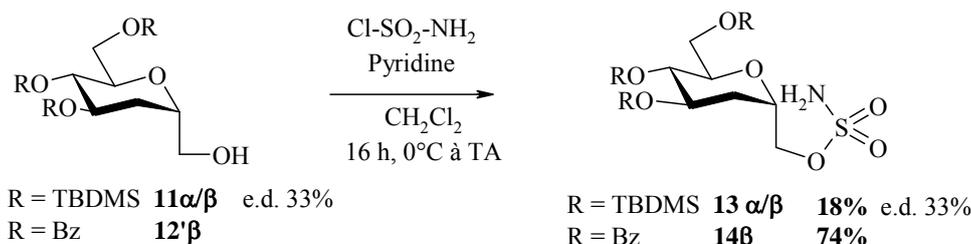


Schéma 53

Nous obtenons les composés **13 α /13 β** et **14 β** avec toutefois un faible rendement pour le dérivé portant les éthers silylés. En revanche, le dérivé **14 β** est obtenu avec un rendement de 74%.

La stratégie de synthèse utilisée nous permet d'avoir en main des substrats tests possédant trois groupements protecteurs différents et de tester des dérivés de configuration α et β C-glycosidique sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères pour les composés **9** et **13** et le composé **14 β** de configuration β .

III- CYCLISATION DES SULFAMATES

Il est à noter que cette nouvelle méthodologie n'avait jamais encore été appliquée à des substrats osidiques lorsque nous avons débuté notre étude. Nous pensions à ce stade soit créer la liaison C-N en position 2 afin d'accéder à des précurseurs d'hexosamines C-glycosylées (**B** schéma 40) soit former le composé d'insertion spiranique (**C** schéma 40).

A) Cyclisation des dérivés benzylés 9 α /9 β

La réaction d'amination¹⁵ a d'abord été appliquée au mélange de diastéréoisomères 9 α /9 β (schéma 54). La réaction d'insertion s'effectue en présence de PhI(OAc)₂ (1,1 eq.), MgO (2,3 eq.) et de 5 mol. % de catalyseur au rhodium Rh₂(OAc)₄.¹⁵ Afin d'éviter les interactions avec des traces d'oxygène présentes dans le solvant, le dichlorométhane est dégazé trois fois à 0°C. A reflux, nous observons alors une conversion progressive du substrat qui semble être quasi-totale après 20 h. La solution passe d'une couleur verte à une couleur légèrement jaune en fin de réaction.

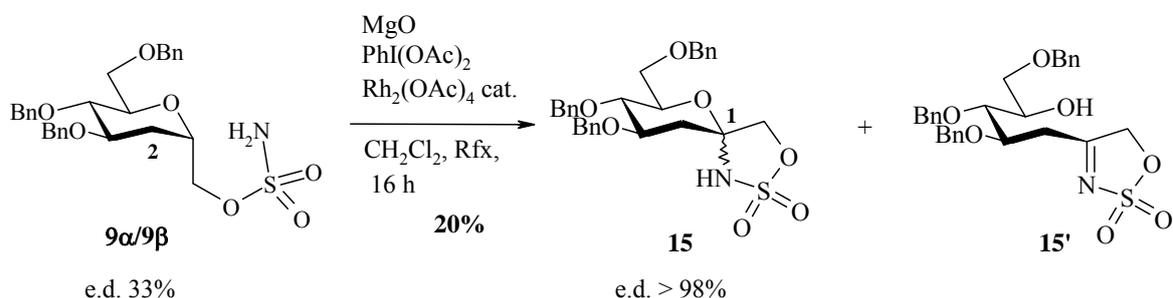


Schéma 54

L'analyse RMN (¹H et ¹³C) du produit brut indique la présence d'une espèce spiranique possédant un carbone quaternaire caractéristique d'un N,O-acétal (δ 90.7 ppm). De plus, ce produit semble être en mélange avec un autre composé correspondant à la forme ouverte du dérivé **15** (schéma 55) pour lequel on constate la présence d'un carbone quaternaire à δ 183.6 ppm qui est typique d'un ester de sulfonimine.⁵³

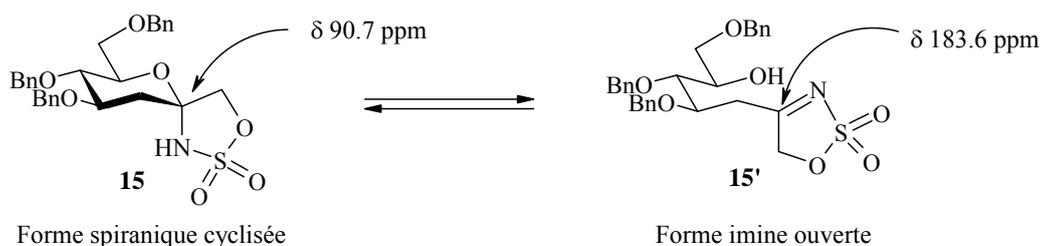


Schéma 55

Afin de faciliter la purification du produit, nous avons cherché à protéger la fonction ester sulfamique par un groupement Boc (schéma 56)

Cette protection s'effectue aisément en présence de Boc_2O et de pyridine à température ambiante pendant 4h. On obtient alors le produit **16** sous la forme d'un seul épimère (β) avec un très bon rendement de 98%.

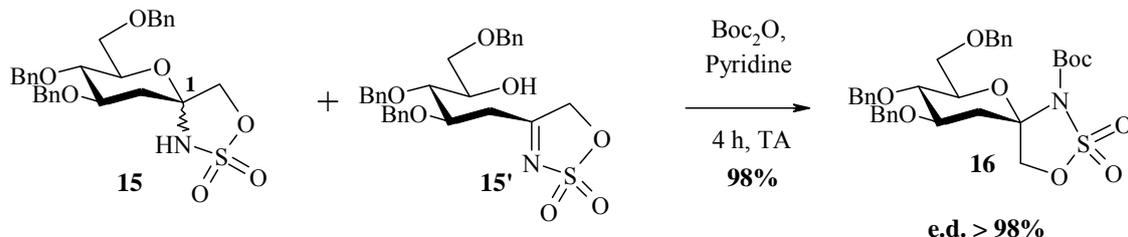


Schéma 56

La structure et la stéréochimie du composé **16** ont été déterminées par analyse RMN (schéma 57). La présence d'un carbone quaternaire en RMN ^{13}C avec un déplacement de δ 89,8 ppm ainsi que les multiplicités et les constantes de couplage des hydrogènes en position 2 en RMN ^1H sont caractéristiques d'une structure spiranique en C_1 .

La configuration absolue du carbone anomère est clairement établie par diverses expériences 2D (COSY et NOESY) sur le composé **16**. Les corrélations existantes entre le proton $\text{H}_{2\text{eq}}$, et les protons $\text{H}_{1'\text{a}}$, $\text{H}_{1'\text{b}}$ et H_3 (schéma 57) indiquent une proximité spatiale entre ces hydrogènes et prouvent ainsi clairement que l'orientation de la liaison C-C est α et donc, que la liaison C-N est β .

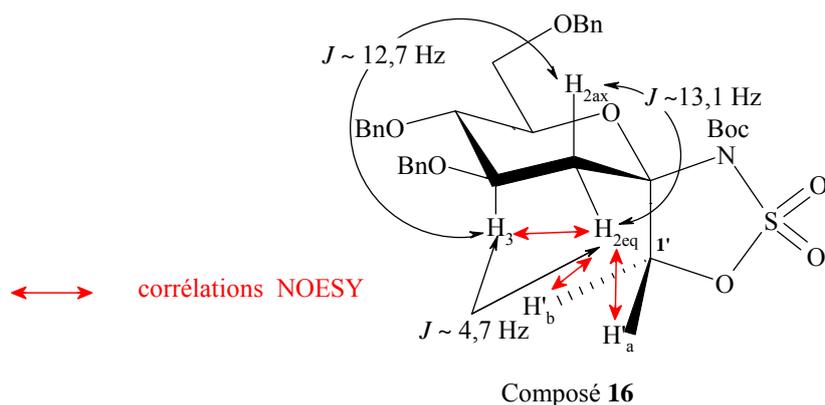


Schéma 57

L'épimérisation du carbone anomère est sans doute liée à des interactions défavorables de type 1,3 diaxiale entre le groupement encombrant *N*-Boc et les protons H₃ et H₅. Il est possible que cette réaction s'effectue sur la forme ouverte imine intermédiaire **15'** ou sur la forme oxocarbénium (schéma 58).

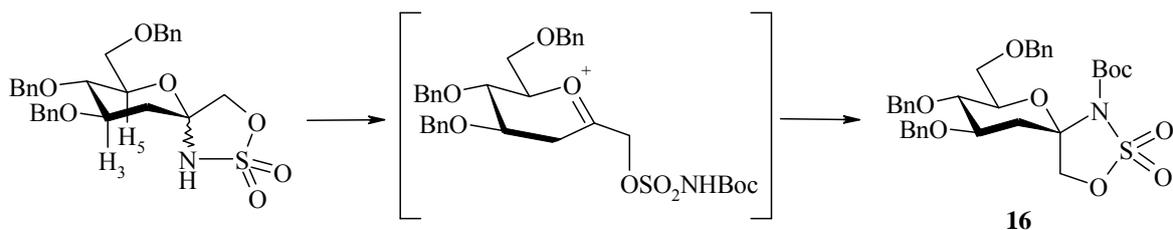


Schéma 58

La régiosélectivité de la réaction peut être rationalisée par l'effet activant de l'oxygène endocyclique en α de la liaison C-H. De plus, l'insertion dans une liaison C-H tertiaire est connue pour être favorisée par rapport à une insertion dans une liaison C-H secondaire (voir chap I).¹² Afin de montrer le rôle du catalyseur dans cette réaction, nous avons effectué deux expériences complémentaires :

- La première fut réalisée dans les mêmes conditions expérimentales mais en l'absence du catalyseur Rh₂(OAc)₄. Dans ce cas, nous n'avons observé aucune trace du produit d'insertion.

- La seconde expérience fut réalisée en doublant la quantité de catalyseur initiale (5 mol. % → 10 mol. %). Ici, nous n'avons observé aucune amélioration en terme de rendement et de conversion. Finalement, le faible rendement d'insertion peut être expliqué par le fait que la molécule possède aussi d'autres liaisons C-H activées comme les positions benzyliques ou des liaisons C-H α -oxygénés notamment en C₃ et C₅. Si l'insertion s'effectue sur ces positions, cela donnerait lieu à la formation d'acétals mixtes instables.

Pour évaluer l'influence des groupements benzyles sur la réaction d'amination, nous avons effectué l'expérience d'insertion intramoléculaire sur les dérivés silylés **13 α /13 β** .

B) Cyclisation des dérivés silylés **13 α /13 β**

Dans les conditions identiques à celles présentées au schéma 54, nous avons appliqué la réaction d'amination au mélange d'épimères silylés **13 α /13 β** (schéma 59).

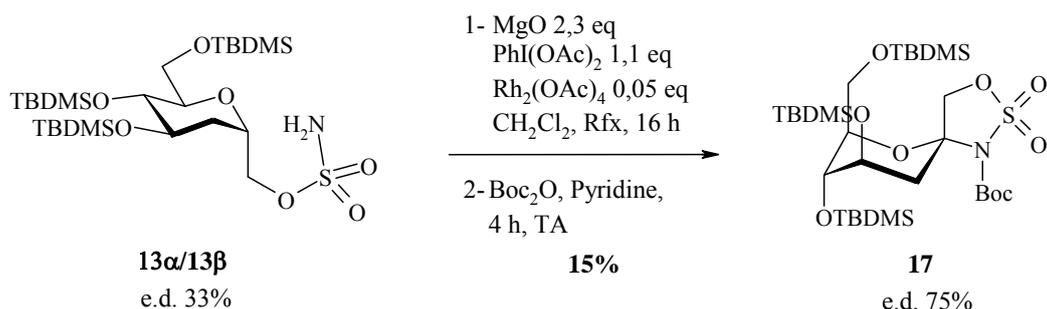


Schéma 59

Dans ce cas de figure, nous obtenons un rendement semblable à celui déjà observé pour les dérivés benzylés. Une étude RMN approfondie indique cependant que le composé majoritaire adopte préférentiellement une conformation chaise inversée de type 1C_4 dans laquelle les groupements *O*-silyles sont en position axiale et la liaison C-N en position β . Ceci est dû à l'encombrement stérique généré par les groupes protecteurs. D'une part, l'interaction 3,4 *trans*-diaxiale est moins contraignante que l'interaction 3,4 *trans*-diéquatoriale^{116, 117} et d'autre part, le léger effet anomérique de la liaison C-N est insuffisant pour contrer les effets d'encombrement générés par le groupe *N*-Boc (cf schéma 56).¹¹⁸

Sur la base des résultats obtenus avec les groupements protecteurs benzylés et silylés, il nous a semblé que la configuration du carbone *pseudo*-anomérique jouait un rôle décisif sur la réactivité de l'ester sulfamique. Les arguments en faveur de cette hypothèse étaient les suivants :

- les groupements protecteurs testés ne semblent pas avoir une influence déterminante sur le rendement de la réaction,
- lorsque la réaction est effectuée sur le mélange d'épimères, la cinétique de la réaction semble être rapide les deux premières heures, puis elle n'évolue plus,

- pour un mélange d'épimère (2/1 en faveur du composé α), on obtient un faible rendement d'environ 20%,

- Après purification, on récupère une fraction de produit de départ de configuration *pseudo* α uniquement et aucune trace du produit de configuration β ,

Sur la base de ces observations, on peut alors formuler l'hypothèse que seul le diastéréoisomère de configuration β réagit dans les conditions de la réaction d'amination intramoléculaire.

Afin de prouver ceci, nous nous sommes attachés à la séparation des diastéréoisomères 9α et 9β par chromatographie sur colonne de gel de silice. Après plusieurs essais, nous sommes parvenus à engager séparément les deux épimères dans la réaction de cyclisation intramoléculaire.

C) Cyclisation des sulfamates 9α et 9β

A partir des résultats obtenus avec les épimères 9α et 9β , l'hypothèse formulée sur la stéréodépendance de la réaction d'amination est confirmée (schéma 60).

En effet, le dérivé 9β est un substrat de la réaction car le rendement de cyclisation augmente de façon très significative lorsqu'il est engagé sous forme d'un seul épimère. On obtient ainsi l'oxathiazolidine **16** avec un rendement de 63% après protection par un groupement Boc.

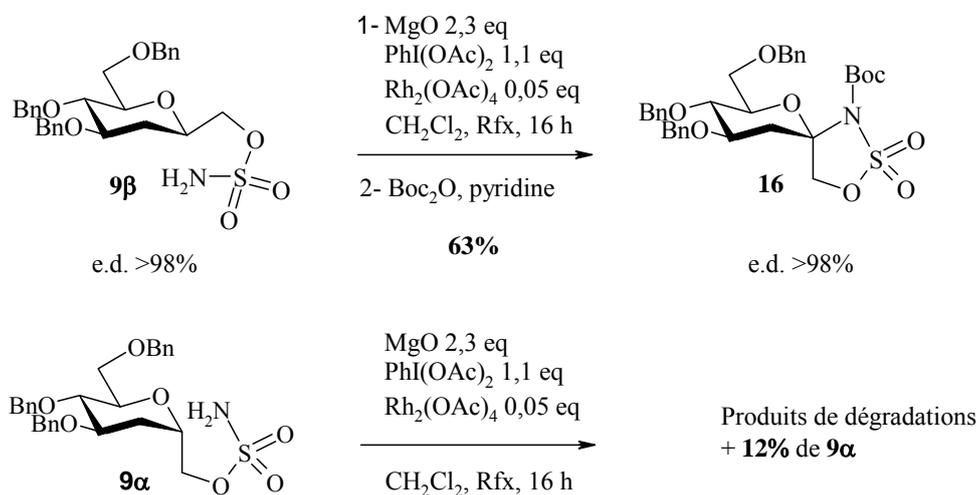


Schéma 60

En revanche, dans le cas du dérivé de configuration α , la réaction d'amination intramoléculaire conduit à un mélange complexe de produits où le seul composé qui ait pu être isolé après purification est le produit de départ 9α avec un rendement de 12%.

D) Cyclisation du dérivé benzoïque 14β

Le résultat obtenu avec le composé **9β** a aussi été confirmé avec le dérivé **14β** protégé par des groupements benzoates (schéma 61). Là encore, nous obtenons un seul diastéréoisomère avec un rendement de 61%. Dans ce cas, la présence de la forme ouverte de type imine n'est pas constaté et n'implique pas la formation du dérivé *N*-Boc pour faciliter la purification.

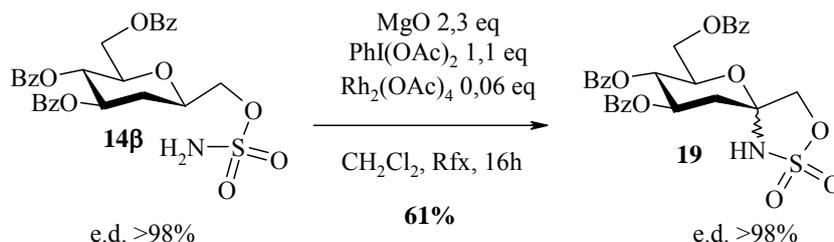


Schéma 61

Cette première étude menée sur les dérivés esters sulfamiques C-glycosidiques montre que l'insertion s'effectue de façon régiosélective en C-1 et que la configuration du carbone *pseudo*-anomérique est déterminante.

Il est à noter que dans le cas des insertions réalisées sur ce type de composé, l'oxydation de la position *pseudo*-anomérique du C-glycoside conduit en fait à une glycosylamine cyclique particulière d'une 3-désoxy-2-heptulose.

La formation de cycle 5 membres *via* les esters sulfamiques pour former l'oxathiazolidine n'est pas surprenante étant donné l'activation engendrée par l'atome d'oxygène en α de la liaison C-H, ainsi que la substitution tertiaire du carbone en C-1. Cependant, les contraintes angulaires générées par la formation d'un tel cycle¹¹⁹ par rapport à un cycle à 6 membres, nous permettent de supposer que les dérivés carbamates seraient des substrats plus adaptés à ce type de cyclisation. Ainsi, les résultats obtenus avec les esters sulfamiques nous ont poussés à explorer la réactivité des carbamates correspondants.

IV- SYNTHESE ET CYCLISATION DES DERIVES CARBAMATES

A) Synthèse des précurseurs

La synthèse des dérivés carbamates s'effectue à partir de l'intermédiaire avancé **8** (schéma 62). Leur formation est effectuée en présence de isocyanate de trichloroacétyle dans le THF puis par traitement avec une solution d'ammoniaque aqueux.¹²⁰ Les substrats **20 α** et **20 β** sont obtenus diastéréoisomériquement purs après séparation sur colonne de gel de silice.

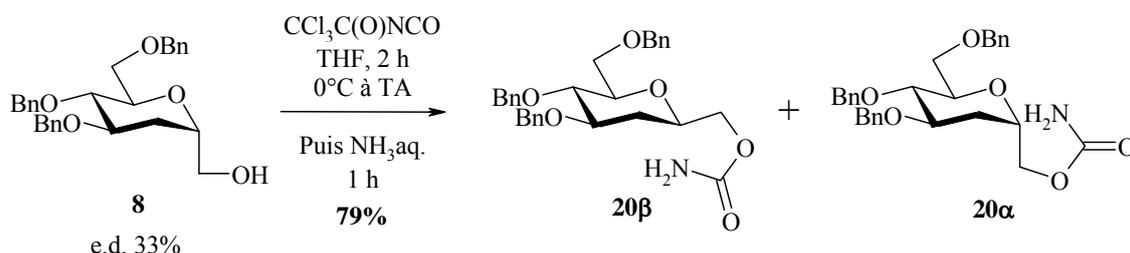


Schéma 62

Dans les conditions de cyclisation identiques à celles utilisées précédemment, nous avons effectué la réaction d'amination sur les dérivés **20 α** et **20 β** .

B) Cyclisation des dérivés carbamates

La réaction réalisée à partir de **20 β** conduit à la formation de l'oxazolidinone **21 α** avec un rendement similaire à ceux obtenus avec les dérivés β -sulfamates **9 β** et **12 β** . De plus, on constate la présence d'un seul diastéréoisomère de configuration α (schéma 63). De façon intéressante et contrairement aux résultats obtenus en série sulfamate, la réaction avec l'autre épimère **20 α** , conduit à la formation de deux épimères correspondant à l'insertion en C-1 avec un rendement de 61%. Il est à noter que contrairement au dérivé sulfamate **15** (schéma 64), aucune trace du produit à chaîne ouverte n'est observée par RMN du produit brut d'amination.

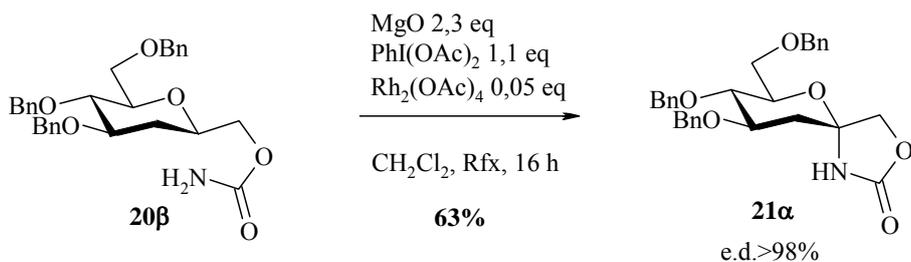


Schéma 63

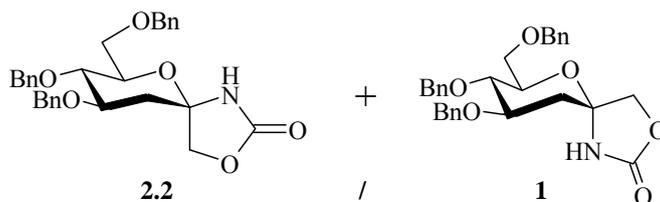


Schéma 64

C) Etude de l'épimérisation

La perte de stéréosélectivité observée lors de la réaction d'amination du composé **20α** pouvait nous donner des indications sur le mécanisme de la réaction d'insertion selon que l'épimérisation observée est liée, soit à la formation de la liaison C-N, soit à l'équilibration du dérivé spiranique isomériquement pur **21β**.

C₁- Première hypothèse

Si la formation des deux épimères est liée à la création de la liaison C-N alors la réaction d'amination s'effectue par un mécanisme bi-radicalaire *via* un nitrène à l'état triplet (schéma 65).

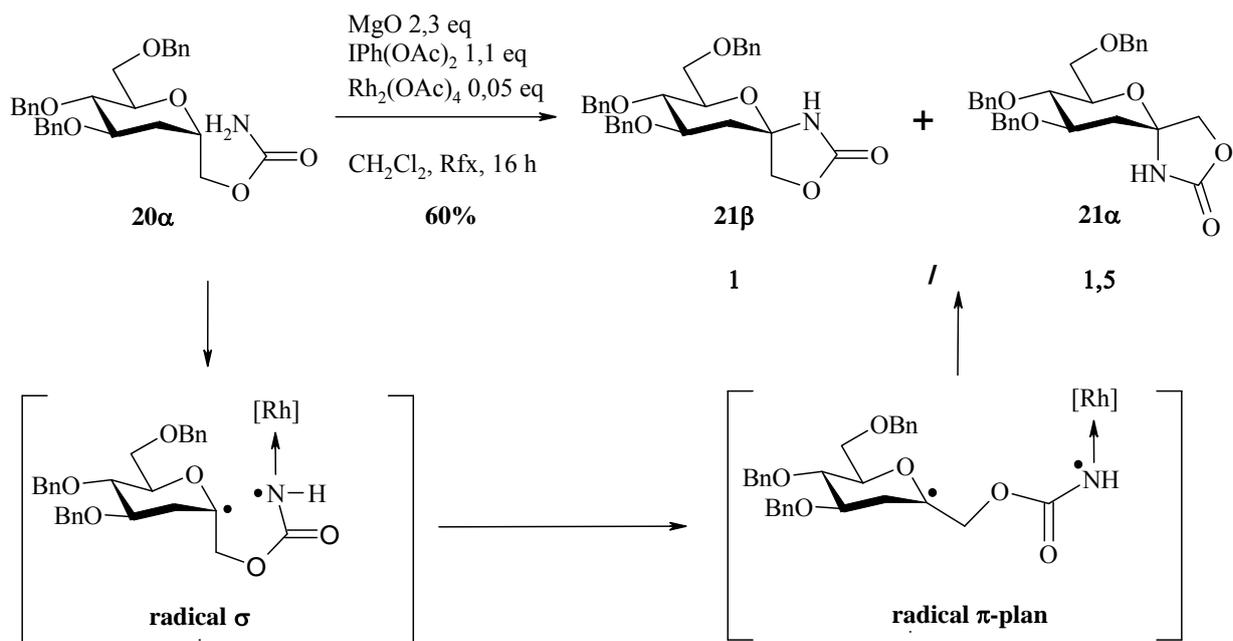


Schéma 65

Ceci est alors en accord avec un mécanisme bi-radicalaire avec évolution d'un radical σ vers un radical π -plan qui précède la recombinaison des espèces et permet l'épimérisation du carbone anomère.

C₂- Deuxième hypothèse

Les conditions de la réaction permettent l'épimérisation de la fonction *N,O*-acétal formée pendant la réaction. Le composé bicyclique peut s'ouvrir *via* une imine intermédiaire et provoquer cette perte de stéréosélectivité (schéma 66).

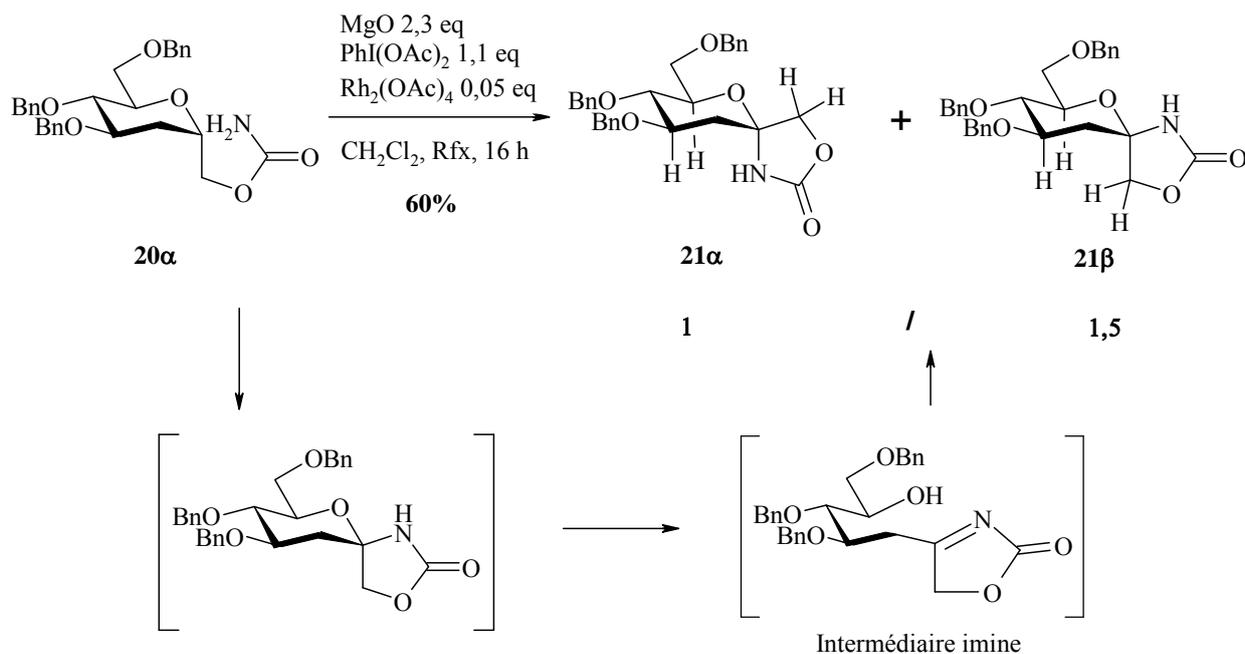


Schéma 66

C₃- Conclusion

Les données expérimentales laissent à penser que l'épimérisation a lieu après la réaction d'amination *via* la formation de l'imine intermédiaire. Cette hypothèse est soutenue par le fait que le rapport α/β passe de 1/2,2 après traitement du brut réactionnel, à 1/1,5 après la purification sur gel de silice (toujours en faveur du dérivé β). La force motrice de cette inversion serait alors l'effet anomère favorable qui pousse la liaison C-N à s'orienter en α , et les effets stériques qui poussent la liaison C-C à s'orienter en β .

Afin de tester si la perte de stéréosélectivité est liée à l'épimérisation du dérivé **21 β** , nous avons réengagé le produit cyclisé **21 β** dans les conditions de cyclisation (schéma 67).

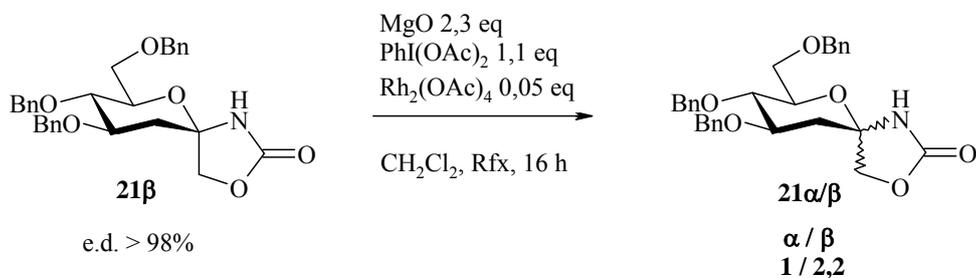


Schéma 67

On constate alors qu'à partir d'un substrat isomériquement pur, on obtient dans les conditions réactionnelles d'insertion, un mélange d'épimères α/β . On peut en conclure que la formation d'un mélange d'isomères est sans doute liée à l'épimérisation de l'oxazolidinone **21 β** .

Ces résultats ne permettent donc pas de trancher entre les deux mécanismes.¹²¹ La réaction procède soit par abstraction d'un hydrogène avec une recombinaison rapide des radicaux, soit de façon concertée.

D) Protection des produits cyclisés

Finalement, comme pour les dérivés sulfamates, les carbamates cycliques **21 α** et **21 β** ont été protégés avec le groupement Boc (schéma 68).

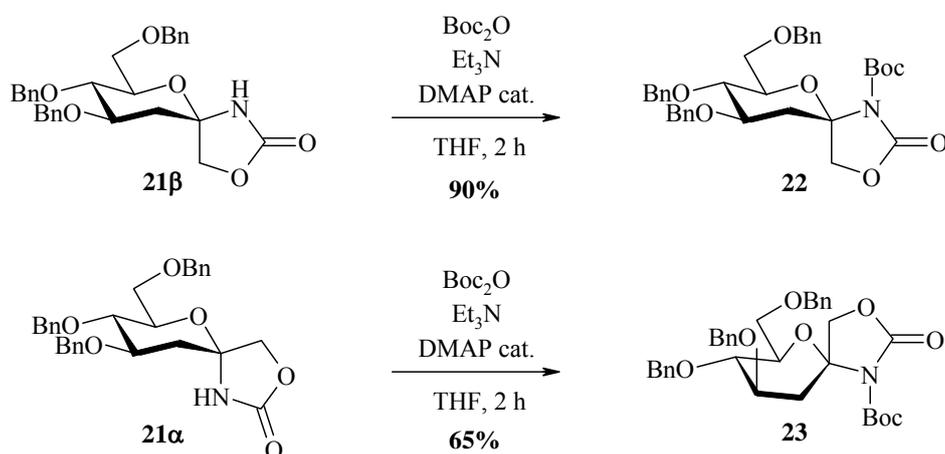


Schéma 68

Alors que pour le composé **21 β** , la protection s'effectue de façon très efficace pour donner le produit **22** avec un rendement de 90%, le composé **21 α** aboutit à la formation du composé **23** dans une conformation $B_{2,5}$ avec un rendement de 63%.

Cette conformation a été déterminée par une étude RMN et notamment par la présence de deux effets NOE entre les protons H_5 et H_{2ax} , mais aussi entre les protons $H_{1'a}$ et H_{2eq} (schéma 69).

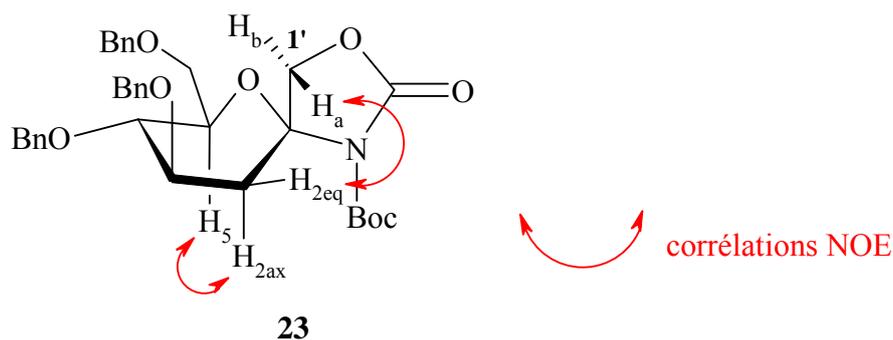


Schéma 69

V- CONCLUSION

En conclusion, nous avons montré les premiers exemples d'amination intramoléculaire catalytique sur une liaison C-H *pseudo*-anomérique à partir de C-sulfamoyloxyméthyl- et C-carbamoyloxyméthyl-glycosides. Nous avons vu que la création de la liaison C-N s'effectuait régiosélectivement sur le carbone C-1.

Nous avons montré que les groupes protecteurs portés par les alcools 3, 4 et 6 n'avaient aucune influence sur le rendement ainsi que sur la régiosélectivité de la réaction.

Il a été prouvé que, dans le cas des C-glycosides de type sulfamate, la configuration du carbone anomère est déterminante. Alors que le dérivé de configuration β aboutit au produit d'amination en C-1 avec un rendement d'environ 60%, l'épimère correspondant α conduit à des produits de dégradation. L'étude en série pipéridine effectuée au chapitre suivant, nous apportera plusieurs informations décisives pour expliquer cette stéréo-dépendance de la réaction d'amination.

Dans les mêmes conditions, la cyclisation des dérivés carbamates se montre toutefois indépendante de la stéréochimie du produit de départ. Les dérivés α et β sont substrats de la réaction d'amination et permettent la formation de l'oxazolidinone avec des rendements similaires à leurs analogues esters sulfamiques β . Toutefois une perte de stéréosélectivité est observée dans le cas de la cyclisation du composé de configuration α . L'expérience d'équilibration a montré que le mélange d'épimères observé était sans doute lié à une épimérisation de l'oxazolidinone formée. Ceci ne nous a pas permis de déterminer si la réaction procédait par un mécanisme bi-radicalaire ou de façon concertée.

Finalement, les dérivés spiraniques obtenus constituent des glycomimétiques originaux possédant un carbone anomérique tétra-substitué. La fonctionnalisation de l'acétale mixte, *via* une addition sur imine intermédiaire, peut ainsi ouvrir la voie à une stratégie de synthèse générale de C-glycoside mimant l'état de transition des glycosyltransférases possédant un carbone anomérique tétra-substitué selon le modèle général suivant (schéma 69').¹²²

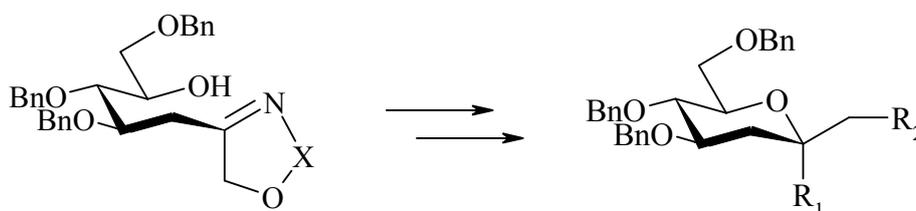


Schéma 69'

CHAPITRE III

ETUDE MODELE EN SERIE PIPERIDINE

I- INTRODUCTION

Les résultats obtenus au chapitre précédent ont montré que l'amination en C-2 pour le dérivé tétrahydropyrane de type **I** s'est avérée impossible et nous avons observé de façon exclusive la formation du composé spiranique de type **III** sans trace du composé de type **II** (schéma 70).

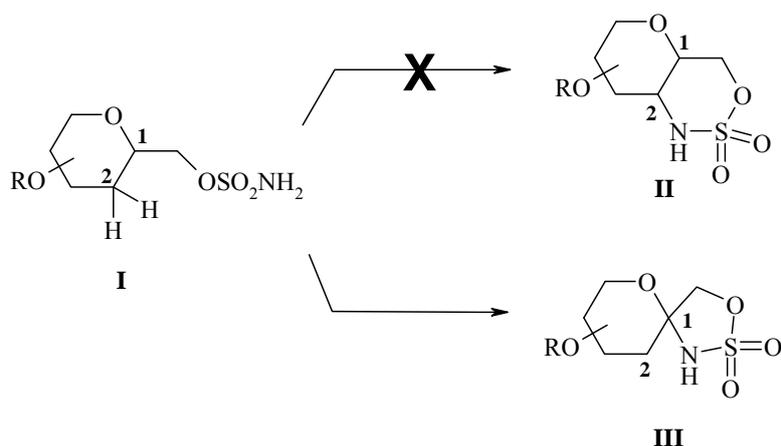


Schéma 70

Afin d'explorer de façon plus approfondie le potentiel de cette méthodologie, nous avons décidé d'examiner l'amination intramoléculaire sur des systèmes pipéridiniques analogues de type **IV** (schéma 71). Cette étude se justifie par les considérations suivantes.

(1) la possibilité d'introduire sur l'azote un groupe "A" susceptible d'influencer la réaction par des effets stériques et/ou électroniques.

(2) la réaction pourrait donner accès à des mimes de type iminosucres^{94, 102} en série hexosamine, une classe de composés particulièrement intéressante pour leur activité biologique potentielle comme inhibiteur d'hexosaminidases.¹²³ Il n'existe à notre connaissance qu'un seul exemple d'un tel composé.¹²⁴

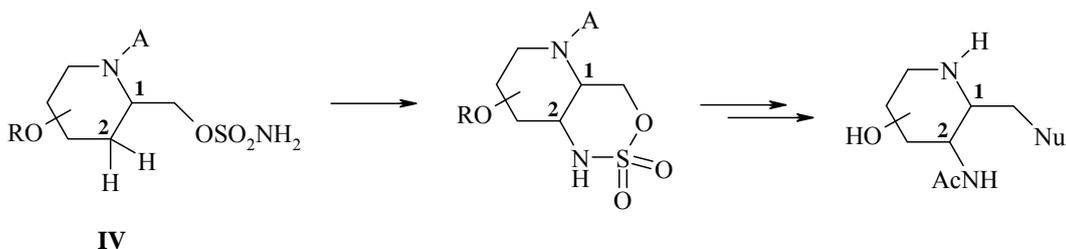


Schéma 71

Ce mode de réaction pourrait être favorisé par la présence, sur l'azote, d'un groupement encombrant et fortement désactivateur.

Dans un premier temps, nous avons engagé une étude modèle sur des dérivés de la pipéridine-2-méthanol tels que le composé **VI** (schéma 72).

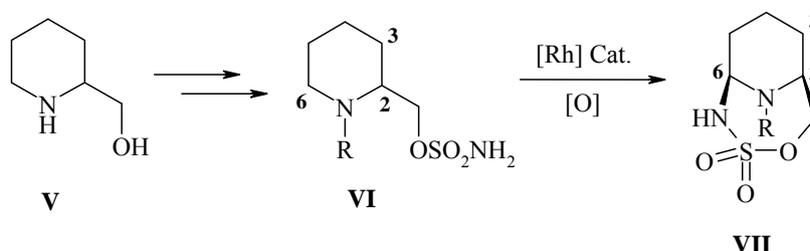


Schéma 72

A notre grande surprise, nous avons observé exclusivement l'insertion de la fonction aminée en C-6 de la pipéridine. La cyclisation conduit à un cycle à sept membres de type **VII** au lieu du cycle à cinq membres (cyclisation en C-2) ou à six membres (cyclisation en C-3) attendu. Ce résultat remarquable a alors guidé l'étude méthodologique et mécanistique décrite dans ce chapitre.

II ETUDE LA CYCLISATION

A) Synthèse du précurseur 27

Les deux premières étapes de notre synthèse sont la protection de l'azote endocyclique et la conversion de l'alcool primaire en ester sulfamique. Le choix du groupement protecteur s'est porté sur un groupement désactivant dans le but précis d'éviter une chélation de l'atome d'azote avec le métal et de diminuer la réactivité de la liaison C-H en C-2. A priori, cette séquence semble triviale. Cependant, le fait qu'il s'agisse d'un β -amino alcool complique cette protection.

A₁- Choix du groupement protecteur de l'atome d'azote

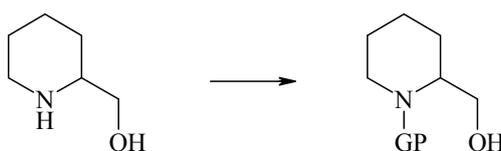


Schéma 73

La protection doit s'effectuer régiosélectivement sur l'atome d'azote et le groupement inséré doit être inerte vis-à-vis de la fonction OH libre (schéma 73). Des groupements carbamate, amide et tosylé ont alors été testés (tableau 13). On constate que seuls les dérivés **24** et **26**, protégés par un groupe carbamate¹²⁵ et tosylé¹²⁶ respectivement, ont pu être isolés avec des rendements modestes à satisfaisants. Le rendement moyen de formation du dérivé *N*-tosylé s'explique par l'absence de base dans le milieu. En effet, si l'on force les conditions par addition d'une base, on obtient alors systématiquement le produit di-tosylé **26'**. La protection par un groupe Boc, en utilisant le Boc₂O comme réactif, entraîne la formation du carbamate bicyclique **25** avec 12% de rendement. Dans les conditions de benzoylation classiques,¹²⁷ nous ne sommes pas parvenus à isoler l'amide attendu.

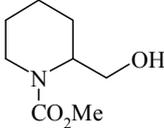
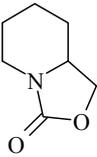
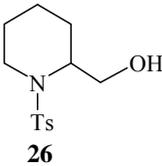
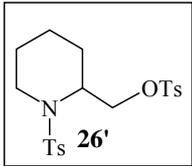
Réactifs	Conditions	Rdt.	Produit	
ClCO ₂ Me	ClCO ₂ Me, K ₂ CO ₃ H ₂ O/THF	75%	 24	
Boc ₂ O	Boc ₂ O, Et ₃ N	12%	 25	
PhCOCl	Ph-CO-Cl THF	-		
TsCl	TsCl H ₂ O/Acetone	43%	 26	 26'

Tableau 13

Nous avons ensuite effectué la *O*-sulfamoylation sur les dérivés **24** et **26**.

A₂- *O*-sulfamoylation

En utilisant la méthode décrite au chapitre précédent, nous avons effectué la *O*-sulfamoylation des dérivés **24** et **26** en présence de pyridine et de chlorure de sulfamoylé fraîchement préparée.¹¹³ Suivant

la qualité de ce produit, la quantité nécessaire pour consommer la totalité du produit de départ peut varier de 1,5 à 3 équivalents (schéma 74).

Pour la réaction du carbamate **24**, le présence de pyridine provoque la formation du carbamate bicyclique **25** par addition nucléophile intramoléculaire que l'on isole avec un rendement de 26%. Le dérivé *N*-tosylé **27** est obtenu à partir de **26** dans de bonnes conditions avec un rendement variant de 80 à 90% suivant la qualité du chlorure de sulfamoyle engagée.

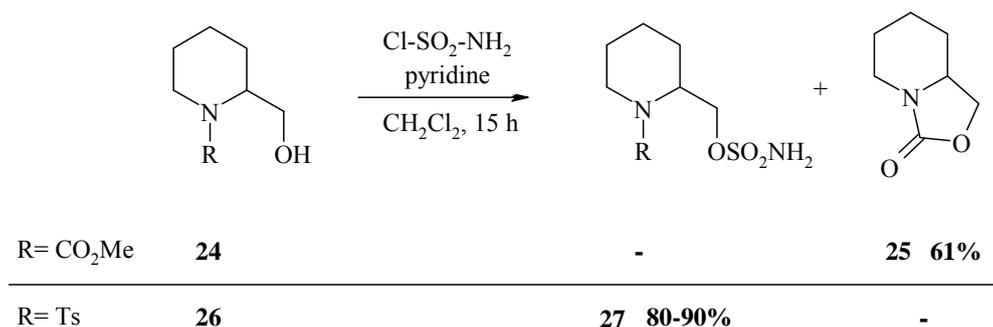


Schéma 74

La *O*-sulfamylation d'un composé analogue *N*-benzylé a aussi été tentée (en série pyrrolidine). Cette expérience n'a donné aucun résultat. On récupère alors le produit de départ ainsi que des produits de dégradations. Cette réaction est sans doute compliquée par la présence d'une amine.

B) Amination intramoléculaire

Ayant en main le composé modèle *N*-tosylé **27**, nous avons effectué la réaction d'amination intramoléculaire catalytique en présence de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1,1 eq.), MgO (2,3 eq.) et de 5 mol.% de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (schéma 75). Nous avons alors observé la formation de l'oxathiazépane bicyclique **28** avec un rendement de 67%.

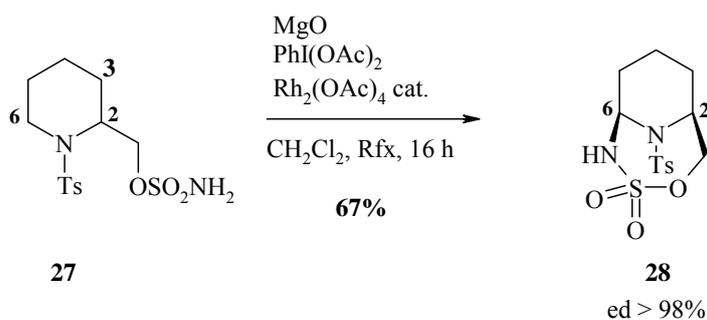


Schéma 75

Ce produit inattendu a pu être caractérisé de différentes manières : d'abord la RMN ^1H donne un singulet légèrement élargi correspondant au proton H_6 fortement déblindé à δ 5.52 ppm. Ceci indique l'absence de couplage géminale, la position équatoriale de ce proton (pas de couplage $\text{H}_{6\text{ax}}-\text{H}_{5\text{ax}}$) ainsi que la présence d'un groupement électro-attracteur adjacent (en plus du groupement *N*-tosyle). De plus en RMN ^{13}C , le carbone C-6 est déplacé de δ 42.0 ppm pour le précurseur **27** à δ 61.9 ppm pour le produit bicyclique **28**.

Une étude de diffraction aux rayons X du produit **28** à l'état solide a permis de confirmer sans ambiguïté cette structure (image 1).

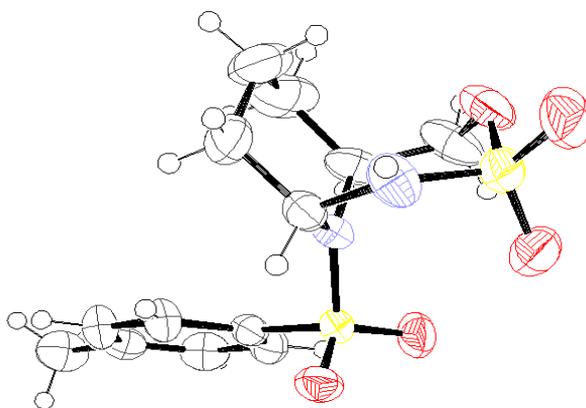


Image 1

A partir de cette représentation, on constate que les substituants en C-6 et C-2 sont orientés de façon *cis*-diaxiale sur la pipéridine et que la liaison N-S du groupement tosylé semble inscrite dans un plan défini par les carbones C-6, C-2 et l'atome de soufre du groupe *N*-tosylé.

De façon surprenante, la formation des produits correspondant aux insertions en position 2 (cycle à 5 membres) et en position 3 (cycle à 6 membres) de la pipéridine n'a pas été observée dans un premier temps. Il s'agit ici du premier exemple de formation d'un cycle à sept membres par une réaction d'amination catalytique intramoléculaire.

Il est à noter que l'équipe de Dauban et Dodd a aussi rapporté la synthèse d'oxathiazépane *via* une insertion de nitrène. Dans ce cas, l'insertion s'effectue de façon intramoléculaire sur une double liaison qui permet la formation de l'aziridine correspondante. L'ouverture de cette aziridine conduit alors à la formation de l'oxathiazépane (schéma 76).^{52, 128, 129}

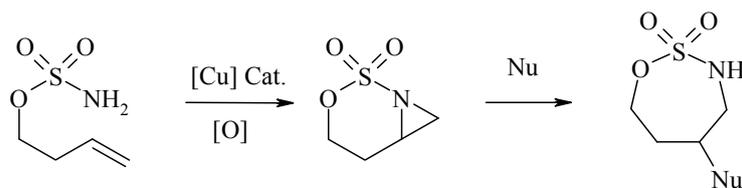


Schéma 76

La réaction d'amination a pu être effectuée sur le composé **27** avec des rendements similaires à l'échelle de 5 grammes. Cependant, sur ces quantités plus importantes, nous avons pu mettre en évidence la formation du régioisomère **29** qui correspond au produit d'insertion en C-3 avec un rendement d'environ 10% sans toutefois observer le produit d'insertion en C-2 (schéma 78).

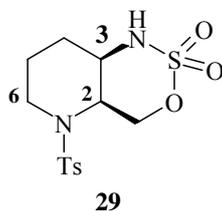


Schéma 78

Ensuite, nous avons cherché à savoir si la réaction d'amination intramoléculaire pouvait conduire à un cycle encore plus grand. Nous avons alors étudié la régiosélectivité de la réaction d'amination à partir du composé **27'** homologue de **27** possédant une fonction sulfamoyloxyéthyle en position 2. Dans ce cas, une insertion dans la position C-6 nous conduirait alors à la formation d'un cycle à huit membres. Dans les mêmes conditions que pour le composé **27**, nous avons préparé de composé **27'**, précurseur de la cyclisation (schéma 79).

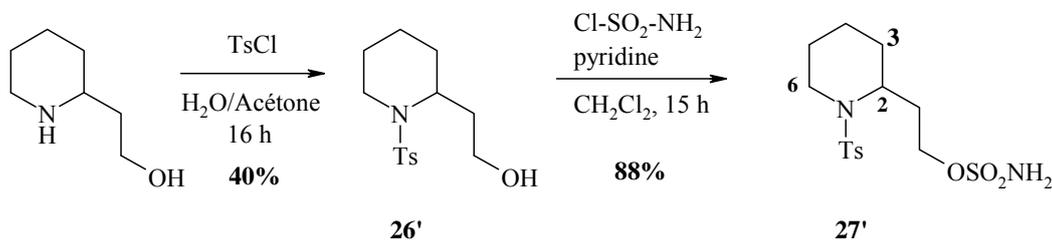


Schéma 79

La réaction d'amination intramoléculaire conduit au produit **28'** qui contient un cycle à huit membres avec un rendement de 48% (schéma 80). L'amination sur la position 6 est donc privilégiée même

lorsque la taille du cycle formé atteint huit chaînons. De plus, aucune trace des produits correspondant à l'insertion en C-2 ou C-3 n'a pu être détectée.

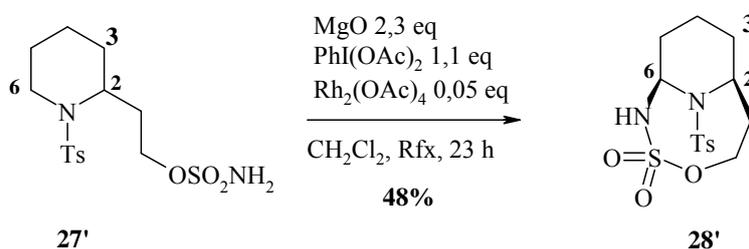


Schéma 80

Afin de rationaliser la régiosélectivité inattendue de la réaction d'amination intramoléculaire dans un système pipéridinique, nous avons effectué une étude plus approfondie en faisant varier notamment la taille de l'hétérocycle, la nature de l'hétéroatome endocyclique et la nature du substituant de l'atome d'azote.

III- ETUDE SUR DES SUBSTRATS VARIES

A) Influence du substituant de l'atome d'azote endocyclique

A₁-Préparation des substrats

Notre premier objectif a été d'étudier l'influence de la basicité de l'atome d'azote endocyclique sur la régiosélectivité de la réaction d'amination. Comme le choix des groupements protecteurs est limité (cf. partie II/A), nous n'avons pu faire varier que la nature des substituants du noyau aromatique (électro-donneur ou électro-attracteur) du groupement protecteur *N*-arènesulfonyle. La synthèse des précurseurs de cyclisation **33-35** est présentée dans le tableau 14. Ceux-ci sont obtenus de la même manière que le composé **27** à partir de la pipéridine-2-méthanol et en présence de différents chlorures d'arènesulfonyle possédant des substituants *p*-méthoxy, *p*-trifluorométhyle, ou *o*-nitro. Dans un mélange eau/acétone, nous avons obtenu les produits **30** à **32** avec des rendements allant de 24 à 45%. Puis, nous avons effectué la *O*-sulfamoylation pour former alors les dérivés **33** à **35** avec des rendements allant de 58 à 87%.

<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%; text-align: center;">Produit</th> <th style="width: 25%; text-align: center;">Rdt</th> <th style="width: 25%; text-align: center;">Produit</th> <th style="width: 25%; text-align: center;">Rdt.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;"> </td> <td></td> <td style="text-align: center;"> </td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">30 R= <i>p</i>-MeOPh-SO₂-</td> <td style="text-align: center;">45%</td> <td style="text-align: center;">33 R= <i>p</i>-MeOPh-SO₂-</td> <td style="text-align: center;">87%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">31 R= <i>p</i>-CF₃Ph-SO₂-</td> <td style="text-align: center;">24%</td> <td style="text-align: center;">34 R= <i>p</i>-CF₃Ph-SO₂-</td> <td style="text-align: center;">58%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">32 R= <i>o</i>-NO₂Ph-SO₂</td> <td style="text-align: center;">38%</td> <td style="text-align: center;">35 R= <i>o</i>-NO₂Ph-SO₂</td> <td style="text-align: center;">78%</td> </tr> </tbody> </table>	Produit	Rdt	Produit	Rdt.					30 R= <i>p</i> -MeOPh-SO ₂ -	45%	33 R= <i>p</i> -MeOPh-SO ₂ -	87%	31 R= <i>p</i> -CF ₃ Ph-SO ₂ -	24%	34 R= <i>p</i> -CF ₃ Ph-SO ₂ -	58%	32 R= <i>o</i> -NO ₂ Ph-SO ₂	38%	35 R= <i>o</i> -NO ₂ Ph-SO ₂	78%
Produit	Rdt	Produit	Rdt.																	
30 R= <i>p</i> -MeOPh-SO ₂ -	45%	33 R= <i>p</i> -MeOPh-SO ₂ -	87%																	
31 R= <i>p</i> -CF ₃ Ph-SO ₂ -	24%	34 R= <i>p</i> -CF ₃ Ph-SO ₂ -	58%																	
32 R= <i>o</i> -NO ₂ Ph-SO ₂	38%	35 R= <i>o</i> -NO ₂ Ph-SO ₂	78%																	

Tableau 14

 A₂- Cyclisations des composés **33-35**

Dans les mêmes conditions de cyclisation que pour le composé *N*-tosylé **27**, nous avons appliqué la réaction d'insertion aux substrats **33** à **35**. La nature du substituant aromatique ne modifie pas la régiosélectivité de la réaction et nous obtenons toujours le produit correspondant à l'amination de la position C-6 (tableau 15). En revanche, les rendements sont diminués de manière conséquente lorsque le noyau aromatique possède un groupement électro-attracteur. Lorsque le substituant est électro-donneur, le rendement obtenu est similaire à celui observé avec le groupement *N*-tosyle.

Substrat	Produit	Rdt.
33 R= <i>p</i> -MeOPh-SO ₂ -	36 R= <i>p</i> -MeOPh-SO ₂ -	61%
34 R= <i>p</i> -CF ₃ Ph-SO ₂ -	37 R= <i>p</i> -CF ₃ Ph-SO ₂ -	34%
35 R= <i>o</i> -NO ₂ Ph-SO ₂	38 R= <i>o</i> -NO ₂ Ph-SO ₂	42%

Tableau 15

En terme de rendement, ces résultats semblent montrer que la densité électronique au voisinage de l'hétéroatome est un paramètre essentiel de la création de liaisons C-N mais ils montrent aussi que, dans ce cas, la régiosélectivité ne semble pas dépendre de ce facteur.

Il aurait été intéressant de varier de façon plus marquée la nature du substituant de l'atome d'azote (amides, carbamates), mais la synthèse des dérivés correspondants n'a pas été possible à ce jour.

B) Influence de l'hétéroatome endocyclique et de la taille du cycle

L'importance de la taille du cycle ainsi que l'influence de l'hétéroatome endocyclique sur la régiosélectivité de la réaction d'amination ont été ensuite évaluées. Des substrats du type pyrrolidine, tétrahydropyrane et tétrahydrofurane ont ainsi été synthétisés dans ce but.

B₁- Préparation des substrats

La synthèse des substrats d'amination est détaillée dans le tableau 16. Dans le cas des dérivés tétrahydropyrane et tétrahydrofurane possédant un oxygène endocyclique, l'étape de *O*-sulfamoylation donne des rendements modestes. Des problèmes similaires ont été observés avec la *N*-benzyl-2-hydroxyméthyl pyrrolidine **40a**. L'hétéroatome n'étant pas désactivé, il compromet la formation du précurseur. Ainsi, les composés **41** et **42** sont obtenus avec un rendement moyen de 40% environ. En revanche, le composé *N*-tosylé **40b** est obtenu avec un bon rendement de 80%.

Produit	Rdt.	Produit	Rdt.
 39	57%	 40a X= NTs	80%
		40b X= NBn	-
		41 X= O	38%
		 42	39%

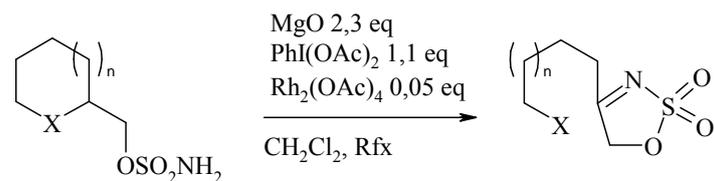
Tableau 16

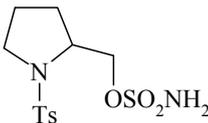
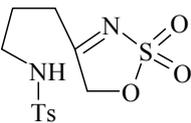
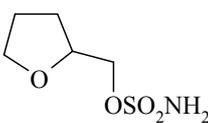
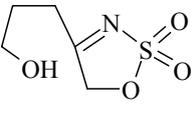
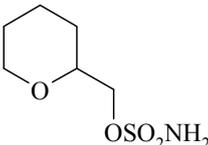
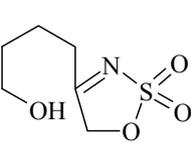
B₂- Cyclisation des composés **40-42**

Les essais d'amination intramoléculaire catalytique sur les produits **40-42** sont présentés dans le tableau 17. Ces résultats permettent de tirer les enseignements suivants :

(1) Premièrement, la taille du cycle joue un rôle essentiel dans la régiosélectivité de la réaction d'insertion. L'amination effectuée sur la pyrrolidine *N*-tosylée **40** conduit en effet uniquement au produit **43** correspondant à l'insertion en C-2. De plus, on obtient le même résultat à partir du 2-sulfamoyloxyméthyl tétrahydrofurane **41**.

(2) Deuxièmement, la nature de l'hétéroatome endocyclique joue aussi un rôle primordial dans la régiosélectivité de l'insertion. En effet, dans le cas de l'analogue de la pipéridine **27** en série tétrahydropyrane, (le composé **42**), la réaction d'amination conduit exclusivement au produit **45** (correspondant à l'insertion en C-2.)



Substrat	Produit	Rdt.
 40	 43	29% ^a
 41	 44	65%
 42	 45	76% ^{b,c}

^aObtenu avec 73% de conversion

^bLe composé **45** est aussi obtenu sous sa forme cyclisée spiranique **45'** (22%).

^cRendement total

Tableau 17

Dans les trois réactions effectuées ci-dessus, nous n'isolons pas directement les produits spirocycliques attendus mais les formes ouvertes de type imine, apparemment plus stables que les aminaux correspondants. L'équilibre est alors déplacé vers la forme ouverte du composé comme dans l'exemple du produit **45** montré ci-dessous (schéma 81).

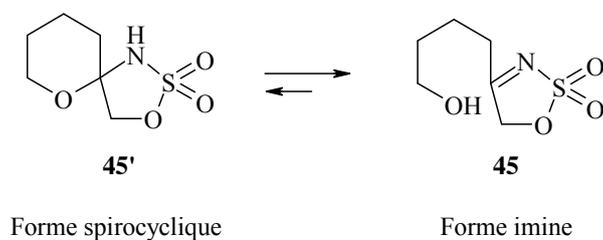


Schéma 81

C) Vers la formation du cycle à six membres

Est-il possible de modifier le substrat pour favoriser la formation du cycle à six membres ? Afin de répondre à cette question, nous avons envisagé les deux substrats suivants (schéma 82).

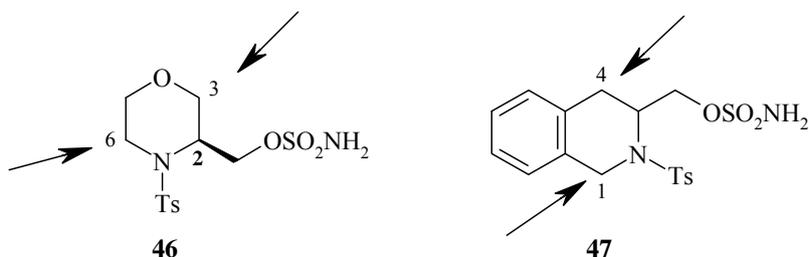


Schéma 82

La morpholine **46** possède une position activée en α d'un atome d'oxygène qui devrait fortement favoriser la réaction d'amination en C-3. Ce composé est intéressant car il met en compétition le mode de cyclisation 2,6 caractéristique du substrat **27** avec le mode de cyclisation 2,3 normalement attendu d'un ester sulfamique pour conduire à un cycle à six membres.^{15, 53}

La tétrahydroisoquinoléine **47** est un autre substrat test avec deux positions benzyliques en C-1 et C-4. Une insertion dans la position 4 permet la formation habituellement favorisée du cycle oxathiazinane alors qu'une insertion dans la position 1 conduirait à la formation du cycle à sept membres.

C₁-Préparation des substrats

La préparation de la morpholine substituée **46** implique plusieurs étapes de synthèse. En s'inspirant des travaux déjà réalisés pour la préparation de la *N*-benzyl-2-hydroxy pipéridine,¹³⁰ nous avons effectué la synthèse de la morpholine **46** (schéma 83). Ce précurseur est obtenu en 7 étapes à partir de la *N*-benzyl-L-sérine commerciale avec un rendement global de 13%.

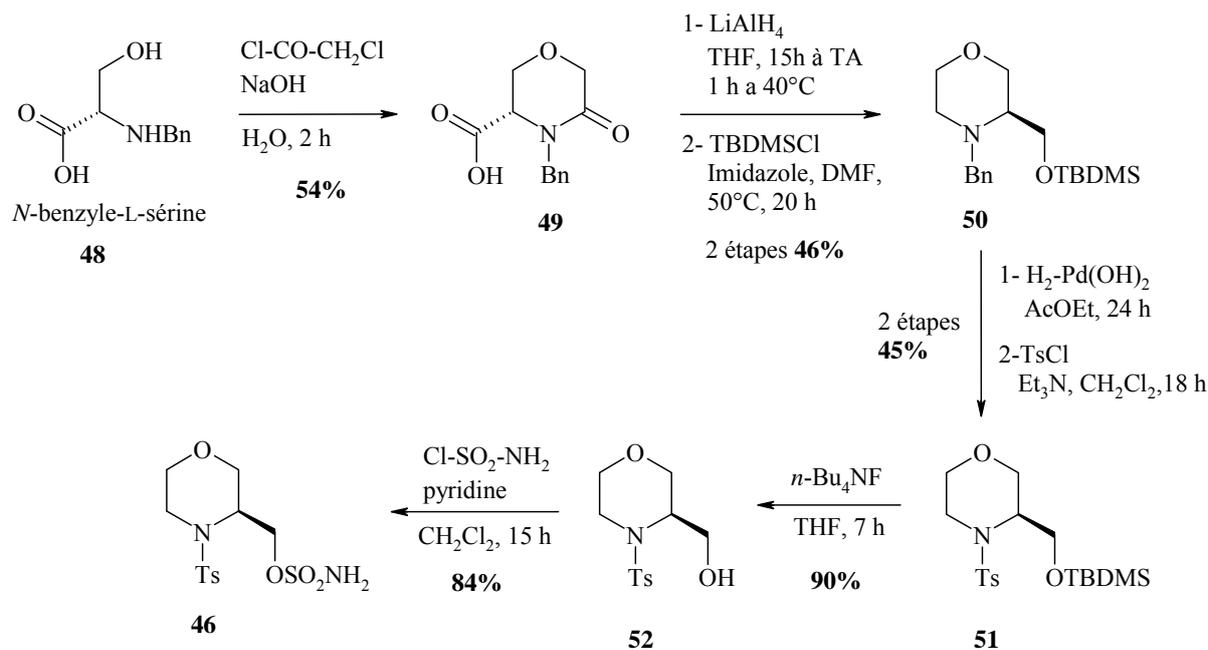


Schéma 83

La synthèse du composé **47** s'effectue à partir de la 3-hydroxyméthyl-tétrahydroisoquinoléine commerciale en suivant la même procédure que pour la pipéridine **27** (schéma 84).

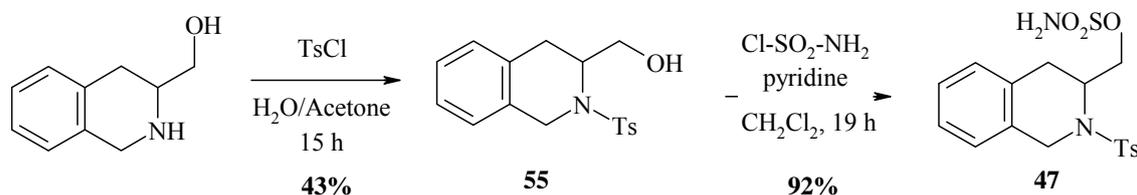


Schéma 84

C₂- Cyclisation des composés **46** et **47**

♦ Cyclisation de la morpholine **46**

La réaction d'amination intramoléculaire catalysée par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ sur le dérivé **46** conduit à la formation de deux composés bicycliques **56** et **57** qui ont pu être isolés après séparation sur gel de silice et dont la structure a été déterminée par RMN. Ils correspondent aux produits d'insertion en position C-3 et C-6 avec un rendement global de 45% (63% de conversion) et un rapport de 4,5/1 en faveur du cycle à sept membres **57** (schéma 85). Dans ces conditions, la formation du cycle à six membres est donc observée mais n'est pas majoritaire. L'utilisation du catalyseur $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ permet

toutefois d'équilibrer le rapport entre ces deux composés avec un rendement légèrement plus faible de 34%.

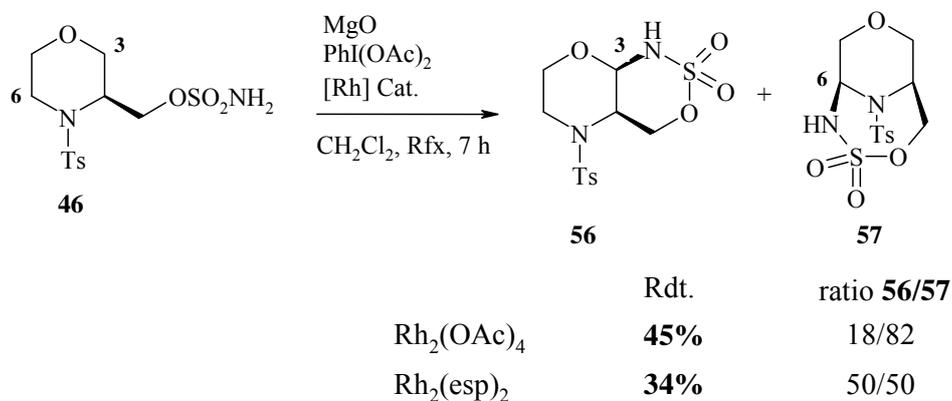


Schéma 85

Dans le cas de la cyclisation de ce composé morpholine **46**, il est remarquable que, malgré l'activation de la position C-3, le produit de cyclisation **57** reste nettement majoritaire dans les conditions de réaction de **27**.

♦ Cyclisation du dérivé tétrahydroisoquinoléine **47**

Pour le dérivé tétrahydroisoquinoléine **47**, la réaction d'amination intramoléculaire est très efficace avec un rendement global de 83%. Après la séparation des deux régio-isomères sur gel de silice, nous avons observé que la formation du cycle à sept chaîons **58** était largement majoritaire par rapport au cycle à six chaîons **59** avec un rapport de 78/22. L'utilisation du $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ comme catalyseur améliore dans ce cas la régiosélectivité de la réaction (schéma 86).

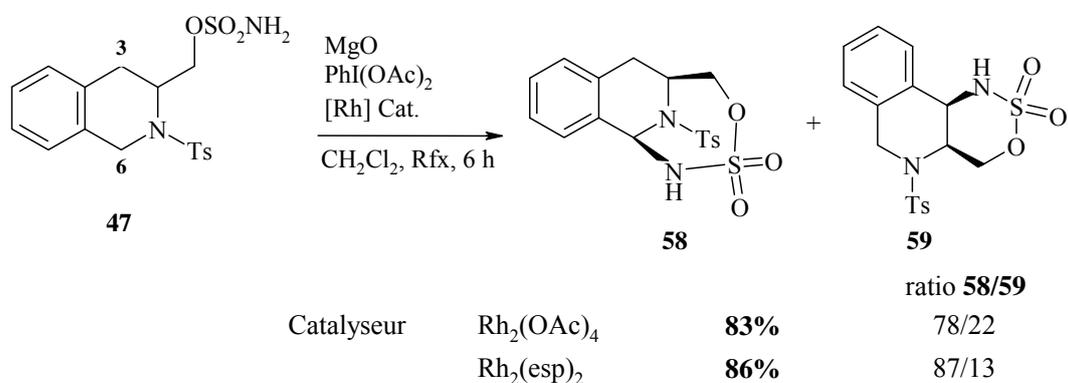


Schéma 86

Il est à noter que, comme dans le cas précédant, l'activation de la position C-3 par la position benzylique n'est pas suffisante pour changer la régiosélectivité de l'amination et le composé **47** se comporte essentiellement comme la pipéridine **27**.

D) Conclusion

En conclusion les différents résultats obtenus avec les substrats tests montrent que :

1- La régiosélectivité de la réaction dépend de la taille de l'hétérocycle (cycle à 5/cycle à 6) et de la nature de l'hétéroatome endocyclique (NTs/O). La formation du cycle à sept membres est exclusivement observée sur les systèmes pipéridiniques comportant une amine *N*-tosylée ou cycles équivalents à six membres.

2- Que les effets électroniques jouent un rôle limité pour expliquer le comportement de **27** puisque même en présence d'une position benzylique ou en α d'un oxygène, la formation du cycle à sept membres reste majoritaire.

Ces différents résultats nous ont conduit à penser que la régiosélectivité de cette réaction n'est pas uniquement lié à des facteurs électroniques. En effet, d'autres facteurs, structuraux et conformationnels, semblent déterminants lors de cette réaction d'amination inhabituelle.

IV- INTERPRETATION DU MECANISME SUR LA BASE D'EFFETS CONFORMATIONNELS

A) Hypothèse

La régiosélectivité distincte entre le dérivé tétrahydropyrane **42** et la pipéridine **27** laisse à penser que la conformation de ces composés joue un rôle essentiel dans la réaction d'insertion de nitrène (schéma 87).

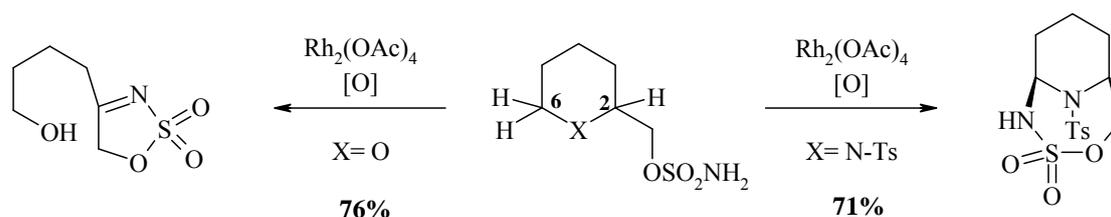


Schéma 87

En effet, si les effets électroniques guidaient la régiosélectivité nous aurions le même résultat avec $\text{X}=\text{O}$ ou $\text{X}=\text{N-Ts}$, à savoir une insertion sur la position C-H tertiaire en α de l'hétéroatome. Dans notre cas, nous observons au contraire un résultat complètement différent entre les deux substrats. Ce rôle décisif de la conformation a déjà été montré par Doyle lors de l'insertion intramoléculaire de carbène pour la synthèse de polycycles comportant aussi un azote endocyclique (schéma 88).¹³¹

Dans ce cas, Doyle montre que le dérivé acyclique permet la formation du β -lactame par une insertion de carbène intramoléculaire (équat. 1). En revanche, dans le cas d'un dérivé cyclique, la réaction d'insertion intramoléculaire montre une régiosélectivité complètement différente puisque la réaction conduit à la formation du dipôle bicyclique [3-3-1] (équat. 2). Doyle a alors montré que cette régiosélectivité était liée au rôle décisif que jouent les contraintes conformationnelles lors de cette réaction (équat. 3). La répulsion dipolaire qui existe entre les deux C=O dans le cas de la forme éclipsée **A** conduit au conformère **B** qui permettra la formation du bicycle.

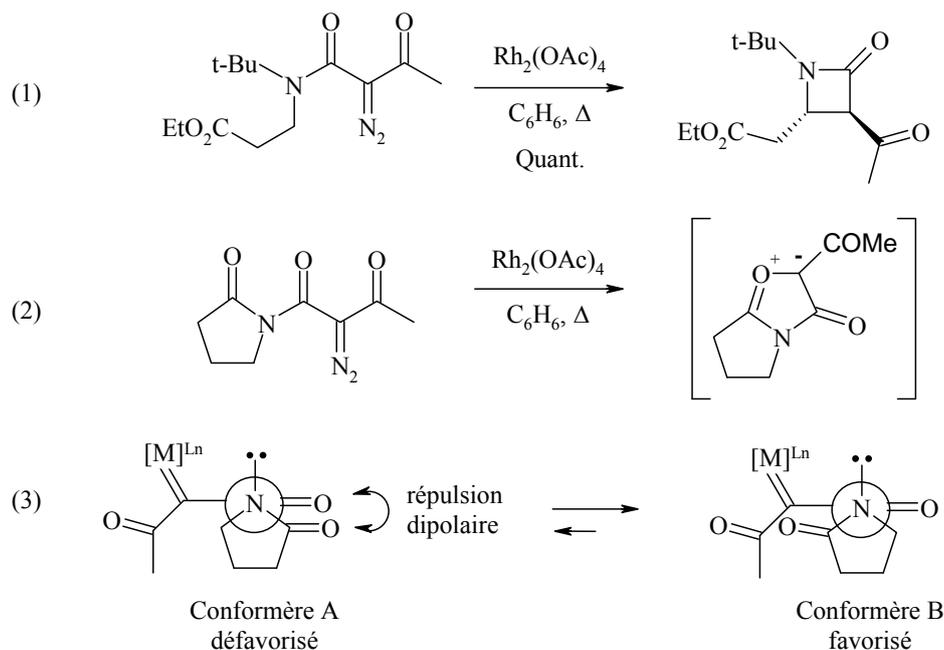
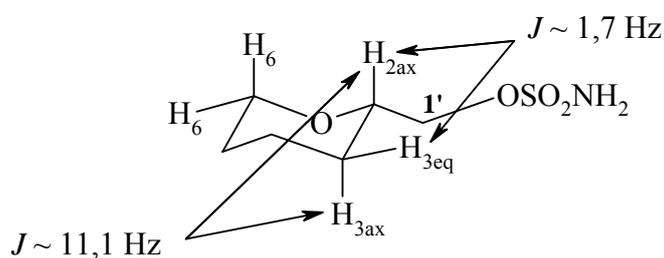


Schéma 88

Nous avons alors examiné de plus près les conformations adoptées par les composés tétrahydropyranique **42** et pipéridinique **27**. D'après une analyse RMN plus poussée du composé pyranique **42**, le groupe sulfamoyloxyméthyle adopte de façon attendue une position équatoriale. Ceci est prouvé par une irradiation sélective sur la position H₂C-1' et qui permet d'isoler les constantes de couplage existantes entre le proton axial porté par le carbone C-2 et les protons portés par le carbone en C-3. Les valeurs $J_{2ax,3ax} \sim 11,1$ Hz et $J_{2ax,3eq} \sim 1,7$ Hz, montrent que le composé **42** adopte bien une conformation chaise dans laquelle le substituant sulfamoyloxyméthyle occupe une position équatoriale (schéma 89).



42

Schéma 89

Cette conformation favorise l'insertion en C-2. En effet, la liaison C-H_{2ax} en α de l'atome d'oxygène est alors la plus réactive de par des effets stéréoelectroniques démontrés par le groupe d'Ingold,^{132, 133} et aussi la plus accessible par le complexe métal-nitrène.

En effet, d'après Ingold, la réactivité des liaisons C-H en α d'un atome d'oxygène dépend de la valeur de l'angle dièdre θ entre cette liaison C-H et l'orbitale de type p de l'atome d'oxygène hybridé sp². Ici, il y a bien une hybridation de type sp² pour l'atome d'oxygène car dans le cas des éthers, les deux orbitales s et p possèdent des énergies d'ionisations différentes, on ne peut donc pas les considérer comme équivalentes.^{134, 135}

Ainsi, les mesures effectuées par EPR ont montré que, pour une valeur de l'angle dièdre $\theta \sim 0^\circ$ la réactivité de la liaison C-H est maximale et qu'elle est minimale pour une valeur $\theta \sim 90^\circ$. Dans le cas de composés pyraniques, ceci affecte la réactivité des liaisons C-H_{ax} et C-H_{eq} qui sont à $\theta \sim 30^\circ$ et $\theta \sim 90^\circ$ respectivement (schéma 90).

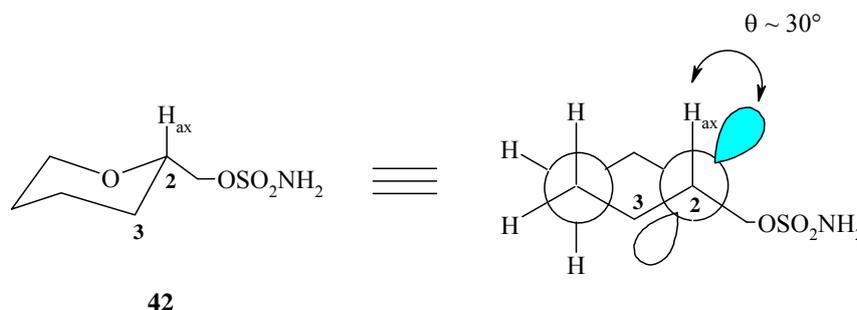


Schéma 90

Dans le cas de **27**, à partir de la structure obtenue par diffraction des rayons X, il est possible de penser que la pipéridine adopte aussi une conformation chaise mais cette fois avec le substituant sulfamoyloxyméthyle orienté en position axiale. Ceci s'explique par des contraintes stérique de type *pseudo*-allylique 1,3 (A^{1,3}) entre l'ester sulfamique et le groupe *N*-tosyle (image 2).

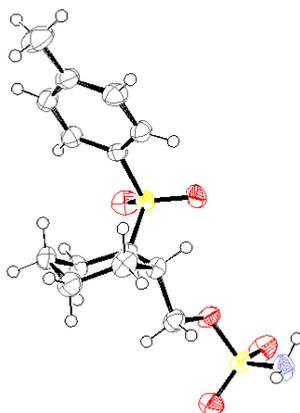


Image 2

Ces contraintes sont générées par le caractère partiel de double liaison pour la liaison N-S.¹³⁶⁻¹³⁹ Lorsque le groupe sulfamoyloxyméthyle est en position équatoriale, il se crée des interactions stériques défavorables de type $A^{1,3}$ avec le groupe *N*-tosyle. Si la conformation change de façon à ce que l'ester sulfamique occupe une position axiale, ces contraintes n'existent plus (schéma 91).

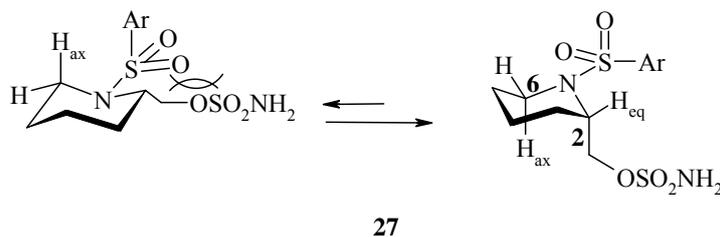


Schéma 91

De plus, les données cristallographiques correspondant au produit d'insertion **28**, indiquent que la valeur de l'angle N-S-O ($\theta = 105.3^\circ$) ainsi que les longueurs des liaisons S-O ($d = 1.562 \text{ \AA}$) et S-N ($d = 1.630 \text{ \AA}$) dans le cycle à sept membres sont proches de celles d'un dérivé oxathiazinane.^{119, 140} En conséquence, l'augmentation de la taille du cycle formé par insertion intramoléculaire ne génère pas de contraintes défavorables à sa formation.

Finalement, étant donné la conformation de la pipéridine **27** et le caractère *pseudo*- sp^2 de l'atome d'azote endocyclique, l'orbitale p de cet atome est favorablement orientée pour former un angle dièdre $\theta \sim 30^\circ$ avec la liaison C-H_{6ax}. Par analogie avec l'étude menée par Ingold en série pyranique, nous pouvons alors penser que cette liaison est activée et que l'insertion dans la position 6 est privilégiée (schéma 92).

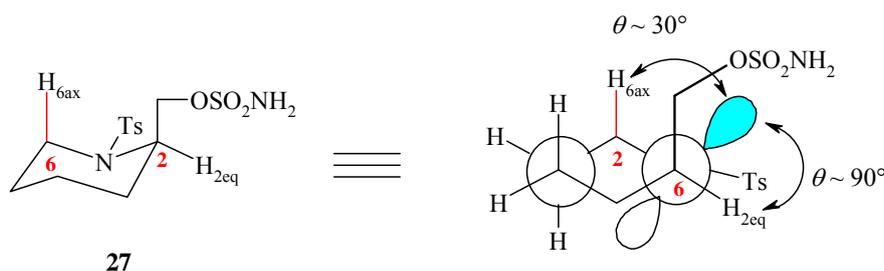


Schéma 92

Afin de confirmer l'importance de ce phénomène conformationnel, nous avons voulu évaluer le comportement de cette insertion sur des substrats acycliques.

B) Substrats acycliques

En réalisant la réaction d'amination sur des substrats acycliques, nous avons cherché à modifier la régiosélectivité de la réaction en réduisant le contrôle conformationnel à partir des composés **60** et **61** (schéma 93).



Schéma 93

B₁- Préparation des substrats

En utilisant la même méthodologie qu'auparavant, nous avons protégé l'atome d'azote de l'éthylaminoéthanol commercial par le groupement tosylo. L'étape de *O*-sulfamoylation effectuée sur le composé **62** et sur l'éthoxyéthanol commercial permet alors d'obtenir les composés **60** et **61** avec 85 et 80% de rendement respectivement (schéma 94).

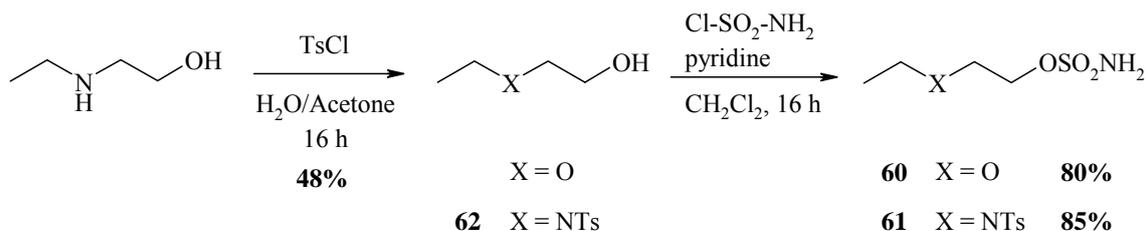


Schéma 94

B₂- Cyclisation des composés **60** et **61**

Comme attendu, en libérant les substrats de leurs contraintes conformationnelles et en apportant un maximum de flexibilité au système, la régiosélectivité de l'insertion ne dépend plus autant de la nature de l'hétéroatome. Ainsi, nous observons pour la première fois en série oxygénée la formation d'un cycle à sept membres. Le mélange de produit **63** et **63'** est obtenu avec un rendement total de 24% (65% de conversion) dans un rapport de 70/30 en faveur du produit d'insertion à cinq membres. Le composé majoritaire **63'** sous la forme d'une imine est sans doute issu de l'ouverture de l'acétal mixte **63''** instable qui provient de la formation du cycle à cinq membres (schéma 95).

La cyclisation du composé **61** aboutit dans les mêmes conditions à la formation des deux produits **64** et **65** dans un rapport 70/30 avec un rendement global de 84%. Les dérivés **64** et **65** résultent probablement de l'ouverture du cycle à sept membres et du cycle à cinq membres respectivement (schéma 95).

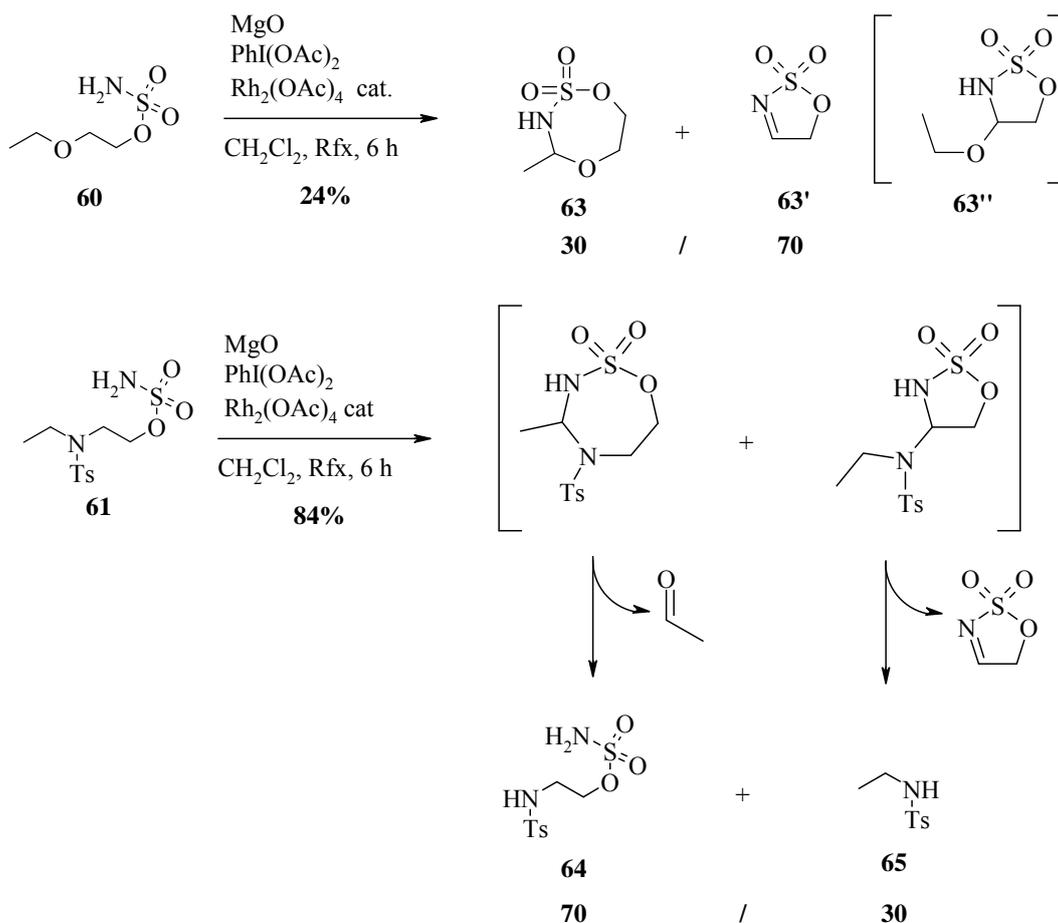


Schéma 95

Ainsi, en utilisant des substrats acycliques afin de libérer toutes les contraintes conformationnelles, nous avons constaté que la régiosélectivité de cette insertion n'était plus aussi marquée.

C) Analyse du comportement des C-glycosides

L'influence décisive des effets conformationnels est également très nette sur la réactivité des 1-C-sulfamoyloxyméthyl-glycosides (voir Chap. II). Cette influence permet en effet d'expliquer la forte différence de réactivité entre les épimères α et β (schéma 96). Seul le dérivé **9 β** , dans lequel le sulfamoyloxyméthyle occupe une position équatoriale, est substrat de cette réaction et conduit au produit spiranique **18** via une insertion dans une liaison C-H axiale plus réactive ($\theta \sim 30^\circ$).¹³² En revanche, pour le dérivé **9 α** , tous les substituants sont équatoriaux afin de stabiliser la conformation 4C_1 de la chaise. Seul le groupe sulfamoyloxyméthyle est en position axiale. Dans ce cas, les seules liaisons C-H activées (en α d'un atome d'oxygène) et accessibles au nitrène sont axiaux sur les carbones C-3 et C-5. Le proton porté par le carbone pseudo anomérique est quant à lui équatorial donc moins réactif. De plus, si une insertion s'effectue sur les positions C-3 et C-5, les produits formés sont des acétals mixtes instables qui peuvent conduire à des produits de dégradation.

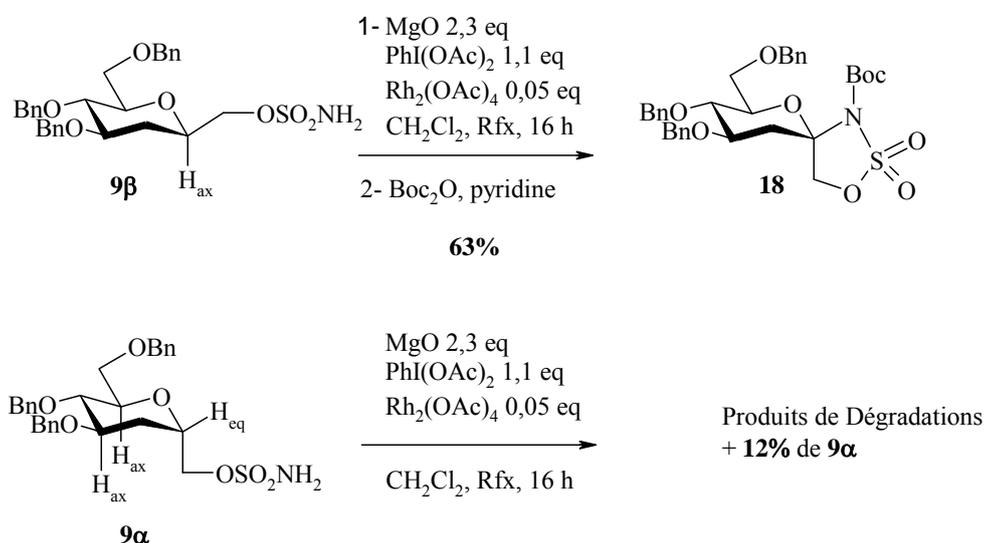


Schéma 96

V- CONCLUSION

Notre étude modèle sur la pipéridine-2-méthanol nous a permis d'observer pour la première fois la formation d'un cycle à sept membres lors d'une amination intramoléculaire catalytique. Nous avons également montré que cette cyclisation pouvait être étendue à la formation d'un cycle à huit membres. De façon remarquable, cette réaction permet d'activer une liaison C-H dans une relation 1,7 ou 1, 8 avec comme centre réactif le nitrène.

Une étude menée sur différents substrats cycliques et acycliques a montré l'influence décisive des effets conformationnels sur la régiosélectivité de la réaction d'amination. De plus, la différence de réactivité entre les liaisons C-H axiales et C-H équatoriales positionnées en α d'un hétéroatome s'est aussi avérée déterminante et a montré à nouveau l'importance des effets stéréoélectroniques décrits par Ingold¹³² en série pyranique et furanique.

Les travaux menés dans ce chapitre ont également permis de rationaliser la stéréo-dépendance de la réaction observée en série C-glycoside au chapitre II.

CHAPITRE IV

**POLYFONCTIONNALISATION ITERATIVE
DE LIAISONS C-H NON-ACTIVEES DANS DES
PIPERIDINES**

I- INTRODUCTION

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons cherché à évaluer la réactivité de l'aminal bicyclique **28**. L'ouverture de cette fonction par un nucléophile carboné dans des conditions acides de Lewis devrait conduire à une pipéridine 2,6-disubstituée **66** et permettre l'introduction d'un point de diversité sur le carbone C-6 (schéma 97).

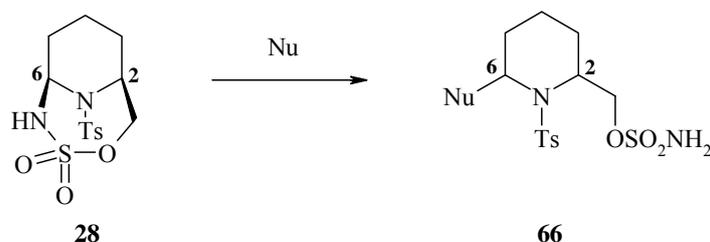


Schéma 97

Or, cette réaction régénère la fonction ester sulfamique en position 2, ce qui est extrêmement intéressant puisque la structure **66** est alors susceptible de subir une nouvelle réaction d'amination intramoléculaire. Sur la base des résultats précédents, et de l'étude conformationnelle de la réactivité de **27**, nous pouvons prévoir une insertion majoritaire en C-6 si le produit **66** est de configuration *trans* et en C-3 si le produit **66** est de configuration *cis*, la position C-6 étant alors bloquée (schéma 98).

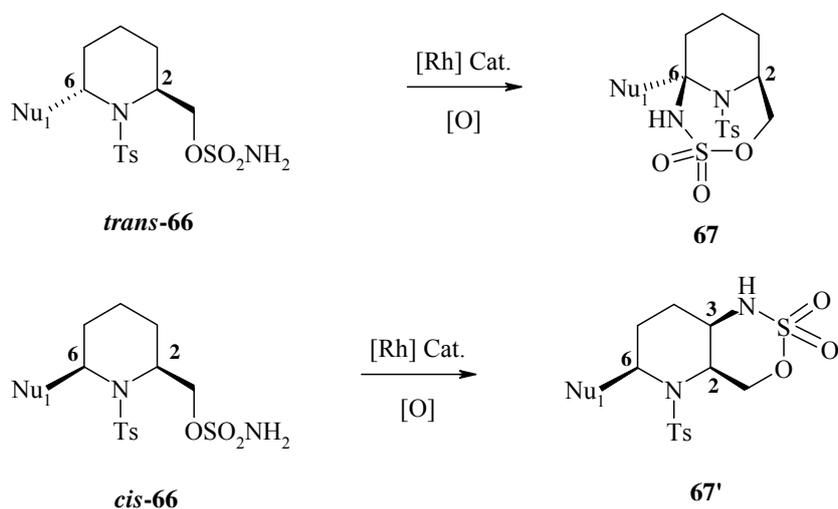


Schéma 98

Dans les deux cas, la réaction est intéressante car elle ouvre la voie à une multifonctionnalisation séquentielle du cycle pipéridine non fonctionnalisé.

Les travaux décrits dans une première partie de ce chapitre ont montré que l'ouverture de **28** avait lieu de façon hautement stéréosélective pour donner les produits *cis*-2,6-disubstitués. Nous avons alors

exploité ces résultats pour mettre au point une stratégie de synthèse générale de pipéridines 2,3,6-trisubstituées de façon complètement régio- et stéréo-contrôlée, et donnant accès à une grande diversité de structures (schéma 99).^{13, 15, 88}

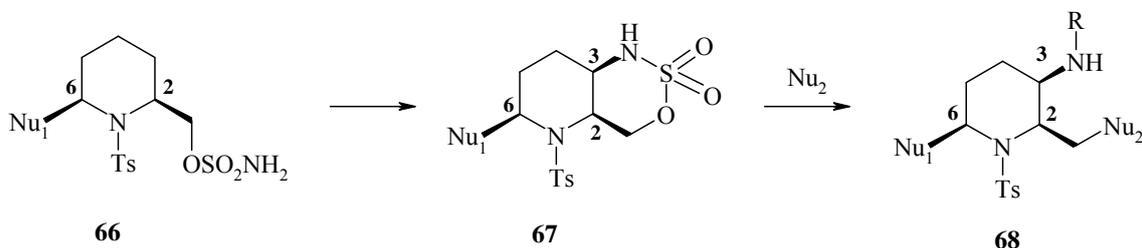


Schéma 99

Le succès de cette première étude nous a amené à rechercher une stratégie permettant, au final, de fonctionnaliser toutes les positions de la molécule de départ, la pipéridine-2-méthanol. En quatre étapes à partir de l'oxathiazépane **28**, nous sommes parvenus à un intermédiaire clef de cette stratégie, le composé **69**, dont les réactivités orthogonales des fonctions présentes sur la molécule nous permettront de diverger vers plusieurs types de composés comme des pipéridines penta-fonctionnalisées (schéma 100).

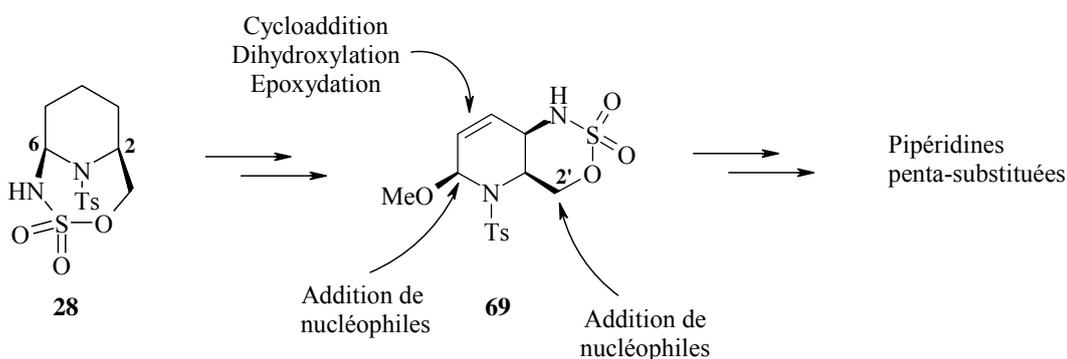


Schéma 100

En effet, à partir du composé **69**, nous pouvons envisager la création d'une nouvelle liaison C-C en position 6, l'apport de diversité fonctionnelle par l'addition de nucléophiles en C-2' et la fonctionnalisation de l'alcène endocyclique par une réaction d'époxydation, de cycloaddition ou de dihydroxylation.

Cette stratégie nous permettra alors d'ouvrir un accès à de nombreux composés de type pipéridinique, qui sont connus pour être particulièrement intéressants pour leurs activités biologiques.¹⁴¹ Par exemple, il a été rapporté que sur une période récente de dix ans, douze mille composés de type pipéridine ont été testés en phase clinique ou préclinique.¹⁴² Nous avons pu mener à terme cette stratégie et réaliser, comme exemple, la synthèse totale d'un nouvel iminosucre à partir de la pipéridine-2-méthanol.

II- SYNTHÈSE DE 3-AMINOPIPERIDINES SUBSTITUÉES EN C-2 ET C-6**A) Addition de l'allylsilane sur l'aminol 28**

A partir de l'aminol **28**, il est possible d'envisager l'addition de nucléophiles par l'intermédiaire de d'un ion l'iminium *N*-tosylé en présence d'un acide de Lewis. Bien que de nombreux exemples existent pour les dérivés de type *N,O*-acétal,¹⁴³⁻¹⁵⁰ nous n'avons trouvé qu'un seul exemple d'une addition nucléophile de ce type pour des aminols.¹⁵¹

En présence d'allyltriméthylsilane et de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1 eq.), nous avons obtenu le dérivé **70** avec un bon rendement de 78%. Remarquablement, il ne se forme qu'un seul diastéréoisomère de stéréochimie *cis* (schéma 101). De plus, cette réaction nous permet de libérer l'ester sulfamique qui pourra être réutilisé pour une autre amination intramoléculaire.

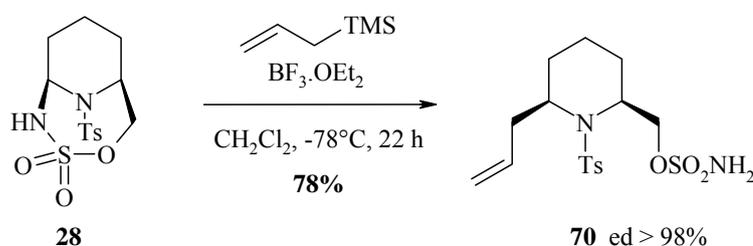


Schéma 101

La configuration du composé **70** a pu être déterminée par RMN ^1H où le proton H_6 est équatorial. La somme des constantes de couplage de H_6 avec les protons $\text{H}_{5\text{ax}}$, $\text{H}_{5\text{eq}}$, $\text{CH}_{2\text{allyl}}$ n'excède pas 20 Hz et implique donc l'absence de couplage $\text{ax} \leftrightarrow \text{ax}$. Ceci est confirmée par une analyse cristallographique par diffraction des rayons X qui montre que la pipéridine adopte une conformation *pseudo*-chaise dans laquelle les deux substituants allyle et sulfamoyloxyméthyle sont en *cis* et occupent une position quasi-axiale ce qui souligne à nouveau l'influence décisive des interactions stériques de type $\text{A}^{1,3}$ (image 3).

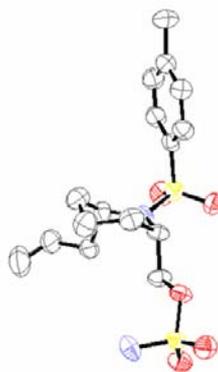
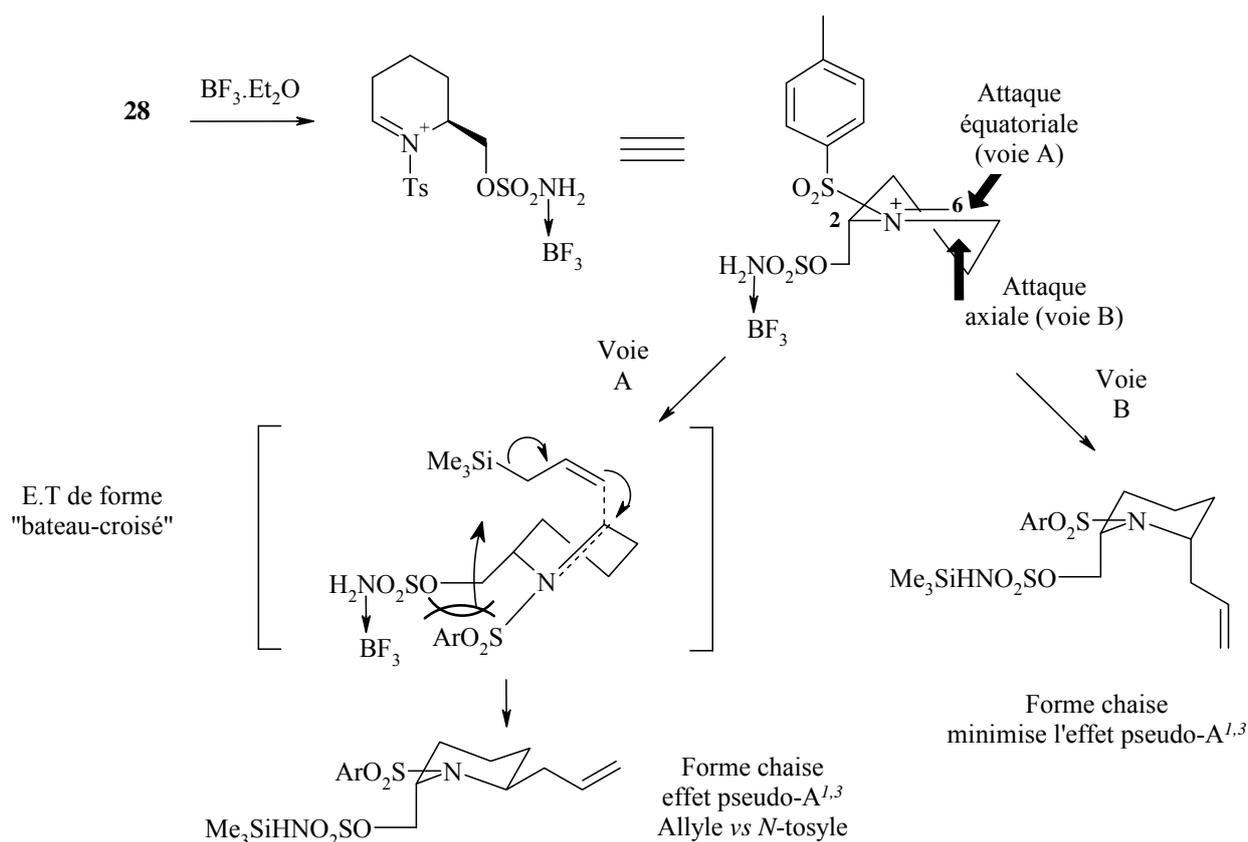


Image 3

La stéréosélectivité de la réaction d'addition peut être rationalisée par le modèle suivant (schéma 102). La conformation la plus favorable de l'intermédiaire iminium est une conformation demi-chaîse dans laquelle le groupement sulfamoyloxyméthyle s'oriente de façon *pseudo*-axiale en C-2 afin de minimiser les interactions stériques de type A^{1,3}. L'attaque du nucléophile peut donc se faire soit de manière *pseudo*-équatoriale (Voie A) soit de manière *pseudo*-axiale (Voie B).



Si l'attaque du nucléophile s'effectue par la voie A, la liaison C-C qui se forme sera équatoriale et en *anti* par rapport au groupement sulfamoyloxyméthyle. Cette approche génère alors plusieurs effets défavorables pendant l'état de transition dont l'origine est le passage par la forme "bateau-croisé" qui est plus haute en énergie. De plus, le produit formé possède le groupe allyle en position équatoriale ce qui ne permet pas de minimiser les interactions *pseudo*-A^{1,3} entre ce substituant et le groupement *N*-tosyle.^{152, 153}

Si l'attaque du nucléophile s'effectue par la voie B, la liaison C-C qui se forme est axiale et en *syn* par rapport au groupement sulfamoyloxyméthyle. Lorsque le produit d'addition reprend sa forme chaise, il n'y a pas d'interaction défavorable et le groupement *N*-tosyle reprend sa position *pseudo*-axiale afin de minimiser les effets stériques.

Nous avons cherché à optimiser les conditions d'addition en modifiant l'acide de Lewis, la quantité ou même la nature de l'acide (Tableau 18). Avec SnCl₄ (entrée 2) nous obtenons le composé **70** avec un rendement de 77% en utilisant 1,5 eq. d'acide de Lewis. De plus nous avons constaté une meilleure reproductibilité des résultats avec le SnCl₄ qu'avec le BF₃.OEt₂. En effet, ce dernier peut favoriser la formation du produit secondaire de β-élimination **71**. Pour les autres acides de Lewis (entrées 4 et 5) et pour un acide de Brønsted, l'acide *p*-toluène sulfonique,¹⁴⁸ (entrée 6), nous ne sommes pas parvenus à obtenir le composé **70**. En revanche, on observe la formation du produit d'élimination qui correspond à l'énamine **71**.

Entrée	Acide (eq.)	Temps de réaction (h)	T°C	Rdt. ^b	e.d. ^c
1	BF ₃ .OEt ₂ (1)	16	-78°C à -40°C	78%	>98%
2	BF ₃ .OEt ₂ (0.5)	28	-78°C à -40°C	13%	>98%
3	SnCl ₄ (1.5)	3	-78°C à -40°C	77%	>98%
4	TMSOTf (1)	24	-78°C à -40°C	- ^a	-
5	ZnCl ₂ (1.5)	16	-78°C à TA	- ^a	-
6	<i>p</i> -TsOH (0.2)	20	0°C à TA	- ^a	-

^aProduit d'élimination énamine **71**;^bIsolé après purification sur gel de silice.
^cDéterminé par RMN ¹H sur le produit brut.

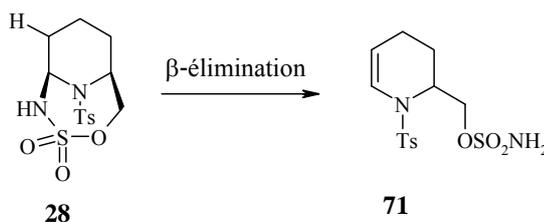


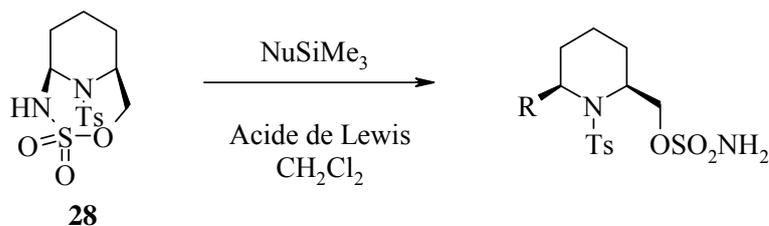
Tableau 18

B) Généralisation à d'autres nucléophiles silylés

Afin de généraliser cette réaction d'addition sur l'aminal **28**, nous avons cherché à introduire d'autres nucléophiles silylés.

Comme le montrent les résultats figurant dans le tableau 19, nous avons pu réaliser l'addition de plusieurs réactifs silylés. Le dérivé allénique **72** (entrées 1, 2) est ainsi formé quasi-quantitativement

avec le propargyltriméthylsilane en présence d'une quantité catalytique de SnCl_4 et est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Pour l'addition de l'hydrure ^2H avec Et_3SiD (entrée 3), nous obtenons un mélange des produits marqués $6S^*$ et $6R^*$ dans un rapport d'environ 4/1 (e.d. 60%) avec un rendement de 66%. Les deux isomères sont clairement différenciés par RMN. L'isomère majoritaire est le composé possédant un proton $\text{H}_{6\text{ax}}$ qui a été remplacé par le deutérium (absence de couplage $\text{H}_{5\text{ax}} \leftrightarrow \text{H}_{6\text{ax}}$). Dans l'isomère minoritaire, c'est le proton $\text{H}_{6\text{eq}}$ qui est remplacé par le deutérium. Il semble, dans ce cas, que le plus faible encombrement du nucléophile entraîne une perte de stéréosélectivité. Il en est de même pour l'addition du TMSCN (entrées 4, 5) qui conduit à la formation de deux composés nitriles avec 37 et 74% de rendement global selon l'acide utilisé. Après étude des spectres RMN ^1H et ^{13}C de ce mélange, nous avons de fortes présomptions que les deux produits soient diastéréoisomères sans pouvoir le confirmer formellement. L'addition des nucléophiles de type éther d'énol comme le 2-triméthylsiloxyfurane conduit au mélange des composés **75** et **75'** avec un rendement global de 48% (entrée 6). Dans le cas de l'addition d'un éther d'énol silylé, le 1-phényl-1-triméthylsiloxyéthylène (entrée 7), nous n'avons pas observé la formation du produit d'addition attendu.



Entrée	Nucléophile (eq.)	Acide de Lewis (eq.)	produit ^a	Rdt. ^b	e.d. ^c
1	PropargylTMS (4)	BF ₃ .OEt ₂ (1)		54%	>98%
2	PropargylTMS (4)	SnCl ₄ (0.2)		99%	>98%
3	Et ₃ SiD (3)	BF ₃ .OEt ₂ (1)		66%	60%
4	TMSCN (5)	SnCl ₄ (0.1)		74%	33% ^d
5	TMSCN (5)	BF ₃ .OEt ₂ (1)		37%	33% ^d
6	 furfurylTMS (4)	SnCl ₄ (0.2)		24% ^f	>98% ^e
				24% ^f	>98% ^e
7	 TMSO-C(=CH ₂)-Ph (4)	SnCl ₄ (0.2)	-	-	-

^aConditions réactionnelles: CH₂Cl₂, -78°C à -40°C ou 0°C à TA, de 4 à 24 h (Voir partie expérimentale).

^bIsolé après purification sur gel de silice.

^cDéterminé par RMN ¹H sur le produit brut.

^dla présence des deux diastéréoisomères est fortement suspectée mais non confirmée.

^eSeul diastéréoisomère isolé après purification.

^fisolé sous forme d'un mélange **75/75'** avec un rapport 1/1

Tableau 19

Après avoir montré que les nucléophiles silylés étaient de bons réactifs pour fonctionnaliser l'aminal **28**, nous nous sommes intéressés à l'addition d'autres types de nucléophiles. Les résultats que nous avons obtenus sont toutefois beaucoup moins satisfaisants que dans le cas des dérivés silylés.

Des organométalliques du type organo-cuprates (Bu₂CuLi)¹⁵⁴ ou organo-zinciques (chlorure de 1-hexynylzinc II)⁹⁵ conduisent au produit de β-élimination dans le premier cas ou à une absence de réactivité dans le deuxième.

L'addition de benzotriazole a aussi été testée dans les conditions de Katritzky.^{155, 156} Nous avons obtenu les énamines **76** et **77** qui correspondent à la β-élimination suivie de la substitution nucléophile de l'ester sulfamique par le benzotriazole. Il s'agit ici du mélange de régioisomères en N¹ du benzotriazole pour le dérivé **76** et en N² pour le dérivé **77** (rapport 1/2 en faveur du régioisomère **77**) (schéma 103).

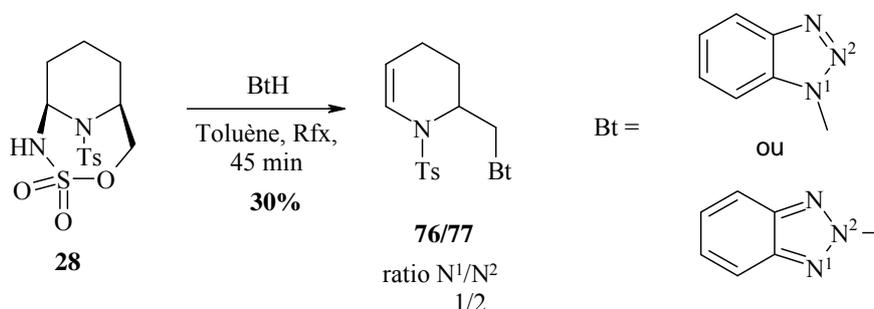


Schéma 103

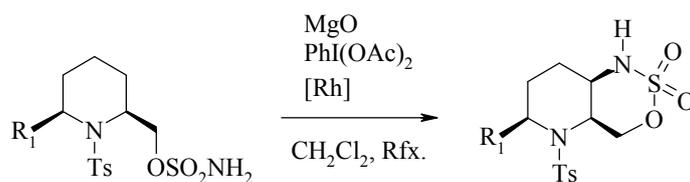
C) Fonctionnalisation de la liaison C-H non-activée en C-3

L'ouverture de l'oxathiazépane **28** nous a permis de créer une nouvelle liaison sur le carbone C-6 en libérant l'ester sulfamique. Nous allons examiner la possibilité de réaliser une deuxième amination intramoléculaire. Cette seconde amination a été testée sur les pipéridines **70**, **72** et **74**.

A ce stade, comme les produits **70**, **72** et **74** sont de configuration 2,6-*cis*, l'insertion en position 6 n'est plus possible. Nous pouvons encore envisager deux régiosélectivités différentes, soit la réaction d'amination a lieu en C-2 pour former le composé spiranique à 5 membres, comme nous avons pu l'observer pour les dérivés C-glycosidiques au chapitre II, soit l'insertion s'effectue en C-3 pour former un oxathiazinane, cycle à six membres connu pour être favorisé avec les précurseurs de type ester sulfamique (tableau 20).¹¹⁹ Dans le cas du composé **70**, nous observons dans les conditions habituelles d'amination, la dégradation du substrat de départ qui est sans doute liée à des réactions secondaires d'amination en position allylique ou d'aziridination.⁵⁴ Pour les substrats allénique et nitrile, nous avons observé une régiosélectivité totale. Les produits d'insertion sont tous du type

oxathiazinane et permettent ainsi de créer une nouvelle liaison C-N en C-3 de façon hautement diastéréosélective pour donner les composés *cis* correspondant. Cette insertion s'effectue avec des rendements compris entre 30 et 48%. Il est à noter que lors de la seconde réaction d'amination sur le mélange de diastéréoisomère **74**, nous aurions aussi pu former le produit d'insertion en C-6 à partir du composé **74 trans**. Cependant nous n'avons pas observé la formation d'un tel produit qui, s'il se forme, pourrait se dégrader rapidement.

Lors de ces réactions d'aminations intramoléculaires, nous avons également pu observer l'importance du choix du catalyseur qui sera discutée plus loin.



Substrat	R ₁	Cat.	Produit	Rdt.	e.d.
70	allyl	Rh ₂ (OAc) ₄	–	–	–
72	allenyl	Rh ₂ (OAc) ₄	79	15%	> 98%
72	allenyl	Rh ₂ (esp) ₂	79	48%	> 98%
74^a	CN	Rh ₂ (OAc) ₄	80	–	–
74^a	CN	Rh ₂ (esp) ₂	80	30%	> 98%
78^a	nPr	Rh ₂ (OAc) ₄	81	24%	> 98%
78^a	nPr	Rh ₂ (esp) ₂	81	71%	> 98%

^a Mélange *cis/trans* (33% e.d.).

Tableaux 20

Afin de contourner les problèmes liés à la réactivité de la double liaison dans le composé **70**, nous avons hydrogéné cette insaturation. En présence de Pd/C dans le méthanol et sous atmosphère d'hydrogène, nous obtenons le produit de réduction **78** avec un rendement de 85% (schéma 104).

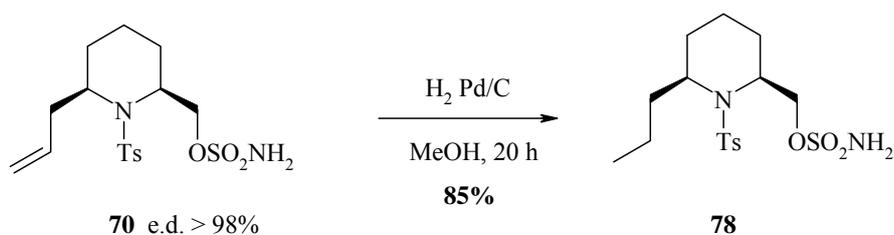


Schéma 104

Dans le but d'optimiser la synthèse du composé **78**, nous avons mis au point une séquence de deux étapes sans purification à partir de l'aminal **28** dans laquelle l'allylation s'effectue en présence de SnCl₄ en proportion catalytique et le mélange réactionnel brut est directement hydrogéné. Cette technique conduit après purification à la pipéridine **78** avec un rendement global 71% pour deux étapes (schéma 105).

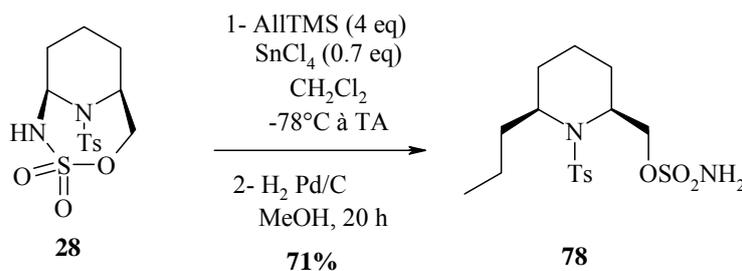


Schéma 105

La réaction d'amination intramoléculaire sur le composé **78** est, comme dans le cas précédant hautement régio- et stéréosélective et permet d'obtenir le composé **81** avec 24 ou 71% de rendement selon le catalyseur employé (schéma 106, tableau 20).

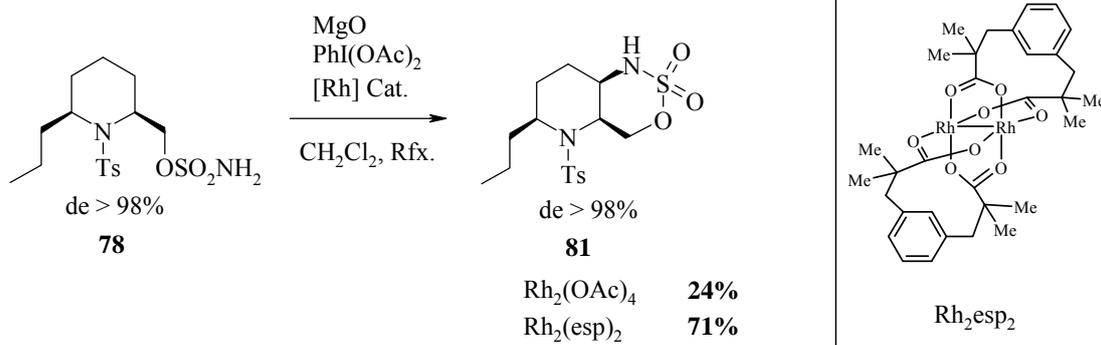


Schéma 106

Lors de cette deuxième amination catalytique sur les composés **72**, **74** et **78**, on peut noter l'importance de la nature du catalyseur qui, avec le Rh₂(esp)₂, conduit à des rendements bien meilleurs, en moyenne 3 fois supérieurs à ceux obtenus avec le Rh₂(OAc)₄. Dans ce nouveau catalyseur, caractérisé par des ligands bidentates et par l'effet Thorpe-Ingold généré par les groupes diméthyles

que portent le carboxylate, la *cis*-chélation du métal est renforcée ce qui limite la dégradation provenant d'un échange de ligand.^{42, 157}

Les résultats ci-dessus montrent que, lorsque la position C6 n'est plus accessible, l'amination intramoléculaire a lieu en C-3, ce qui permet la fonctionnalisation d'un deuxième site non-activé de la pipéridine.

D) Ouverture de l'oxathiazinane

Après avoir ainsi créé une nouvelle liaison en C-6 et une liaison C-N en C-3, nous allons poursuivre le développement de notre stratégie en réalisant l'ouverture de l'oxathiazinane par divers nucléophiles hétéroatomiques, afin d'introduire de la diversité fonctionnelle sur le carbone C-2'. Cette réaction permet également de "retirer" la fonction activante sulfamoyloxy de la pipéridine.

Pour réaliser cette substitution nucléophile, il est nécessaire d'augmenter le caractère électrophile de l'oxathiazinane. Ceci peut être effectué par activation de l'atome d'azote de l'ester sulfamique avec des groupements électro-attracteurs de type carbamate.^{13, 15}

Pour ce faire, nous avons choisi de former le carbamate de benzyle. En présence de *t*-BuOK et de CbzCl dans le diméthoxyéthane (DME), le carbamate est formé à partir du composé **81** avec un rendement de 72% (schéma 107).

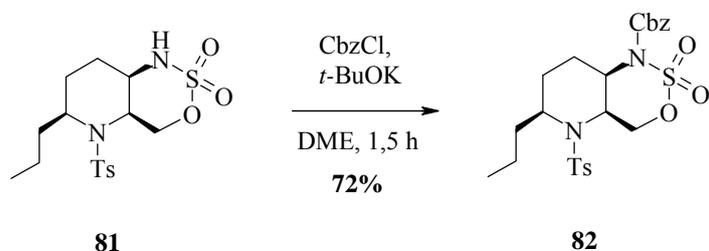
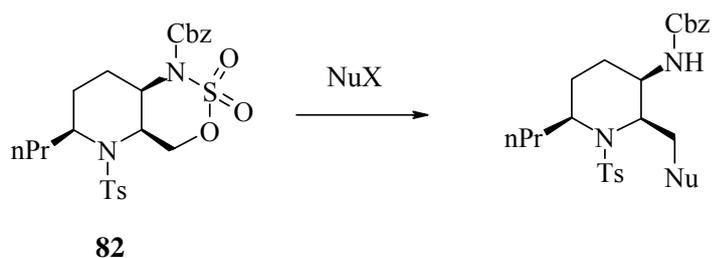


Schéma 107

Nous avons alors testé la réaction d'ouverture avec plusieurs nucléophiles hétéroatomiques sur le composé **82**. En utilisant des conditions relativement douces, nous avons formé les produits de substitution tels que l'acétate **83**, le thioéther **84** et l'azoture **85** avec de très bons rendements (tableau 21).



Entrée	Nu	Conditions	Produit	Rendement
1	OAc	KOAc, DMF, 8 h	83	77%
2	SPh	PhSH, K ₂ CO ₃ , CH ₃ CN, 0°C à TA, 24 h	84	83%
3	N ₃	NaN ₃ , DMSO, 0°C à TA, 8 h	85	87%

Tableau 21

E) Conclusion

A partir de l'ester sulfamique **27**, nous sommes parvenus à fonctionnaliser deux positions supplémentaires de la pipéridine. En créant une nouvelle liaison de façon stéréocontrôlée par ouverture de l'oxathiazépane **28**, nous avons obtenu des pipéridines 2,6-*cis* disubstituées et nous avons aussi montré qu'il était possible de se servir à nouveau du "bras moléculaire activateur", le groupe sulfamoyloxyméthyle pour créer une nouvelle liaison C-N en C-3 de façon hautement régio- et stéréosélective sur un méthylène non-activé.

L'ouverture de l'oxathiazinane **82** par trois nucléophiles hétéroatomiques différents permet de former des 3-amino-pipéridines 2,6-*cis*-disubstituées tout en "retirant" le bras moléculaire activateur (schéma 108).

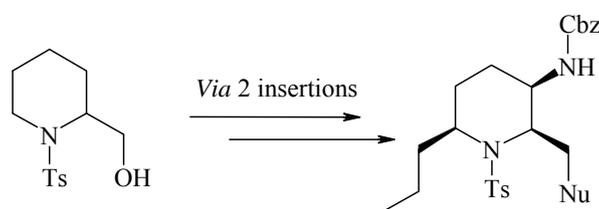
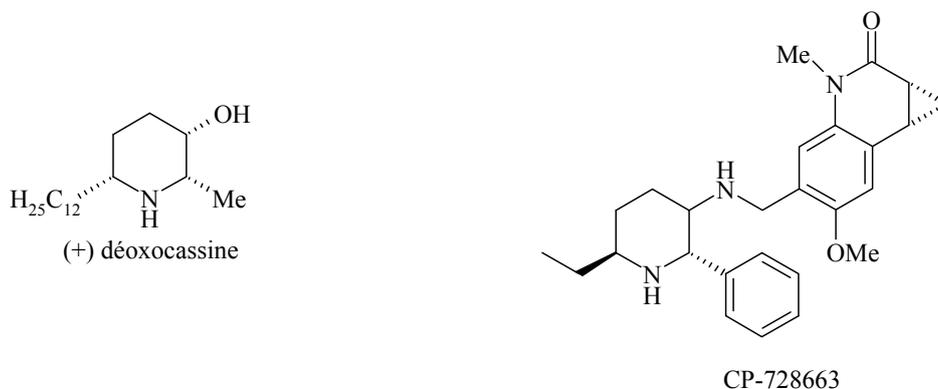


Schéma 108

Ces structures sont proches de celles d'alcaloïdes, comme par exemple la (+)-déoxocassine,¹⁵⁸ ou de composés possédant des propriétés biologiques comme le CP-728663, un antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1, potentiellement actif contre la douleur et la dépression.^{159, 160}



III- FONCTIONNALISATION ITERATIVE DES POSITIONS C-3, C-4, C-5, C-6 D'UNE PIPERIDINE MONOSUBSTITUEE

Les résultats encourageants que nous avons obtenus lors de la tri-fonctionnalisation du composé **27** nous ont poussé à accroître le champ d'application de cette stratégie d'amination itérative. La fonctionnalisation de toute les positions de la pipéridine est alors devenue notre nouvel objectif en nous fixant deux impératifs. Le premier était d'utiliser de façon directe ou indirecte le "Bras Moléculaire Activateur" dans toutes les étapes de fonctionnalisation des méthylènes de la pipéridine. Le deuxième avait pour ambition d'accéder rapidement à un intermédiaire synthétique clef extrêmement versatile, le bicyclic **69** (schéma 109).

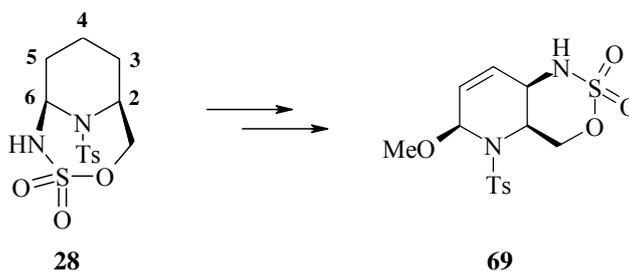
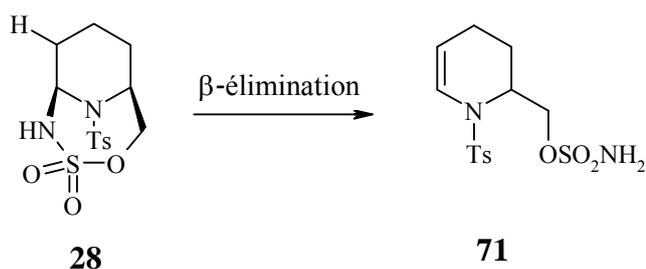


Schéma 109

A) Fonctionnalisation du carbone C-5

Pour apporter une réactivité plus importante sur le méthylène du carbone C-5, nous nous sommes inspirés des résultats précédents obtenus lors de l'ouverture de l'aminal **28**. En effet, en présence de trace d'acide, nous avons constaté la formation d'un produit secondaire l'énamine **71**. Nous avons alors cherché à faire de ce produit secondaire le produit majoritaire d'une réaction d'élimination (tableau 22).



Entrée	Conditions	Tps	T (°C)	Rdt.
1	SnCl ₄	15 h	-78°C à TA	40%
2	BF ₃ .OEt ₂	24 h	TA	- ^a
3	AcOH/SnCl ₄	8 h	-78 à -20°C	24%
4	TFA	10 min	TA	66%
5	HCl 3N	5 h	TA	- ^b
6	AcOH/NH ₄ Br	1,5 h	45°C	68%
7	AcOH	24 h	60°C	94%

^aDégradation; ^bProduit de départ

Tableau 22

La formation de l'énamine en présence d'acide de Lewis (entrées 1-3) ne donne pas les résultats escomptés en aboutissant soit à un faible rendement soit à la dégradation du produit de départ. Alors que le TFA génère des produits de dégradation au delà de 10 min d'agitation sans convertir la totalité de la matière engagée (entrée 4)¹⁴⁶, l'acide chlorhydrique aqueux n'a aucun effet sur la fonction aminal (entrée 5). Le bromure d'ammonium dans l'acide acétique permet de former l'énamine avec

68% de rendement (entrée 6).¹⁶¹ Finalement, en utilisant l'acide acétique comme solvant et réactif (entrée 7),¹⁶² nous obtenons le meilleur résultat avec 94% de rendement pour la formation de l'énamine **71**.

La réaction d'élimination étant très propre dans ces conditions, le brut réactionnel (entrée 7) est engagé dans la suite de la synthèse sans purification.

B) Réactivité de l'énamine **71** et fonctionnalisation du carbone C₄

Ayant déjà montré que la position 3 de la pipéridine était fonctionnalisable par amination intramoléculaire (Cf II/ C de ce chapitre), nous avons souhaité garder cette alternative pour plus tard dans la synthèse et nous sommes attachés à fonctionnaliser la position 4 de la pipéridine.

Pour ceci, nous nous sommes intéressés à une méthode attractive décrite par Correia¹⁶³ qui permet, sur des substrats de type pyrrolidine, d'isomériser la double liaison d'une énamine *via* une arylation de Heck suivie d'une isomérisation (schéma 110). Suivant la nature du groupe R, Correia obtient le produit d'arylation avec isomérisation de la double liaison avec des rendements allant de 60 à 98%.

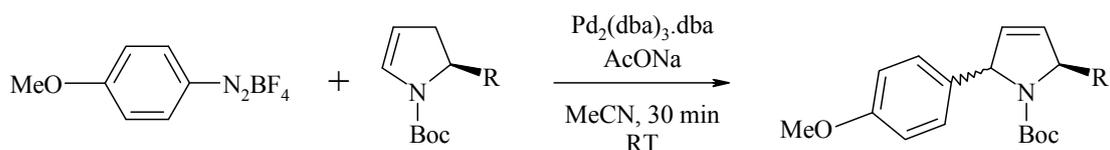
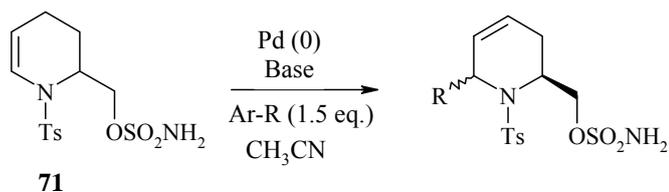


Schéma 110

L'application de cette méthodologie à des substrats de type pipéridine nous permettrait en une seule étape de créer une liaison C-C en position 6 et de placer la double liaison judicieusement sur la position C5-C4 (tableau 23). Malheureusement, après des tentatives répétées avec différentes sources de Palladium (0) à des températures et temps de contact variable (entrées 1-4), et malgré les conseils donnés par Correia,¹⁶⁴ nous ne sommes pas parvenus à appliquer cette réaction à nos substrats pipéridines. Nous obtenons alors soit de la dégradation (entrées 1,2,4) soit une absence de réactivité (entrée 3). De même, l'utilisation d'une phosphine et d'une autre base (entrée 5)¹⁶⁵ ne permet pas d'obtenir le produit d'isomérisation et conduit à la dégradation de l'énamine.



Entrée	Ar-R	Pd (eq.)	Base (eq.)	Temps de réaction (h)	T°C	Observation
1	PhN ₂ -BF ₄	Pd.dba ₃ .CHCl ₃ (0.02)	NaOAc	24	35	Dégradation
2	PhN ₂ -BF ₄	Pd.dba ₃ .CHCl ₃ (0.05)	NaOAc	48	35	Dégradation
3	PhN ₂ -BF ₄	Pd(OAc) ₂ (0.05)	NaOAc	72	TA	Produit de départ
4	PhN ₂ -BF ₄	Pd(OAc) ₂ (1.2)	NaOAc	1	30	Dégradation
5	Ph-Br	Pd(OAc) ₂ (0.05) Ph ₃ P (0.1)	Et ₃ N	72	Rfx	Dégradation

Tableau 23

Nous nous sommes alors intéressés à une réaction d'halogénométhoxylation d'énamines cycliques décrite par l'équipe de Shono.^{166, 167}

Cette méthode consiste à faire réagir la double liaison de l'énamine avec un halogène pour former l'espèce "halonium" qui sera alors ouverte par un nucléophile. Ainsi, en présence de I₂ et de méthanolate de sodium dans le méthanol à basse température, nous avons obtenu le composé **86** avec un rendement de 92% (schéma 111).

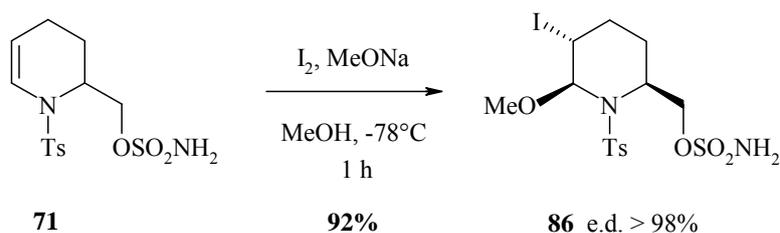


Schéma 111

Dans ce cas, la régio- et stéréosélectivité peuvent être rationalisées par l'état de transition demi-chaise avec le groupement sulfamoyloxyméthyle en position *pseudo*-axiale (schéma 112). L'attaque électrophile de l'halogène s'effectue par la face supérieure moins encombrée et permet la formation de l'intermédiaire "halonium" à trois centres.¹⁶⁸ L'atome d'azote endocyclique stabilise la présence d'une

charge positive en C-6 et favorise alors l'addition du nucléophile sur cette position ce qui donne le produit d'ouverture trans-diaxiale **86**.

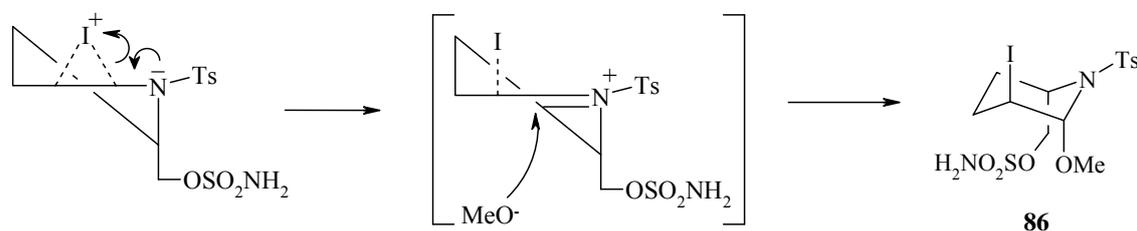


Schéma 112

Finalement la déshydrohalogénéation permet de fonctionnaliser le carbone C₄. Avec le DBU dans le toluène à 60°C, nous obtenons le produit **87** avec une insaturation placée entre les carbones C-4 et C-5 avec un très bon rendement global de 73% pour trois étapes sans purification (schéma 113).

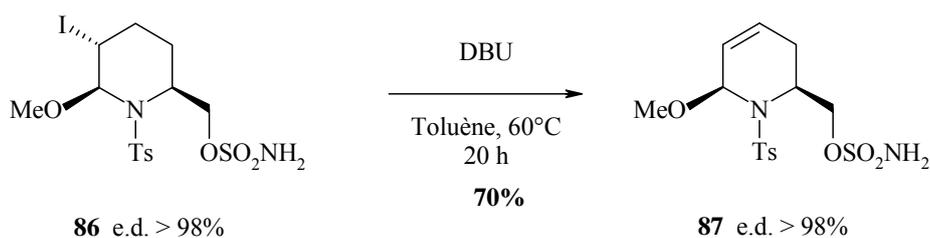


Schéma 113

C) Fonctionnalisation du carbone C-3

La formation d'une liaison C-N en position C-3 *via* une insertion intramoléculaire catalysée par le complexe de Rhodium, a déjà été montrée avec les pipéridines **72**, **74**, et **78** (cf tableau 20, schéma 106). En appliquant cette réaction d'amination au composé **87**, nous avons alors obtenu le produit d'insertion **69** sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 87% (schéma 114). Il est à noter que cette réaction est aussi plus favorisée que dans le cas du composé **81** puisque la liaison C-H est ici en position allylique.¹¹⁹

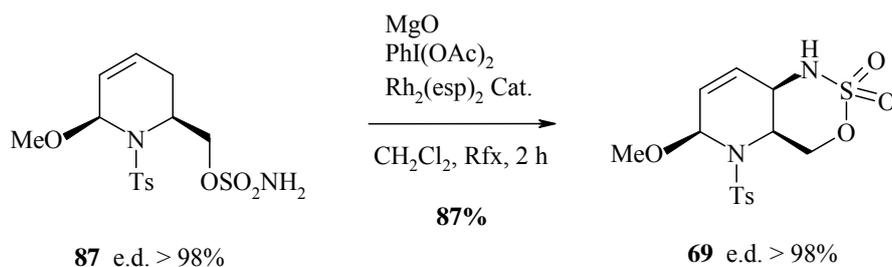


Schéma 114

A ce stade, nous avons rempli les objectifs que nous nous étions fixés, à savoir une fonctionnalisation de tous les carbones de la pipéridine *via* le "bras moléculaire activateur", mais aussi la formation d'un intermédiaire de synthèse versatile.

Par exemple, la fonction *N,O*-acétale, peut permettre des additions de nucléophiles *via* la formation de l'iminium correspondant. De plus, ayant déjà effectué la réaction d'amination en C-3, nous évitons alors les problèmes de chimiosélectivité constatés pour le composé allyle **70**. Ceci nous permet théoriquement d'obtenir une plus grande diversité en C-6. L'insaturation en C4-C5 permet d'envisager par exemple, des réactions de dihydroxylation, d'époxydation ou de cycloaddition. Enfin le cycle oxathiazinane a déjà montré une bonne réactivité vis-à-vis de nucléophiles lorsque celui-ci est activé par un carbamate.^{15, 169}

IV- ACCES A UNE DIVERSITE DE PIPERIDINES POLYSUBSTITUEES: SYNTHESE DE DIVERS IMINOSUCRES

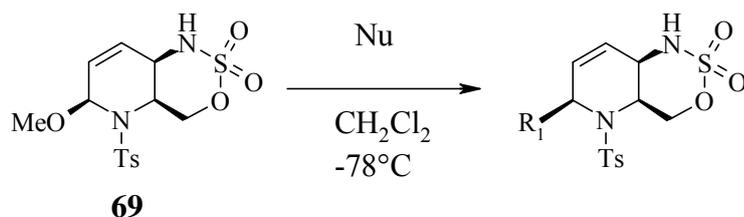
A) Diversité générée en C-6 par addition de nucléophiles sur **69**

Plusieurs précédents montrent que les pipéridines β,γ insaturées peuvent être de bons substrats pour des réactions d'addition par l'intermédiaire d'ion *N*-tosyl-iminium.¹⁷⁰⁻¹⁷² Ces précurseurs permettent la formation d'une liaison C-C sur la position 6 de la pipéridine. Nous avons alors cherché à exploiter la réactivité du *N,O*-acétal **69** en utilisant des nucléophiles tels que des éthers d'énol silylés, des hydrures, des malonates ou des organométalliques afin de diversifier les fonctions introduites en C-6 du composé **69**. Les résultats de ces réactions sont décrits dans le tableau 24.

De façon générale, les réactions avec les nucléophiles silylés ont donné des résultats très satisfaisants, les produits étant obtenus avec des rendements de 65 à 99% (entrée 1-5). Les composés obtenus sont formés sans réarrangement et leur configuration est majoritairement 2,6-*cis*-diaxiale. Dans le cas de l'allylTMS (entrées 1-2), on observe toutefois une stéréosélectivité moindre avec un e.d de 20% et 61% selon l'acide de Lewis employé.

Pour le dérivé nitrile **89** (entrée 3), nous obtenons un produit très sensible à l'épimérisation sur gel de silice et sa composition stéréochimique peut varier très fortement. Pour un réactif plus complexe du type 1-phényl-1-triméthylsiloxyéthylène (entrée 4), nous obtenons le produit d'addition **90** avec un rendement de 65% et avec une très bonne stéréosélectivité. Il est à noter que ce nucléophile n'avait pas conduit au produit d'addition attendu à partir de l'aminal **28** (tableau 19). Enfin, l'addition d'un hydrure (entrée 5) permet la formation du composé **91** par réduction de l'iminium avec un rendement quasi-quantitatif.

D'autres types de nucléophiles tels que le malonate de diméthyle^{173, 174} (entrée 6), des organo-magnésiens (entrées 7-8) ou organo-lithien¹⁶⁷ (entrée 9) ont été testés. Nous avons alors observé une dégradation du produit de départ ou une absence de réactivité.



Entrée	Réactif (eq.)	Acide de Lewis (eq.)	R ₁	Produit	Rdt. ^a	e.d. ^b
1	allylTMS (4)	BF ₃ .OEt ₂ (3)	Allyl	88	58%	20%
2	allylTMS (4)	SnCl ₄ (1)	Allyl	88	90%	61%
3	TMSCN (5)	SnCl ₄ (0.7)	CN	89	97% ^c	>95%
4	CH ₂ =CH(Ph)OTMS (4)	SnCl ₄ (1.2)	Ph-CO-CH ₂	90	65%	>98%
5	Et ₃ SiH (4)	SnCl ₄ (0.7)	H	91	99%	-
6	H ₂ C(CO ₂ Me) ₂ Et ₃ N	SnCl ₄ (1)	HC(CO ₂ Me) ₂	-	-	-
7	Ph-Mg-Br (4)	SnCl ₄ (1)	Ph	-	-	-
8	MeMgBr (4)	SnCl ₄ (1)	Me	-	-	-
9	Ph-Li (4)	SnCl ₄ (1)	Ph	-	-	-

^aRendement isolé après purification sur gel de silice

^bCalculé sur la base de la RMN ¹H du produit brut

^cRendement brut

Tableau 24

La stéréochimie 2,6-*syn* de la réaction d'addition paraît surprenante dans la mesure où le nucléophile s'approche du substrat bicyclique par la face *endo* a priori la plus encombrée. Ceci peut s'expliquer par le modèle suivant (schéma 115) dans lequel l'attaque du nucléophile s'effectue de façon *pseudo*-axiale sur l'aza-diène,¹⁷⁵ ce qui évite des effets de torsions et la gêne stérique entre les substituants de l'atome d'azote et le groupement sulfamoyloxyméthyle en C-2 lors de la réhybridation du carbone C-6.

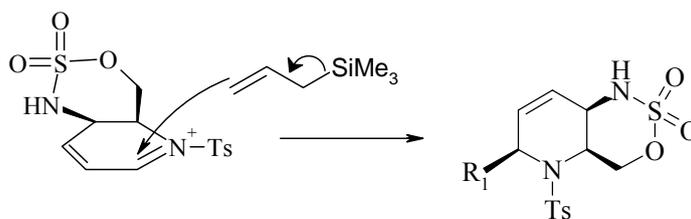


Schéma 115

Pour compléter cette étude, nous avons montré qu'à partir du composé α,β insaturé **87**, il était aussi possible d'introduire le groupement allyle en C-6 en passant par l'intermédiaire **92** résultant d'une réaction de type S_N2' ou S_N1' sur la position 4 (schéma 116).

La réaction de **87** avec du $BF_3 \cdot OEt_2$ conduit en effet au composé bicyclique **92**, obtenu avec un très bon rendement. Il s'agit ici sans doute de la capture intramoléculaire de l'iminium α,β -insaturé par le groupe sulfamate, ce qui conduit à **92** avec 89% de rendement et une stéréosélectivité totale.^{167, 176} La structure de ce composé a été déterminée par RMN, et indique notamment un déplacement $\delta \sim 104,6$ et 126,6 ppm pour les carbones C-5 et C-6 respectivement.

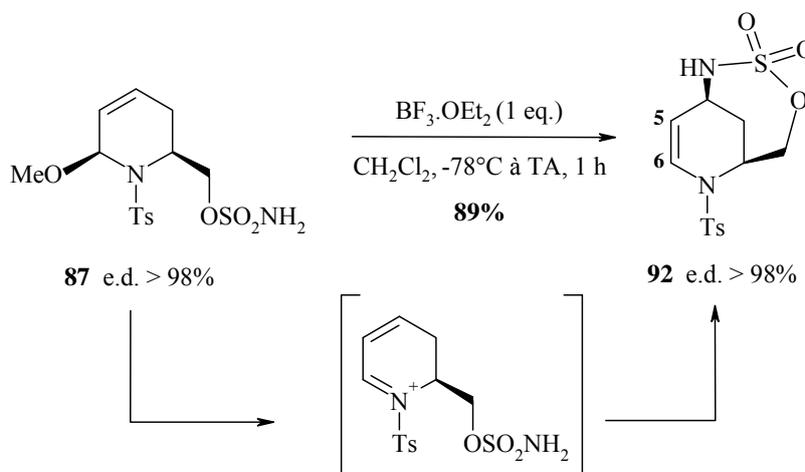


Schéma 116

Ce type de substrat est connu pour subir des réactions de substitution nucléophile de type S_N2' ou S_N1' .¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ Dans **92**, l'ester sulfamique joue le rôle de groupement partant et permet la création d'une liaison en position C-6 avec déplacement de la double liaison en C-4-C-5 (schéma 117).

En faisant réagir le bicyclic **92** avec l'allyltriméthylsilane et $SnCl_4$, nous obtenons la pipéridine disubstituée **93** sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement modeste de 37% (non-

optimisé). La configuration relative 2,6-*cis* a été déterminée par corrélation chimique avec la pipéridine **78** par une réaction d'hydrogénation (H_2 , Pd/C) des deux insaturations.

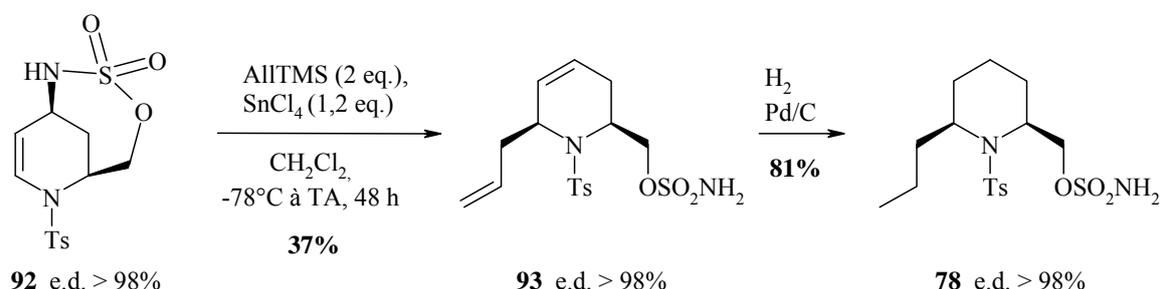


Schéma 117

B) Ouverture de l'oxathiazinane **88** et déprotection

Après avoir testé l'addition de divers nucléophiles sur le centre C-6 de l'intermédiaire avancé **69**, nous avons exploré la réactivité du second centre électrophile en C-2' après activation de l'oxathiazinane par l'addition d'un groupement Boc.¹⁵ Nous obtenons alors le composé **94** avec 70% de rendement pour deux étapes à partir de l'intermédiaire **69** (schéma 118).

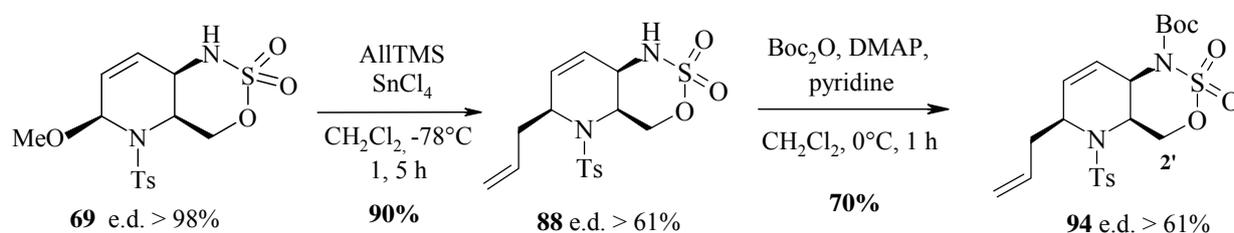


Schéma 118

La réaction de l'oxathiazinane **94** avec l'acétate de potassium nous permet alors d'obtenir le produit d'ouverture **95** avec un rendement de 91% (schéma 119). Cette réaction permet de fonctionnaliser la position 2' par le groupement acétate tout en retirant "le bras moléculaire activateur".

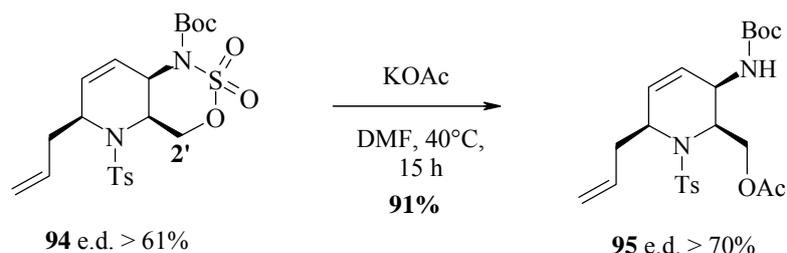


Schéma 119

Une solution fraîchement préparée de naphthalène-sodium dans le THF est utilisée pour la déprotection finale du groupement *N*-tosyle (schéma 120).¹⁷⁹ Cette réaction s'effectue dans le THF à -78°C. La solution réductrice est alors ajoutée goutte à goutte jusqu'à l'obtention d'une coloration verdâtre persistante du milieu. L'analyse du produit résultant **96** a montré que la déprotection du groupement *N*-tosyl s'accompagne de la migration du groupe acétyle de l'atome d'oxygène à l'atome d'azote.

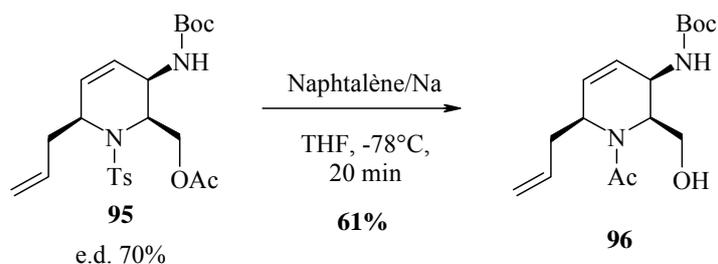


Schéma 120

La présence de rotamères complique fortement l'interprétation des spectres RMN du composé **96** et malgré des expériences RMN ¹H effectuées à la température de 90°C, nous ne sommes pas parvenus à déterminer la composition stéréochimique. Cependant, n'effectuant pas de réaction de nature à modifier la stéréochimie des centres asymétriques déjà en place, on peut fortement supposer que l'e.d. reste identique au cours de cette étape de déprotection du groupe *N*-tosyle. Toutefois, il n'est pas impossible que ce rapport évolue par enrichissement lors de la purification sur gel de silice.

La coupure réductrice du groupe *N*-tosyle n'affecte pas les doubles liaisons et le carbamate de *t*-butyle. Le dérivé *N*-acétylé **96** est isolé avec un rendement de 61% et peut être considéré comme un précurseur avancé pour la synthèse d'une grande variété de pipéridines polyfonctionnalisées.

C) Synthèse de divers iminosucres en série racémique

Pour compléter ce travail, il nous restait à exploiter la réactivité de la double liaison en C4-C5. Nous sommes partis de l'intermédiaire **91** non-fonctionnalisé en position 6, notre objectif étant d'accéder par une réaction de dihydroxylation suivie de l'ouverture de l'oxathiazinane à un 4-amino-1-désoxyiminosucre protégé.

Les conditions classiques de dihydroxylation "Upjohn"^{180, 181} appliquées à l'oxathiazinane **91** ont conduit uniquement à la formation de produits de dégradation (schéma 121). Ce résultat était inattendu compte tenu du fait que les deux atomes d'azote du composé **88** sont désactivés.

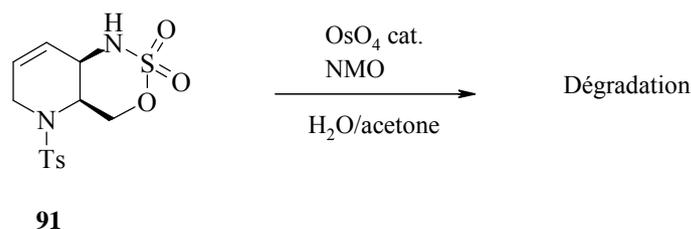


Schéma 121

Nous avons cherché à désactiver plus fortement l'atome d'azote de l'oxathiazinane en l'acétylant afin d'empêcher une éventuelle chélation avec l'osmium. Cette réaction de protection s'effectue en présence de Ac₂O, de DMAP et de *t*-BuOK. Cette alcoolate est ici nécessaire puisque l'acylation en présence de pyridine seulement ne fonctionne pas. Nous obtenons ainsi le produit **97** avec un rendement quasi-quantitatif (schéma 122).

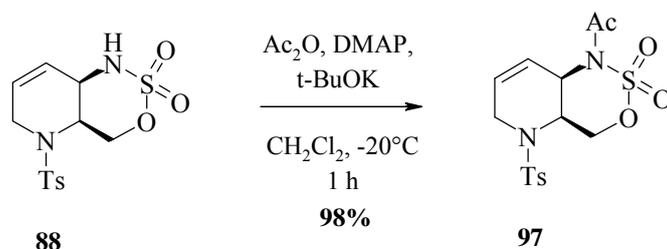


Schéma 122

La réaction de dihydroxylation est effectuée sur le composé *N*-acétylé **97** et conduit à la formation de deux composés. L'analyse de ces deux produits a révélé qu'il s'agit de régio-isomères qui résultent de la migration du groupe acétyle de l'atome d'azote vers l'hydroxyle en C-4 pour le premier et vers l'hydroxyle en C-5 pour le second. Afin de contourner cette difficulté et pour faciliter l'étape de purification, nous avons placé le brut réactionnel issu de la dihydroxylation dans des conditions d'acétylation classique (schéma 123).

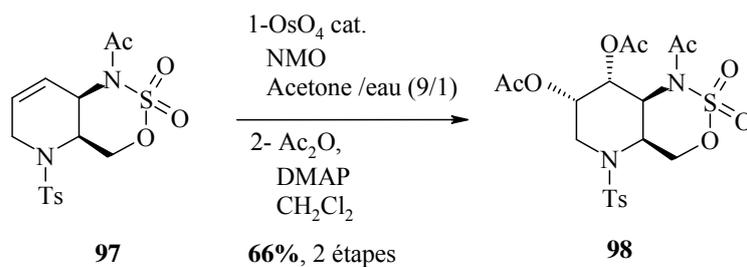


Schéma 123

Nous obtenons ainsi le composé **98** avec un rendement de 66% pour deux étapes et sous la forme d'un seul diastéréoisomère. L'étude du modèle demi-chaîse de **97** permet de rationaliser une telle stéréosélectivité (schéma 124).¹⁸² La face supérieure étant encombrée par le cycle oxathiazinane, l'oxydation par le tétr oxyde d'osmium s'effectue par la face inférieure et aboutit alors après hydrolyse à la formation du *cis*-diol en *anti* par rapport à la liaison C-NAc.

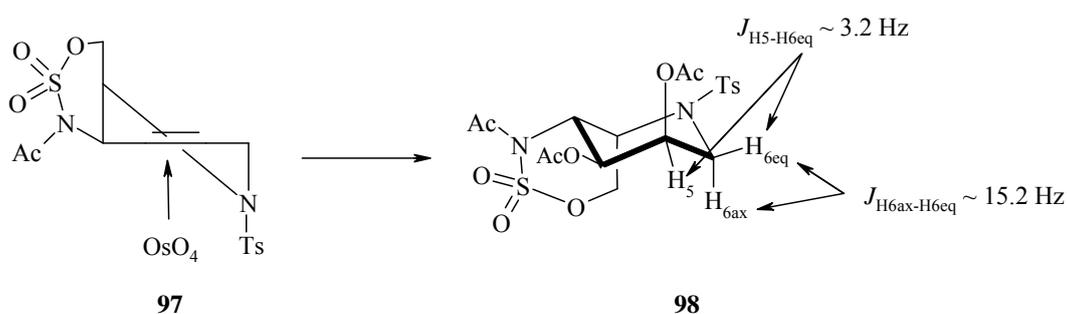


Schéma 124

A présent, la dernière étape pour accéder à notre cible est l'ouverture de l'oxathiazinane **98**. Dans le cas de ce composé, l'atome d'azote est activé par un acétyle et bien que cette ouverture soit décrite pour des dérivés oxathiazolidines plus tendus et donc plus réactifs (5 membres), elle n'a, d'après nos connaissances, jamais été décrite pour des dérivés oxathiazinanes.^{183, 184} Toutefois, nous avons pu réaliser cette ouverture en présence d'acétate de potassium dans le DMF avec un rendement de 48% (schéma 125).

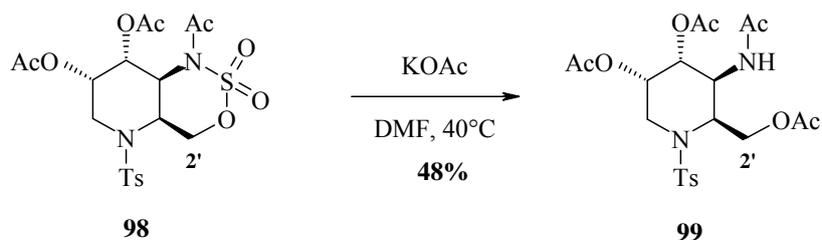


Schéma 125

Nous obtenons alors un nouvel iminosucre, la 4-amino-1,4-didésoxy-gulonojirimycine (en numérotation sucre), analogue de la 1-désoxy-L-gulonojirimycine, dans sa forme racémique et protégée. Les iminosucres sont des analogues de sucres dans lesquels l'atome d'oxygène est remplacé par un atome d'azote. Cette famille particulière de pipéridine, présente des activités biologiques remarquables. En ciblant principalement les glycosidases, les iminosucres ont montré des activités contre plusieurs maladies comme le cancer, le diabète, les maladies lysosomales ou encore contre certains virus.^{94, 101} Le plus souvent, ces composés sont issus de la modification d'autres sucres et il n'existe que peu de synthèses totales *de novo* pour ces composés.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ On peut noter que la 1-désoxy-L-gulonojirimycine a déjà montré de bonnes activités contre les α -fucosidases de rein bovin avec 94% d'inhibition à 1 μ M et une constante d'inhibition de 22 μ M.^{188, 189}

Durant ce travail de thèse, j'ai aussi pu collaborer à un autre projet sur la synthèse d'iminosucres inhibiteurs de la β -glucocérébrosidase humaine comme agents thérapeutiques potentiels contre la maladie de Gaucher.¹⁹⁰ De même, j'ai participé à la rédaction du dernier chapitre de livre de O. R. Martin et P. Compain sur les activités thérapeutiques des iminosucres.¹⁹¹

V- CONCLUSION

En conclusion, dans ce chapitre nous avons montré que le concept de fonctionnalisation itérative de liaisons C-H non-activées était applicable en série pipéridine. A partir de la pipéridine-2-méthanol, nous sommes parvenus à des composés di, tri, tétra, et penta-substitués grâce au "bras moléculaire activateur" qui est impliqué soit directement (en C-6 et C-3) soit indirectement (en C-5 et C-4) dans la fonctionnalisation des liaisons C-H de la pipéridine. L'orientation axiale du groupement sulfamoyloxyméthyle, résultant du caractère de double liaison partiel entre l'atome d'azote et l'atome de soufre, est impliquée dans la régiosélectivité de l'amination intramoléculaire, mais permet aussi de contrôler la stéréosélectivité de l'addition nucléophile sur la position C-6.

A partir de l'ester sulfamique **27**, nous avons élaboré une stratégie de synthèse générale de 4-amino-imino-C-glycosides complètement substitués en nous appuyant une nouvelle fois sur le concept de polyfonctionnalisation itérative (schéma 126).

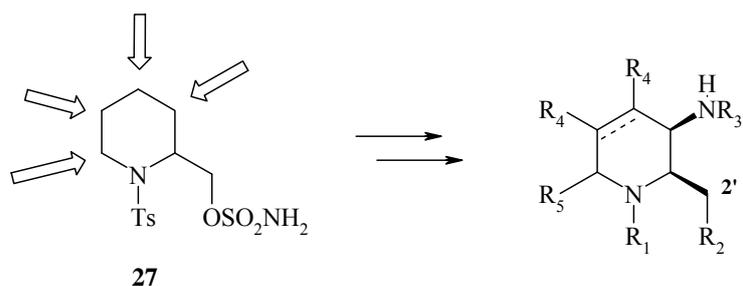


Schéma 126

Nous avons également montré une partie du potentiel synthétique du composé bicyclique **69**, dont les trois centres de réactivité ont été exploités pour créer une nouvelle liaison en C-6 et trois liaisons C-O en C4-C5 et C2'.

Cette nouvelle stratégie de synthèse totale de pipéridines polyfonctionnalisées nous ouvre ainsi l'accès à une grande diversité de structures.

CONCLUSION GENERALE

Dans une première partie de ce travail de thèse, nous avons évalué le comportement de la réaction d'amination intramoléculaire catalysée par un complexe de Rhodium sur des substrats polyfonctionnalisés chiraux de type C-glycosides. Pour cette insertion, nous avons constaté une régiosélectivité totale conduisant à la formation de composés bicycliques spiraniques. De plus, nous avons mis en évidence la stéréo-dépendance de cette réaction pour les dérivés de type ester sulfamique. En revanche, les dérivés de type carbamate n'ont pas montré cette particularité et conduisent avec des rendements similaires aux produits d'insertion spiranique, indépendamment de la configuration du carbone *pseudo*-anomérique. Nous avons toutefois observé une perte de stéréosélectivité lors de la réaction d'amination effectuée avec le dérivé carbamate α . Nous avons alors montré de façon expérimentale que l'origine de ce mélange d'épimères était sans doute liée une épimérisation du produit cyclisé et non à la réaction d'insertion elle-même (schéma 127).

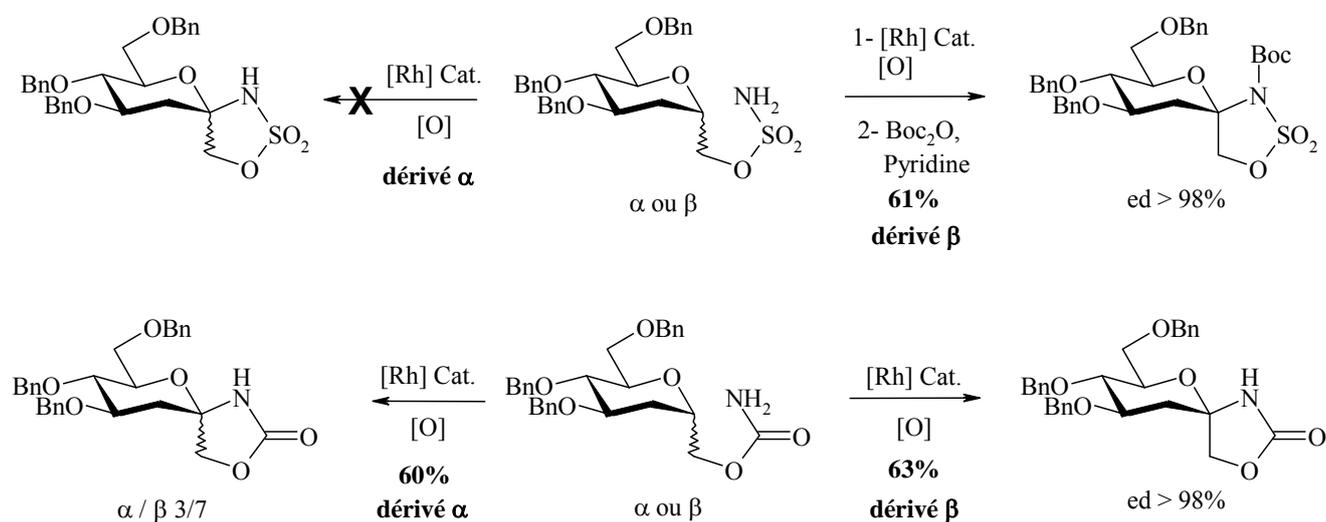


Schéma 127

La régiosélectivité de l'amination intramoléculaire effectuée sur la pipéridine-2-méthanol s'est révélée complètement différente de celle observée précédemment. En effet, l'insertion de la fonction aminée s'effectue de façon quasi-exclusive sur la position 6 de la pipéridine. Cette régiosélectivité surprenante peut être rationalisée par deux causes essentielles. En premier lieu, notre étude montre que les effets stéréoelectroniques décrits par Ingold¹³² sur des éthers sont transposables en série pipéridine. La réactivité accrue du proton axial en position 6 est un élément clef de la régiosélectivité de cette insertion. A ceci s'ajoute le caractère partiel de double liaison entre l'atome de soufre et l'atome d'azote qui prédispose le groupement sulfamoyloxyméthyle en position axial sous l'effet d'une contrainte *pseudo*-allylique de type $A^{1,3}$. La combinaison de ces deux effets conduit alors à l'amination intramoléculaire en position C-6 de façon quasi-exclusive. On peut représenter ce résultat de la manière suivante (schéma 128).

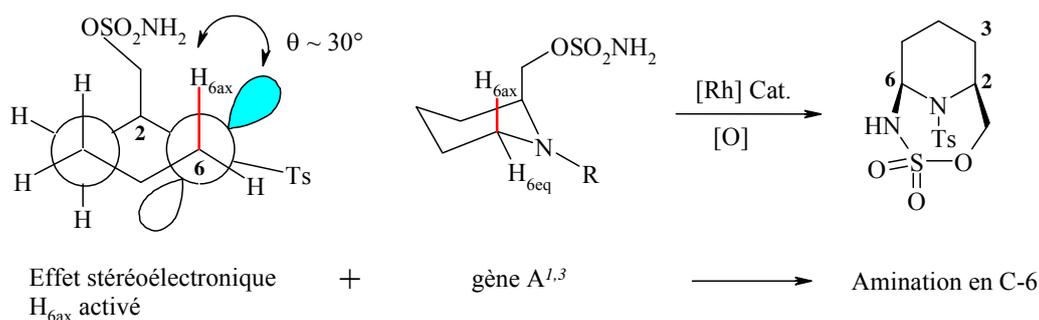


Schéma 128

Sur la base de ce résultat, nous avons conçu une stratégie innovante de fonctionnalisation itérative de liaisons C-H non-activées sur des azacycloalcanes monofonctionnalisés en utilisant de façon directe ou indirecte le groupement sulfamoyloxyméthyle comme "bras moléculaire activateur". Nous avons validé ce concept novateur par la synthèse de pipéridines di-, tri-, tétra-, et penta-fonctionnalisées à partir d'un produit de départ simple comme la pipéridine-2-méthanol. Cette stratégie a permis d'accéder rapidement à un intermédiaire versatile **69** dont les différentes fonctions ont été exploitées pour réaliser la synthèse totale d'un iminosucre original dans sa forme racémique (schéma 129).

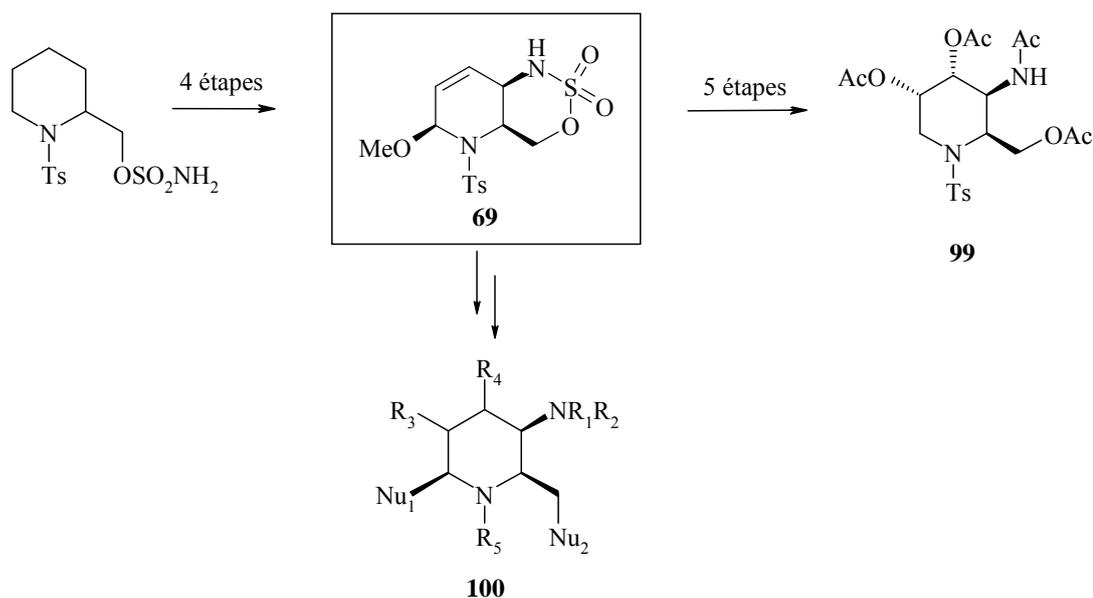


Schéma 129

Grâce à cette méthode, nous pouvons aussi envisager à court terme de diversifier encore plus ces structures pour obtenir une grande variété de composés originaux tel que **100**.

Perspective

Pour poursuivre cette étude et dans l'optique d'élargir le champ d'application du concept d'amination itérative, notre équipe a réalisé une étude préliminaire dans laquelle le bras moléculaire activateur est relié à l'azote endocyclique d'une pyrrolidine par différents espaceurs de type amide. Cette approche présente l'avantage de créer une liaison C-N en α de l'hétéroatome endocyclique avec pour objectif d'exploiter ensuite la réactivité de l'aminal formé afin d'introduire un nucléophile *via* l'iminium correspondant. Ceci permettra, d'une part, de générer de la diversité structurale sur ce carbone, mais aussi, de restituer la fonctionnalité de l'ester sulfamique qui sera alors disponible pour effectuer un nouveau cycle de réaction d'insertion-addition (schéma 130).

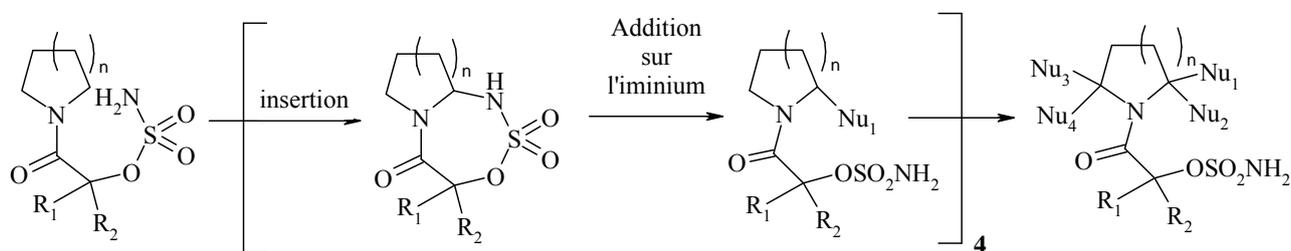


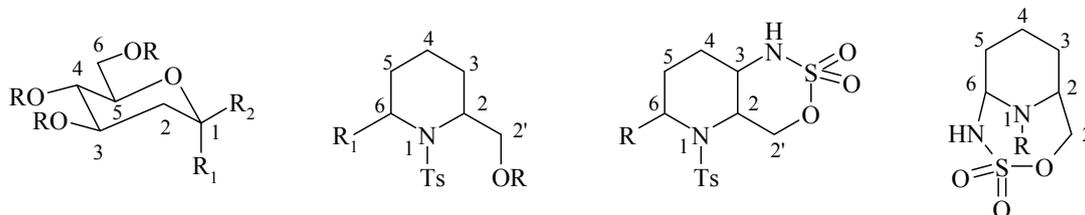
Schéma 130

Les premiers résultats ont déjà montré que l'espaceur de type cyclopropyl ($R_1 = R_2 = -CH_2-$) était le meilleur précurseur pour ces réactions d'aminations.¹⁹² Ils ont également confirmé de façon remarquable l'influence décisive des effets conformationnelles. Les prochaines étapes vont alors consister à mettre au point une méthode efficace d'addition sur les aminals formés pour introduire divers nucléophiles et accéder ainsi par exemple à des hétérocycles azotés polysubstitués.

Durant ce travail de thèse, nous avons utilisé la réaction d'amination de liaisons C-H non-activées sur, ou pour accéder à, des substrats polyfonctionnalisés chiraux. Ainsi, à la question "peut-on considérer une liaison C-H comme un groupement fonctionnel?", nous pouvons répondre que de nouvelles méthodologies permettent désormais de tirer parti de leur réactivité pour envisager de nouvelles stratégies de synthèses plus rapides et plus efficaces. Ces méthodes sont appelées, dans le futur, à révolutionner la façon dont les chimistes organiciens envisagent l'analyse rétrosynthétique de molécules complexes.

CHAPITRE V
PARTIE EXPERIMENTALE

General: Unless otherwise stated, all reactions requiring anhydrous conditions were carried out under Argon. Dichloromethane was distilled from calcium hydride. All reagent-grade chemicals were obtained from commercial suppliers (Sigma-Aldrich, Acros) and were used as received, unless otherwise stated. The catalysts were commercially available from Aldrich or Acros for $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (99%) and from Aldrich for $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (96% purity). ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded at 25°C on a Bruker DPX 250 Avance (250 MHz), on a Bruker Avance 400 MHz, or a Bruker Avance 500 MHz spectrometer. Carbon multiplicities were assigned by distortionless enhancement by polarization transfer (DEPT) experiments. Chemical shifts are expressed in ppm downfield from tetramethylsilane (TMS) as an internal standard. The proton and carbon signal assignments were determined from decoupling experiments, COSY spectra and HSQC spectra. J values are quoted in Hertz. Infrared spectra were recorded on a Perkin-Elmer FT PARAGON 1000 PC spectrometer using sodium chloride windows. Analytical thin layer chromatography was performed using silica gel 60F254 precoated plates (Merck). Flash chromatography was performed on silica gel 60 (230-400 mesh) with ethyl acetate (AcOEt) and petroleum ether (PE) as eluants unless indicated otherwise. Microanalysis were done on a Thermo Electron FlashEA 1112 elemental analyzer. For the description of NMR spectra, the compounds have been numbered as follow:



General *N-p*-toluenesulfonylation procedure:

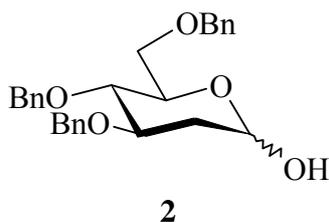
To a ~ 0.1 M solution of alcohol dissolved in 50% aqueous acetone was added *p*-toluenesulfonyl chloride at room temperature. The mixture was stirred 16 h and acetone was removed under reduced pressure. The resulting solution was extracted with CH₂Cl₂, the organic phase was separated and washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over MgSO₄ and filtered. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel.

General *O*-sulfamoylation procedure:

To a ~ 0.1 M solution of alcohol dissolved in CH₂Cl₂ was added chlorosulfonamide (2 eq. to 4 eq.) and pyridine (2 eq. to 4 eq.) at 0°C. The mixture was stirred at RT until TLC showed complete conversion of the starting material (16 to 24 h). The reaction was quenched by addition of water and the mixture was extracted with CH₂Cl₂, the organic phase was separated, washed with water, dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel.

General C-H amination procedure:

To a ~ 0.04 M solution of sulfamate ester dissolved in degassed dichloromethane were successively added MgO (2.3 equiv.), PhI(OAc)₂ (1.1 equiv.) and Rh₂(esp)₂ or Rh₂(OAc)₄ (0.01 to 0.1 eq.). The solution was stirred at 40°C until TLC indicated total conversion of starting material (4 to 24 h). After cooling to room temperature, the solution was filtered through a pad of Celite[®] and the precipitate was washed three times with dichloromethane and acetone. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel.

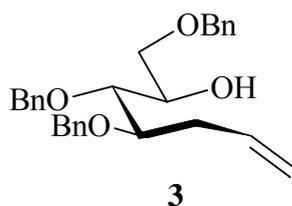


Molecular Weight = 434.54 g.mol⁻¹
Molecular Formula = C₂₇H₃₀O₅

3,4,6-Tri-*O*-benzyl-2-deoxy-D-*arabino*-hexose (**2**)¹⁰⁵

To commercial 3,4,6-tri-*O*-benzyl-D-glucal (13.12 g, 31.5 mmol) in CH₃CN/H₂O (95/5, 300 ml) was added NIS (7.8 g, 34.5 mmol, 1.1 eq.) at 0°C. After raising the temperature to RT, the mixture was stirred 15 min. at RT and the solvents were removed under reduced pressure. DMF (150 ml) and an aqueous solution of NaHCO₃ (27.05 g, 150 ml of water, 10 eq.) was poured into the crude yellow-pink mixture. At 0°C, Na₂S₂O₄ (21.95 g, 126.0 mmol, 4 eq.) was added and the mixture was stirred 5 h at RT. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was diluted with 500ml of AcOEt, the organic phase was washed with water (3x 200 ml) and with brine (100 ml). The organic phase was dried over MgSO₄ and filtered. The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (PE /AcOEt 7/3) to give **2** as a colourless oil (13.4 g, 98%).

MS-IS *m/z* 457 [M+Na]⁺.



Molecular Weight = 432.56 g.mol⁻¹

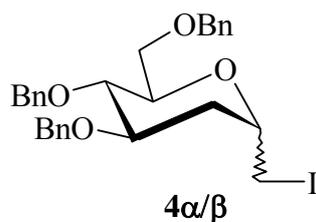
Molecular Formula = C₂₈H₃₂O₄

4,5,7-Tri-*O*-benzyl-1,2,3-trideoxy-D-arabino-hept-1-enitol (**3**)¹⁰⁶

To a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (14.3 g, 3.5 eq., 40.2 mmol) in THF (80 ml) was added at 0°C, *n*-BuLi (1.6 M in hexane) (20.7 ml, 3.3 eq., 37.8 mmol). The solution was stirred 30 min at 0°C followed by 30 min at RT. In another flask, compound **2** (5 g, 11.5 mmol) was dissolved in THF (60 ml). At 0°C *n*-BuLi (6.8 ml, 0.90 eq., 10.35 mmol) was added and the solution was stirred 30 min. This mixture was cannulated into the solution of ylide. The mixture was stirred 16 h at RT then treated with saturated aqueous NH₄Cl solution (85 ml). The aqueous phase was extracted with AcOEt (3x 100 ml). The organic phase were collected, dried over MgSO₄ and filtered. The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (PE /AcOEt 9/1) to give **3** as a colourless oil (3.55 g, 71%).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 2.46 (m, 2H), 3.03 (d, 1H, *J* ~ 4.8 Hz, OH), 3.61 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.50-4.62 (m, 6H, CH₂Bn), 5.06 (m, 2H, CH=CH₂), 5.77 (m, 1H, CH=CH₂), 7.26-7.31 (m, 15H, H_{Ar}).

MS-**IS** *m/z* 455 [M+Na]⁺, 433 [M+H]⁺.



Molecular Weight = 558.46 g.mol⁻¹

Molecular Formula = C₂₈H₃₁IO₄

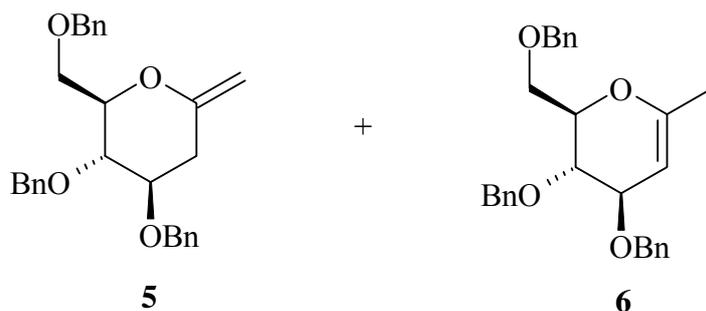
3,4,6-Tri-*O*-benzyl- -2-deoxy- α,β -*D*-arabino-hexopyranosyl-iodomethane (**4 α** /**4 β**)

The compound **3** (3.55 g, 8.21 mmol) was dissolved in Et₂O/H₂O (3/1, 300 ml). Iodine (3.56 g, 1.7 eq., 13.05 mmol) and NaHCO₃ (1.3 g, 1.8 eq., 14.77 mmol) were added at 0°C. The mixture was stirred 16 h at RT. After complete conversion, an aqueous solution of Na₂S₂O₃ was added until complete disappearance of the color solution. The mixture was then extracted with AcOEt (3x 150 ml). The organic phase was dried over MgSO₄ and filtered. The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (PE /AcOEt 8.5/1.5) to give a mixture of epimers **4 α** and **4 β** as a colourless oil (3.34 g, 73%, de 33%).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.43 (dd, 0.33H, $J \sim 11.3, 12.5$ Hz, H_{2ax β}), 1.88 (m, 0.66H, H_{2 α}), 2.19 (dt, 0.64H, $J \sim 4.7, 13.7$ Hz, H_{2 α}), 2.40 (dd, 0.33H, $J \sim 3.7, 12.5$ Hz, H_{2eq β}), 3.27 (m, 2H, CH₂I), 3.39-3.85 (m, 5.44H, H₃, H₄, H₅, H_{6a,6b}, H_{1 β}), 4.09 (m, 0.66H, H_{1 α}), 4.45-4.91 (m, 6H, CH₂Bn), 7.19-7.42 (m, 15H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ 7.0 (CH₂I, α), 8.1 (CH₂I, β), 31.9 (C_{2 α}) 36.7 (C_{2 β}), 75.9 (C₁), 70.5 (C_{3 α} , C_{4 α} , or C_{5 α}), 73.5 (C_{3 α} , C_{4 α} , or C_{5 α}), 75.1 (C_{3 α} , C_{4 α} , or C_{5 α}), 78.2 (C_{3 β} , C_{4 β} , or C_{5 β}), 79.3 (C_{3 β} , C_{4 β} , or C_{5 β}), 80.6 (C_{3 β} , C_{4 β} , or C_{5 β}), 127.0-128.0 (CH_{Ar}), 138.0-139.0 (3 Cq)

MS-**IS** m/z 559 [M+H]⁺, 581 [M+Na]⁺.



Molecular Weight = 430.55 g.mol⁻¹

Molecular Formula = C₂₈H₃₀O₄

2,6-Anhydro-1,3-dideoxy-4,5,7-tri-*O*-benzyl-D-arabino-hept-1-enitol (5) and 3,4-Bis(benzyloxy)-2-(benzyloxymethyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran (6)

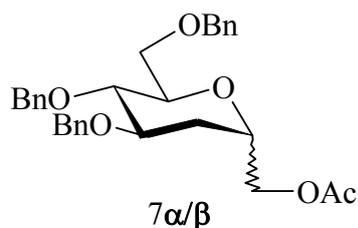
To a mixture of isomers **4α/β** (120 mg, 0.215 mmol) in toluene (5 ml) was added DBU (151 μl, 1.01 mmol, 4.7 eq). The mixture was stirred 48h at 90°C and treated at RT by addition of water (20 ml), then extracted with AcOEt (10 ml), the organic phase was separated, dried over MgSO₄. The solvents were removed under reduced pressure. The crude products were purified by chromatography on silica gel (PE /AcOEt 9/1) which afford a mixture of compounds **5** and **6** (43 mg, 46%) in a 1/1 ratio.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) compound **5** δ 1.80 (s, 3H, Me), 3.71-4.06 (m, 3H, H₃, H_{6a/b}), 4.08-4.14 (m, 2H, H₄, H₅), 4.48-4.82 (m, 7H, H₂, CH_{2Bn}), 7.22-7.32 (m, 15H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ 19.8 (CH₃), 68.7 (C₆), 70.4 (CH_{2Bn}), 73.6 (CH_{2Bn}), 74.2 (C₃, C₄, or C₅), 76.2 (C₃, C₄, or C₅), 76.9 (C₃, C₄, or C₅), 95.7 (C₂), 127.6-128.5 (CH_{Ar}), 138.3 (Cq), 138.4 (Cq), 138.6 (Cq), 153.0 (C₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) compound **6** δ 34.2 (C₂), 69.2 (C₆), 71.6 (CH_{2Bn}), 73.6 (CH_{2Bn}), 74.6 (CH_{2Bn}), 77.5 (C₃, C₄, or C₅), 79.0 (C₃, C₄, or C₅), 79.2 (C₃, C₄, or C₅), 127.6-128.5 (CH_{Ar}), 138.2 (Cq), 138.4 (Cq), 138.6 (Cq), 156.3 (C₁).

MS-IS *m/z* 431.5 [M+H]⁺.



Molecular Weight = 490.60 g.mol⁻¹

Molecular Formula = C₃₀H₃₄O₆

3,4,6-Tri-*O*-benzyl--2-deoxy- α,β -D-arabino-hexopyranosyl-methanol acetate (**7 α**) and (**7 β**)

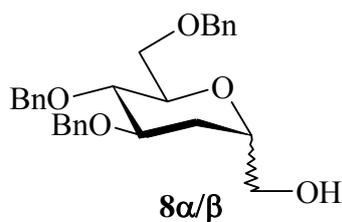
A mixture of compounds **4 α** and **4 β** (3.34 g, 5.98 mmol) was dissolved in toluene (200 ml). Tetrabutylammonium acetate (2.7 g, 8.98 mmol, 1.5 eq.) was then added. The mixture was stirred at 50°C overnight. At RT, H₂O (200 ml) and PE (200 ml) were added. The organic phase was separated, dried over MgSO₄ then filtered. The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (PE /AcOEt 9/1) to give a mixture of epimers **7 α** and **7 β** as a colourless oil (1.48 g, 50%, de 33%).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.48 (ddd, 0.33H, $J \sim 11.6, 12.3$ Hz, H_{2 β}), 1.77 (m, 0.66H, H_{2 α}), 1.93-2.15 (m, 4H, CH_{3 α/β} , H_{2 β} , H_{2 α}), 3.43-3.82 (m, 5H), 3.89 (m, 0.66H, H_{1 α}), 4.00-4.32 (m, 2.34H), 4.47-4.91 (m, 6H, CH_{2Bn}), 7.26-7.31 (m, 15H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ 21.0 (CH_{3 β}), 21.1 (CH_{3 α}), 30.0 (C_{2 α}), 33.4 (C_{2 β}), 64.6 (CH_{2 α} OAc), 66.5 (CH_{2 β} OAc), 68.3 (C_{3 α} , C_{4 α} , or C_{5 α}), 73.8 (C_{3 α} , C_{4 α} , or C_{5 α}), 75.7 (C_{3 α} , C_{4 α} , or C_{5 α}), 75.9 (C₁), 78.3 (C_{3 β} , C_{4 β} , or C_{5 β}), 79.2 (C_{3 β} , C_{4 β} , or C_{5 β}), 80.8 (C_{3 β} , C_{4 β} , or C_{5 β}), 127.7-128.5 (CH_{Ar}), 138.4 (Cq), 138.5 (Cq), 138.6 (Cq), 171.0 (C=O).

MS-IS m/z 513.5 [M+Na]⁺, 491.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 1723, 1271, 1096 cm⁻¹.



Molecular Weight = 448.5 g.mol⁻¹

Molecular Formula = C₂₈H₃₂O₅

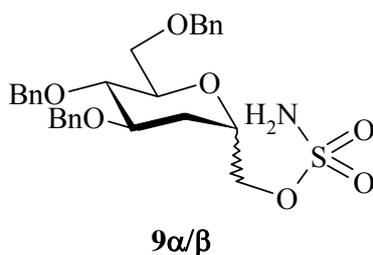
3,4,6-Tri-*O*-benzyl-2-deoxy- α,β -D-arabino-hexopyranosyl methanol (**8 α** /**8 β**)

To a solution of methanol (40 ml) was added sodium (28 mg, 1.22 mmol, 1 eq.). After complete dissolution, the mixture of diastereoisomer **7 α** and **7 β** (600 mg, 1.22 mmol) was added. The solution was stirred 2.5 h at RT. Amberlite IR-120 ion exchange resin (H⁺ form) was added and the mixture was stirred 30 min.. The resin was filtered, and washed with MeOH (40 ml). Then the solvent was removed under reduced pressure to afford a mixture of product **8 α** and **8 β** as a colourless oil (520 mg, 95%, de 33%).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.39-1.53 (dd, 0.33H, $J \sim 11.6, 12.2$ Hz, H_{2 β}), 1.68 (m, 0.63H, H_{2 α}), 1.98 (m, 1H, H_{2 α/β}), 2.66 (s, 1H, OH), 3.40-3.80 (m, 7H, H₃, H₄, H₅, H_{6a/b}, CH₂OH), 3.96-4.00 (m, 1H), 4.44-4.70 (m, 6H, CH₂Bn), 7.26-7.31 (m, 15H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ 29.1 (C_{2 α}), 63.5 (CH_{2 α} OH or CH_{2 β} OH), 32.7 (C_{2 β}), 65.5 (C'_{2 α} OH or CH_{2 β} OH), 70.0 (C_{3 α} , C_{4 α} , or C_{5 α}), 73.9 (C_{3 α} , C_{4 α} , or C_{5 α}), 75.2 (C_{3 α} , C_{4 α} , or C_{5 α}), 75.4-76.2 (C₁), 78,4 (C_{3 β} , C_{4 β} , or C_{5 β}), 78.6 (C_{3 β} , C_{4 β} , or C_{5 β}), 80.9 (C_{3 β} , C_{4 β} , or C_{5 β}), 127.4-128.3 (CH_{Ar}), 137.9-138.4 (C_q).

MS-IS m/z 471.5 [M+Na]⁺, 449.0 [M+H]⁺.



Molecular Weight = 527.64 g.mol⁻¹

Molecular Formula = C₂₈H₃₃NO₇S

3,4,6-Tri-*O*-benzyl--2-deoxy- α,β D-arabino-hexopyranosyl-methanol sulfamate (**9 α**) and (**9 β**)

To the mixture of diastereoisomers **8 α** and **8 β** (520 mg, 1.16 mmol) in CH₂Cl₂ (30 ml) was added pyridine (187 μ l, 2.32 mmol, 2 eq.) and ClSO₂NH₂ (266.3 mg, 2.32 mmol, 2 eq.) at 0°C. The reaction was allowed to raise to RT and stirred 16 h. Water was then added and the mixture was extracted with AcOEt. The organic phase was dried over MgSO₄ and filtered. The solvents were removed under reduced pressure. The crudes product were purified by chromatography on silica gel (PE /AcOEt 7/3) to give a mixture of **9 α** and **9 β** as a colourless oil (552 mg, 90%, de 33%). Separation of the two epimers could be done on silica gel (CH₂Cl₂/Acetone 95/5).

Compound **9 β** was eluted first,

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.54 (ddd, 1H, H_{2eq}, $J \sim 11.9, 12.1$ Hz), 2.06 (m, 1H, H_{2ax}), 3.33-3.73 (m, 6H, H₁, H₃, H₄, H₅, H_{6a/b}), 4.31 (br d, 2H, CH₂OSO₂), 4.39-4.92 (m, 6H, H_{2Bn}), 5.34 (br s, 2H, NH₂), 7.19-7.32 (m, 15H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ 28.4 (C₂), 67.9 (C₃), 68.6 (CH₂OSO₂), 71.6 (CH₂Bn), 72.1 (C₆), 73.2 (CH₂Bn), 73.4 (CH₂Bn), 73.8 (C₁, C₄ or C₅), 74.4 (C₁, C₄ or C₅), 74.9 (C₁, C₄ or C₅), 126.0-128.6 (CH_{Ar}), 134.4 (Cq), 134.7 (Cq), 137.9 (Cq).

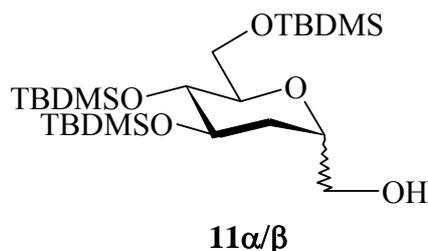
Compound **9 α**

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.62 (m, 1H, H₂), 1.88 (m, 1H, H₂), 3.24 (dd, 1H, $J \sim 2 \times 5.1$ Hz, H₄), 3.49 (dd, 1H, $J \sim 3.2, 13.4$ Hz, H_{6a}), 3.60-3.77 (m, 2H, H₃, H_{6b}), 3.96-4.07 (m, 2H, H₁, CH_AOSO₂), 4.18 (m, 1H, CH_BOSO₂), 4.34-4.61 (m, 6H, H_{2Bn}), 5.32 (br s, NH_{2 α}), 7.08-7.45 (m, 15H, H_{Ar})

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ 32.1 (C_2), 67.5 (C_3), 71.8 (CH_2OSO_2), 73.6 (C_6), 73.7 (CH_2Bn), 74.2 (CH_2Bn), 75.3 (CH_2Bn), 77.9 (C_1 , C_4 or C_5), 78.0 (C_1 , C_4 or C_5), 80.7 (C_1 , C_4 or C_5), 127.8-129.9 (CH_{Ar}), 137.0 (Cq), 138.1 (Cq), 138.2 (Cq).

MS-IS m/z 550.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 528.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (neat) 1183, 1097 cm^{-1} .



Molecular Weight = 520.9 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₂₅H₅₆O₅Si₃

3,4,6-Tri-*O*-(*tert*butyldimethylsilyl)-2-deoxy- α,β -D-*arabino*-hexopyranosyl-methanol (11 α) and (11 β)

To the mixture of diastereoisomers **7 α** and **7 β** (500 mg, 1,02 mmol) in MeOH (100 ml) was added Pd/C (20 mg). The suspension was degassed 3 times with Ar and stirred 16 h under H₂ atmosphere at RT then the catalyst was filtered through a pad of Celite[®] and washed with MeOH. The solvent was removed under reduced pressure to give an homogeneous mixture of products **10 α /10 β** (220 mg, 98%, de 33%). To this mixture (110 mg, 0.50 mmol) in DMF (5 ml) were added TBDMSCl (376 mg, 2.5 mmol, 5 eq.) and imidazole (340 mg, 5 mmol, 10 eq.) at 0°C. Then the solution was warmed at 60°C for 16 h. The DMF was removed under reduced pressure and the crude product was dissolved in AcOEt and the solution was washed with water. The organic phase was dried over MgSO₄ and filtered. The solvents were removed under reduced pressure to give a mixture of epimers **10' α /10' β** (274 mg, 97%, de 33%).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 0.00-0.09 (m, 18H, Me₂-Si), 0.80-1.00 (m, 27H, *t*Bu), 2.05 (s, 1H, CH_{3 β}), 2.06 (s, 2H, CH_{3 α}), 3.08 (m, 0,33H), 3.33 (m, 0,66H), 3.59-3.79 (m, 2H), 3.82-3.91 (m, 3H), 4.02-4.06 (m, 3H).

MS-IS *m/z* 563 [M+H]⁺.

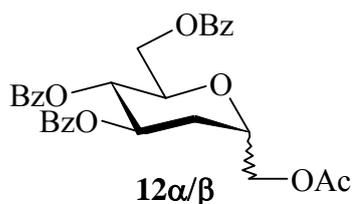
IR (neat) 1735, 1255, 1101 cm⁻¹.

This crude mixture (274 mg, 0.487 mmol) was added to a solution of sodium methylate freshly prepared from methanol (5 ml) and sodium (11 mg, 0.487 mmol, 1eq.). The solution is stirred 3 h at RT. Amberlite IR-120 ion exchange resin (H⁺ form) was added and the mixture was stirred 30 min.. The resin was filtered, and washed with MeOH (40 ml). Then the solvent

was removed under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (PE /AcOEt 95/5) to give a mixture of products **11 α** and **11 β** as a colourless oil (50 mg, 20%, de 33%).

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ 0-0.02 (m, 18H, $\text{Me}_2\text{-Si}$), 0.80-1.00 (m, 27H, *t*Bu), 1.13-1.40 (m, 1H), 1.77-2.06 (m, 1H), 2.16 (s, 1H, OH), 3.13-3.17 (m, 0.33H), 3.34-3.98 (m, 7.60H).

MS-IS m/z 543.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 538.5 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 521.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Molecular Weight = 532.55 g.mol⁻¹

Molecular Formula = C₃₀H₂₈O₉

3,4,6-Tri-*O*-benzoyl--2-deoxy- α,β -D-arabino-hexopyranosyl-methanol acetate (**12 α**) and (**12 β**)

To the crude mixture of diastereoisomers **10 α** and **10 β** (110 mg, 0.50 mmol) in pyridine (2 ml) was added BzCl (277 μ l, 2.4 mmol, 4.8 eq.) at 0°C. The mixture was warmed to RT and stirred for 16 h. Pyridine was removed under reduced pressure and coevaporated with toluene. The crude products were separated and purified by chromatography on silica gel (PE /AcOEt 9/1) to give **12 α** (90 mg) and **12 β** (90 mg) as colourless oils (68% in 2 step from **7 α/β**).

Compound **12 β** was eluted first:

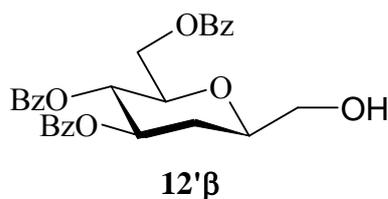
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.75-1.89 (ddd, 1H, $J \sim 3 \times 11.9$ Hz, H_{2ax}), 2.06 (s, 3H, CH₃), 2.40-2.42 (dd, 1H, $J \sim 3.8, 12.7$ Hz, H_{2eq}), 3.95-4.25 (m, 4H, H₁, H₅, CH₂OAc), 4.41-4.62 (m, 2H, H_{6ab}), 5.38-5.61 (m, 2H, H₄, H₃), 7.26-7.51 (m, 9H, H_{Ar}), 7.88-8.10 (m, 6H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ 20.7 (CH₃, CH₃ acetate), 33.2 (C₂), 63.7 (C₆), 65.7 (CH₂OSO₂), 70.1 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 72.9 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 73.4 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 76.1 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 128.3-130.3 (CH_{Ar}), 133.1 (Cq), 133.4 (Cq), 133.5 (Cq), 165.6 (C=O), 166.1 (C=O), 166.3 (C=O), 170.8 (C=O).

Compound **12 α**

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 2.00 (s, 3H, CH₃), 2.12 (m, 1H, H₂), 2.28 (m, 1H, H₂), 4.12 (dd, 1H, $J \sim 3.4, 8.1$ Hz, CH_AOAc), 4.43-4.57 (m, 4H, H_{6ab}, H₁, H₅), 4.86 (dd, 1H, $J \sim 8.1, 12.7$ Hz, CH_BOAc), 5.41 (t, 1H, $J \sim 5.8$ Hz, H₄), 5.52 (m, 1H, H₃), 7.39-7.63 (m, 9H, H_{Ar}), 8.00-8.04 (m, 6H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ 20.84 (CH₃, CH₃ acetate), 29.6 (C₂), 62.3 (C₆), 64.4 (CH₂OAc), 67.7 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 68.6 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 69.1 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 72.3 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 128.5-133.6 (CH_{Ar}), 133.2 (Cq), 133.6 (Cq), 133.8 (Cq), 165.5 (C=O), 165.6 (C=O), 166.4 (C=O), 170.9 (C=O).



Molecular Weight = 490.5 g.mol⁻¹

Molecular Formula = C₂₈H₂₆O₈

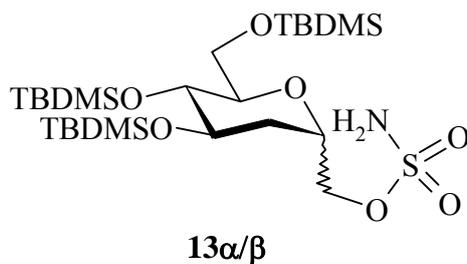
3,4,6-Tri-*O*-benzoyl--2-deoxy-β-D-arabino-hexopyranosyl-methanol (12'β)

To a solution of **12β** (70 mg, 0.128 mmol) in MeOH/THF (15/1, 1.6 ml) was added Mg(OMe)₂ (10% wt in methanol) (70 μl, 0.064 mmol, 0.5eq.). The mixture was stirred 16 h at RT. At 0°C, 0.5 N aqueous of HCl (5 ml) and CH₂Cl₂ (10 ml) were added. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x 15 ml) and the combined organic phases were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (20 ml), dried over MgSO₄ and filtered. The solvent were removed under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (Hex/AcOEt 3/1) to give **12'β** as a colourless oil (42 mg, 65%).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.82 (dd, 1H, *J* ~ 11.7, 12.1 Hz, H_{2ax}), 2.22 (s, 1H, OH), 2.35 (dd, 1H, *J* ~ 3.5, 12.7 Hz, H_{2eq}), 3.60-3.88 (m, 3H), 3.99-4.07 (m, 1H), 4.40-4.65 (m, 2H, *J* ~ 2.6, 5.2, 12.1 Hz, H_{6ab}), 5.39-5.60 (m, 2H, H₄, H₃), 7.31-7.55 (m, 9H, H_{Ar}), 7.88-8.07 (m, 6H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ 32.62 (C₂), 63.7 (C₆), 65.1 (CH₂OH), 70.3 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 73.1 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 73.2 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 76.3 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 128.5-129.8 (CH_{ar}), 133.2 (Cq), 133.3 (Cq), 133.5 (Cq), 165.5 (C=O), 166.1 (C=O), 166.4 (C=O).

MS-**IS** *m/z* 513.5 [M+Na]⁺, 508.5 [M+NH₃]⁺, 491.5 [M+H]⁺.



Molecular Weight = 600.5 g.mol⁻¹

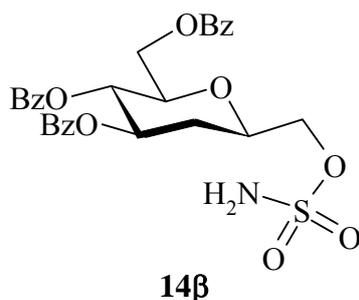
Molecular Formula = C₂₅H₅₇NO₇SSi₃

3,4,6-Tri-*O*-(*tert*butyldimethylsilyl)-2-deoxy- α,β -D-arabino-hexopyranosyl-methanol sulfamate (**13 α**) and (**13 β**)

To the mixture of diastereoisomers **11 α** and **11 β** (34 mg, 0.065 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml) were added pyridine (21 μ l, 0.26 mmol, 4 eq.) and ClSO₂NH₂ (31 mg, 0.26 mmol, 4 eq.). The mixture was stirred 16 h at RT. As the conversion was not complete, additional pyridine (2 eq.) and ClSO₂NH₂ (2 eq.) was added and the solution was heated for 1 h at 40°C. After cooling to RT, the solvent and pyridine were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in AcOEt, the organic phase was washed with water and brine, then dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture of product was purified by chromatography on silica gel (PE /AcOEt 95/5) to give a mixture of epimers **13 α** and **13 β** as a colourless oil (10 mg, 25%, de 33%).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 0.0-0.20 (m, 18H, Me₂-Si), 0.80-1.00 (m, 27H, *t*Bu) 1.21-1.41 (m, 1.30H), 1.80-1.86 (dd, 0.36H, *J* ~ 4.6, 12.72 Hz), 1.98-2.08 (t, 0.66H, *J* ~ 11.42 Hz), 3.49-3.83 (m, 3.72H), 3.16-3.31 (m, 0.66H) 3.95-4.20 (m, 2H), 4.25-4.49 (m, 1,30H), 5.31 (s, NH₂), 5.49 (s, NH₂).

MS-IS *m/z* 601.5 [M+H]⁺.



Molecular Weight = 569.6 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₂₈H₂₇NO₁₀S

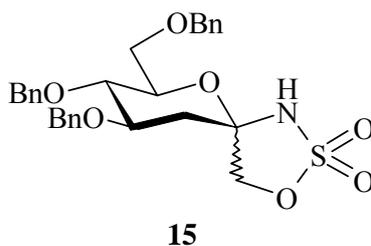
3,4,6-Tri-*O*-benzoyl-2-deoxy- β -D-arabino-hexopyranosyl-methanol sulfamate (14 β)

Compound **12' β** (42 mg, 0.085 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (3 ml). To this mixture were added pyridine (16 μ l, 0.214 mmol, 2.5 eq.) and ClSO₂NH₂ (24 mg, 0.214 mmol, 2.5 eq.) at 0°C. The mixture was stirred 16 h at RT. As the conversion was not complete, pyridine (2 eq.) and ClSO₂NH₂ (2 eq.) were added and the solution was heated for 2 h at 40°C. After cooling to RT, the solvent and pyridine were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in AcOEt, then washed with water and brine. The organic phase was dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (Hex /AcOEt 3/1) to give **14 β** as a colourless oil (33 mg, 68%).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.85 (dd, 1H, $J \sim 11.9, 12.0$ Hz, H_{2ax}), 2.42 (dd, 1H, $J \sim 3.6, 12.8$ Hz, H_{2eq}), 4.01-4.07 (m, 2H, H₅, H₁), 4.29 (d, 2H, $J \sim 4.4$ Hz, CH₂OSO₂), 4.58 (dd, 1H, $J \sim 5.0, 12.3$ Hz, H_{6a}), 4.71 (dd, 1H, $J \sim 2.2, 12.3$ Hz, H_{6b}), 5.21 (s, 2H, NH₂), 5.39-5.61 (m, 2H, H₄, H₃), 7.35-7.61 (m, 9H, H_{Ar}), 7.88-8.10 (m, 6H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ 32.4 (C₂), 63.2 (C₆), 69.2 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 71.9 (CH₂OSO₂), 72.6 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 73.6 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 76.6 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 128.5-129.9 (CH_{Ar}), 133.5 (Cq), 133.6 (Cq), 165.6 (C=O), 166.1 (C=O), 166.6 (C=O).

MS-IS m/z 592.0 [M+Na]⁺, 587.5 [M+NH₃]⁺, 570.0 [M+H]⁺.



Molecular Weight = 525.6 g.mol⁻¹
 molecular Formula = C₂₈H₃₁NO₇S

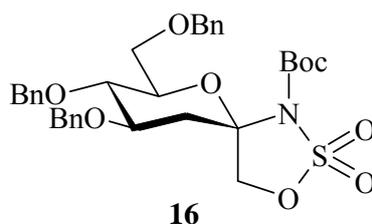
4,5,7-Tri-*O*-benzyl-3-deoxy-β-*D*-arabino-heptulopyranosylamine cyclic *N,O*-sulfate (**15**)

To the mixture of diastereoisomer **9α** and **9β** (50 mg, 0,095 mmol), was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (8.8 mg, 0,216 mmol), PhI(OAc)₂ (33.7 mg, 0,104 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (4.2 mg, 0.0094 mmol, 0.1 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (hex/AcOEt 5/1) to provide **15** (10 mg, 20%, de > 98%) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 2.29 (dd, 1H, *J* ~ 4.2, 13.8 Hz, H_{2eq}), 2.83 (t, 1H, *J* ~ 7.3, 7.5 Hz, H_{2ax}), 3.62-3.87 (m, 4H), 4.33 (d, 1H, *J* ~ 9.1 Hz, CH_AOSO₂), 4.46-4.86 (m, 7H, CH_{2Bn}, CH_BOSO₂), 5.00 (s, 1H, NH), 7.26-7.40 (m, 15H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 68.4 (CH₂OSO₂), 70.9 (CH_{2Bn} or C₆), 72.5 (CH_{2Bn} or C₆), 73.7 (CH_{2Bn} or C₆), 74.0 (C₃, C₄ or C₅), 75.1 (CH_{2Bn} or C₆), 77.3 (C₃, C₄ or C₅), 77.4 (C₃, C₄ or C₅), 79.4 (CH_{2Bn} or C₆), 90.8 (C_q, C₁), 127.8-128.7 (CH_{Ar}), 137.9-138.1 (3 C_q).

IR (neat) 3250, 1195, 1093 cm⁻¹.



Molecular Weight = 625.74 g.mol⁻¹

Molecular Formula = C₃₃H₃₉NO₉S

***N*-tert-Butoxycarbonyl-4,5,7-tri-*O*-benzyl--3-deoxy-β-D-arabino-heptulopyranosylamine cyclic *N,O*-sulfate (16)**

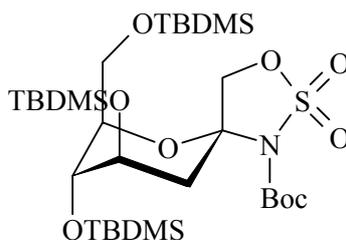
To the crude product **15** (82 mg, 0.189 mmol) in pyridine (4 ml) was added Boc₂O (68.09 mg, 0.378 mmol, 2 eq.). The mixture was stirred for 4 h at RT. The solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Hex/AcOEt 8/1) to give **16** as a colourless oil (22 mg, 20% in two step from **9α/β**, de > 98%).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.54 (s, 9H, Boc), 2.23 (dd, *J* ~ 4.7, 13.1 Hz, H_{2eq}), 3.02 (t, 1H, *J* ~ 12.8 Hz, H_{2ax}), 3.59-3.50 (ddd, 2H, *J* ~ 4.6, 9.0, 12.4Hz, H₃, H₅), 3.70-3.76 (m, 2H, H₄, H_{6a}), 3.84 (dd, 1H, *J* ~ 7.8, 11.5 Hz, H_{6b}), 4.21 (d, 1H, *J* ~ 9.8 Hz, CH_AOSO₂), 4.61 (d, 1H, *J* ~ 9.8 Hz, CH_BOSO₂), 4.64-4.71 (m, 4H, CH_{2bn}), 4.91 (d, 2H, *J* ~ 10.7 Hz, CH_{2Bn}), 7.32 (m, 15H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ 28.0 (Boc), 35.2 (C₂), 68.3 (CH_{2Bn}, C₆ or CH₂OSO₂), 70.9 (CH_{2Bn}, C₆ or CH₂OSO₂), 72.1 (CH_{2Bn}, C₆ or CH₂OSO₂), 73.6 (CH_{2Bn}, C₆ or CH₂OSO₂), 75.4 (C_{3β}, C_{4β}, or C_{5β}), 75.9 (C_{3β}, C_{4β}, or C_{5β}), 76.8 (C_{3β}, C_{4β}, or C_{5β}), 77.1 (C_{3β}, C_{4β}, or C_{5β}), 86.3 (Boc), 89.8 (C₁), 127.7-128.7 (CH_{Ar}), 137.8 (Cq), 138.1 (Cq), 138.4 (Cq), 147.3 (C=O).

IR (neat) 1731, 1260, 1094 cm⁻¹.

HRMS: Cald. for C₃₃H₃₉NO₉NaS [M+Na]⁺: 648.2243, found 648.2241.

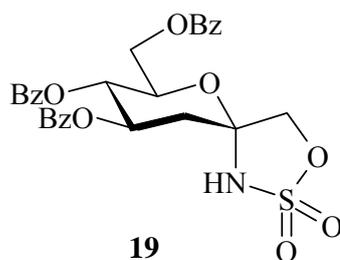
**17**Molecular Weight = 698.1 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₃₀H₆₃NO₉SSi₃

***N*-tert-Butoxycarbonyl-4,5,7-*O*-tertbutyldimethylsilyl-3-deoxy- α -D-arabino-heptulopyranosylamine cyclic *N,O*-sulfate (**17**)**

Compounds **13 α** and **13 β** (20 mg, 0.035 mmol) were treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (3.2 mg, 0.081 mmol), PhI(OAc)₂ (12.5 mg, 0.452 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (1 mg, 0.0002 mmol). The resulting crude product was filtered through a pad of silica gel, eluted with AcOEt. Solvent was removed under reduced pressure and the crude product was dissolved in pyridine (200 μ l) and Boc₂O (2.54 mg, 0.0016 mmol, 2eq.) was added. The solution was stirred 48 h at RT. Pyridine was then removed under reduced pressure. The residue was dissolved in AcOEt and the solution was washed with a 0.1N aqueous HCl solution. The organic phase was dried over MgSO₄ and filtered. The solvent were removed under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (PE /AcOEt 8/2) to give **17** as a colourless oil (3.2 mg, 14%, de 75%).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 0.05-0.12 (m, 18H, 3 x Me₂-Si), 0.80-1.00 (m, 27H, *t*Bu), 1.25 (s, 9H, Boc), 1.94 (dd, 1H, *J* ~ 3.1, 14.7 Hz, H₂), 3.16 (dd, 1H, *J* ~ 2.8, 14.1 Hz, H₂), 3.67-3.80 (m, 4H), 4.00-4.14 (m, 2H, CH₂OSO₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 26.2 (*t*Bu), 29.8 (Boc), 33.4 (C₂), 62.3 (C₆), 71.5 (C₃, C₄ or C₅), 73.7 (C₃, C₄ or C₅), 78.1 (CH₂OSO₂), 78.4 (C₃, C₄ or C₅), 85.1 (C_q *t*Bu), 91.4 (C₁), 148.6 (C=O).



Molecular Weight = 567.6 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₂₈H₂₅NO₁₀S

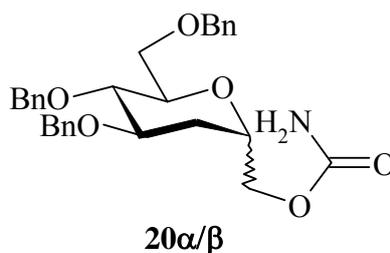
4,5,7-Tri-O-benzoyl-3-deoxy-α-D-arabino-heptulopyranosylamine cyclic N,O-sulfate (19)

Compounds **14β** (35 mg, 0.0615 mmol) was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (5.7 mg, 0.141 mmol), PhI(OAc)₂ (21 mg, 0.0676 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (1.8 mg, 0.005 mmol). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (Hex/AcOEt 8/1 to 5/1) to provide **19** (21 mg, 61%, de > 98%) as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 2.12 (m, 1H, H_{2ax}), 2.77 (dd, 1H, *J* ~ 5.0, 13.1 Hz, H_{2eq}), 4.67-4.71 (m, 5H), 5.20 (s, 1H, NH), 5.44 (m, 1H, H₃), 5.67 (t, 1H, *J* ~ 9.4 Hz, H₄), 7.33-7.51 (m, 9H, H_{Ar}), 7.88-8.10 (m, 6H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ 36.9 (C₂), 65.3 (C₆ or CH₂OSO₂), 68.9 (C₆ or CH₂OSO₂), 70.8 (C₃, C₄, or C₅), 72.7 (C₃, C₄, or C₅), 74.2 (C₃, C₄, or C₅), 90.2 (C₁), 128.5- 134.2 (C_q, CH_{Ar}), 165.4 (C=O), 166.4 (C=O), 166.5 (C=O).

MS-IS *m/z* 590.0 [M+Na]⁺, 568.0 [M+H]⁺.

Molecular Weight = 491.6 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₂₉H₃₃NO₆

4,5,7-Tri-*O*-benzyl--3-deoxy- α,β -D-arabino-hexopyranosyl-methanol carbamates (**20 α**) and (**20 β**)

To a mixture of epimers **8 α /8 β** (100 mg, 0.222 mmol) in THF (10 ml) was added trichloroacetyl isocyanate (27 μ l, 0.233 mmol, 1.05 eq.) at 0°C. The mixture was stirred for 2 h at RT. After cooling to 0°C, an aqueous ammoniac solution (33% in water, 3.5 ml) was added. The resulting white solution was stirred 1 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (5 ml), extracted with CH₂Cl₂, the organic phase was dried over MgSO₄ and filtered. Separation of isomer occurred during purification on silica gel (CH₂Cl₂/Acetone 9/1) to provide **20 α** and **20 β** (86 mg, 79%) as colourless oils.

Compound **20 β** was eluted in first:

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.48 (ddd, 1H, $J \sim 3 \times 11.9$ Hz, H_{2ax}), 2.12 (dd, 1H, $J \sim 3.6, 11.5$ Hz, H_{2eq}), 3.33-3.53 (m, 2H, H₄, H₅), 3.60-3.76 (m, 4H, H₁, H₃, H_{6a,b}), 4.14 (m, 2H, CH₂OCO), 4.49-4.91 (m, 6H, CH₂Bn), 5.12 (br s, 2H, NH₂), 7.15-7.45 (m, 15H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ 33.0 (C₂), 67.0 (CH₂OCO), 69.4 (C₆), 71.6 (CH₂Bn), 73.5 (CH₂Bn), 73.8 (C₁ or C₃), 75.2 (CH₂Bn), 78.2 (C₄ or C₅), 79.1 (C₄ or C₅), 80.7 (C₁ or C₃), 127.8-128.6 (CH_{Ar}), 138.2 (Cq), 138.4 (Cq), 138.5 (Cq), 156.7 (C=O).

Compound **20 α**

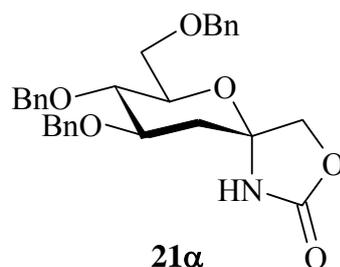
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.77 (m, 1H, H_{2eq}), 1.98 (dt, 1H, $J \sim 2 \times 4.7, 13.5$ Hz, H_{2ax}), 3.49-4.30 (m, 6H, H₁, H₃, H₄, H₅, H_{6a,b}), 4.46-4.74 (m, 6H, CH₂Bn), 7.18-7.31 (m, 15H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ 29.8 (C₂), 65.3 (CH₂OCO or C₆), 68.5 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 68.7 (CH₂OCO or C₆), 71.5 (CH₂Bn), 73.4 (CH₂Bn), 73.6 (CH₂Bn), 73.8 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 75.6 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 75.8 (C₁, C₃, C₄, or C₅), 127.7-128.5 (CH_{Ar}), 138.3 (Cq), 138.4 (Cq), 156.7 (C=O).

MS-IS (mixture of epimers) m/z 514.5 $[M+Na]^+$, 509.5 $[M+NH_3]^+$, 492.5 $[M+H]^+$.

IR (mixture of epimers) (neat) 1721, 1274, 1071 cm^{-1} .

HRMS: Cald. for $C_{29}H_{33}NO_6Na$ $[M+Na]^+$: 514.22056, found 514.2200 (1 ppm).



Molecular Weight = 489.6 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₂₉H₃₁NO₆

4,5,7-Tri-*O*-benzoyl-3-deoxy-α-D-arabino-heptulopyranosylamine cyclic *N,O*-carbamate (21α)

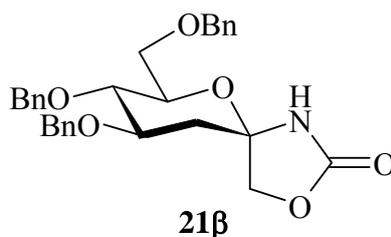
Compound **20β** (85 mg, 0.172 mmol) was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (16 mg, 0.395 mmol), PhI(OAc)₂ (61 mg, 0.189 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (7.6 mg, 0.017 mmol). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (PE/AcOEt 7/3) to provide **21α** (53 mg, 63%, de > 98%) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.88 (dd, 1H, *J* ~ 2 x 12.0 Hz, H_{2ax}), 2.25 (dd, *J* ~ 4.4, 13.0 Hz, H_{2eq}), 3.56-3.68 (m, 3H, H₄, H₅, H_{6a}), 3.74-3.81 (m, 2H, H₃, H_{6b}), 4.16 (d, 1H, *J* ~ 10.0 Hz, CH_AOCO), 4.42 (d, 1H, *J* ~ 9.4, CH_BOCO), 4.45-4.86 (m, 6H, CH_{2Bn}), 7.17-7.35 (m, 15H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 38.6 (C₂), 68.7 (C₆), 72.3, (CH_{2Bn}), 73.5 (C₃, C₄, or C₅), 73.7 (CH_{2Bn}), 74.9 (CH_{2Bn}), 76.2 (CH₂OCO), 77.4 (C₃, C₄, or C₅), 77.7 (C₃, C₄, or C₅), 87.5 (C₁), 127.8-128.7 (CH_{Ar}), 138.1 (Cq), 138.2 (Cq), 138.4 (Cq), 158.8 (C=O).

MS-IS *m/z* 512.5 [M+Na]⁺, 507.5 [M+NH₃], 490.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 1756, 1280, 1091 cm⁻¹.



Molecular Weight = 489.6 g.mol⁻¹

Molecular Formula = C₂₉H₃₁NO₆

4,5,7-Tri-O-benzoyl-3-deoxy-β-D-arabino-heptulopyranosylamine cyclic N,O-carbamate (21β)

Compound **20α** (45 mg, 0.092 mmol) was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (8.6 mg, 0.210 mmol), PhI(OAc)₂ (61 mg, 0.100 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (4.5 mg, 0.009 mmol). Separation of diastereoisomer occurred by purification on silica gel (PE/AcOEt 7/3) to provide **21β** (18 mg, 40%) and **21α** (9 mg, 20 %) as colourless oils.

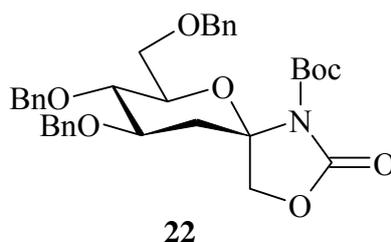
Compound 21β

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.95 (dd, 1H, *J* ~ 9.5, 13.5 Hz, H_{2ax}), 2.25 (dd, *J* ~ 3.5, 13.5 Hz, H_{2eq}), 3.56-3.74 (m, 5H, H₃, H₄, H₅, H_{6a/b}), 4.02 (d, 1H, *J* ~ 10.0 Hz, CH_AOCO), 4.39 (d, 1H, *J* ~ 10.0 Hz, CH_BOCO), 4.47-4.76 (m, 6H, CH_{2Bn}), 5.88 (s, 1H, NH), 7.16-7.37 (m, 15H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 37.1 (C₂), 69.2 (C₆), 71.9 (CH_{2Bn} or CH₂OCO), 72.9 (CH_{2Bn} or CH₂OCO), 73.7 (CH_{2Bn} or CH₂OCO), 74.1 (CH_{2Bn} or CH₂OCO), 74.2 (C₃, C₄, or C₅), 75.6, 76.3 (C₃, C₄, or C₅), 77.4 (C₃, C₄, or C₅), 87.1 (C₁), 127.9-128.8 (CH_{Ar}), 137.6 (C_q), 137.9 (C_q), 138.0 (C_q), 157.4 (C=O).

MS-IS *m/z* 512.5 [M+Na]⁺, 507.5 [M+NH₃]⁺, 490.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 1767, 1276, 1093 cm⁻¹.

**22**Molecular Weight = 589.6 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₃₄H₃₉NO₈

***N*-tert-Butoxycarbonyl-4,5,7-tri-*O*-benzyl-3-deoxy-β-*D*-arabino-heptulopyranosylamine cyclic *N,O*-carbamate (**22**)**

To a solution of compound **21β** (24 mg, 0.048 mmol) in THF (2 ml) was added Et₃N (24 μl), Boc₂O (21.4 mg, 0.096 mmol, 2 eq.) and DMAP (0.6 mg, 0.0005 mmol, 0.1 eq.) at RT. The mixture was stirred 3.5 h, then quenched by addition of water (10 ml) and the product was extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was dried over MgSO₄ and filtered. Purification by silica gel chromatography (PE/AcOEt 8/2) give product **22** (26 mg, 90%) as a colourless oil.

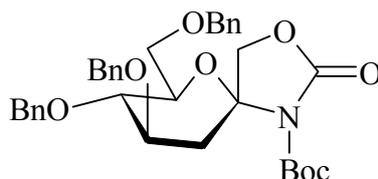
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.50 (s, 9H, Boc), 2.12 (dd, 1H, *J* ~ 4.5, 13.0 Hz, H_{2ax}), 2.87 (dd, 1H, *J* ~ 2 x 7.5 Hz, H_{2eq}), 3.46-3.55 (m, 2H, H₃, H_{6a}), 3.62-3.68 (m, 2H, H₅, H_{6b}), 3.79 (dd, 1H, *J* ~ 3.5, 11.0 Hz, H₄), 3.90 (d, 1H, *J* ~ 9.5 Hz, CH_AOCO), 4.29 (d, 1H, *J* ~ 9.5 Hz, CH_BOCO), 4.68-4.94 (m, 6H, CH_{2Bn}), 7.21-7.35 (m, 15H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ 28.0 (3 x CH₃), 36.9 (C₂), 68.7 (C₆ or CH₂OCO), 69.6 (C₆ or CH₂-O-CO-NH₂), 72.3 (CH_{2Bn}), 73.6 (CH_{2Bn}), 74.8 (C₃, C₄, or C₅), 75.4 (CH_{2Bn}), 77.2 (C₃, C₄, or C₅), 77.3 (C₃, C₄, or C₅), 84.7 (C_{qBoc}), 89.5 (C₁), 127.7-128.7 (CH_{Ar}), 137.9 (C_q), 138.1 (C_q), 138.2 (C_q), 148.4 (C=O), 151.8 (C=O).

MS-IS *m/z* 612.5 [M+Na]⁺, 607.5 [M+NH₃]⁺, 590.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 1819, 1740, 1150, 1090 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₃₄H₃₉NO₈Na [M+Na]⁺: 612.25734, found 612.2573 (0 ppm).

**23**Molecular Weight = 589.69 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₃₄H₃₉NO₈

***N*-tert-Butoxycarbonyl-4,6,7-tri-*O*-benzyl-3-deoxy- α -D-arabino-heptulopyranosylamine cyclic *N,O*-carbamate (23)**

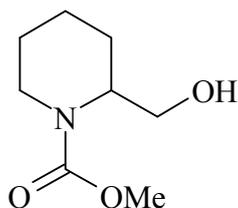
To a solution of compound **21 α** (23 mg, 0.047 mmol) in THF (2 ml) was added Et₃N (23 μ l), Boc₂O (20.5 mg, 0.094 mmol, 2 eq.) and DMAP (0.6 mg, 0.0005 mmol, 0.1 eq.) at 0°C. The mixture was stirred 2 h, then quenched by addition of water (10 ml) and the product was extracted with AcOEt. The organic phase was dried over MgSO₄ and filtered. Purification by silica gel chromatography (PE/AcOEt 8/2) give product **23** (18 mg, 65%) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.07 (dd, 1H, $J \sim 4.0, 14.5$ Hz, H_{2eq}), 3.04 (dd, 1H, $J \sim 4.0, 14.5$ Hz, H_{2ax}), 3.62 (dd, 1H, $J \sim 2.5, 10.0$ Hz, H₄), 3.65 (d, 2H, $J \sim 3.0$ Hz, H_{6a,b}), 4.07 (m, 1H, H₃), 4.20 (d, 1H, $J \sim 10.0$ Hz, CH_AOCO), 4.25 (d, 1H, $J \sim 10.0$ Hz, CH_BOCO), 4.36 (ddd, 1H, $J \sim 2 \times 3, 9.5$ Hz, H₅), 4.40-4.61 (m, 6H, CH_{2Bn}), 4.17-4.38 (m, 15H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ 28.1 (3 x CH₃), 32.5 (C₂), 69.5 (C₆), 71.3 (CH_{2Bn}), 72.4 (CH_{2Bn}), 73.3 (CH_{2Bn}), 74.6 (C₅), 76.4 (CH₂OCO), 76.7 (C₃, C₄), 54.6 (C_{qBoc}), 89.8 (C₁), 127.6-128.7 (CH_{Ar}), 137.8 (C_q), 137.9 (C_q), 138.4 (C_q), 150.2 (C=O), 151.8 (C=O).

MS-IS m/z 612.5 [M+Na]⁺, 607.5 [M+NH₃]⁺, 590.5 [M+H]⁺.

HRMS: Cald. for C₃₄H₃₉NO₈Na [M+Na]⁺: 612.25734, found 612.2570 (1 ppm).

**24**Molecular Weight = 173.21 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₈H₁₅NO₃**N-Methoxycarbonylpiperidine-2-methanol (24)**

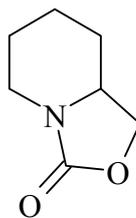
To a solution of piperidine-2-methanol (400 mg, 3.4 mmol) in 50% aqueous THF (10 ml), was added K₂CO₃ (769 mg, 5.44 mmol, 1.6 eq.). Then was added ClCO₂Me (430 μl, 5.10 mmol, 1.5 eq.) at 0°C. This mixture was stirred for 2.5 h at RT, then extracted with CH₂Cl₂ and the separated organic phase washed with water. The organic phase was dried over MgSO₄ and the solvent were removed under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/Acetone 8/2) to provide **24** (448 mg, 75%) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.38-1.79 (m, 6H, 2H₃, 2H₄, 2H₅), 2.89 (m, 1H, H₁), 3.50-3.81 (m, 6H, OMe, 2H₆, CH_AOH), 4.00 (m, 1H, CH_BOH), 4.28 (m, 1H, OH).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 19.0 (C₄), 24.8 (C₃ or C₅), 25.1 (C₃ or C₅), 39.7 (C₂), 52.3 (OMe), 60.3 (CH₂OH), 156.8 (C=O).

MS-IS *m/z* 191.5 [M+NH₄]⁺, 174.5 [M+H]⁺.

IR (neat): 3438, 1686 1282, 1060 cm⁻¹.

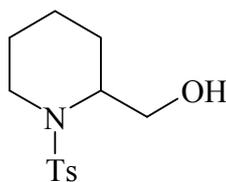
**25**Molecular Weight = 141.17 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₇H₁₁NO₂**Tetrahydro-1H-oxazolo[3,4]pyridin-3(5H)-one (25)**

Compound **24** (126 mg, 0.953 mmol) was treated as described in the general *O*-sulfamoylation procedure using ClSO₂NH₂ (259 mg, 1.90 mmol, 2 eq.) and pyridine (154 μl, 1.90 mmol, 2 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/ Acetone 9/1) to provide **25** (63 mg, 61%) as a white solid.

¹H NMR (acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 1.25-1.98 (m, 6H, 2H₃, 2H₄, 2H₅), 2.84 (ddd, 1H, *J* ~ 3.4, 2 x 12.5 Hz, H_{6A}), 3.66 (m, 1H, H_{6B}), 3.82-3.91 (m, 2H, CH_AOCO, H₂), 4.41 (t, 1H, *J* ~ 8.2 Hz, CH_BOCO).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 22.7 (C₄ or C₅), 24.3 (C₄ or C₅), 30.58 (C₃), 41.5 (C₆), 54.5 (C₁), 68.2 (CH₂OCO), 157.1 (C=O).

MS-IS *m/z* 159.0 [M+NH₄]⁺, 142.00 [M+H]⁺.

**26**Molecular Weight = 269.37 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₁₃H₁₉NO₃S***N-p*-Toluenesulfonylpiperidine-2-methanol (26)**

Piperidine-2-methanol (6.545 g, 57.7 mmol) was treated as described in the general *N-p*-toluenesulfonylation procedure using tosyl chloride (11.9 g, 63.5 mmol, 1.1 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (EP/AcOEt 6/4) to provide **26** (6.645 g, 43%) as a white solid.

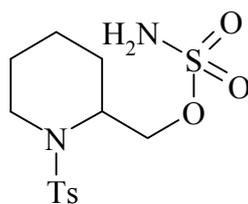
¹H NMR (acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 1.11-1.74 (m, 6H, 2H₃, 2H₄, 2H₅), 2.42 (s, 3H, Me), 2.60 (br s, 1H, OH), 3.08 (ddd, 1H, *J* ~ 2.2, 2 x 12.2 Hz, H_{6A}), 3.57 (m, 1H, H_{6B}), 3.80 (m, 2H, CH₂OH), 4.04 (m, 1H, H₂), 7.30 (d, 2H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.75 (d, 2H, *J* ~ 8.2 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 19.0 (C₄), 21.5 (Me), 24.1 (C₃ or C₅), 24.6 (C₃ or C₅), 41.4 (C₆), 54.5 (C₂), 60.5 (CH₂OH), 126.9 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 138.1 (C_{qAr}), 143.2 (C_{qAr}).

MS-IS *m/z* 287.5 [M+NH₄]⁺, 270.0 [M+H]⁺.

IR (neat): 3518, 1321, 1152, 1063 cm⁻¹.

mp : 87-89°C

**27**

Molecular Weight = 348,44 g mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₃H₂₀N₂O₅S₂

2-Sulfamoyloxymethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-piperidine (27)

Compound **26** (5.134 g, 19.08 mmol) was treated as described in the general *O*-sulfamoylation procedure using ClSO₂NH₂ (4.38 g, 38.08 mmol, 2 eq.) and pyridine (3.08 ml, 38.17 mmol, 2 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/ Acetone 9/1) to provide **27** (5.315 mg, 80%) as a white solid.

¹H NMR (acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 1.18-1.28 (m, 1H, H_{5A}), 1.41-1.60 (m, 4H, H_{5B}, 2H₄, H_{3A}), 1.72-1.77 (m, 1H, H_{3B}), 2.42 (s, 3H, Me), 3.08 (m, 1H, H_{6A}), 3.73 (d, 1H, *J* ~ 14.1 Hz, H_{6B}), 4.12-4.40 (m, 3H, H₂, CH₂OSO₂), 6.70 (s, 2H, NH₂) 7.41 (d, 2H, *J* ~ 7.8 Hz, H_{Ar}), 7.78 (d, 2H, *J* ~ 7.8 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 19.0 (C₄), 21.4 (Me), 24.7 (C₅), 25.0 (C₃), 42.0 (C₆), 51.6 (C₂), 67.5 (CH₂OSO₂), 127.8 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 139.4 (Cq_{Ar}), 144.0 (Cq_{Ar}).

MS-IS *m/z* 371.0 [M+ Na]⁺, 366.5 [M+NH₄]⁺, 349.0 [M+H]⁺.

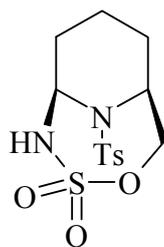
IR (neat) 3278, 1373, 1183, 1158 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₁₃H₂₁N₂O₅S₂ [M+H]⁺: 349.0983, found 349.0991.

Anal. Calcd for C₁₃H₂₀N₂O₅S₂: C, 44.81, H, 5.79, N, 8.04, S, 18.40, Found: C, 44.69, H, 5.89, N, 7.70, S, 18.07.

X-Ray crystal structure data: see annex p. 236

mp : 111-113°C

**28**

Molecular Weight = 346.43 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₃H₁₈N₂O₅S₂

(1S*,6S*)-10-(Toluene-4-sulfonyl)-4-oxa-3-thia-2,10-diaza-bicyclo[4.3.1]decane-3,3-dioxide (28)

Compound **27** (143 mg, 0.413 mmol) was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (38 mg, 0.950 mmol), PhI(OAc)₂ (146 mg, 0.452 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (9 mg, 0.02 mmol). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (EP/AcOEt 6/4) to provide **28** (95 mg, 67%, de > 98%) as a white solid.

¹H NMR (acetone-*d*₆, 500 MHz): δ 1.28-1.40 (m, 2H, H_{4A}, H_{5A}), 1.46-1.56 (m, 1H, H_{3A}), 1.81-1.89 (m, 2H, H_{3B}, H_{5B}), 1.99-2.01 (m, 1H, H_{4B}), 2.46 (s, 3H, Me), 4.20 (dd, 1H, *J* ~ 12.2, 1.9 Hz, CH_AOSO₂), 4.30 (m, 1H, H₂), 4.50 (dd, 1H, *J* ~ 3.1, 11.9 Hz, CH_BOSO₂), 5.52 (s, 1H, H₆), 6.97 (s, 1H, NH), 7.45 (d, 2H, *J* ~ 8.1 Hz, H_{Ar}), 7.83 (d, 2H, *J* ~ 8.1 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 15.3 (C₄), 21.4 (Me), 26.5 (C₃), 30.0 (C₅), 53.4 (C₂), 61.9 (C₆), 74.7 (CH₂OSO₂), 127.7 (CH_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 139.2 (C_{qAr}), 144.6 (C_{qAr}).

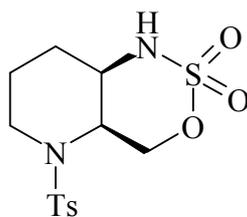
MS-IS *m/z* 364.5 [M+NH₄]⁺, 347.0 [M+H]⁺.

IR (neat) 3270, 1332, 1167 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₃H₁₈N₂O₅S₂: C, 45.07, H, 5.24, N, 8.09, S, 18.51, Found: C, 45.30, H, 5.41, N, 7.95, S, 17.95.

X-Ray crystal structure data: see annex p. 237

mp : 119-121°C

**29**

Molecular Weight = 346.43 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₃H₁₈N₂O₅S₂

(1R*,6S*)-7-(Toluene-4-sulfonyl)-4-oxa-3-thia-2,7-diaza-bicyclo[4.4.0]decane-3,3-dioxide (29)

Compound **27** (2.430 g, 7.02 mmol) was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (698 mg, 17.457 mmol, 2.5 eq.), PhI(OAc)₂ (2.706 g, 8.79 mmol, 1.2 eq.) and Rh₂(OAc)₄ (154 mg, 0.3491 mmol). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (EP/AcOEt 6/4) to provide **28** (1.52 g, 63%, de > 98%) and **29** (241 mg, 10 %, de > 98%) as a white solid.

Compound **29** was eluted first:

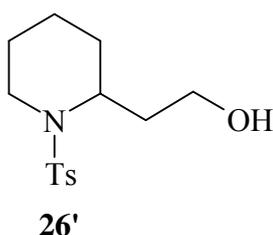
¹H NMR (acetone-*d*₆, 400 MHz): δ 1.27 (m, 1H, H_{5A}), 1.70-1.87 (m, 2H, H_{4A}, H_{5B}), 2.37-2.52 (m, 4H, Me, H_{4B}), 3.10 (ddd, 1H, *J* ~ 3.5, 15.5, 19.0 Hz, H_{6A}), 3.39 (m, 1H, H₃), 3.69 (ddd, 1H, *J* ~ 2 x 4, 17.5 Hz, H_{6B}), 4.25 (ddd, 1H, *J* ~ 2.0, 6.0, 14.5 Hz, CH_AOSO₂), 4.42 (m, 1H, H₂), 4.99 (dd, 1H, *J* ~ 2 x 14.0 Hz, CH_BOSO₂), 6.88 (d, 1H, *J* ~ 7.5 Hz, NH), 7.44 (d, 1H, *J* ~ 10.0 Hz, H_{Ar}), 7.79 (d, 1H, *J* ~ 10.5 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 21.4 (Me), 24.5 (C₄ or C₅), 25.0 (C₄ or C₅), 49.4 (C₂), 53.6 (C₃), 68.3 (CH₂OSO₂), 127.8 (CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 138.6 (CH_{Ar}), 144.8 (C_{qAr}).

MS-IS *m/z* 364.5 [M+NH₄]⁺.

IR (neat) 3266, 1185, 1159 cm⁻¹.

mp: 154-156°C



Molecular Weight = 283.39 g.mol⁻¹

Molecular Formula = C₁₄H₂₁NO₃S

2-(2-Hydroxyethyl)-1-(toluene-4-sulfonyl)-piperidine (26')

2-(2-hydroxyethyl)-piperidine (1.50 g, 11.63 mmol) was treated as described in the general *N*-p-toluenesulfonylation procedure using tosyl chloride (2.43 g, 12.79 mmol, 1.1 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (EP/AcOEt 6/4) to provide **26'** (1.331 g, 40%) as a white solid.

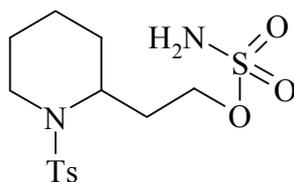
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 0.95-1.61 (m, 7H, 2H₃, 2H₄, 2H₅, CH-CH₂OH), 1.98 (m, 1H, CH-CH₂OH), 2.93-3.07 (m, 2H, OH, H_{6A}), 3.61-3.92 (m, 3H, CH-CH₂OH, H_{6B}), 4.22 (m, 1H, H₂), 7.31 (d, 2H, *J* ~ 7.8 Hz, H_{Ar}), 7.74 (d, 2H, *J* ~ 8.5 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 18.7 (C₄), 21.6 (Me), 24.1 (C₃ or C₅), 27.8 (C₃ or C₅), 32.4 (CH₂-CH₂OH), 40.9 (C₆), 49.2 (C₂), 58.6 (CH₂-OH), 126.8 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 138.7 (C_{qAr}), 143.2 (C_{qAr}).

MS-IS *m/z* 301.5 [M+NH₄]⁺, 284.5 [M+H]⁺.

IR (neat): 3514, 1319, 1149, 1093 cm⁻¹.

mp: 75-77°C

**27'**

Molecular Weight = 362.47 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₄H₂₂N₂O₅S₂

2-(2-Sulfamoyloxyethyl)-1-(toluene-4-sulfonyl)-piperidine (27')

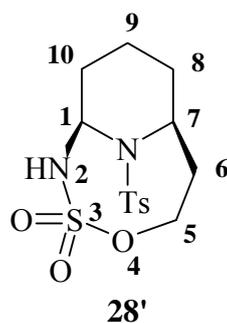
Compound **26'** (1.160 g, 4.12 mmol) was treated as described in the general *O*-sulfamoylation procedure using ClSO₂NH₂ (1.12 g, 8.24 mmol, 2 eq.) and pyridine (665 μl ml, 8.24 mmol, 2 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (PE/AcOEt 7/3) to provide **27'** (1.320 g, 89%) as a white solid.

¹H NMR (acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 1.12 (m, 1H, H_{5A}), 1.20-1.60 (m, 5H, 2H₃, 2H₄, H_{5B}), 1.85 (m, 1H, CH_A-CH₂OSO₂), 2.12 (m, 1H, CH_B-CH₂OSO₂), 2.42 (Me), 3.08 (m, 1H, H_{6A}), 3.79 (m, 1H, H_{6B}), 4.14-4.20 (m, 2H, CH₂OSO₂, H₂), 6.59 (br s, 2H, NH₂), 7.41 (d, 2H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.77 (d, 2H, *J* ~ 8.2 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 18.9 (C₄), 21.4 (Me), 24.7 (C₅), 27.0 (C₃), 29.7 (CH₂-CH₂OSO₂), 41.2 (C₆), 50.5 (C₂), 68.1 (CH₂-CH₂OSO₂), 126.8 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 138.7 (C_{qAr}), 143.2 (C_{qAr}).

MS-IS *m/z* 380.5 [M+NH₄]⁺, 363.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 3275, 1181, 1155 cm⁻¹.



Molecular Weight = 360.45 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₄H₂₀N₂O₅S₂

(1*S,7*S**)-11-(Toluene-4-sulfonyl)-4-oxa-3-thia-2,11-diaza-bicyclo[5.3.1]undecane-3,3-dioxide (28')**

Compound **27'** (207 mg, 0.571 mmol) was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (52 mg, 1.30 mmol), PhI(OAc)₂ (203 mg, 0.628 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (12.6 mg, 0.028 mmol). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (EP/AcOEt 6/4) to provide **28'** (100 mg, 48%) as a white solid.

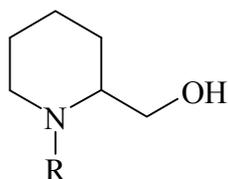
¹H NMR (acetone-*d*₆, 500 MHz): δ 1.20-1.31 (m, 2H, H_{3A}, H_{4B}), 1.48-1.54 (m, 1H, H_{3A}), 1.69-1.80 (m, 2H, H₅), 1.94-2.01 (m, 1H, H_{4B}), 2.12-2.19 (m, 1H, CH_ACH₂OSO₂), 2.31-2.38 (m, 1H, CH_BCH₂OSO₂), 2.45 (s, 3H, Me), 3.98-4.03 (m, 1H, H₂), 4.30-4.39 (m, 2H, CH₂OSO₂), 5.67 (br s, 1H, H₆), 6.86 (s, 1H, NH), 7.44 (d, 2H, *J* ~ 8.5 Hz, H_{Ar}), 7.83 (d, 2H, *J* ~ 8.5 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 14.4 (C₄), 21.4 (Me), 25.6 (C₃), 27.9 (C₅), 32.4 (CH₂CH₂OSO₂), 49.5 (C₂), 63.3 (C₆), 67.9 (CH₂OSO₂), 128.4 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 138.9 (C_{qAr}), 144.4 (C_{qAr}).

MS-IS *m/z* 383.5 [M+Na]⁺, 378.5 [M+NH₄]⁺, 361.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 3298, 1350, 1175, 1162 cm⁻¹.

mp : 149-151°C



30

Molecular Weight = 285.6 g.mol⁻¹

Molecular Formula = C₁₃H₁₉N₂O₄S

1-(4-Methoxybenzenesulfonyl)-piperidine-2-methanol (**30**)

Piperidine-2-methanol (1.50 g, 11.63 mmol) was treated as described in the general *N*-tosylation procedure using 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (2.43 g, 12.79 mmol, 1.1 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (EP/AcOEt 6/4) to provide **30** (1.331 g, 40%) as a white solid.

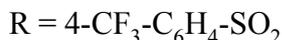
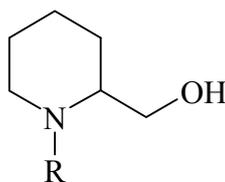
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.23-1.62 (m, 6H, 2H₃, 2H₄, 2H₅), 3.09 (ddd, 1H, *J* ~ 13.8 Hz, H_{6A}), 3.57 (dd, 1H, *J* ~ 5.6, 11.0 Hz, CH_AOSO₂), 3.74-3.87 (m, 5H, OMe, H_{6B}, CH_BOSO₂), 4.00 (m, 1H, H₂), 6.97 (m, 1H, H_{Ar}), 7.79 (m, 2H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 19.3 (C₄), 20.3 (C₃ or C₅), 24.9 (C₃ or C₅), 41.4 (C₆), 54.7 (C₁), 55.7 (OMe), 60.8 (CH₂OSO₂), 114.4 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 132.7 (C_{qAr}), 162.8 (C_{qAr}).

MS-IS *m/z* 303.5 [M+NH₄]⁺, 286.5 [M+H]⁺.

IR (neat): 3506, 1320, 1151, 1095 cm⁻¹.

mp : 127-129°C

**31**Molecular Weight = 323.3 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₁₃H₁₆F₃N₂O₃S**1-(4-Trifluoromethylbenzenesulfonyl)-piperidine-2-methanol (31)**

Piperidine-2-methanol (220 mg, 1.73 mmol) was treated as described in the general *N*-tosylation procedure using 4-trifluoromethylbenzenesulfonyl chloride (468 mg, 1.91 mmol, 1.1 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (EP/AcOEt 6/4) to provide **31** (150 mg, 24%) as a white solid.

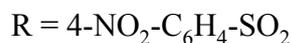
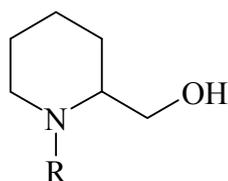
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.10-1.72 (m, 6H, 2H₃, 2H₄, 2H₅), 2.21 (br s, 1H, OH), 3.12 (ddd, 1H, $J \sim 2.8, 2 \times 14.1$ Hz, H_{6A}), 3.61 (dd, 1H, $J \sim 6.0, 11.3$ Hz, CH_AOH), 3.76-3.89 (m, 2H, CH_BOH, H_{6B}), 4.12 (m, 1H, H₂), 7.77 (d, 2H, $J \sim 8.5$ Hz, H_{Ar}), 8.01 (d, 2H, $J \sim 8.0$ Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 14.2 (C₄), 24.5 (C₃ or C₅), 25.0 (C₃ or C₅), 41.6 (C₆), 55.0 (C₂), 60.6 (CH₂OSO₂), 126.3 (q, $J \sim 14.5$ Hz, CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 134.2 (q, $J \sim 132.0$ Hz, C_{qAr}), 145.0 (C_{qAr}).

MS-IS m/z 341.5 [M+NH₄]⁺, 324.5 [M+H]⁺.

IR (neat): 3498, 1317, 1154, 1132, 1062 cm⁻¹.

mp : 96-98°C



32

Molecular Weight = 300.3 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₂H₁₆N₂O₅S

1-(4-Nitrobenzenesulfonyl)-piperidine-2-methanol (**32**)

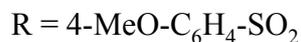
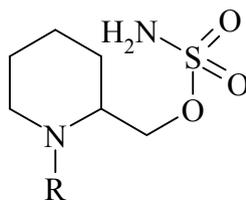
Piperidine-2-methanol (2 g, 17.3 mmol) was treated as described in the general *N*-tosylation procedure using 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (4.23 g, 19.1 mmol, 1.1 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (EP/AcOEt 6/4) to provide **32** (1.950 g, 38%) as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.30-1.80 (m, 6H, 2H₃, 2H₄, 2H₅), 2.30 (br s, 1H, OH), 3.11 (m, 1H, H_{6A}), 3.57 (m, 1H, CH_AOH), 3.73-3.88 (m, 2H, CH_BOH, H_{6B}), 4.09 (m, 1H, H₂), 7.61-7.74 (m, 3H, H_{Ar}), 8.09 (m, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 18.8 (C₄), 25.1 (C₃, C₅), 41.5 (C₆), 55.1 (C₁), 60.3 (CH₂OH), 124.2 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 133.6 (CH_{Ar}), 133.8 (Cq_{Ar}), 147.6 (Cq_{Ar}).

MS-IS *m/z* 318.5 [M+NH₄]⁺, 301.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 1546, 1372, 1160, 852 cm⁻¹.



33

Molecular Weight = 364.4 g mol⁻¹

Molecular Formula = C₁₃H₂₀N₂O₆S₂

2-Sulfamoyloxymethyl-1-(4-methoxybenzenesulfonyl)-piperidine (33)

Compound **30** (304 mg, 1.06 mmol) was treated as described in the general *O*-sulfamoylation procedure using ClSO₂NH₂ (435 mg, 3.20 mmol, 3 eq.) and pyridine (258 μl, 3.20 mmol, 3 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (PE/AcOEt 1/1) to provide **33** (336 mg, 87%) as a white solid.

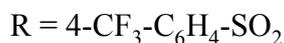
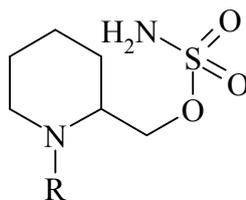
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.10-1.71 (m, 6H, 2H₃, 2H₄, 2H₅), 3.06 (m, 1H, H_{6A}), 3.64 (m, 1H, H_{6B}), 3.85 (s, 3H, MeO), 4.22 (m, 1H, H₂), 4.38 (m, 2H, CH₂OSO₂), 6.97 (d, 2H, *J* ~ 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.77 (d, 2H, *J* ~ 9.1 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 18.6 (C₄), 24.0 (C₃ or C₅), 24.7 (C₃ or C₅), 41.2 (C₆), 50.9 (C₂), 55.7 (OMe), 67.8 (CH₂OSO₂), 114.5 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 132.1 (C_{qAr}), 162.9 (C_{qAr}).

MS-IS *m/z* 382.5 [M+NH₄]⁺, 365.5 [M+H]⁺.

IR (neat): 3257, 1378, 1158 cm⁻¹.

mp : 107-109°C



34

Molecular Weight = 402.4 g mol⁻¹

Molecular Formula = C₁₃H₁₇F₃N₁O₅S₂

2-Sulfamoyloxymethyl-1-(4-trifluoromethylbenzenesulfonyl)-piperidine (34)

Compound **31** (124 mg, 0.384 mmol) was treated as described in the general *O*-sulfamoylation procedure using ClSO₂NH₂ (104 mg, 0.768 mmol, 2 eq.) and pyridine (61 μl, 7.68 mmol, 2 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (PE/AcOEt 1/1) to provide **34** (90 mg, 58%) as a white solid.

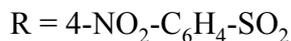
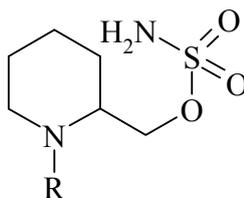
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.10-1.80 (m, 6H, 2H₃, 2H₄, 2H₅), 3.13 (ddd, 1H, *J* ~ 2.5, 2 x 14.4 Hz, H_{6A}), 3.70 (m, 1H, H_{6B}), 4.22 (m, 1H, H₁), 4.43 (m, 2H, CH₂OSO₂), 5.26 (br s, 2H, NH₂), 7.78 (d, 2H, *J* ~ 8.2 Hz, H_{Ar}), 7.99 (d, 2H, *J* ~ 8.1 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 14.3 (C₄), 24.2 (C₃ or C₅), 25.1 (C₃ or C₅), 41.4 (C₆), 51.4 (C₂), 67.8 (CH₂OSO₂), 126.5 (q, *J* ~ 14.5 Hz, CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 134.4 (q, *J* ~ 132.0 Hz, C_{qAr}), 144.4 (C_{qAr}).

MS-**IS** *m/z*: 425.0 [M+ Na]⁺, 420.0 [M+ NH₄]⁺, 403.0 [M+H]⁺.

IR (neat): 3270, 1323, 1187, 1163 cm⁻¹.

mp: 91-93°C



35

Molecular Weight = 379.3 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₂H₁₇N₃O₇S₂

2-Sulfamoyloxymethyl-1-(4-nitrobenzenesulfonyl)-piperidine (35)

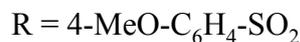
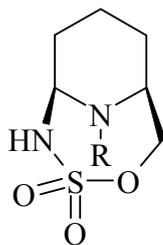
Compound **32** (1.98 g, 6.60 mmol) was treated as described in the general *O*-sulfamoylation procedure using ClSO₂NH₂ (1.518 g, 13.2 mmol, 2 eq.) and pyridine (1.06 ml, 13.2 mmol, 2 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (PE/AcOEt 6/4) to provide **35** (1.60 g, 64%) as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.22-1.78 (m, 6H, 2H₃, 2H₄, 2H₅), 3.16 (m, 1H, H_{6A}), 3.67 (m, 1H, H_{6B}), 4.20 (dd, 1H, *J* ~ 5, 9 Hz, CH_AOSO₂), 4.23-4.31 (m, 2H, H₂, CH_BOSO₂), 5.28 (br s, 2H, NH₂), 7.67-7.74 (m, 3H, H_{Ar}), 8.09 (m, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 18.6 (C₄), 24.8 (C₃ or C₅), 25.0 (C₃ or C₅), 41.7 (C₆), 51.7 (C₁), 67.4 (CH₂OH), 124.6 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 132.3 (CH_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 133.9 (C_{qAr}), 147.6 (C_{qAr}).

MS-IS *m/z* 397.5 [M+NH₄]⁺, 380.0 [M+H]⁺.

IR (neat) 1542, 1371, 1184, 1163 cm⁻¹.

**36**

Molecular Weight = 362.43 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₃H₁₈N₂O₆S₂

(1*S,6*S**)-10-(4-Methoxybenzenesulfonyl)-4-oxa-3-thia-2,10-diaza-bicyclo[4.3.1]decane-3,3-dioxide (36)**

Compound **33** (96 mg, 0.264 mmol), was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (24.2 mg, 0.606 mmol), PhI(OAc)₂ (93.7 mg, 0.290 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (5.8 mg, 0.013 mmol). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (EP/AcOEt 6/4) to provide **36** (58 mg, 61%) as a white solid.

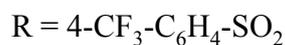
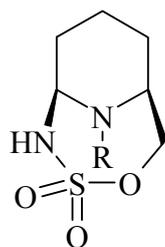
¹H NMR (acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 1.36-1.53 (m, 3H, H_{3A}, H_{4A}, H_{5A}), 1.77-1.85 (m, 2H, H_{3B}, H_{5B}), 1.99-2.01 (m, 1H, H_{4B}), 3.89 (s, 3H, Me), 4.21 (dd, 1H, *J* ~ 1.9, 11.9 Hz, CH_AOSO₂), 4.32 (m, 1H, H₂), 4.50 (dd, 1H, *J* ~ 2.8, 11.9 Hz, CH_BOSO₂), 5.53 (s, 1H, H₆), 6.97 (s, 1H, NH), 7.10 (dd, 2H, *J* ~ 1.9, 6.9 Hz, H_{Ar}), 7.85 (dd, 2H, *J* ~ 1.9, 6.9 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 15.3 (C₄), 26.4 (C₃), 30.0 (C₅), 53.2 (C₂), 56.1 (OMe), 61.8 (C₆), 74.7 (CH₂OSO₂), 115.3 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 133.6 (C_{qAr}), 164.0 (C_{qAr}).

MS-IS *m/z* 385.5 [M+Na]⁺, 380.0 [M+NH₄]⁺, 363.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 1215, 1168 cm⁻¹.

mp : 109-111°C



37

Molecular Weight = 400.2 g.mol⁻¹

Molecular Formula = C₁₃H₁₅F₃N₂O₅S₂

(1*S,6*S**)-10-(4-Trifluoromethylbenzenesulfonyl)-4-oxa-3-thia-2,10-diaza-bicyclo[4.3.1]decane-3,3-dioxide (37)**

Compound **34** (70 mg, 0.173 mmol) was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (16.1 mg, 0.397 mmol), PhI(OAc)₂ (61.7 mg, 0.19 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (3.8 mg, 0.0086 mmol). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (EP/AcOEt 6/4) to provide **37** (24 mg, 34%) as a white solid.

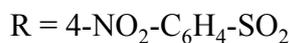
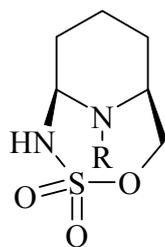
¹H NMR (acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 1.38-1.65 (m, 3H, H_{3A}, H_{4A}, H_{5A}), 1.83-1.93 (m, 2H, H_{3B}, H_{5B}), 2.05 (m, 1H, H_{4B}), 4.24 (dd, 1H, *J* ~ 2.0, 12.0 Hz, CH_AOSO₂), 4.42-4.54 (m, 2H, H₂, CH_BOSO₂), 5.60 (br s, 1H, H₆), 7.10 (s, 1H, NH), 7.98 (dd, 2H, *J* ~ 8.3 Hz, H_{Ar}), 8.17 (d, 2H, *J* ~ 8.2 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 15.3 (C₄), 26.7 (C₃), 30.3 (C₅), 53.8 (C₂), 62.1 (C₆), 74.4 (CH₂OSO₂), 127.5 (q, CH_{Ar}, *J* ~ 3.8 Hz), 128.7 (CH_{Ar}), 129.0 (q, *J* ~ 74.1 Hz, CF₃), 134.9 (C_{qAr}).

MS-IS *m/z* 418.5 [M+NH₄]⁺, 401.0 [M+H]⁺.

IR (neat) 3319, 1326, 1166, 1120 cm⁻¹.

mp : 135-137°C



38

Molecular Weight = 377.3 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₂H₁₅N₃O₇S₂

(1*S,6*S**)-10-(4-Nitrobenzenesulfonyl)-4-oxa-3-thia-2,10-diaza-bicyclo[4.3.1]decane-3,3-dioxide (38)**

Compound **35** (1.673 g, 4.414 mmol), was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (617 mg, 15.450 mmol, 3.5 eq), PhI(OAc)₂ (2.281 mg, 7.063 mmol, 1.6 eq.) and Rh₂(OAc)₄ (97 mg, 0.220 mmol). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (EP/AcOEt 6/4) to provide **38** (704 mg, 42%) as a white solid.

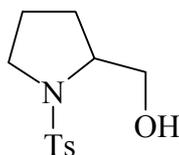
¹H NMR (acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 1.38-2.18 (m, 6H, 2H₃, 2H₄, 2H₅), 4.27 (dd, 1H, *J* ~ 2.0, 12.2 Hz, CH_AOSO₂), 4.41-4.64 (m, 2H, CH_BOSO₂, H₂), 5.50 (br s, 1H, H₆), 7.11 (br s, 1H, NH), 7.75-8.00 (m, 3H, H_{Ar}), 8.11-8.28 (m, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 15.2 (C₄), 27.1 (C₃ or C₅), 30.2 (C₃ or C₅), 54.0 (C₂), 62.3 (C₆), 74.3 (CH₂OSO₂), 125.2 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 133.3 (CH_{Ar}), 133.8 (C_{qAr}), 148.6 (C_{qAr}).

MS-IS *m/z* 395.5 [M+NH₄]⁺.

IR (neat) 3319, 1534, 1363, 1174 cm⁻¹.

mp : 144-146°C

**39**Molecular Weight = 255.34 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₁₂H₁₇NO₃S**1-(4-Toluenesulfonyl)-pyrrolidine-2-methanol (39)**

2-pyrrolidinemethanol (400 mg, 3.95 mmol) was treated as described in the general *N*-tosylation procedure using tosyl chloride (826 mg, 4.30 mmol, 1.1 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (EP/AcOEt 6/4) to provide **39** (587 mg, 57%) as a colourless oil.

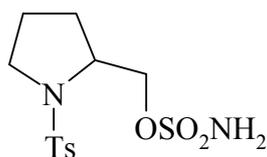
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.45 (m, 1H, H₃ or H₄), 1.65-1.85 (m, 3H, H₃, H₄, H₃ or H₄), 2.44 (s, 3H, Me), 2.82 (br s, 1H, OH), 3.25 (m, 1H, H_{5A}), 3.44 (m, 1H, H_{5B}), 3.60-3.71 (m, 3H, CH₂OH, H₂), 7.34 (d, 2H, *J* ~ 6.5 Hz, H_{Ar}), 7.73 (d, 2H, *J* ~ 6.5 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 21.7 (Me), 24.4 (C₄), 29.0 (C₃), 50.2 (C₅), 62.0 (C₂), 66.0 (CH₂OH), 127.8 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 134.0 (C_{qAr}), 143.9 (C_{qAr}).

MS-IS *m/z* 273.5 [M+Na]⁺, 256.5 [M+H]⁺.

IR (neat): 3531, 1336, 1153, 1084 cm⁻¹.

mp : 95-97°C

**40a**

Molecular Weight = 334.43 g.mol⁻¹
Molecular Formula = C₁₂H₁₈N₂O₅S₂

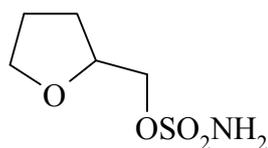
2-Sulfamoyloxymethyl-1-(4-toluenesulfonyl)pyrrolidine (40a)

Compound **39** (298 mg, 1.16 mmol) was treated as described in the general *O*-sulfamoylation procedure using ClSO₂NH₂ (403 mg, 3.50 mmol, 3 eq.) and pyridine (283 μl, 3.50 mmol, 3 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (PE/AcOEt 1/1) to provide **40** (310 mg, 79%) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.50-1.95 (m, 4H, 2H₃, 2H₄), 2.43 (s, 3H, Me), 3.10 (m, 1H, H_{5A}), 3.47 (m, 1H, H_{5B}), 3.88 (m, 1H, H₂), 4.23 (dd, 1H, *J* ~ 7.2, 10.1 Hz, CH_AOSO₂), 4.38 (dd, 1H, *J* ~ 4.1, 10.3 Hz, CH_BOSO₂), 5.47 (s, 2H, NH₂), 7.34 (d, 2H, *J* ~ 7.9, H_{Ar}), 7.73 (d, 2H, *J* ~ 8.2, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 21.4 (Me), 23.8 (C₄), 28.4 (C₃), 49.4 (C₅), 57.9 (C₂), 71.8 (CH₂OSO₂), 127.5 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 133.2 (Cq_{Ar}), 144.0 (Cq_{Ar}).

MS-**IS** *m/z* 357.0 [M+Na]⁺, 352.0 [M+NH₄]⁺.

**41**Molecular Weight = 181.21 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₅H₁₁NO₄S**2-Sulfamoyloxymethyltetrahydrofuran (41)**

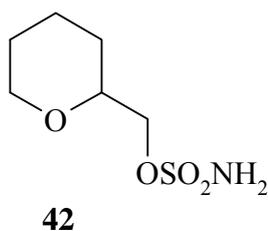
Tetrahydro-2-furanylmethanol (200 mg, 1.95 mmol) was treated as described in the general *O*-sulfamoylation procedure using ClSO₂NH₂ (513 mg, 4.48 mmol, 2.3 eq.) and pyridine (316 μl, 3.90 mmol, 2 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/Acetone 9/1) to provide **41** (139 mg, 38%) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.60-2.12 (m, 4H, 2H₃, 2H₄), 3.89 (m, 2H, 2H₅) 4.19-4.27 (m, 3H, CH₂OSO₂, H₂), 5.51 (br s, 2H, NH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 25.7 (C₄), 28.4 (C₃), 68.7 (C₅), 72.6 (CH₂OSO₂), 76.6 (C₂).

MS-IS *m/z* 199.5 [M+NH₄]⁺, 182.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 3280, 1369, 1179 cm⁻¹.



Molecular Weight = 195.24 g.mol⁻¹

Molecular Formula = C₆H₁₃NO₄S

2-Sulfamoyloxymethyl-tetrahydropyran (42)

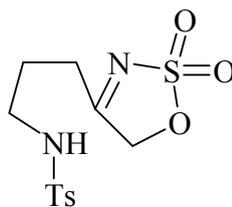
Tetrahydropyran-2-methanol (500 mg, 4.31 mmol) was treated as described in the general *O*-sulfamoylation procedure using ClSO₂NH₂ (991 mg, 8.62 mmol, 2 eq.) and pyridine (700 μl, 8.62 mmol, 2 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (PE/AcOEt 7/3) to provide **42** (330 mg, 39%) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.35-1.92 (m, 6H, 2H₃, 2H₄, 2H₅), 3.47 (m, 1H, H_{6A}), 3.67 (m, 1H, H₂), 4.03 (ddd, 1H, *J* ~ 2 x 1.9, 11.6 Hz, H_{6B}), 4.15 (d, 2H, *J* ~ 5 Hz, CH₂OSO₂), 5.53 (br s, 2H, NH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 21.1 (C₄), 25.5 (C₅), 27.2 (C₃), 68.3 (C₆), 73.2 (CH₂OSO₂), 75.5 (C₂).

MS IS *m/z* 218.5 [M+Na]⁺, 213 [M+NH₃]⁺, 196 [M+H]⁺.

IR (neat) 3275, 1560, 1375, 1180 cm⁻¹.

**43**

Molecular Weight = 332.40 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₂H₁₆N₂O₅S₂

4-[3-(Toluene-4-sulfonyl)aminopropyl]-5H-[1,2,3]-oxathiazole-2,2-dioxide (**43**)

Compound **40** (250 mg, 0.75 mmol) was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (69 mg, 1.72 mmol), PhI(OAc)₂ (264 mg, 0.82 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (16 mg, 0.0037 mmol). Purification of the resulting product by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/Acetone 8/2) afforded **43** as a colourless oil (72 mg, 29%).

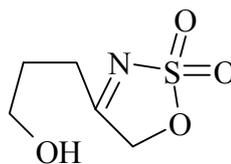
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.97 (m, 2H, H₂), 2.41 (s, 3H, Me), 2.75 (t, 2H, *J* ~ 6.9 Hz, 2H₁), 3.00 (q, 2H, *J* ~ 6.3, 12.2 Hz, 2H₃), 5.13 (s, 2H, CH₂OSO₂), 5.27 (t, 1H, *J* ~ 6.2 Hz, NH), 7.30 (dd, 2H, *J* ~ 8.2 Hz, H_{Ar}), 7.70 (d, 2H, *J* ~ 8.5 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 21.6 (CH₃), 24.7 (C₂), 28.2 (C₁), 41.5 (C₃), 77.4 (CH₂OSO₂), 127.1 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 136.3 (Cq_{Ar}), 143.9 (Cq_{Ar}), 185.7 (C=N).

MS-**IS** *m/z* 350.0 [M+NH₄]⁺.

IR (neat) 1640 cm⁻¹

Anal. Calcd for C₁₂H₁₆N₂O₅S₂: C, 43.36, H, 4.85, N, 8.43, Found: C, 43.85, H, 5.22, N, 8.02.

**44**Molecular Weight = 179.20 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₅H₉NO₄S**4-(3-Hydroxypropyl)-5H-[1,2,3]-oxathiazole-2,2-dioxide (44).**

Compound **41** (126 mg, 0.696 mmol) was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (64.5 mg, 1.6 mmol), PhI(OAc)₂ (247 mg, 0.765 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (15.3 mg, 0.0035 mmol). Purification of the resulting product by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/Acetone 8/2) afforded **44** as a colourless oil (81 mg, 65%).

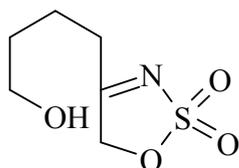
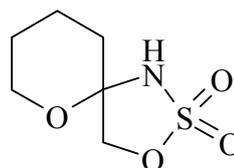
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.97-2.10 (m, 2H, 2H₂), 2.76 (t, 2H, *J* ~ 7.0 Hz, 2H₁), 3.76 (t, 2H, *J* ~ 5.7 Hz, 2H₃), 5.14 (s, 2H, CH₂OSO₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 27.9 (C₂ or C₁), 28.8 (C₂ or C₁), 61.2 (C₃), 77.0 (CH₂OSO₂), 185.9 (C=N).

MS-IS *m/z* 197.5 [M+NH₄]⁺, 180.0 [M+H]⁺.

IR (NaCl, neat) 1630 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₅H₉NO₄S: C, 33.51, H, 5.06, N, 7.82, S, 17.89, Found: C, 33.43, H, 5.11, N, 8.19, S, 17.09

**45****45'**Molecular Weight = 193.22 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₆H₁₁NO₄S

4-(4-Hydroxybutyl)-5H-[1,2,3]-oxathiazoline-2,2-dioxide (45) and 3,6-dioxa-2-thia-1-azaspiro[4,5]decane-2,2-dioxide (45')

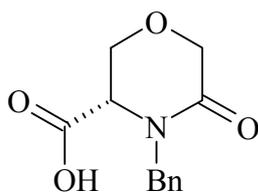
Compound **42** (178 mg, 0.91 mmol) was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (84 mg, 2.1 mmol), PhI(OAc)₂ (223 mg, 1.0 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (20 mg, 0.046 mmol). Purification of the resulting product by silica gel chromatography (AcOEt/PE 1/1) gave a mixture of two products: imine **45** (im) and bicyclic product **45'** (cy) in a 7/2 ratio (135 mg, 76%).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.61-1.94 (m, 10H), 2.72 (t, 2H, $J \sim 7.2$ Hz, 2H_{2im}), 2.80 (br s, 1H, OH_{im}), 3.73 (t, 2H, $J \sim 6.3$ Hz, H_{5im}), 3.85 (m, 2H, 2H_{5cy}), 4.21 (d, 1H, $J \sim 8.79$ Hz, CH_AOSO_{2im}), 4.49 (d, 1H, $J \sim 8.79$ Hz, CH_BOSO_{2im}), 5.15 (s, 2H, CH₂OSO_{2cy}), 6.18 (s, 1H, NH_{cy}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 19.8 (cy), 21.4 (im), 24.2 (cy), 31.3 (C_{1im}+C_{im}), 32.1 (cy), 62.1 (C_{5im}), 62.8 (C_{6cy}), 77.2 (CH₂OSO_{2im}), 80.1 (CH₂OSO_{2cy}), 90.5 (C_{2cy}), 186.3 (C=N).

MS-IS m/z 194 [M+H]⁺.

IR (neat) 1632 cm⁻¹.

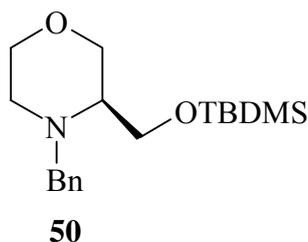
**49**Molecular Weight = 235.24 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₁₂H₁₃NO₄**(S)-N-Benzyl-5-oxomorpholine-3-carboxylic Acid (49)**¹³⁰

To a solution of (S)-N-benzyl serine (5g, 25.38 mmol) in water (25 ml) was added sodium hydroxide pellets (1.27 g, 31.72 mmol, 1.25 eq.) at 0°C. The solution became limpid and then chloroacetyl chloride (2.50 ml, 31.72 mmol, 1.25 eq.) was added dropwise in 1 h at 0°C. The mixture was stirred 30 min at this temperature and sodium hydroxide (30% w/v in water) (7 ml) was added. The solution was then warmed up to 33°C and stirred for 2 h. Finally, at 0°C, aqueous 12 N HCl was added to pH = 1. The resulting white precipitate was filtered on Büchner and dried under vacuum to give **49** as a white powder (3.2 g, 54%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz): δ 3.75-3.93 (m, 3 H, 2H₅, CH_{Bn}), 4.08-4.25 (m, 3H, 2H₃, H₆), 5.25 (d, 1 H, *J* ~ 15.4 Hz, CH_{Bn}), 7.24-7.52 (m, 5H, H_{Ar}).

MS-**IS** *m/z* 253.5 [M+NH₄]⁺.

IR (neat) 1730, 1605 cm⁻¹.



Molecular Weight = 321.54 g.mol⁻¹

Molecular Formula = C₁₈H₃₁NO₂Si

(S)-3-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-N-benzyl-morpholine (50)

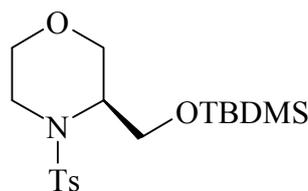
To a solution of **49** (2.03 g, 8.63 mmol) in THF (50 ml) at 0°C, was added portionwise solid lithium aluminium hydride (983 mg, 25.91 mmol, 3 eq.). The mixture was stirred for 16 h at RT and 1 h at 40°C (color of the solution turned to green). Then the mixture was cooled at 0°C and ethanol was added carefully until the end of gas emission. After addition of AcOEt (50 ml), the organic phase was washed with water (3 x 20 ml). The organic phase was dried over MgSO₄ and filtered. The solvents were removed under reduced pressure to give 1.5 g of the crude product as a orange coloured oil. To this mixture in DMF (40 ml) at 0°C was added TBDMSCl (2.17 g, 14.44 mmol, 2 eq.) and imidazole (1.981 mg, 28.88 mmol, 4 eq.). The mixture was stirred 20 h at 50°C and the solvent was then removed under reduced pressure. The crude product was taken in AcOEt and the solution was washed with water. The organic phase was dried over MgSO₄ and filtered. Purification of the resulting product on silica gel (EP/AcOEt 95/5) afforded **50** as a colourless oil (1.274 g, 46%).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ -0.06 (s, 6H, Me₂-Si), 0.78 (s, 9H, *t*Bu), 2.12 (m, 1H, H_{6A}), 2.48 (m, 1H, H_{6B}), 3.22 (d, 1H, *J* ~ 13.5 Hz, CH_{Bn}), 3.33-3.61 (m, 4H, 2H₃, 2H₅), 3.77 (m, 1H, H₂), 3.93 (d, 1H, *J* ~ 13.5 Hz, CH_{Bn}), 7.09-7.25 (m, 5H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ -5.3 (2 x Me), 18.3 (C_q*t*Bu), 26.0 (*t*Bu), 50.8 (C₆), 59.2 (CH₂_{Bn} or CH₂OSi), 61.5 (CH₂_{Bn} or CH₂OSi), 61.7 (C₂), 67.3 (C₃ or C₅), 69.5 (C₃ or C₅), 127.1 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 130.0 (C_q_{Ar}).

MS-IS *m/z* 322.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 1256, 1125 cm⁻¹.

**51**

Molecular Weight = 385.60 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₈H₃₁NO₄SSi

(S)-3-tert-Butyldimethylsilyloxymethyl-N-(toluene-4-sulfonyl)-morpholine (51)

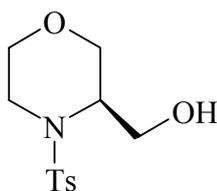
To a solution of **50** (594 mg, 1.85 mmol) in degassed AcOEt (5 ml) was added Pd(OH)₂ (130 mg, 0.915 mmol, 0.5 eq.). The mixture was stirred for 24 h at RT under H₂ atmosphere. The catalyst was removed by filtration to afford the free amine which was not further purified (418 mg, 98%). To this crude product (272 mg, 1.18 mmol) dissolved in dichloromethane (10 ml) was added pyridine (246 μl, 1.77 mmol, 1.5 eq.) and tosyl chloride (473 mg, 1.77 mmol, 1.5 eq.). The mixture was stirred 20 h at room temperature. The mixture was diluted with CH₂Cl₂, the organic phase was washed with water, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Purification on silica gel (EP/AcOEt 9/1) afforded **51** as a colourless oil (321 mg, 45%).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ -0.03 (s, 6H, Me₂-Si), 0.87 (s, 9H, *t*Bu), 2.43 (Me), 3.13-3.33 (m, 3H, H_{3A}, H_{5A}, H_{6A}), 3.49-3.57 (m, 2H, H_{3B}, H_{6B}), 3.71-3.77 (m, 2H, H_{5B}, H₂), 3.87 (dd, 1H, *J* ~ 2 x 10.0, CH_AOSi), 3.01 (d, 1H, *J* ~ 11.6, CH_BOSi), 7.31 (d, 2H, *J* ~ 7.8, H_{Ar}), 7.72 (d, 2H, *J* ~ 8.1, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ -5.3 (2 x Me), 18.2 (C_q*t*Bu), 21.5 (Me), 25.9 (*t*Bu), 41.6 (C₆), 53.9 (C₂), 58.7 (CH₂OSi), 65.3 (C₃ or C₅), 66.0 (C₃ or C₅), 127.0 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 138.0 (C_q*Ar*), 143.5 (C_q*Ar*).

MS-IS *m/z* 386.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 1215, 1160 cm⁻¹.

**52**Molecular Weight = 271.34 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₁₂H₁₇NO₄S**(S)-3-Hydroxymethyl-N-(toluene-4-sulfonyl)-morpholine (52)**

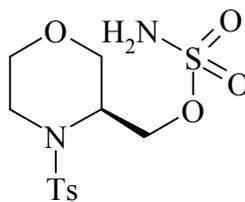
To a solution of **51** (509 mg, 1.32 mmol) in THF (10 ml) was added 1M tetrabutylammonium fluoride in THF (2.64, 2.64 mmol, 2 eq.). This mixture was stirred for 7 h at room temperature and the solvent was then removed under reduced pressure. The crude product was dissolved in CH₂Cl₂, the resulting organic phase was washed with water, dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the resulting product on silica gel (EP/AcOEt 1/1) afforded **52** as a colourless oil (325 mg, 90%).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 2.40, (br s, OH), 2.43 (Me), 3.30-3.54 (m, 4H, H_{3A}, H_{5A}, 2H₆), 3.70-3.89 (m, 5H, CH₂OH, H₂, H_{3B}, H_{5B}), 7.31 (d, 2H, *J* ~ 7.8, H_{Ar}), 7.72 (d, 2H, *J* ~ 8.5, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 21.6 (Me), 41.7 (C₆), 54.6 (C₂), 59.6 (CH₂OH), 66.0 (C₃ or C₅), 66.3 (C₃ or C₅), 127.1 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 137.4 (Cq_{Ar}), 143.8 (Cq_{Ar}).

MS-**IS** *m/z* 289.5 [M+NH₄]⁺, 272.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 3412, 1160 cm⁻¹.

**46**Molecular Weight = 350.42 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₁₂H₁₈N₂O₆S₂**(S)-3-Sulfamoyloxymethyl-N-(toluene-4-sulfonyl)-morpholine (46)**

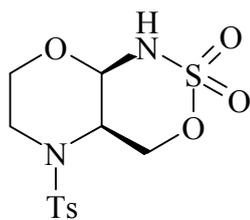
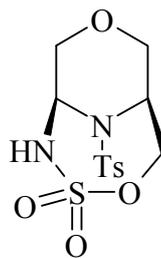
Compound **52** (300 mg, 1.105 mmol) was treated as described in the general *O*-sulfamoylation procedure using ClSO₂NH₂ (376 mg, 3.20 mmol, 2.9 eq.) and pyridine (223 μl, 2.76 mmol, 2.5 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (PE/AcOEt 1/1) to provide **46** (327 mg, 84%) as a colourless oil.

¹H NMR (acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 2.41 (s, 3H, CH₃), 3.20-3.39 (m, 3H, H_{3A}, H_{5A}, H_{6A}), 3.55 (m, 1H, H_{6B}), 3.73 (m, 1H, H_{3B} or H_{5B}), 3.84 (m, 1H, H_{3B} or H_{5B}), 4.11 (m, 1H, H₂), 4.23 (dd, 1H, *J* ~ 6.3, 9.7 Hz, CH_AOSO₂), 4.37 (dd, 1H, *J* ~ 8.5, 9.5 Hz, CH_BOSO₂), 6.7 (br s, 2H, NH₂), 7.41 (d, 2H, *J* ~ 8.1, H_{Ar}), 7.79 (d, 2H, *J* ~ 8.5, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 21.3 (Me), 41.7 (C₆), 51.8 (C₂), 65.6 (CH₂OSO₂), 66.0 (C₃ or C₅), 66.3 (C₃ or C₅), 127.8 (CH_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 138.5 (C_{qAr}), 144.5 (C_{qAr}).

MS-IS *m/z* 368.5 [M+NH₄]⁺.

IR (neat) 3277, 1372, 1183, 1160 cm⁻¹.

**56****57**

Molecular Weight = 348.40 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₂H₁₆N₂O₆S₂

(1R*,6S*)-7-(Toluene-4-sulfonyl)-4,10-dioxa-3-thia-2,7-diaza-bicyclo[4.4.0]decane-3,3-dioxide (56) and (1S*,6S*)-10-(Toluene-4-sulfonyl)-4,8-dioxa-3-thia-2,10-diaza-bicyclo[4.3.1]decane-3,3-dioxide (57)

Compound **15** (60 mg, 0.171 mmol.), was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (30.2 mg, 0.394 mmol), PhI(OAc)₂ (116.7 mg, 0.188 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (3.83 mg, 0.0085 mmol). The resulting crude mixture of products was purified by silica gel chromatography (95:5 CH₂Cl₂/Acetone) to provide **57** (21 mg, 35%) as a colourless oil and **56** as a white solid (6 mg, 10%).

Compound **56** was eluted first:

¹H NMR (acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 2.44 (s, 3H, Me), 3.29 (dt, 1H, *J* ~ 3.1, 11.7 Hz, H_{6A}), 3.38 (dt, 1H, *J* ~ 2.2, 11.7 Hz, H_{5A}), 3.61 (dd, 1H, *J* ~ 1.8, 14.2 Hz, H_{6B}), 3.97 (m, 1H, CH_AOSO₂), 4.23-4.36 (m, 2H, H₂, H₅), 4.58 (br s, 1H, H₃), 5.05 (t, 1H, *J* ~ 10.2 Hz, CH_BOSO₂), 7.45 (d, 2H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.73 (s, 1H, NH), 7.83 (d, 2H, *J* ~ 8.3 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 21.4 (CH₃), 40.9 (C₆), 48.7 (C₂), 66.3 (C₅), 67.0 (CH₂OSO₂), 82.1 (C₃), 128.0 (CH_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 138.3 (C_{qAr}), 145.2 (C_{qAr}).

MS-IS *m/z* 366.0 [M+NH₄]⁺, 349.0 [M+H]⁺.

IR (neat) 3233, 1347, 1158 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₂H₁₆N₂O₆S₂: C, 41.37, H, 4.63, N, 8.04, S, 18.41, Found: C, 41.22, H, 4.63, N, 7.97, S, 18.48.

mp : 135-137°C

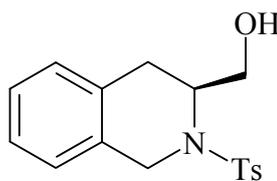
Compound **57**:

¹H NMR (acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 2.44 (s, 3H, Me), 3.20 (dd, 1H, $J \sim 2.2, 12.2$ Hz, H₃), 3.38 (ddd, 1H, $J \sim 1.6, 4.7, 12.2$ Hz, H_{5A}), 3.89 (d, 1H, $J \sim 12.2$ Hz, H₃), 3.99 (d, 1H, $J \sim 12.3$ Hz, H_{5B}), 4.17 (m, 1H, H₂), 4.36 (dd, 1H, $J \sim 2.2$ Hz, $J \sim 12.3$ Hz, CH_AOSO₂), 4.55 (ddd, 1H, $J \sim 1.7, 3.7, 12.3$ Hz, CH_BOSO₂), 5.34 (br s, 1H, H₆), 7.18 (s, 1H, NH), 7.45 (d, 2H, $J \sim 8.0$ Hz, H_{Ar}), 7.83 (d, 2H, $J \sim 8.3$ Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz) δ 21.4 (CH₃), 52.7 (C₂), 60.9 (C₆), 68.5 (C₃), 69.9 (C₅), 73.2 (CH₂OSO₂), 127.9 (CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 138.9 (Cq), 145.0 (Cq).

MS-IS m/z 366.0 [M+H]⁺.

IR (neat) 3279, 1356, 1168 cm⁻¹.

**55**Molecular Weight = 317.41 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₁₇H₁₉NO₃S**(S)-N-(Toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-methanol (55)**

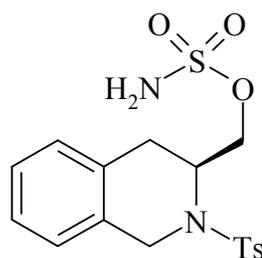
(S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl-3-methanol (400 mg, 2.46 mmol) was treated as described in the general *N-p*-toluenesulfonylation procedure using tosyl chloride (515 mg, 2.71 mmol, 1.1 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (EP/AcOEt 6/4) to provide **55** (330 mg, 43%) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 2.33 (s, 3H, Me), 2.68 (d, 2H, *J* ~ 5.0 Hz, 2H₄), 2.78 (br s, 1H, OH), 3.46 (dd, 1H, *J* ~ 6.6, 11.3 Hz, CH₂OH), 3.60 (dd, 1H, *J* ~ 7.2, 11.3 Hz, CH₂OH), 4.19 (m, 1H, H₂), 4.33 (d, 1H, *J* ~ 16.0 Hz, H₆), 4.56 (d, 1H, *J* ~ 16 Hz, H₆), 6.95-7.12 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.30 (d, 2H, *J* ~ 7.8 Hz, H_{Ar}), 7.76(d, 2H, *J* ~ 8.1 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz), δ 21.4 (Me), 29.2 (C₃), 44.6 (C₆), 54.1 (C₂), 63.2 (CH₂OH), 126.0 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 132.0 (C₄ or C₅), 132.6 (C₄ or C₂), 136.1 (C_{qAr}), 143.4 (C_{qAr}).

MS-IS *m/z* 335.5 [M+NH₄]⁺.

IR (neat) 3504, 1216, 1161 cm⁻¹.

**47**Molecular Weight = 396.49 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₁₇H₂₀N₂O₅S₂**(S)-N-(toluene-4-sulfonyl)-3-sulfamoyloxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (47)**

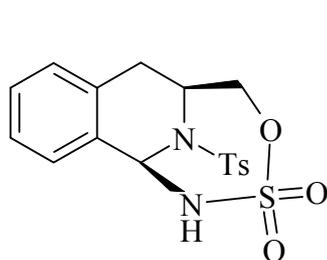
Compound **55** (270 mg, 0.850 mmol) was treated as described in the general *O*-sulfamoylation procedure using ClSO₂NH₂ (357 mg, 3.14 mmol, 3.7 eq.) and pyridine (206 μl, 2.55 mmol, 3 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (PE/AcOEt 6/4) to provide **47** (311 mg, 92%) as a colourless oil.

¹H NMR (acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 2.35 (s, 3H, Me), 2.83 (m, 2H, 2H₃), 3.96 (dd, 1H, *J* ~ 8.2, 9.7 Hz, CH₂OSO₂), 4.21 (dd, 1H, *J* ~ 5.6, 10.0 Hz, CH₂OSO₂), 4.35-4.58 (m, 3H, H₂, 2H₆), 6.73 (br s, 2H, NH₂), 7.08-7.29 (m, 4H, H_{Ar}), 7.30 (d, 2H, *J* ~ 7.8 Hz, H_{Ar}), 7.72 (d, 2H, *J* ~ 8.1 Hz, H_{Ar}).

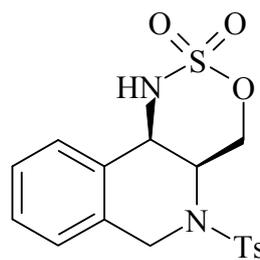
¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz), δ 21.4 (Me), 29.8 (C₃), 45.3 (C₆), 52.0 (C₂), 69.7 (CH₂OSO₂), 126.9, 127.3 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 133.1 (C₄ or C₅), 133.3 (C₄ or C₅), 137.0 (Cq), 144.3 (Cq).

MS-IS *m/z* 414.5 [M+NH₄]⁺.

IR (neat) 3277, 1372, 1160 cm⁻¹.



58



59

Molecular Weight = 394.47 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₇H₁₈N₂O₅S₂

(1S,6S)-8,9-Benzo-10-(toluene-4-sulfonyl)-4-oxa-3-thia-2,10-diaza-bicyclo[4.3.1]decane-3,3-dioxide (58) and (1S-6S)-9,10-Benzo-7-(toluene-4-sulfonyl)-4-oxa-3-thia-2,7-diaza-bicyclo[4.4.0]decane-3,3-dioxide (59)

Compound **47** (120 mg, 0.303 mmol) was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (28 mg, 0.696 mmol), PhI(OAc)₂ (107 mg, 0.333 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (6.7 mg, 0.015 mmol). The resulting crude mixture of products was purified by silica gel chromatography (EP/AcOEt 7/3) to provide **58** (77 mg, 65%) as a white solid and **59** as a white solid (21 mg, 18%).

Compound **59** was eluted first:

¹H NMR (acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 2.34 (s, 3H, Me), 4.38 (m, 1H, H₃), 4.56-4.90 (m, 5H, CH₂OSO₂, 2H₆, H₂), 7.01 (d, 1H, NH), 7.14-7.33 (m, 5H, H_{Ar}), 7.44-7.51 (m, 1H, H_{Ar}), 7.71 (d, 2H, *J* ~ 8.27 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 21.3 (CH₃), 45.2 (C₆), 48.8 (C₃), 55.1 (C₂), 72.5 (CH₂OSO₂), 127.9 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 131.7 (C₅), 133.2 (C₄), 136.7 (C_{qAr}), 144.9 (C_{qAr}).

MS-IS *m/z* 412.5 [M+NH₄]⁺.

IR (neat) 3277, 1215, 1164 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₈N₂O₅S₂: C, 51.76, H, 4.60, N, 7.10, Found: C, 51.70, H, 4.44, N, 7.33.

mp : 153-155°C

Compound **58**:

¹H NMR (acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 2.34 (s, 3H, Me), 2.97 (d, 2H, H₃), 4.36 (dd, 1H, *J* ~ 13.3 Hz, *J* ~ 3.6 Hz, H₂), 3.67-4.62 (m, 2H, CH₂OSO₂), 6.33 (s, 1H, H₆), 7.05 (m, 1H, H_{Ar}), 7.20 (m, 2H, H_{Ar}), 7.28 (d, 2H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.42 (m, 1H, H_{Ar}), 7.66 (s, 1H, NH), 7.70 (d, 2H, *J* ~ 8.3 Hz, H_{Ar}).

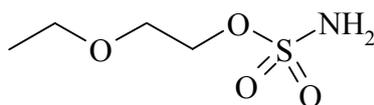
¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 21.3 (CH₃), 29.6 (C₃), 51.1 (C₂), 63.8 (C₆), 74.5 (CH₂OSO₂), 126.7 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 130.2 (C₄), 130.6 (CH_{Ar}), 134.5 (C₅), 138.0 (C_q), 144.9 (C_q).

MS-IS *m/z* 412.5 [M+NH₄]⁺, 395.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 3315, 1178, 1155 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₈N₂O₅S₂: C, 51.76, H, 4.60, N, 7.10, S, 16.26, Found: C, 52.02, H, 4.71, N, 7.22, S, 16.17.

mp : 169-171°C

**60**Molecular Weight = 169.20 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₄H₁₁NO₄S**2-Ethoxy-1-sulfamoyloxyethane (60)**

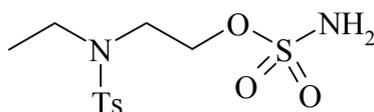
2-ethoxyethanol (250 mg, 2.77 mmol) was treated as described in the general *O*-sulfamoylation procedure using ClSO₂NH₂ (750 mg, 6.52 mmol, 2.35 eq.) and pyridine (206 μl, 5.54 mmol, 2 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (PE/AcOEt 6/4) to provide **60** (375 mg, 80%) as a colourless oil.

¹H NMR (Acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 1.13 (t, 3H, *J* ~ 6.9 Hz, CH₃-CH₂), 3.50 (q, CH₂, *J* ~ 6.9 Hz, CH₃-CH₂), 3.7 (ddd, 2H, *J* ~ 3 x 4.4 Hz, CH₂-CH₂OSO₂), 4.34 (ddd, 2H, *J* ~ 4.4 Hz, CH₂-CH₂OSO₂), 5.70 (br s, 2H, NH₂).

¹³C NMR (Acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 15.3 (CH₃-CH₂), 66.8 (CH₃-CH₂), 68.7 (CH₂-CH₂OSO₂), 69.7 (CH₂-CH₂OSO₂).

MS-*IS* *m/z* 187 [M+NH₄]⁺.

IR (neat) 3287, 1364, 1180 cm⁻¹.

**61**

Molecular Weight = 322.40 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₁H₁₈N₂O₅S₂

***N*-Ethyl-*N*-(2-sulfamoyloxyethyl)-*p*-toluenesulfonamide (61)**

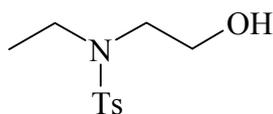
Compound **62** (526 mg, 2.29 mmol) was treated as described in the general *O*-sulfamoylation procedure using ClSO₂NH₂ (937 mg, 8.15 mmol, 3.55 eq.) and pyridine (556 μl, 6.87 mmol, 3 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (PE/AcOEt 6/4) to provide **61** (594 mg, 85%) as a colourless oil.

¹H NMR (Acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 1.19 (t, 3H, *J* ~ 7.2 Hz, CH₃-CH₂), 3.34 (q, 2H, *J* ~ 7.2 Hz, CH₃-CH₂), 3.58 (m, 2H, CH₂-CH₂OSO₂), 4.40 (m, 2H, CH₂-CH₂OSO₂), 6.77 (br s, 2H, NH₂), 7.48 (d, 2H, *J* ~ 8.1 Hz, H_{Ar}), 7.84 (d, 2H, *J* ~ 8.5 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (Acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 14.1 (CH₃-CH₂), 21.2 (Me), 44.6 (CH₃-CH₂ or CH₂-CH₂OSO₂), 47.0 (CH₃-CH₂ or CH₂-CH₂OH), 127.7 (CH_{Ar}), 130.4 (CH_{Ar}), 137.1 (Cq), 144.1 (Cq).

MS-IS *m/z* 340.5 [M+NH₄]⁺.

IR (neat) 3277, 1366, 1156 cm⁻¹.

**62**Molecular Weight = 243.33 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₁₁H₁₇NO₃S***N*-(Toluene-4-sulfonyl)-2-ethylamino-ethanol (62)**

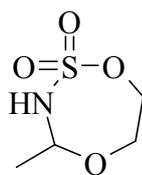
2-Ethylaminoethanol (1g, 11.2 mmol) was treated as described in the general *N*-*p*-toluenesulfonylation procedure using tosyl chloride (2.34 g, 12.32 mmol, 1.1 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (EP/AcOEt 6/4) to provide **62** (1.234 mg, 48%) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.11 (t, 3H, *J* ~ 6.9 Hz, CH₃-CH₂), 2.40 (s, 3H, Me), 3.17-3.30 (m, 5H, CH₃-CH₂, CH₂-CH₂OH, OH), 3.73 (ddd, 2H, *J* ~ 3 x 5.6 Hz, CH₂-CH₂OH), 7.29 (d, 2H, *J* ~ 8.1 Hz, H_{Ar}), 7.69 (d, 2H, *J* ~ 8.4 Hz, H_{Ar}).

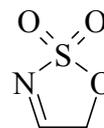
¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 13.8 (CH₃-CH₂), 21.2 (Me), 44.0 (CH₃-CH₂ or CH₂-CH₂OH), 49.6 (CH₃-CH₂ or CH₂-CH₂OH), 61.0 (CH₂-CH₂OH), 126.9 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 136.2 (Cq), 143.2 (Cq).

MS-IS *m/z* 261.5 [M+NH₄]⁺, 244.0 [M+H]⁺.

IR (neat) 3506, 1325, 1154 cm⁻¹.

**63**

Molecular Weight = 167.18 g.mol⁻¹
Molecular Formula = C₄H₉NO₄S

**63'**

Molecular Weight = 121.12 g.mol⁻¹
Molecular Formula = C₂H₃NO₃S

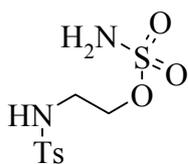
4-Methyl-1,5-dioxo-2-thia-3-aza-cycloheptane-2,2-dioxide (63) and 5H-[1,2,3]-oxathiazoline-2,2-dioxide (63').

Compound **60** (75 mg, 0.44 mmol), was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (40.8 mg, 1.0 mmol), PhI(OAc)₂ (157 mg, 0.49 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (9.8 mg, 0.022 mmol). Purification by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/Acetone 95/5) afforded a mixture of imine **63** (im) and cyclic product **62** (cy) in a 3/7 ratio (18 mg, 24%).

¹H NMR (acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 1.38 (d, 3H, *J* ~ 5.9 Hz, Me), 4.09 (m, 2H, H_{7cy}), 4.25 (m, 1H, H_{6cy}), 4.43 (m, 1H, H'_{6cy}), 4.85 (m, 1H, H_{1cy}), 5.55 (s, 2H, CH₂OSO_{2im}), 9.00 (s, 1H, CH_{im}).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 21.7 (Me), 69.3 (C_{7cy} or C_{6cy}), 71.6 (C_{7cy} or C_{6cy}), 78.8 (CH₂OSO_{2im}), 82.1 (C_{4cy}), 174.4 (C=N).

IR (neat) 1647 cm⁻¹

**64**

Molecular Weight = 294.35 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₉H₁₄N₂O₅S₂

**65**

Molecular Weight = 199.27 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₉H₁₃NO₂S

Sulfamic acid 2-(toluene-4-sulfonylamino)ethyl ester (64) and N-ethyl-toluene-4-sulfonamide (65).

Compound **61** (135 mg, 0.419 mmol), was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (38.7 mg, 0.96 mmol), PhI(OAc)₂ (145 mg, 0.46 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (9 mg, 0.021 mmol). The resulting crude mixture of products was purified by silica gel chromatography (7:3 EP/AcOEt) to provide **64** (67 mg, 59%) as a colourless oil and **65** as a colourless oil (13 mg, 25%).

Compound **65** was eluted first.

¹H NMR (acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 1.05 (t, 3H, *J* ~ 7.2 Hz, CH₃), 2.43 (s, 3H, Me), 2.92 (m, 2H, CH₂), 6.30 (s, 1H, NH), 7.85 (d, 2H, *J* ~ 8.1 Hz, H_{Ar}), 7.72 (d, 2H, *J* ~ 8.1 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 15.2 (CH₃), 21.6 (Me), 38.3 (CH₂), 127.2 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 137.1 (Cq), 143.5 (Cq).

MS-IS *m/z* 217.5 [M+NH₄]⁺, 200.5 [M+H]⁺.

Compound **64**:

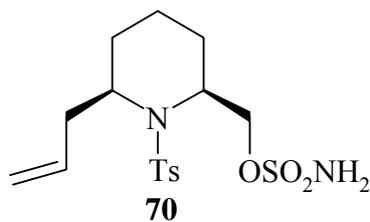
¹H NMR (acetone-*d*₆, 250 MHz): δ 2.40 (s, 3H, Me), 3.23 (q, 2H, *J* ~ 5.6, 11.6 Hz, H₂), 4.17 (t, 2H, *J* ~ 5.6 Hz, H₁), 6.68 (m, 3H, NH, NH₂), 7.40 (d, 2H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.76 (d, 2H, *J* ~ 8.3 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 21.3 (Me), 42.8 (C₂), 69.1 (C₁), 127.7 (CH_{Ar}), 130.4 (CH_{Ar}), 138.6 (Cq), 144.0 (Cq).

MS-IS *m/z* 312.5 [M+NH₄]⁺, 295.0 [M+H]⁺.

IR (neat) 3274, 1371, 1154 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$: C, 36.73, H, 4.79, N, 9.52, S, 21.79, Found: C, 36.88, H, 4.86, N, 9.43, S, 21.54.



Molecular Weight = 388.49 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₆H₂₄N₂O₅S₂

(2R*,6S*)-6-Allyl-2-sulfamoyloxymethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-piperidine (70)

To a 0.1 M solution of **28** (283 mg, 0.82 mmol) in CH₂Cl₂ were added at -78°C, allyltrimethylsilane (0.51 mL, 3.29 mmol, 4 eq.) and BF₃.OEt₂ (0.11 mL, 0.82 mmol, 1 eq.). The solution was stirred for 6 h at -78°C and warmed up to -40°C before being stirred overnight at -40°C. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃, extracted with CH₂Cl₂ and the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (EP/AcOEt 7/3) gave **70** as a colourless oil (251 mg, 78%).

¹H NMR (acetone-*d*₆, 500 MHz): δ 1.21 (m, 2H, H_{3A}, H_{5A}), 1.30 (m, 1H, H_{4A}), 1.56-1.79 (m, 3H, H_{3B}, H_{5B}, H_{4A}), 2.38 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 2.43 (s, 3H, Me), 4.03 (m, 1H, H₆), 4.15 (dd, 1H, *J* ~ 4.5, 9.0 Hz, CH_AOSO₂), 4.21 (m, 1H, H₂), 4.33 (t, 1H, *J* ~ 9.2 Hz, CH_BOSO₂), 5.04 (dd, 1H, *J* ~ 1.0, 10.2 Hz, CH₂CH=CH₂), 5.10 (dd, 1H, *J* ~ 1.7, 17.1 Hz, CH₂CH=CH₂), 5.81 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 6.79 (s, 2H, NH₂), 7.43 (d, 2H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.80 (d, 2H, *J* ~ 8.3 Hz, H_{Ar}).

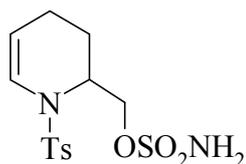
¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 13.8 (C₄), 21.4 (Me), 24.4 (C₃), 26.4 (C₅), 40.6 (CH₂CH=CH₂), 51.1 (C₂), 52.7 (C₆), 70.1 (CH₂OSO₂), 117.7 (CH₂CH=CH₂), 127.6 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 136.5 (CH₂CH=CH₂), 139.3 (C_q), 144.1 (C_q).

MS-IS *m/z* 411.5 [M+Na]⁺, 406.5 [M+NH₄]⁺, 389.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 3281, 3021, 1376, 1161 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₆H₂₄N₂O₅S₂: C, 49.47, H, 6.23, N, 7.21, S, 16.51, Found: C, 48.96, H, 6.26, N, 6.94, S, 15.23.

X-Ray crystal data: see annex p. 239

**71**

Molecular Weight = 346,43 g mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₃H₁₈N₂O₅S₂

2-Sulfamoyloxymethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyridine (71)

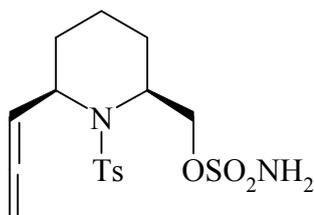
A solution of **28** (3.890 g, 11.2 mmol) in AcOH (80 ml) was stirred for 6 h at 60°C. The solvent was removed by co-evaporation with toluene. The crude product was used directly in the next step with no further treatment (3.89 g, quant.).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 0.97 (m, 1H, H_{4A}), 1.78-2.05 (m, 3H, 2H₃, H_{4B}), 2.42 (s, 3H, Me), 4.10 (dd, 1H, *J* ~ 7.7, 10.0 Hz, CH_AOSO₂), 4.24-4.30 (m, 3H, CH_BOSO₂, H₂), 5.09 (m, 1H, H₅), 5.4 (s, 2H, NH₂), 6.60 (d, 1H, *J* ~ 8.25 Hz, H₆), 7.31 (d, 2H, *J* ~ 8.2 Hz, H_{Ar}), 7.67 (d, 2H, *J* ~ 8.2 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 17.0 (C₃), 20.3 (C₄), 21.7 (Me), 51.0 (C₂), 68.3 (CH₂OSO₂), 109.3 (C₅), 123.3 (C₆), 127.1 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 135.3 (Cq), 144.2 (Cq).

MS-IS *m/z* 369.0 [M+Na]⁺, 364.5 [M+NH₄]⁺, 347.0 [M+H]⁺.

IR (neat) 3281, 1346, 1162 cm⁻¹.

**72**

Molecular Weight = 386.47 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₆H₂₂N₂O₅S₂

(2*S,6*R**)-6-Propadienyl-2-sulfamoyloxymethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-piperidine (72).**

To a 0.1 M solution of **28** (50 mg, 0.144 mmol) in CH₂Cl₂, were added at -78°C, propargyl trimethylsilane (0.086 ml, 0.576 mmol, 4 eq.) and SnCl₄ (1M in CH₂Cl₂) (0.028 ml, 0.028 mmol, 0.2 eq.). The solution was rapidly warm up to 0°C and stirred for 6 h at this temperature. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃, extracted with CH₂Cl₂, the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (EP/AcOEt 6/4) gave **72** as a colourless oil (54 mg, 97 %, de > 98%).

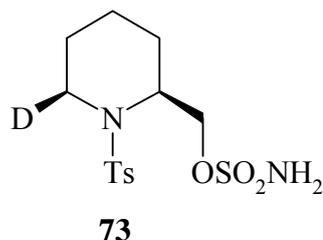
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.22-1.42 (m, 3H, H_{3A}, 2H₅), 1.56-1.89 (m, 3H, H_{3B}, 2H₄), 2.44 (s, 3H, Me), 4.35-4.42 (m, 3H, CH₂OSO₂, H₂), 4.64 (m, 1H, H₆), 4.86 (dd, 2H, *J* ~ 4.4, 6.4 Hz, CH=C=CH₂), 5.04 (s, 2H, NH₂), 5.25-5.31 (m, 1H, CH=C=CH₂), 7.31 (d, 2H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.72 (d, 2H, *J* ~ 8.4 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 14.1 (C₄), 21.6 (Me), 24.2 (C₃ or C₅), 26.0 (C₃ or C₅), 49.4 (C₆), 50.8 (C₂), 69.7 (CH₂OSO₂), 78.4 (CH₂=C=CH), 93.8 (CH₂=C=CH), 127.0 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 137.9 (Cq), 143.8 (Cq), 207.0 (CH₂=C=CH).

MS-IS *m/z* 409.0 [M+Na]⁺, 404.0 [M+NH₄]⁺, 387.0 [M+H]⁺.

IR (neat) 3268, 1952 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₁₆H₂₃N₂O₅S₂ [M+H]⁺: 387.10484, found 387.1040 (2 ppm).



Molecular Weight = 349.43 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₃H₂₀N₂O₅S₂

(2S*,6R*,S*)-6-[²H]-2-sulfamoyloxymethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-piperidine (73)

To a 0.1 M solution of **28** (37 mg, 0.106 mmol) in CH₂Cl₂, were added at -78°C, triethylsilane-(d) (0.051 ml, 0.318 mmol, 3 eq.) and BF₃.OEt₂ (0.034 ml, 0.106 mmol, 1 eq.). The solution was stirred for 5 h at this temperature. The reaction mixture was quenched with water, extracted with CH₂Cl₂, the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (EP/AcOEt 6/4) gave **73** as a colourless oil (22 mg, 66 %, de ~ 60%).

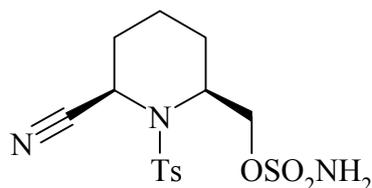
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [1.16 (m, 1H), 1.35-1.58 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 2H₃, 2H₄, 2H₅], 2.42 (s, 3H, Me), 3.08 (m, 0.2H, H_{6 proR}), 3.67 (br s, 0.8H, H_{6 proS}), 4.22 (m, 1H, H₂), 4.43 (m, 2H, CH₂OSO₂), 5.21 (s, 2H, NH₂), 7.31 (d, 2H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.73 (d, 2H, *J* ~ 8.25 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 18.8 (C₄), 21.7 (CH₃), 23.9 (C₅), 24.8 (C₃), 41.0 (m, C₆), 51.1 (C₂), 68.0 (CH₂OSO₂), 127.2 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 137.8 (Cq), 143.7 (Cq).

MS-IS *m/z*: 350 [M+H]⁺, 367.5 [M+NH₄]⁺.

IR (neat) 3274, 1373, 1163 cm⁻¹.

HRMS: Cald. for C₁₃H₁₉DN₂O₅NaS₂ [M+Na]⁺: 372.07741, found 372.0779 (1 ppm).

**74**Molecular Weight = 373.45 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₁₄H₁₉N₃O₅S₂**(2S*,6R*,S*)-2-Sulfamoyloxymethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-piperidine-6-carbonitrile (74)**

To a 0.1 M solution of **28** (516 mg, 1.49 mmol) in CH₂Cl₂ were added at 0°C, trimethylsilyl cyanide (1.19 ml, 8.94 mmol, 6 eq.) and SnCl₄ (1M in CH₂Cl₂, 0.149 ml, 0.149 mmol, 0.1 eq.). The solution was naturally warmed up to RT and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃, extracted with CH₂Cl₂, the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (EP/AcOEt 7/3) gave the mixture of epimers **74** as a colourless oil (410 mg, 74%, de 33%).

¹H NMR (acetone-*d*₆, 500 MHz): δ 1.10-1.11 (m, 1H, H_{3A}), 1.25-2.14 (m, 5H, H_{3B}, 2H₄, 2H₅), 2.43 (br s, 3H, Me), 3.88 (m, 0.2H, H_{2trans}), 4.20-4.30 (m, 1.8H, CH_AOSO_{2cis+trans}, H_{2cis}), 4.52-4.59 (m, 1H, CH_BOSO_{2cis+trans}), 5.12 (m, 0.8H, H_{6cis}), 5.27 (m, 0.2H, H_{6trans}), 6.81 (s, 0.4H, NH_{2trans}), 6.88 (s, 1.6H, NH_{2cis}), 7.43-7.48 (m, 2H, H_{Ar}), 7.82-7.88 (m, 2H, H_{Ar}).

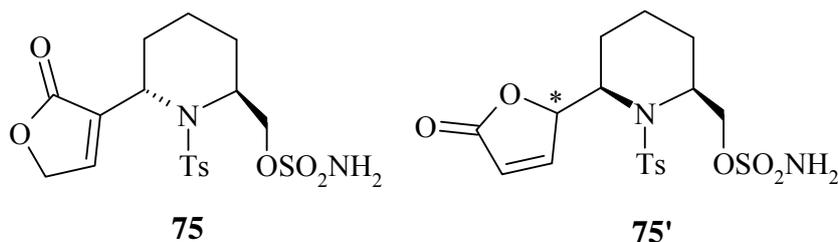
¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 15.3 (C_{4cis}), 15.6 (C_{4trans}), 21.47 (Me), 24.2 (C_{3cis} or C_{5cis}), 25.6 (C_{3trans} or C_{5trans}), 28.6 (C_{3trans} or C_{5trans}), 28.9 (C_{3cis} or C_{5cis}), 43.4 (C_{6cis}), 46.3 (C_{6trans}), 52.0 (C_{2cis}), 54.9 (C_{2trans}), 67.1 (CH₂OSO_{2cis}), 69.9 (CH₂OSO_{2trans}), 117.9 (CN_{trans}), 120.3 (CN_{cis}), 127.9 (CH_{Ar}cis), 128.6 (CH_{Ar}trans), 130.7 (CH_{Ar}trans), 131.0 (CH_{Ar}cis), 137.0 (C_{qtrans}), 137.8 (C_{qcis}), 145.3 (C_{qcis}), 145.4 (C_{qtrans}).

Noe effect: H_{6trans} ↔ CH₂OSO₂

MS-IS *m/z* 374.0 [M+H]⁺.

IR (neat) 3268, 2244, 1374, 1189 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₁₄H₁₉N₃O₅NaS₂ [M+Na]⁺: 396.0664, found 396.0661 (1 ppm).



Molecular Weight = 444.53 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₈H₂₄N₂O₇S₂

(2S*,6R*)-6-[2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl]-2-sulfamoyloxymethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-piperidine (75) and (2S*,6R*,7S*,R*)-[2-oxo-2,5-dihydrofuran-5-yl]-sulfamoyloxymethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-piperidine (75')

To a 0.1 M solution of **28** (50 mg, 0.144 mmol) in CH₂Cl₂, were added at -78°C, 2-(trimethylsiloxy)furan (0.095 ml, 0.576 mmol, 4 eq.) and SnCl₄ (1M in CH₂Cl₂) (0.026 ml, 0.028 mmol, 0.2 eq.). The solution was stirred for 6 h at this temperature and naturally warmed to RT during 5 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃, extracted with CH₂Cl₂, the organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (EP/AcOEt 6/4) gave a mixture of isomers **75** and **75'** as a colourless oils (30 mg, 48 %, ratio 1/1).

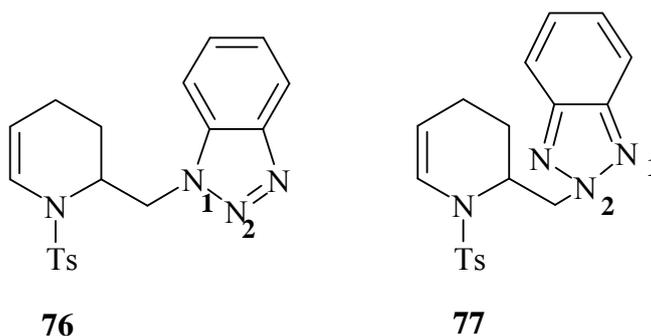
¹H NMR (benzene-*d*₆, 400 MHz): δ 0.6-1.5 (m, 11H, H_{3A}, 2H₅, 2H₄, 2H_{3'}, 2H_{5'}, 2H_{4'}), 1.89 (s, 1.5H, Me), 1.88 (s, 1.5H, Me), 2.36 (m, 0.5H, H_{3B}), 3.75 (m, 0.5H, H₆), 3.88-4.14 (m, 3H, H_{9'A}, H₂ or H_{2'}, CH₂OSO₂, CH'₂OSO₂), 4.24 (dd, 0.5H, *J* ~ 5.2, 12.4 Hz, H₂ or H_{2'}), 4.37 (dd, 0.5H, *J* ~ 6.7, 13.9 Hz, H_{6'}), 4.50 (s, 1H, NH₂ or NH_{2'}), 4.56 (s, 1H, NH₂ or NH_{2'}), 4.64 (d, 0.5H, *J* ~ 8.8 Hz, H₇), 4.88 (m, 0.5H, H_{9'B}), 5.73 (dd, 0.5H, *J* ~ 1.6, 4.8 Hz, H₉), 6.76 (t, 2H, *J* ~ 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.22 (d, 0.5H, *J* ~ 1.6 Hz, H_{8'}), 7.26 (dd, 0.5H, *J* ~ 5.6 Hz, H₈), 7.47 (d, 1H, *J* ~ 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.61 (d, 1H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (acetone-*d*₆, 62.5 MHz): δ 14.8 (C₄ or C_{4'}), 21.4 (Me), 24.2 (C₃, C_{3'}, C₅, or C_{5'}), 24.5 (C₃, C_{3'}, C₅, or C_{5'}), 24.7 (C₃, C_{3'}, C₅, or C_{5'}), 25.8 (C₃, C_{3'}, C₅, or C_{5'}), 51.2 (C₂ or C₆), 51.5 (C_{2'} or C_{6'}), 51.9 (C₂ or C₆), 55.4 (C_{2'} or C_{6'}), 70.4 (CH'₂OSO₂ or CH₂OSO₂), 70.6 (CH'₂OSO₂ or CH₂OSO₂), 70.8 (C_{9'}), 83.7 (C₇), 121.7 (C₉), 121.7 (C₉), 127.8 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 134.8 (C_{7'}), 138.4 (C_q), 138.5 (C_q), 144.7 (C_q), 144.9 (C_{qAr}), 151.2 (C_{8'}), 157.9 (C₈), 172.2 (C=O), 172.8 (C=O).

MS-IS m/z 453.0 [M+Na]⁺, 431.0 [M+H]⁺.

IR (neat) 3277, 1748, 1377, 1185, 1163 cm⁻¹.

HRMS: Cald. for C₁₇H₂₂N₂O₇NaS₂ [M+Na]⁺: 453.07661, found 453.0767 (0 ppm).



Molecular Weight = 368.46 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₉H₂₀N₄O₂S

2-([1,2,3]benzotriazole-1-ylmethyl)-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyridine (76) and 2-([1,2,3]benzotriazole-2-ylmethyl)-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyridine (77)

To a solution of enamine **28** (50 mg, 0.144 mmol) in toluene (5 ml) was added benzotriazole (19 mg, 0.159 mmol, 1.1 eq.). The mixture was stirred at reflux until TLC showed complete conversion of the starting material (20 h). The mixture was quenched with water and extracted with CH₂Cl₂, the organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (EP/AcOEt 7/3) gave **76** and **77** as colourless oils (16 mg, 30 %, ratio 1/2 in favour of compound **76**).

Compound **77** was eluted first:

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 0.80-1.25 (m, 2H, 2H₃), 1.86 (m, 1H, H_{4A}), 2.25 (m, 1H, H_{4B}), 2.39 (s, 3H, Me), 4.76 (m, 2H, CH₂Bzt), 4.92 (m, 1H, H₂), 5.17 (m, 1H, H₅), 6.75 (d, 1H, *J* ~ 8.0 Hz, H₆), 7.26 (d, 1H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.38-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.69 (d, 1H, *J* ~ 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.83-7.88 (m, 2H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 14.5 (C₄), 17.1 (C₃), 21.7 (Me), 52.2 (C₂), 55.7 (CH₂Bzt), 108.9 (C₅), 118.2 (CH_{Ar}), 123.4 (C₆), 126.6 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 135.7 (C_{qAr}), 143.9 (C_q), 144.0 (C_q).

IR (neat) 1345, 1169, 755 cm⁻¹.

Compound **76**:

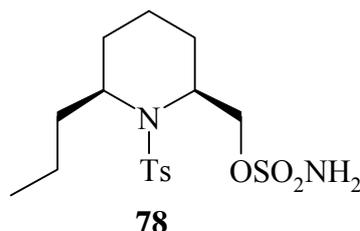
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 0.95 (m, 1H, H_{3A}), 1.38 (m, 1H, H_{3B}), 1.92 (m, 1H, H_{4A}), 2.33 (m, 1H, H_{4B}), 2.39 (s, 3H, Me), 3.39 (m, 1H, H₂), 4.73 (dd, 1H, *J* ~ 5.2, 14.0 Hz, CHBzt),

4.87(dd, 1H, $J \sim 10$, 14.0 Hz, CHBzt), 5.17 (m, 1H, H₅), 5.76 (d, 1H, $J \sim 8.4$ Hz, H₆), 7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 7.41 (m, 1H, H_{Ar}), 7.57 (m, 1H, H_{Ar}), 7.64 (d, 2H, $J \sim 8.4$ Hz, H_{Ar}), 7.76 (d, 1H, $J \sim 8.8$ Hz, H_{Ar}), 8.07 (d, 1H, $J \sim 8.8$ Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 16.8 (C₄), 20.3 (C₃), 21.7 (Me), 48.4 (C₂), 51.4 (CH₂Bzt), 108.7 (C₅), 109.6 (C₆), 120.2 (CH_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 124.2 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 133.3 (Cq), 135.5 (Cq), 144.1 (Cq), 146.1 (Cq).

MS-IS m/z 369.0 [M+H]⁺.

IR (neat) 1343, 1168, 757 cm⁻¹.



Molecular Weight = 390.51 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₆H₂₆N₂O₅S₂

(2*S,6*S**)-6-Propyl-2-sulfamoyloxymethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-piperidine (78)**

To **70** (920 mg, 2.37 mmol) in MeOH (20 ml) was added 10% Pd/C (0.2 eq.). The flask was purged 3 times with Ar then filled with H₂. The reaction mixture was stirred at RT. After 15 h, the solids were removed by filtration and washed with MeOH. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (EP/AcOEt 7/3) gave **78** as a white solid (784 mg, 85%, de > 98%).

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz): δ 0.92 (t, 3H, *J* ~ 7.2 Hz, CH₃-CH₂-CH₂), 1.16-1.71 (m, 10H, 2H₃, 2H₄, 2H₅, CH₃-CH₂-CH₂), 2.42 (s, 3H, Me), 3.91 (q, 1H, *J* ~ 5.6 Hz, H₆), 4.40 (br s, 3H, CH₂OSO₂, H₂), 5.37 (s, 2H, NH₂), 7.30 (d, 2H, *J* ~ 8.1 Hz, H_{Ar}), 7.72 (d, 2H, *J* ~ 7.9 Hz, H_{Ar}).

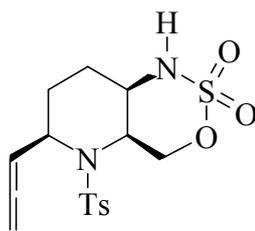
¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 13.7 (C₄), 13.9 (CH₂-CH₂-CH₃), 20.4 (CH₂-CH₂-CH₃), 21.6 (Me), 24.0 (C₃ or C₅), 26.6 (C₃ or C₅), 37.7 (CH₂-CH₂-CH₃), 50.5 (C₂), 52.5 (C₆), 70.7 (CH₂OSO₂), 126.9 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 137.9 (Cq), 143.5 (Cq).

MS-IS *m/z* 413.5 [M+Na]⁺, 408.5 [M+NH₄]⁺, 391.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 3281, 1377, 1163 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₁₆H₂₆N₂O₅S₂Na [M+Na]⁺: 413.1181, found 413.1182 (0 ppm).

mp : 113-115°C

**79**

Molecular Weight = 384.48 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₆H₂₀N₂O₅S₂

(4a*S,6*R**,8a*R**)-6-Propadienyl-5-(toluene-4-sulfonyl)-octahydro-3-oxa-2-thia-1,5-diazanaphthalene-2,2-dioxide (79)**

Compound **72** (50 mg, 0.134 mmol) was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (13 mg, 0.309 mmol, 2.3 eq.), PhI(OAc)₂ (49 mg, 0.148 mmol, 1.1 eq.) and Rh₂(esp)₂ (2 mg, 0.003 mmol, 0.02 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (EP/AcOEt 7/3) to provide **79** (24 mg, 48%, de ≥ 98%) as a colourless oil.

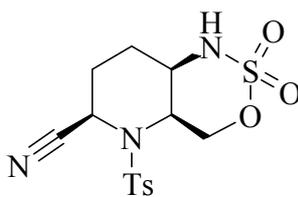
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.38 (m, 1H, H₅), 1.78 (m, 1H, H₄), 2.00 (br d, 1H, H_{5eq}), 2.66 (dq, 1H, *J* ~ 3.5, 3 x 14.0 Hz, H_{4ax}), 3.16 (m, 1H, H₃), 4.34 (ddd, 1H, *J* ~ 1.5, 6.5, 11.3 Hz, CH_AOSO₂), 4.49 (dt, 1H, *J* ~ 2 x 5.4, 11.0 Hz, H₂), 4.66 (narrow m, 1H, H₆), 4.96 (m, 2H, CH₂=C=CH), 5.10-5.18 (m, 2H, CH_BOSO₂, CH₂=C=CH), 7.32 (d, 2H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.72 (d, 2H, *J* ~ 8.2 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 20.2 (C₄), 21.7 (Me), 26.6 (C₅), 48.6 (C₆), 48.7 (C₂), 53.6 (C₃), 69.2 (CH₂OSO₂), 79.12 (CH₂=C=CH), 93.1 (CH₂=C=CH), 126.9 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 137.3 (Cq), 144.4 (Cq), 207.3 (CH₂=C=CH).

MS-IS *m/z* 385.5 [M+H]⁺, 402.5 [M+NH₄]⁺.

IR (neat) 3273, 1956, 1161 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₁₆H₂₀N₂O₅NaS₂ [M+Na]⁺: 407.07114, found 407.0702 (2 ppm).

**80**Molecular Weight = 371.44 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₁₄H₁₇N₃O₅S₂**(4a*S**,6*R**,8a*R**)-6-Cyano-5-(toluene-4-sulfonyl)-octahydro-3-oxa-2-thia-1,5-diazanaphthalene-2,2-dioxide (80)**

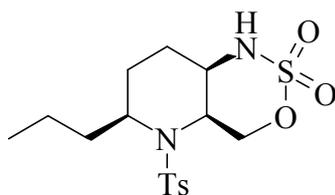
Compound **74** (55 mg, 0.147 mmol, d.e 33%) was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (13.5 mg, 0.339 mmol), PhI(OAc)₂ (57 mg, 0.162 mmol, 1.1 eq.) and Rh₂(esp)₂ (2 mg, 0.003 mmol, 0.02 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/Acetone 95/5) to provide **80** (16 mg, 30%, de > 98%) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.75 (m, 1H, H_{5A}), 2.04-2.29 (m, 2H, H_{5B}, H_{4eq}), 2.47 (s, 3H, Me), 2.85 (dq, 1H, *J* ~ 3.6 Hz, 3x 14.0 Hz, H_{4ax}), 3.35 (m, 1H, H₃), 4.10 (m, 1H, CH_AOSO₂), 4.55 (m, 1H, H₂), 5.08 (m, 1H, H₆), 5.26 (t, 1H, *J* ~ 12.0 Hz, CH_BOSO₂), 7.42 (d, 2H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.75 (d, 2H, *J* ~ 8.4 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 21.0 (C₄ or C₅), 21.8 (Me), 29.0 (C₄ or C₅), 41.3 (C₆), 49.0 (C₂), 53.0 (C₃), 66.4 (CH₂OSO₂), 118.3 (CN), 127.2 (CH_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 135.6 (C_q), 145.8 (C_q).

MS-IS *m/z* 394.0 [M+Na]⁺.

IR (neat) 3250, 2245, 1167 cm⁻¹.

**81**

Molecular Weight = 388.51 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₆H₂₄N₂O₅S₂

(4aR*,6S*,8aR*)-6-Propyl-5-(toluene-4-sulfonyl)-octahydro-3-oxa-2-thia-1,5-diazanaphthalene-2,2-dioxide (81)

Compound **78** (71 mg, 0.182 mmol) was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (16.7 mg, 0.419 mmol, 2.3 eq.), PhI(OAc)₂ (64.6 mg, 0.20 mmol, 1.1 eq.) and Rh₂(esp)₂ (6.84 mg, 0.009 mmol, 0.02 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (EP/AcOEt 7/3) to provide **81** (50 mg, 71%, de > 98%) as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0.95 (t, 3H, *J* ~ 7.25 Hz, CH₃-CH₂-CH₂), [1.15-1.45 (m, 3H), 1.53-1.58 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 2H) CH₃-CH₂-CH₂, H_{4eq}, 2H₅], 2.42 (s, 3H, Me), 2.51 (br q, 1H, *J* ~ 13.0 Hz, H_{4ax}), 3.01 (m, 1H, H₃), 3.91 (q, 1H, *J* ~ 6.5 Hz, H₆), 4.44 (dd, 1H, *J* ~ 4.0, 10.5 Hz, CH_AOSO₂), 4.50 (dt, 1H, *J* ~ 5.5, 11.5 Hz, H₂), 4.88 (t, 1H, *J* ~ 11.0 Hz, CH_BOSO₂), 5.35 (d, 1H, *J* ~ 6.0 Hz, NH), 7.31 (d, 2H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.71 (d, 2H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}).

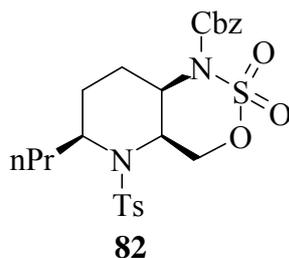
¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 13.9 (CH₂-CH₂-CH₃), 19.8 (CH₂-CH₂-CH₃), 20.5 (C₄), 21.7 (Me), 27.0 (C₅), 37.5 (CH₂-CH₂-CH₃), 48.2 (C₂), 51.8 (C₆), 53.45 (C₃), 70.1 (CH₂OSO₂), 126.8 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 137.4 (C_q), 144.2 (C_q).

MS-IS *m/z* 411.5 [M+Na]⁺, 406.0 [M+NH₄]⁺, 389.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 1265, 1163 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₁₆H₂₅N₂O₅S₂ [M+H]⁺: 389.1205, found 389.1221 (4 ppm).

mp : 177-179°C



Molecular Weight = 522.64 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₂₄H₃₀N₂O₇S₂

(4a*S,6*R**,8a*R**)-1-Benzyloxycarbonyl-6-propyl-5-(toluene-4-sulfonyl)-octahydro-3-oxa-2-thia-1,5-diaza-naphthalene-2,2-dioxide (82)**

To a solution of **81** (290 mg, 0.747 mmol) in DME (15 ml) was added *t*-BuOK (127 mg, 1.12 mmol, 1.5 eq.) at 0°C. The mixture was stirred during 1.5 h at this temperature. CbzCl (0.266 ml, 1.868 mmol, 2.5 eq.) was added and the reaction was stirred overnight at RT. The reaction mixture was quenched with H₂O, extracted with CH₂Cl₂, the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (EP/AcOEt 8/2) gave **82** as a colourless oil (280 mg, 72%, de > 98%).

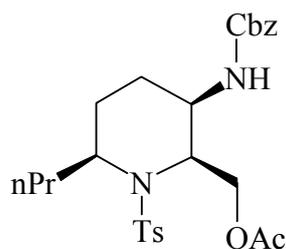
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 0.96 (t, 3H, *J* ~ 7.2 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 1.20-1.48 (m, 3H, H₅, CH₂-CH₂-CH₃), 1.52-1.76 (m, 4H, H_{4eq}, H_{5B}, CH₂-CH₂-CH₃), 2.21 (m, 1H, H_{4ax}), 2.43 (s, 3H, Me), 3.97 (q, 1H, *J* ~ 6.6 Hz, H₆), 4.19 (m, 1H, H₃), 4.56 (q, 1H, *J* ~ 6.9 Hz, H₂), 4.65-4.83 (m, 2H, CH₂OSO₂), 5.29 (AB, 2H, *J* ~ 12.2 Hz, OCH₂Ph), 7.25-7.40 (m, 7H, H_{Ar}), 7.67 (d, 2H, *J* ~ 8.2 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 13.9 (CH₂-CH₂-CH₃), 20.4 (C₄, CH₂-CH₂-CH₃), 21.7 (Me), 26.3 (C₅), 36.0 (CH₂-CH₂-CH₃), 48.2 (C₂), 51.8 (C₆), 55.9 (C₃), 69.9 (OCH₂Ph), 73.4 (CH₂OSO₂), 126.0 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 134.5 (Cq), 137.3 (Cq), 144.3 (Cq), 151.6 (C=O).

MS-IS *m/z* 523.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 2960, 1740, 1291, 1165, cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₂₄H₃₀N₂O₇NaS₂ [M+Na]⁺: 545.13921, found 545.1394 (0 ppm).

**83**Molecular Weight = 502.63 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₂₆H₃₄N₂O₆S**(2*S**,3*R**,6*R**)-2-Acetoxymethyl-3-benzyloxycarbonylamino-6-propyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-piperidine (83)**

To a solution of **82** (50 mg, 0.0957 mmol) in DMF (1 ml) was added KOAc (19 mg, 0.192 mmol, 2 eq.) at RT. The mixture was stirred for 15 h and aqueous 1N HCl solution was then added. The mixture was stirred for 1 h at RT and then extracted with CH₂Cl₂, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (EP/AcOEt 7/3) gave **83** as a colourless oil (37 mg, 77%).

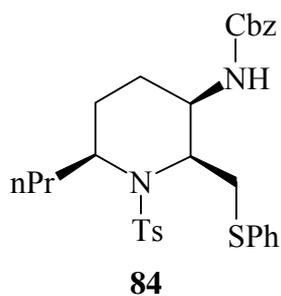
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 80°C, 250 MHz): δ 0.88 (t, 3H, *J* ~ 7.0 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 1.09-1.75 (m, 8H, 2H₄, 2H₅, CH₂-CH₂-CH₃, CH₂-CH₂-CH₃), 1.95 (s, 3H, CH₃), 2.39 (s, 3H, Me), 3.37 (m, 1H, H₃), 3.81 (q, 1H, *J* ~ 6.2 Hz, H₆), 3.98 (dd, 1H, *J* ~ 7.2, 11.5 Hz, CH_AOSO₂), 4.32 (dd, 1H, *J* ~ 6.0, 11.5 Hz, CH_BOSO₂), 4.55 (q, 1H, *J* ~ 6.2 Hz, H₂), 5.07 (s, 2H, OCH₂Ph), 7.13 (br s, 1H, NH), 7.34-7.38 (m, 7H, H_{Ar}), 7.69 (d, 2H, *J* ~ 7.75 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 14.0 (CH₂-CH₂-CH₃), 20.4 (C₄ or CH₂-CH₂-CH₃), 20.9 (CH₃), 21.2 (C₄ or CH₂-CH₂-CH₃), 21.7 (Me), 26.9 (C₅), 36.8 (CH₂-CH₂-CH₃), 49.1 (C₃), 51.5 (C₆), 52.6 (C₂), 63.2 (CH₂OAc), 67.0 (OCH₂Ph), 126.7 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 136.2 (Cq), 138.5 (Cq), 143.3 (Cq), 151.6 (C=O), 170.9 (C=O).

MS-IS *m/z*, 520.5 [M+NH₄]⁺, 503.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 3359, 1715, 1520, 1165 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₂₆H₃₄N₂O₆NaS [M+Na]⁺: 525.2035, found 525.2046 (2 ppm).



Molecular Weight = 552.76 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₃₀H₃₆N₂O₄S₂

(2*S,3*R**,6*S**)-3-Benzyloxycarbonylamino-2-phenylthiomethyl-6-propyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-piperidine (84)**

To a solution of **82** (50 mg, 0.0957 mmol) in CH₃CN (5 ml) was added K₂CO₃ (32 mg, 0.229 mmol, 2.4 eq.), thiophenol (0.023 ml, 0.229 mmol, 2.4 eq.) at -20°C. The mixture was slowly warmed to RT over a period of 24h. The mixture was then stirred 15 h at RT. Aqueous 1N HCl solution (10 ml) and AcOEt (10 ml) were added to the reaction mixture which was stirred for an additional 1 h at RT, then extracted with CH₂Cl₂, the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (EP/AcOEt 7/3) gave **84** as a colourless oil (44 mg, 83 %).

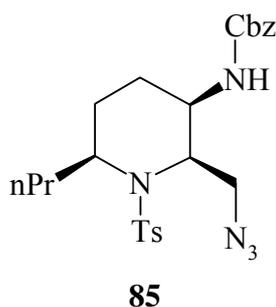
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 80°C, 250 MHz): δ 0.86 (m, 3H, CH₂-CH₂-CH₃), 1.13-1.42 (m, 5H, H_{4A}, CH₂-CH₂-CH₃, CH₂-CH₂-CH₃), 1.46-1.80 (m, 3H, H_{4B}, H₅), 2.38 (s, 3H, Me), 2.94-3.09 (m, 1H, CH_ASPh), 3.27-3.41 (m, 2H, H₃, CH_BSPh), 3.81 (m, 1H, H₂), 4.60 (m, 1H, H₂), 5.07 (m, 2H, OCH₂Ph), 7.23 (m, 2H, H_{Ar}, NH), 7.29-7.36 (m, 11H, H_{Ar}), 7.65-7.73 (m, 2H, H_{Ar}).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 80°C, 100 MHz): δ 12.9 (CH₂-CH₂-CH₃), 19.4 (C₄ or CH₂-CH₂-CH₃), 19.3 (C₄ or CH₂-CH₂-CH₃), 20.3 (Me), 26.2 (C₅), 33.4 (CH₂S), 35.7 (CH₂-CH₂-CH₃), 49.5 (C₃), 50.9 (C₆), 53.8 (C₂), 65.1 (OCH₂Ph), 125.2 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 136.6 (C_q), 137.9 (C_q), 142.4 (C_q), 154.3 (C=O).

MS-IS *m/z* 570.5 [M+NH₄]⁺.

IR (neat) 3366, 1714, 1158 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₃₀H₃₆N₂O₄NaS₂ [M+Na]⁺: 575.20142, found 575.2005 (2 ppm).



Molecular Weight = 485.61 g.mol⁻¹

Molecular Formula = C₂₄H₃₁N₅O₄S

(2S*,3R*,6S*)-2-Azidomethyl-3-benzyloxycarbonylamino-6-propyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-piperidine (85)

To a solution of **82** (50 mg, 0.0957 mmol) in DMSO (2 ml) was added NaN₃ (12.5 mg, 0.191 mmol, 2 eq.) at 0°C to RT in 8 h. Aqueous 1N HCl solution (2 ml) and Et₂O (2 ml) were added to the reaction mixture which was stirred for an additional 1 h at RT, extracted with Et₂O; the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (EP/AcOEt 8/2) gave **85** as a colourless oil (40 mg, 87 %).

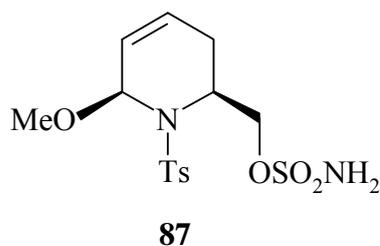
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 80°C, 250 MHz): δ 0.90 (t, 3H, CH₂-CH₂-CH₃), 1.08-1.72 (m, 8H, 2H₄, 2H₅, CH₂-CH₂-CH₃), 2.39 (s, 3H Me), 3.23 (m, 1H, H₃), 3.39 (dd, 1H, *J* ~ 7.0, 13.0 Hz, CH_AN₃), 3.60 (dd, 1H, *J* ~ 6.0, *J* ~ 13.2 Hz, CH_BN₃), 3.81 (q, 1H, *J* ~ 6.5 Hz, H₆), 4.46 (q, 1H, *J* ~ 6.3, 12.5 Hz, H₂), 5.06 (AB, 2H, *J* ~ 12.7 Hz, OCH₂Ph), 7.13 (br d, 1H, *J* ~ 6.0 Hz, NH), 7.25-7.47 (m, 7H, H_{Ar}), 7.71 (d, 2H, *J* ~ 8.2 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 62.5 MHz): δ 14.0 (CH₂-CH₂-CH₃), 19.2 (C₄ or CH₂-CH₂-CH₃), 19.5 (C₄ or CH₂-CH₂-CH₃), 20.4 (Me), 26.0 (C₅), 35.7 (CH₂-CH₂-CH₃), 48.6 (C₃), 50.3 (C₆ or C₂), 50.8 (C₆ or C₂), 53.3 (CH₂N₃), 65.2 (OCH₂Ph), 126.3 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 136.6 (Cq), 137.8 (Cq), 142.5 (Cq).

MS-IS *m/z* 503.5 [M+NH₄]⁺, 486.5 [M+H]⁺.

IR (neat) 3365, 2101, 1715, 1162 cm⁻¹.

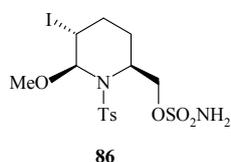
HRMS: Calcd. for C₂₄H₃₁N₅O₄NaS [M+Na]⁺: 508.1994, found 508.1994 (0 ppm).



Molecular Weight = 376.45 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₄H₂₀N₂O₆S₂

(2*S,6*S**)-6-Methoxy-2-sulfamoyloxymethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (87)**

To a solution of crude **71** (3.890 g, 11.2 mmol) in MeOH (130 ml) was added NaOMe (1.17 g, 22.480 mmol, 2 eq.). The mixture was cooled to -78°C and I₂ (5.425 g, 21.36 mmol, 1.9 eq.) was added. The mixture was stirred for 1.25 h at this temperature. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous Na₂S₂O₃, extracted with AcOEt, the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. This afforded the iodomethoxylation product **86** as a single diastereoisomer which was used directly in the next step with no further treatment.



¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.60-1.85 (m, 3H, 2H₃, H_{4A}), 2.14 (m, 1H, H_{4B}), 2.44 (s, 3H, Me), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.92 (m, 1H, H₂), 4.40-4.52 (m, 3H, CH₂OSO₂, H₅), 5.15 (s, 2H, NH₂), 5.30 (s, 1H, H₆), 7.32 (d, 2H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.90 (d, 2H, *J* ~ 8.5 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 20.4 (C₃), 21.7 (Me), 22.7 (C₄), 27.2 (C₅), 50.3 (C₂), 56.5 (OMe), 68.9 (CH₂OSO₂), 88.3 (C₆), 128.6 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 135.6 (Cq), 144.4 (Cq).

MS-IS *m/z* 527.0 [M+Na]⁺.

This crude product (5.170 g, 10.25 mmol) was dissolved in toluene (200 ml). DBU (3.05 ml, 20.5 mmol, 2 eq.) was added and the solution was stirred 20 h at 60°C. The reaction mixture was quenched with 5% aqueous NaHCO₃, extracted with AcOEt, the organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel

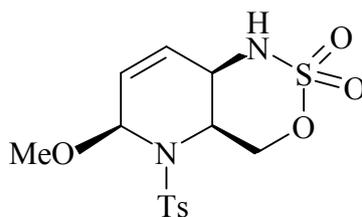
(CH₂Cl₂/Acetone 95/5) gave **87** as a colourless oil (3.070 g, 73 %, 3 steps from **28**, de > 98%).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.70 (m, 1H, H_{3A}), 1.91 (dd, 1H, $J \sim 5.5, 18.7$ Hz, H_{3B}), 2.43 (s, 3H, Me), 3.50 (s, 3H, OMe), 4.29 (m, 3H, CH₂OSO₂, H₂), 5.17 (s, 2H, NH₂), 5.30 (br s, 1H, H₆), 5.68-5.86 (m, 2H, H₄, H₅), 7.30 (d, 2H, $J \sim 8.2$ Hz, H_{Ar}), 7.67 (d, 2H, $J \sim 8.2$ Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 21.7 (Me), 23.2 (C₃), 48.2 (C₂), 56.0 (OMe), 70.2 (CH₂OSO₂), 80.9 (C₆), 123.9 (C₄ or C₅), 125.6 (C₄ or C₅), 127.0 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 137.4 (Cq), 144.2 (Cq).

IR (neat) 3285, 1361, 1162, 958 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₁₄H₂₀N₂O₆NaS₂ [M+Na]⁺: 399.0660, found 399.0663 (1 ppm).

**69**

Molecular Weight = 374.44 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₄H₁₈N₂O₆S₂

(4aR*,6S*,8aR*)-6-Methoxy-5-(toluene-4-sulfonyl)-1,4,4a,5,6,8a-hexahydro-3-oxa-2-thia-1,5-diaza-naphthalene-2,2-dioxide (69)

Compound **87** (1.008 g, 2.681 mmol) was treated as described in the general C-H amination procedure using MgO (246 mg, 4.756 mmol, 2.3 eq.), PhI(OAc)₂ (952 mg, 2.274 mmol, 1.1 eq.) and Rh₂(esp)₂ (20.1 mg, 0.020 mmol, 0.01 eq.). The resulting crude product was purified by silica gel chromatography (EP/AcOEt 7/3) to provide **69** (872 mg, 87%, de > 98%) as a colourless oil.

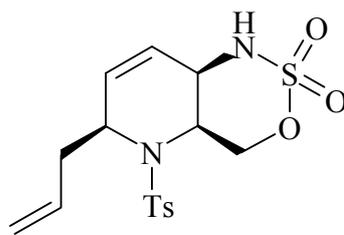
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.43 (s, 3H, Me), 3.48 (s, 3H, OMe), 3.66 (t, 1H, *J* ~ 6.0 Hz, H₃), 4.20 (dt, 1H, *J* ~ 5.5, 10.0 Hz, H₂), 4.26 (dd, 1H, *J* ~ 4.8, 11.6 Hz, CH_AOSO₂), 5.13 (d, 1H, *J* ~ 6.4 Hz, NH), 5.18 (dt, 1H, *J* ~ 10.5, 11.6 Hz, CH_BOSO₂), 5.33 (d, 1H, *J* ~ 2.8 Hz, H₆), 5.99 (narrow AB, 2H, H₄, H₅), 7.32 (d, 2H, *J* ~ 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.70 (d, 2H, *J* ~ 8.4 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 21.7 (Me), 45.2 (C₂), 50.5 (C₃), 56.4 (OMe), 69.5 (CH₂OSO₂), 80.3 (C₆), 126.3 (C₄ or C₅), 127.2 (CH_{Ar}), 127.9 (C₄ or C₅), 130.4 (CH_{Ar}), 136.5 (C_q), 145.0 (C_q).

MS-IS *m/z* 397.0 [M+Na]⁺.

IR (neat) 3269, 1351, 1190, 1166 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₁₄H₁₈N₂O₆NaS₂ [M+Na]⁺: 397.05040, found 397.0499 (1 ppm).



88

Molecular Weight = 384.48 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₆H₂₀N₂O₅S₂

(4a*S,6*R**,*S**,8a*R**)-6-Allyl-5-(toluene-4-sulfonyl)-1,4,4a,5,6,8a-hexahydro-3-oxa-2-thia-1,5-diaza-naphthalene-2,2-dioxide (88)**

To a solution of **69** (50 mg, 0.134 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml) were added at -78°C, allyltrimethylsilane (0.087 ml, 0.535 mmol, 4 eq.) and SnCl₄ (1M in CH₂Cl₂, 0.134 ml, 0.134 mmol, 1 eq.). The solution was stirred for 1.5 h at this temperature and was quenched with saturated aqueous NaHCO₃, extracted with CH₂Cl₂, the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (EP/AcOEt 8/2) gave **88** as a mixture of epimers at C-6 (colourless oil) (46 mg, 90%, de 61%).

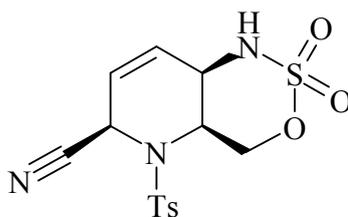
¹H NMR (Acetone-d₆, 400 MHz): δ 2.36-2.46 (s and m, 4H, Me, CH_{cis}-CH=CH₂), 2.47-2.57 (m, 1H, CH_{2trans}-CH=CH₂), 2.57-2.67 (m, 1H, CH_{cis}-CH=CH₂), 3.55 (m, 1H, H_{3cis}), 4.24-4.38 (m, 2.5H, CH_{Acis}OSO₂, H_{3trans}, H_{6cis}), 4.42-4.52 (m, 1H, H_{6trans}, H_{2trans}), 4.57 (dt, 1H, *J* ~ 5.6, 11.2 Hz, H_{2cis}), 4.65 (ddd, 0.5H, *J* ~ 1.2, 3 x 4.4 Hz, CH_{Atrans}OSO₂), 4.76 (t, 1H, *J* ~ 11.2 Hz, CH_{Bcis}OSO₂), 4.86-4.98 (m, 1.5H, CH₂-CH=CH_{2trans}, CH_{Btrans}OSO₂), 5.11-5.24 (m, 2H, CH₂-CH=CH_{2cis}), 5.57 (m, 0.5H, CH₂-CH_{trans}=CH₂), 5.80-6.02 (m, 4H, H_{4cis}, H_{4trans}, H_{5cis}, H_{5trans}, CH₂-CH_{cis}=CH₂), 6.22 (d, 0.5H, *J* ~ 6.4 Hz, NH_{trans}), 6.92 (d, 1H, *J* ~ 5.6 Hz, NH_{cis}), 7.39-7.46 (m, 3H, H_{Ar}), 7.77-7.86 (m, 3H, H_{Ar}).

¹³C NMR (Acetone-d₆, 100 MHz): δ 21.4 (Me), 38.7 (CH_{2trans}-CH=CH₂), 43.3 (CH_{2cis}-CH=CH₂), 46.2 (C_{2cis}), 49.6 (C_{2trans}), 50.4 (C_{3cis}), 53.0 (C_{6cis}), 53.9 (C_{3trans}), 54.5 (C_{6trans}), 70.1 (CH_{2cis}OSO₂), 70.3 (CH_{2trans}OSO₂), 118.6 (CH₂-CH=CH_{2trans}), 118.8 (CH₂-CH=CH_{2cis}), 125.2 (C_{4trans} or C_{5trans}), 125.8 (C_{4cis} or C_{5cis}), 127.3 (C_{4cis} or C_{5cis}), 127.7 (CH₂-CH_{cis}=CH₂), 127.8 (CH_{Ar}), 130.5 (C_{4trans} or C_{5trans}), 130.7 (CH_{Atrans}), 131.1 (CH_{Ar}), 133.8 (CH₂-CH_{trans}=CH₂), 135.0 (CH_{Atrans}), 137.9 (C_q), 140.0 (C_q), 144.2 (C_q), 145.2 (C_q).

Noe effect: CH₂-CH=CH₂ ↔ CH₂OSO₂

MS-IS m/z 407.5 $[M+Na]^+$, 385.5 $[M+H]^+$.

IR (neat) 3271, 1352, 1191, 1163 cm^{-1} .

**89**Molecular Weight = 369.42 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₁₄H₁₅N₃O₅S₂**(4a*S**,6*R**,8a*R**)-6-Cyano-5-(toluene-4-sulfonyl)-1,4,4a,5,6,8a-hexahydro-3-oxa-2-thia-1,5-diaza-naphthalene-2,2-dioxide (89)**

To a solution of **69** (100 mg, 0.268 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) were added at -78°C, trimethylsilyl cyanide (0.142 ml, 1.33 mmol, 5 eq.) and SnCl₄ (1M in CH₂Cl₂, 0.187 ml, 0.187 mmol, 0.7 eq.). The solution was stirred for 2.5 h at this temperature. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ at -78°C, allowed to warm up to RT, extracted with CH₂Cl₂, the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford **89** as a colourless oil (96 mg, 97%, de > 95%). It is important to note that partial degradation occurred during purification on silica gel.

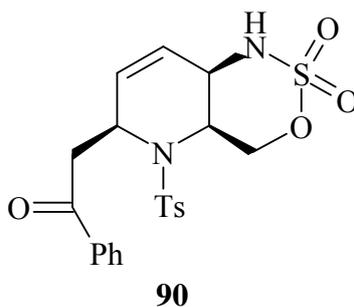
¹H NMR (Acetone-d₆, 400 MHz): δ 2.44 (s, 3H, Me), 3.94 (br s, 1H, H₃), 4.40 (ddd, 1H, *J* ~ 1.2, 3 x 5.2 Hz, CH_AOSO₂), 4.68 (dt, 1H, *J* ~ 2 x 5.2, 11.2 Hz H₂), 4.90 (t, 1H, *J* ~ 11.0 Hz, CH_BOSO₂), 5.62 (quint., 1H, *J* ~ 3.2 Hz, H₆), 6.00 (dt, 1H, *J* ~ 2 x 3.5 Hz, 10.5 Hz, H₄), 6.20 (br d, 1H, *J* ~ 10.4 Hz, H₅), 7.10 (br d, 1H, *J* ~ 5.6 Hz, NH), 7.48 (d, 2H, *J* ~ 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.86 (d, 2H, *J* ~ 8.4 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (Acetone-d₆, 62.5 MHz) major epimer: δ 21.5 (Me), 42.0 (C₆), 45.7 (C₂), 50.6 (C₃), 67.8 (CH₂OSO₂), 117.8 (CN), 120.6 (C₄ or C₅), 128.0 (CH_{Ar}), 130.2 (C₄ or C₅), 131.3 (CH_{Ar}), 136.6 (C_q), 146.2 (C_q).

MS-IS *m/z* 392.5 [M+Na]⁺.

IR (neat) 3323, 1350, 1190, 1163 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₁₄H₁₅N₃O₅NaS₂ [M+Na]⁺: 392.03508, found 392.0341 (0 ppm).



Molecular Weight = 462.55 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₂₁H₂₂N₂O₆S₂

(4a*S,6*S**,8a*R**)-6-Benzoylmethyl-5-(toluene-4-sulfonyl)-1,4,4a,5,6,8a-hexahydro-3-oxa-2-thia-1,5-diaza-naphthalene-2,2-dioxide (90)**

To a solution of **69** (134 mg, 0.358 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml) were added at -78°C, 1-phenyl-1-trimethylsiloxyethylene (0.293 ml, 1.43 mmol, 4 eq.) and SnCl₄ (1M in CH₂Cl₂, 0.429 ml, 0.429 mmol, 1.2 eq.). The solution was stirred for 20 h at this temperature and was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ at -78°C, warmed up to RT, extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel with pure CH₂Cl₂ followed by EP/AcOEt 9/1 to 7/3 gave **90** as a colourless oil (106 mg, 65%, de > 95%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.41 (s, 3H, Me), 3.26 (dd, 1H, *J* ~ 10.8, 17.2 Hz, CH_A-C=O), 3.56 (br s, 1H, H₃), 3.66 (dd, 1H, *J* ~ 2.8, 17.2 Hz, CH_B-C=O), 4.48 (dd, 1H, *J* ~ 5.2, 11.2 Hz, CH_AOSO₂), 4.66 (q, 1H, *J* ~ 5.6 Hz, H₂), 4.83 (t, 1H, *J* ~ 11.0 Hz, CH_BOSO₂), 4.90 (m, 1H, H₆), 5.31 (d, 1H, *J* ~ 6.0 Hz, NH), 5.92 (m, 2H, H₄, H₅), 7.31 (d, 1H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.48 (t, 2H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.60 (t, 1H, *J* ~ 7.6 Hz, H_{Ar}), 7.73 (d, 1H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.96 (d, 2H, *J* ~ 7.6 Hz, H_{Ar}).

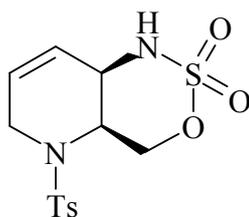
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 21.7 (Me), 45.3 (C₂), 46.8 (CH₂-C=O), 48.5 (C₆), 50.1 (C₃), 69.5 (CH₂OSO₂), 124.5 (C₄ or C₅), 126.8 (CH_{Ar}), 127.7 (C₄ or C₅), 128.2 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 133.8 (CH_{Ar}), 136.2 (Cq), 144.8 (Cq), 196.8 (C=O).

Noe effect: CH_A-CO ↔ CH_BOSO₂

MS-IS *m/z* 480.5 [M+NH₄]⁺.

IR (neat) 3282, 1681, 1353, 1191, 1162 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₂₁H₂₂N₂O₆NaS₂ [M+Na]⁺: 485.0817, found 485.0819 (0 ppm).

**91**

Molecular Weight = 344.41 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₃H₁₆N₂O₅S₂

(4a*S,8a*R**)-5-(Toluene-4-sulfonyl)-1,4,4a,5,6,8a-hexahydro-3-Oxa-2-thia-1,5-diazanaphthalene-2,2-dioxide (91)**

To a solution of **69** (500 mg, 1.337 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml), were added at -78°C, triethylsilane (0.849 ml, 5.347 mmol, 4 eq.) and SnCl₄ (1M in CH₂Cl₂, 0.935 ml, 0.935 mmol, 0.7 eq.). The solution was stirred 4 h at this temperature and was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ at -78°C, warmed up to RT, extracted with CH₂Cl₂, the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by filtration on a pad of silica gel (CH₂Cl₂/acetone 9/1) gave **91** as a colourless oil (455 mg, 99%).

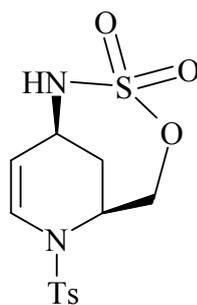
¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz): δ 2.43 (s, 3H, Me), 3.73 (m, 1H, H_{6A}), 4.00 (br s, 1H, H₃), 4.11 (m, 1H, H_{6B}), 4.18 (ddd, 1H, *J* ~ 1.2 Hz, *J* ~ 4.8 Hz, *J* ~ 11.2 Hz, CH_AOSO₂), 4.57 (dt, 1H, *J* ~ 2 x 5.0, 10 Hz, H₂), 4.69 (t, 1H, *J* ~ 11.2 Hz, CH_BOSO₂), 5.86 (AB, 2H, H₄, H₅), 6.96 (d, 1H, *J* ~ 5.2 Hz, NH), 7.44 (d, 2H, *J* ~ 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.78 (d, 2H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (Acetone-*d*₆, 100 MHz): δ 21.4 (Me), 41.4 (C₆), 46.1 (C₂), 51.7 (C₃), 68.1 (CH₂OSO₂), 124.7 (C₄ or C₅), 126.0 (C₄ or C₅), 127.8 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 137.8 (Cq), 145.1(Cq).

MS-IS *m/z* 367.0 [M+Na]⁺, 362.5 [M+NH₄]⁺, 345.0 [M+H]⁺.

IR (neat) 3296, 1355, 1215, 1163 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₁₃H₁₆N₂O₅NaS₂ [M+Na]⁺: 367.03984, found 367.0394 (1 ppm).

**92**

Molecular Weight = 344.41 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₃H₁₆N₂O₅S₂

(1S*,6S*)-7-(Toluene-4-sulfonyl)-4-oxa-3-thia-2,7-diaza-bicyclo[4.3.1]dec-8-ene-3,3-dioxide (92)

To a solution of **69** (54 mg, 0.144 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml), were added at -78°C, BF₃.OEt₂ (0.028 ml, 0.144 mmol, 1 eq.). The solution was allowed to return slowly to RT to complete conversion of starting material (nearly 1 h) and was quenched with saturated aqueous NaHCO₃, extracted with CH₂Cl₂, the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by filtration on a pad of silica gel (CH₂Cl₂/acetone 9/1) gave **11e** as a colourless oil (44 mg, 89%, de > 98%).

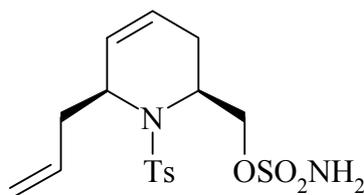
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.68 (dt, 1H, *J* ~ 2 x 5.2, 14.8 Hz, H_{3A}), 2.44 (s, 3H, Me), 2.51 (br d, 1H, *J* ~ 14.8 Hz, H_{3B}), 3.74 (t, 1H, *J* ~ 4.8 Hz, H₄), 4.31-4.42 (m, 2H, H₂, CH_AOSO₂), 4.52 (dd, 1H, *J* ~ 2.5, 12.5 Hz, CH_BOSO₂), 4.65 (s, 1H, NH), 5.08 (m, 1H, H₅), 7.04 (d, 1H, *J* ~ 8.4 Hz, H₆), 7.35 (d, 2H, *J* ~ 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.68 (d, 2H, *J* ~ 8.4 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 21.7 (Me), 29.3 (C₃), 42.6 (C₄), 51.5 (C₂), 74.5 (CH₂OSO₂), 104.6 (C₅), 126.9 (CH_{Ar}), 128.7 (C₆), 130.3 (CH_{Ar}), 135.7 (C_q), 144.8 (C_q).

MS-IS *m/z* 345.0 [M+H]⁺.

IR (neat) 3286, 1355, 1215, 1169 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₁₃H₁₆N₂O₅NaS₂ [M+Na]⁺: 367.03984, found 367.0408 (3 ppm).



93

Molecular Weight = 386.49 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₆H₂₂N₂O₅S₂

(2*S,6*S**)-6-Allyl-2-sulfamoyloxymethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (93)**

To a solution of compound **92** (72 mg, 0.209 mmol) in CH₂Cl₂ at -78°C was added allyltrimethyl silane (66 μl, 0.418 mmol, 2 eq.) and SnCl₄ (1M in CH₂Cl₂) (209 μl, 0.209 mmol, 1 eq.). The mixture was stirred for 3 h at -78°, and 16 h at -35°C. SnCl₄ (42 μl, 0.042 mmol, 0.2 eq.) was added and the mixture was stirred another 24 h. The reaction was quenched with NaHCO₃, extracted with CH₂Cl₂, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (CH₂Cl₂/acetone 9/1) gave **93** as a colourless oil (30 mg, 37%, de > 98%).

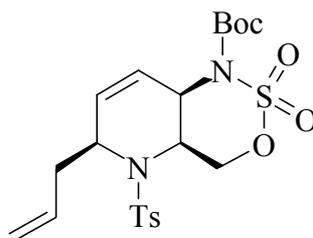
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.72 (m, 1H, H_{3A}), 1.88 (m, 1H, H_{3B}), 2.29 (ddd, 1H, *J* ~ 2 x 8.7, 17.2 Hz, CH₂-CH=CH₂), 2.42 (s, 3H, Me), 2.65 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 4.16 (m, 2H, CH₂OSO₂), 4.29 (m, 1H, H₆), 4.38 (m, 1H, H₂), 5.15 (m, 2H, CH₂-CH=CH₂), 5.29 (s, 2H, NH₂), 5.60 (m, 1H, H₄), 5.71 (m, 1H, H₅), 5.88 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 7.29 (d, 2H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.29 (d, 2H, *J* ~ 8.4 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 21.7 (Me), 23.1 (C₃), 43.0 (CH₂-CH=CH₂), 48.6 (C₂), 52.9 (C₆), 70.4 (CH₂OSO₂), 118.5 (CH₂-CH=CH₂), 121.7 (C₄), 125.9 (C₅), 126.9 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 134.2 (CH₂-CH=CH₂), 137.3 (C_{qAr}), 143.9 (C_{qAr}).

MS-IS *m/z* 409.0 [M+Na]⁺, 404.0 [M+NH₄]⁺.

IR (neat) 3279, 1375, 1184, 1163 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₁₆H₂₂N₂O₅NaS₂ [M+Na]⁺: 409.08679, found 409.0866 (0 ppm).

**94**

Molecular Weight = 484.59 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₂₁H₂₈N₂O₇S₂

(4a*S,6*R**,*S**,8a*R**)-6-Allyl-5-(toluene-4-sulfonyl)-1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-4,4a,5,6,8ahexahydro-3-oxa-2-thia-1,5-diaza-naphthalene-2,2-dioxide (94)**

To the mixture of diastereoisomers **88** (335 mg, 0.872 mmol, de 61%) in CH₂Cl₂, was added at 0°C Boc₂O (380 mg, 1.74 mmol, 2 eq.), pyridine (1 ml) and DMAP (22 mg, 0.174 mmol, 0.2 eq.). After 1 h at this temperature, the solvents were removed under reduced pressure and pyridine was coevapored with toluene. The crude mixture was taken up with CH₂Cl₂, the solution was washed with water, the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (AcOEt/EP 2/8) gave **94** as a mixture of epimers as a colourless oil (298 mg, 70%, de 61%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.51 (s, 9H, (CH₃)₃), 2.35-2.47 (m, 3.8H, Me, CH_{cis}-CH=CH₂), 2.52-2.58 (m, 0.4H, CH_{2trans}-CH=CH₂); 2.68 (m, 0.8H, CH_{cis}-CH=CH₂), 4.30 (m, 0.8H, H_{3cis}), 4.37-4.47 (m, 0.4H, H_{4trans}, CH_{2trans}-OSO₂), 4.55-4.72 (m, 3.8H, H_{2cis}, CH_{2cis}OSO₂, H_{3cis}, H_{2trans}, H_{3trans}, CH_{trans}OSO₂), 4.82-5.02 (m, 0.6H, CH₂-CH=CH_{2trans}, CHOSO_{2trans}), 5.08-5.22 (m, 1.8H, H_{4trans}, CH₂-CH=CH_{2cis}), 5.44 (m, 0.2H, CH₂-CH_{trans}=CH₂), 5.64 (d, 0.8H, *J* ~ 10.8 Hz, H_{4cis}), 5.77-5.92 (m, 1.8H, H_{5trans}, H_{5cis}, CH₂-CH_{cis}=CH₂), 7.33 (m, 4H, H_{Ar}), 7.62-7.77 (m, 4H, H_{Ar}).

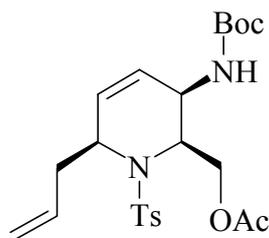
¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 21.6 (CH₃), 27.8 (*t*-Bu_{cis}), 27.9 (*t*-Bu_{trans}), 38.2 (CH_{2trans}-CH=CH₂), 41.4 (CH_{2cis}-CH=CH₂), 46.9 (C_{2cis} + C_{2trans}), 50.8 (C_{3trans} or C_{6trans}), 51.5 (C_{6cis}), 52.2 (C_{3cis}), 54.9 (C_{3trans} or C_{6trans}), 71.7 (CH_{2trans}OSO₂), 72.1 (CH_{2cis}OSO₂), 86.1 (*t*-Bu_{cis}), 86.3 (*t*-Bu_{trans}), 119.1 (CH₂-CH=CH_{2cis}), 119.3 (CH₂-CH=CH_{2trans}), 124.4 (C_{4cis} + C_{4trans}), 126.0 (C_{5trans} or CH₂-CH_{trans}=CH₂), 126.8 (CH_{Ar cis}), 127.0 (CH_{Ar trans}), 127.7 (C_{5cis} or CH₂-CH_{cis}=CH₂), 128.7 (C_{4trans}), 130.0 (CH_{Ar trans}), 130.3 (CH_{Ar cis}), 131.7 (C_{5trans} or CH₂-

$\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{trans}}=\text{CH}_2$), 133.5 ($\text{C}_{5\text{cis}}$ or $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{cis}}=\text{CH}_2$), 136.4 (Cq_{cis}), 137.7 (Cq_{trans}), 144.5 (Cq), 150.0 ($\text{C}=\text{O}$).

MS-IS m/z , 507.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat) 1734, 1355, 1215, 1146 cm^{-1} .

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{NaS}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 507.12356, found 507.1225 (2 ppm).

**95**Molecular Weight = 464.59 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₂₃H₃₂N₂O₆S

(2*S,3*R**,6*R**,*S**)-2-Acetoxymethyl-6-allyl-3-*tert*-butyloxycarbonylamino-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (95)**

To a solution of diastereoisomers **94** (55 mg, 0.113 mmol) in dry DMF (2 ml) was added potassium acetate (28.1 mg, 226 mmol, 2 eq.). The solution was stirred at 40°C during 15 h. The mixture was allowed to cool down to RT, aqueous HCl 1N (1 ml) and Et₂O (2 ml) were then added and the mixture was stirred for 0.5 h. The solution was extracted with Et₂O, washed with brine, the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (AE/EP 2/8) gave **95** as a colourless oil (48 mg, 91%, de 68%).

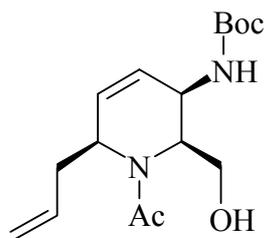
¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz, major isomer): δ 1.43 (s, 9H, *t*-Bu), 1.99 (s, 1H, Me), 2.26-2.50 (m, 4H, Me, CH-CH=CH₂), 2.66 (m, 1H, CH-CH=CH₂), 3.83-4.02 (m, 2H, H₃, CH_AOAc), 4.26-4.48 (m, 2H, H₆, CH_BOAc), 4.73 (m, 1H, H₂), 5.12 (m, 2H, CH₂-CH=CH₂), 5.55 (m, 1H, H₅), 5.79 (m, 1H, H₄), 5.93 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 6.33 (br s, 1H, NH), 7.42 (m, 2H, H_{Ar}), 7.81 (m, 2H, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 20.9 (Me), 21.4 (Me), 28.6 (*t*-Bu), 42.7 (CH₂-CH=CH₂), 46.8 (C₃), 51.7 (C₂), 53.3 (C₆), 62.2 (CH₂OAc), 79.4 (*t*-Bu), 118.1 (CH₂-CH=CH₂), 126.1 (C₄ or C₅), 127.9 (CH_{Ar}, C₄ or C₅), 130.7 (CH_{Ar}), 135.7 (CH_{Ar}, CH₂-CH=CH₂), 139.0 (Cq), 144.3 (Cq), 156.0 (C=O), 170.8 (C=O).

MS-IS *m/z* 487.5 [M+Na]⁺.

IR (neat) 3373, 1742, 1710, 1367, 1164 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₂₃H₃₂N₂O₆NaS [M+Na]⁺: 487.18788, found 487.1881 (0 ppm).

**96**Molecular Weight = 310.40 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₁₆H₂₆N₂O₄

(2*S,3*R**,6*R**,*S**)-*N*-Acetyl-6-allyl-3-*tert*-butyloxycarbonylamino-2-hydroxymethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (96)**

To a solution of naphthalene (0.640 mg, 5 mmol, 1 eq.) in THF (10 ml) was added sodium (115 mg, 5 mmol, 1 eq.) at RT. The solution turned to dark-green and was stirred for 4 h. To a solution of diastereoisomers **95** (44 mg, 0.0948 mmol) in THF (3 ml) at -78°C was added the 0.5 M sodium naphthalenide solution (900 μl, 9 eq.). The mixture was stirred for 20 min at -78°C. The reaction was quenched with methanol (2 ml) and water (2 ml) at -78°C. The reaction mixture was then allowed to warm up to RT. The solution was extracted with CH₂Cl₂, washed with water, the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (CH₂Cl₂/Acetone 8/2) gave **96** as a colourless oil (18 mg, 61%).

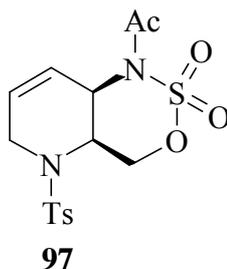
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 90°C, 250 MHz) (mixture of rotamers): δ 1.43 (s, 9H, *t*-Bu), 2.05-2.18 (m, 4H, CH-CH=CH₂, CH₃), 2.50 (m, 1H, CH-CH=CH₂), 3.38 (m, 1H, CH_AOAc), 3.64 (m, 1H, CH_BOAc), 4.13-4.61 (4H, H₂, H₃, H₆, OH), 5.05 (m, 2H, CH₂-CH=CH₂), 5.57 (d, 1H, *J* ~ 10.5 Hz, H₄), 5.64-5.98 (m, 2H, CH₂-CH=CH₂, H₅), 6.54 (br s, 1H, NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) (mixture of rotamers): 22.4 (Me), 23.3 (Me), 28.2 (Me), 29.6 (Me), 36.6 (CH₂), 38.5 (CH₂), 47.9 (CH), 48.4 (CH), 49.2 (CH), 50.5 (CH), 52.5 (CH), 55.0 (CH), 57.3 (CH), 57.8 (CH₂), 59.6 (CH₂), 78.3 (Cq), 117.1 (CH₂), 117.4 (CH₂), 124.8 (CH), 126.0 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 129.2 (CH), 134.1 (CH), 135.6 (CH), 155.1 (C=O), 155.2 (C=O), 169.6 (C=O), 171.5 (C=O).

MS-IS *m/z* 333.5 [M+Na]⁺.

IR (neat) 3447, 1698, 1625, 1167 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₁₆H₂₆N₂O₄Na [M+Na]⁺: 333.17903, found 333.1790 (0 ppm).



Molecular Weight = 386.45 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₁₅H₁₈N₂O₆S₂

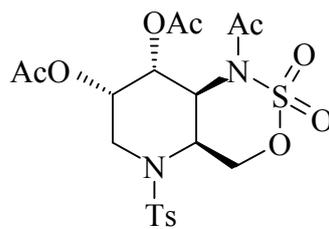
(4a*S,8a*R**)-1-Acetyl-5-(toluene-4-sulfonyl)-1,4,4a,5,6,8a-hexahydro-3-oxa-2-thia-1,5-diaza-naphthalene-2,2-dioxide (97)**

To a solution of **91** (250 mg, 0.726 mmol) in CH₂Cl₂ (4 ml), were added at -20°C acetic anhydride (0.271 ml, 3.637 mmol, 5 eq.), DMAP (8.9 mg, 0.073 mmol, 0.1 eq.) and *t*-BuOK (18 mg, 0.800 mmol, 1.1 eq.). The solution was stirred 1 h at this temperature and was quenched with water (10 ml), extracted with CH₂Cl₂, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by filtration on a pad of silica gel (CH₂Cl₂/Acetone 9/1) gave **97** as colourless oil (275 mg, 98%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.45 (s, 3H, Me), 2.50 (s, 3H, COMe), 2.68 (dm, 1H, *J* ~ 18.4 Hz, H_{6A}), 4.11 (dm, 1H, *J* ~ 18.4 Hz, H_{6B}), 4.51 (m, 2H, CH₂OSO₂), 4.66 (q, 1H, *J* ~ 6.8 Hz, H₂), 5.47 (m, 1H, H₃), 5.63 (dd, 1H, *J* ~ 1.2, 10.4 Hz, H₄), 5.83 (m, 1H, H₅), 7.35 (d, 2H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.70 (d, 2H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 21.7 (Me), 25.0 (COMe), 40.4 (C₆), 46.6 (C₂), 50.5 (C₃), 70.0 (CH₂OSO₂), 124.0 (C₅), 125.5 (C₄), 127.1 (CH_{Ar}), 130.4 (CH_{Ar}), 135.8 (C_q), 144.8 (C_q), 168.3 (C=O).

MS-IS *m/z* 409.0 [M+Na]⁺, 404.0 [M+NH₄]⁺, 387.0 [M+H]⁺.

**98**Molecular Weight = 504.52 g.mol⁻¹Molecular Formula = C₁₉H₂₄N₂O₁₀S₂

(4a*S,7*S**,8*R**,8a*S**)-1-Acetyl-7,8-diacetoxy-5-(toluene-4-sulfonyl)-1,4,4a,5,6,8a-hexahydro-3-oxa-2-thia-1,5-diaza-naphthalene-2,2-dioxide (98)**

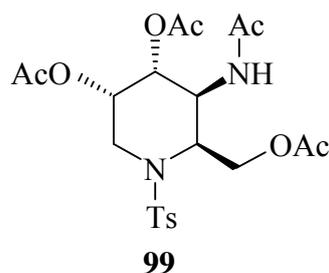
To a solution of **97** (280 mg, 0.725 mmol) in acetone/water 9/1 (10 ml) were added at room temperature NMO (543 mg, 2.901 mmol, 4 eq.) and a 2.5% of OsO₄ in *t*-BuOH (1.8 ml, 0.145 mmol, 0.2 eq.). The solution was stirred for 18 h at this temperature and was quenched with saturated aqueous Na₂S₂O₅, extracted with CH₂Cl₂, the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. To the crude mixture in CH₂Cl₂ (7 ml) were added at room temperature acetic anhydride (1.05 ml, 10.88 mmol, 15 eq.) and DMAP (26.5 mg, 0.217 mmol, 0.3 eq.). The solution was stirred 4 h at this temperature. The reaction was quenched with water, extracted with CH₂Cl₂, the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (CH₂Cl₂/Acetone 95/5) gave **98** as a colourless oil (239 mg, 66%, de > 98%, 2 steps from **97**).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.89 (s, 3H, COMe), 1.95 (s, 3H, COMe), 2.45 (s, 3H, Me), 2.50 (s, 3H, Me), 3.32 (d, 1H, *J* ~ 15.0 Hz, H₆), 4.03 (dd, 1H, *J* ~ 2.0, 15.0 Hz, H₆), 4.58-4.81 (m, 3H, H₂, CH₂OSO₂), 5.35 (s, 1H, H₅), 5.47-5.60 (m, 2H, H₄, H₃), 7.36 (d, 1H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.71 (d, 1H, *J* ~ 8.0 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 20.6 (Me), 20.7 (Me), 21.7 (Me), 24.8 (Me), 43.6 (C₆), 49.4 (C₂), 50.3 (C₃), 66.4 (C₄ or C₅), 68.4 (C₄ or C₅), 70.3 (CH₂OSO₂), 127.3 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 136.6 (Cq), 144.6 (Cq), 168.1 (C=O), 169.6 (C=O), 169.9 (C=O).

IR (neat) 1751, 1713, 1178 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₁₉H₂₄N₂O₁₀NaS₂ [M+Na]⁺: 527.0770, found 527.0774 (1 ppm).



Molecular Weight = 484.53 g.mol⁻¹
 Molecular Formula = C₂₁H₂₈N₂O₉S

(2*S,3*S**,4*R**,5*S**)-4,5-Diacetoxy-2-acetoxymethyl-3-acetylamino-1-(toluene-4-sulfonyl)-piperidine or *N-p*-toluenesulfonyl-4-amino-1,4-dideoxy-DL-gulonojirimycin peracetate (**99**)**

To a solution of **98** (26 mg, 0.0515 mmol) in dry DMF (1 ml) was added potassium acetate (10.8 mg, 0.130 mmol, 2 eq.). The solution was warmed up to 40°C during 2.5 h. THF (1 ml), H₂SO₄ 98% (150 μl) and water (50 μl) were then added at RT. The mixture was then stirred for 1 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (pH ~ 5), extracted with CH₂Cl₂, the organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (CH₂Cl₂/Acetone 85/15) gave **99** as a colourless oil (12 mg, 48%).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.72 (s, 3H, Me), 1.90 (s, 3H, Me), 1.95 (s, 3H, Me), 1.98 (s, 3H, Me), 2.34 (s, 3H, Me), 3.43 (d, 1H, *J* ~ 15.5 Hz, H₆), 4.03 (d, 1H, *J* ~ 15.2 Hz, H₆), 4.09 (dd, 1H, *J* ~ 3.0, 12.0 Hz, CH_AOAc), 4.35-4.55 (m, 2H, H₃, CH_BOAc), 4.67 (m, 1H, H₂), 5.06-5.12 (m, 2H, H₄, H₅), 5.84 (d, 1H *J* ~ 7.7 Hz, NH), 7.25 (d, 1H, *J* ~ 8.5 Hz, H_{Ar}), 7.72 (d, 1H, *J* ~ 8.2 Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 20.7 (Me), 20.9 (Me), 21.1 (Me), 21.6 (Me), 23.3 (Me), 44.4 (C₆), 47.9 (C₃), 53.9 (C₂), 61.6 (CH₂OAc), 67.1 (C₄ or C₅), 68.3 (C₄ or C₅), 127.4 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 138.0 (Cq), 143.6 (Cq), 170.2 (C=O), 170.6 (C=O), 170.9 (C=O), 171.9 (C=O).

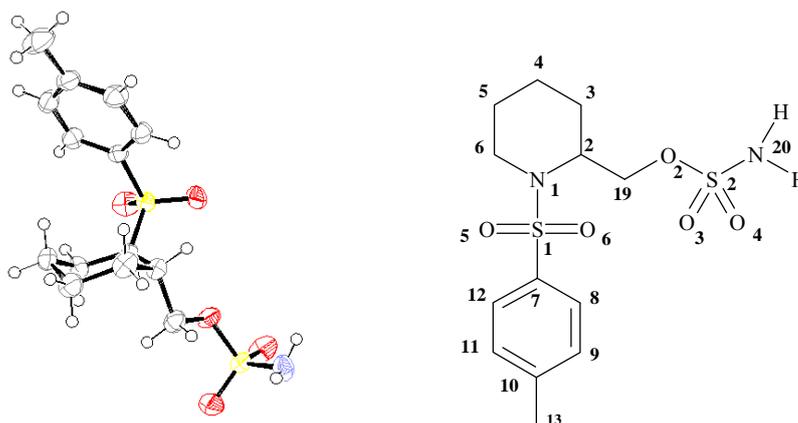
MS-IS *m/z* 485.0 [M+H]⁺.

IR (neat) 3280, 1744, 1667, 1155 cm⁻¹.

HRMS: Calcd. for C₂₁H₂₈N₂O₉NaS [M+Na]⁺: 507.14132, found 507.1414 (1 ppm).

Perspective ORTEP view of compound 27

Crystal Data for compound **27** : formula $C_{13}H_{20}N_2O_5S_2$ triclinic, space group $P\bar{1}$; $a = 8.5360(2)$, $b = 9.6894(3)$, $c = 10.5913(3)$ Å, $\alpha = 79.310(2)^\circ$, $\beta = 68.379(2)^\circ$, $\gamma = 79.7860(2)^\circ$, $V = 794.51(7)$ Å³, $Z = 2$; $M = 348.4$ g ; $D_c = 1.46$ g.cm⁻³ ; $F(000) = 367.9$. The structure was solved by direct methods using SHELXS 97.¹⁹³ Refinement, based on F^2 , was carried out by full matrix least squares with SHELXL-97 software.¹⁹⁴ An ORTEP¹⁹⁵ diagram is given in the figure. Non hydrogen atoms were refined anisotropically. Convergence was reached at $R_1 = 0.038$ for 3741 reflections ($I > 2 \sigma(I)$), $wR_2 = 0.104$ for all data and $S = 1.03$ for 207 parameters. The residual electron density in the final difference Fourier does not show any feature above 0.282 e.Å⁻³ and below -0.398 e.Å⁻³. Summary data N° CCDC 605299.

**Bond length [Å]**

S1 O6 1.4354
 S1 O5 1.4368
 S1 N1 1.6207
 S1 C7 1.7598
 S2 O4 1.4137
 S2 O3 1.4231
 S2 O2 1.5761
 S2 N20 1.5901
 N1 C2 1.4776
 N1 C6 1.4823
 C2 C19 1.520
 C2 C3 1.535
 C3 C4 1.526
 C4 C5 1.517
 C5 C6 1.518
 C19 O2 1.4562
 C7 C12 1.386
 C7 C8 1.387
 C8 C9 1.382
 C9 C10 1.387

C10 C11 1.381
 C10 C13 1.505
 C11 C12 1.385

Angle [deg]

O6 S1 O5 119.36
 O6 S1 N1 107.03
 O5 S1 N1 106.82
 O6 S1 C7 107.80
 O5 S1 C7 107.57
 N1 S1 C7 107.79
 O4 S2 O3 120.88
 O4 S2 O2 103.68
 O3 S2 O2 108.01
 O4 S2 N20 108.35
 O3 S2 N20 107.28
 O2 S2 N20 108.07
 C2 N1 C6 116.49
 C2 N1 S1 120.03

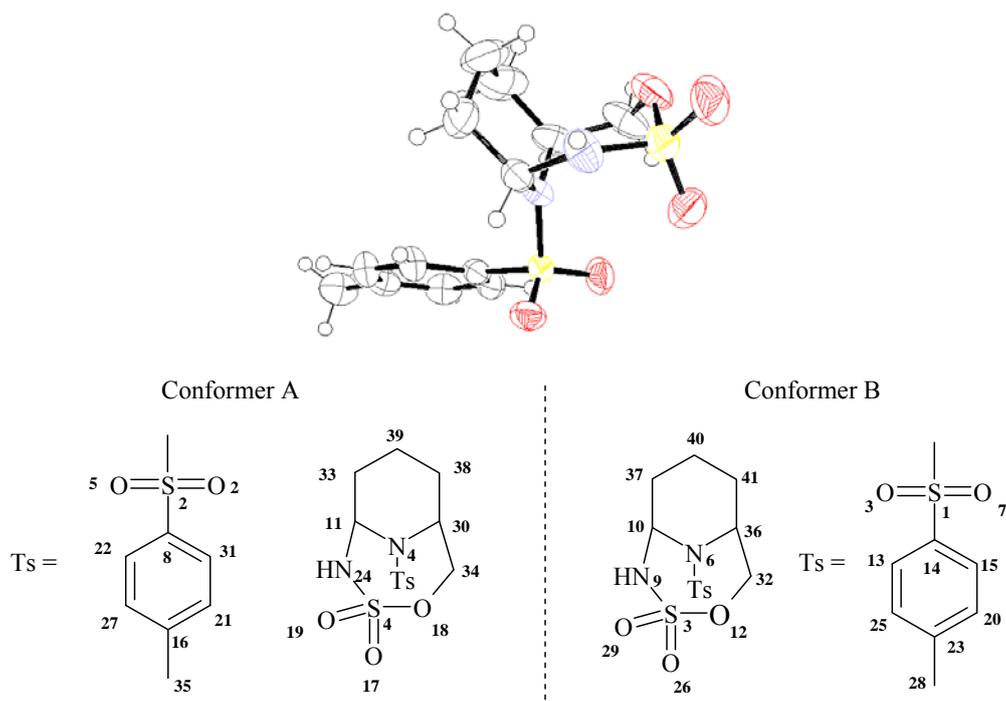
C6 N1 S1 117.91
 N1 C2 C19 109.71
 N1 C2 C3 111.86
 C19 C2 C3 111.97
 C4 C3 C2 113.86
 C5 C4 C3 109.41
 C4 C5 C6 110.39
 N1 C6 C5 112.69
 O2 C19 C2 106.82
 C19 O2 S2 117.52
 C12 C7 C8 120.82
 C12 C7 S1 120.17
 C8 C7 S1 118.77
 C9 C8 C7 118.79
 C8 C9 C10 121.56
 C11 C10 C9 118.36
 C11 C10 C13 121.55
 C9 C10 C13 120.05
 C10 C11 C12 121.45
 C7 C12 C11 118.92

Perspective ORTEP view of compound 28

Crystal Data for compound **28** : formula $C_{13}H_{18}N_2O_5S_2$ monoclinic, space group $P2_1/n$; $a = 15.5689(3)$, $b = 11.3899(2)$, $c = 17.4891(4)$ Å, $\beta = 96.718(1)^\circ$, $V = 3080.0(1)$ Å³, $Z = 8$; $M = 346.4$ g ;

$D_c = 1.494$ g.cm⁻³ ; $F(000) = 1456$. The structure was solved by direct methods using SHELXS 97.¹⁹³ Refinement, based on F^2 , was carried out by full matrix least squares with SHELXL-97 software.¹⁹⁴ An ORTEP¹⁹⁵ diagram is given in the figure. Non hydrogen atoms were refined anisotropically. Convergence was reached at $R_1 = 0.046$ for 5048 reflections ($I > 2 \sigma(I)$), $wR2 = 0.147$ for all data and $S = 0.95$ for 399 parameters. The residual electron density in the final difference Fourier does not show any feature above 0.483 e.Å⁻³ and below -0.413 e.Å⁻³. Summary data N° CCDC 605300.

X-ray analysis showed the presence of 2 conformers in the asymmetric unit.

**Bond length[Å]**

Conformer A

S2 O5 1.4208
S2 O2 1.4307
S2 N4 1.6298
S2 C8 1.763
S4 O19 1.396

S4 O17 1.424
S4 O18 1.562
S4 N24 1.630
N4 C11 1.458
N4 C30 1.486
C8 C31 1.373
C8 C22 1.373

C11 N24 1.504
C11 C33 1.513
C16 C21 1.374
C16 C27 1.368
C16 C35 1.512
O18 C34 1.433
C21 C31 1.392

C22 C27 1.386
 C30 C34 1.498
 C30 C38 1.545
 C33 C39 1.490
 C38 C39 1.515

Conformer B

S1 O7 1.4295
 S1 O3 1.4298
 S1 N6 1.6320

S1 C14 1.764
 S3 O26 1.409
 S3 O29 1.424
 S3 O12 1.562
 S3 N9 1.595
 N6 C10 1.454
 N6 C36 1.472
 N9 C10 1.497
 C10 C37 1.495
 O12 C32 1.448
 C36 C41 1.547

C37 C40 1.521
 C40 C41 1.499
 C32 C36 1.509
 C13 C14 1.380
 C13 C25 1.384
 C14 C15 1.386
 C15 C20 1.388
 C20 C23 1.372
 C23 C25 1.385
 C23 C28 1.509

Angle[deg]

Conformer A

O5 S2 O2 118.56
 O5 S2 N4 110.15
 O2 S2 N4 107.09
 O5 S2 C8 106.26
 O2 S2 C8 109.01
 N4 S2 C8 104.97
 O19 S4 O17 119.79
 O19 S4 O18 111.42
 O17 S4 O18 104.31
 O19 S4 N24 109.70
 O17 S4 N24 105.22
 O18 S4 N24 105.30
 C11 N4 C30 119.93
 C11 N4 S2 121.45
 C30 N4 S2 118.58
 C31 C8 C22 119.9
 C31 C8 S2 121.78
 C22 C8 S2 118.23
 N4 C11 N24 111.21
 N4 C11 C33 111.4
 N24 C11 C33 109.1
 C21 C16 C27 118.4
 C21 C16 C35 120.1
 C27 C16 C35 121.5
 C34 O18 S4 118.4

C16 C21 C31 121.0
 C8 C22 C27 119.5
 C11 N24 S4 124.61
 C16 C27 C22 121.5
 C34 C30 N4 112.2
 C34 C30 C38 116.0
 N4 C30 C38 109.5
 C8 C31 C21 119.6
 C39 C33 C11 112.3
 O18 C34 C30 113.6
 C39 C38 C30 114.0
 C33 C39 C38 110.5

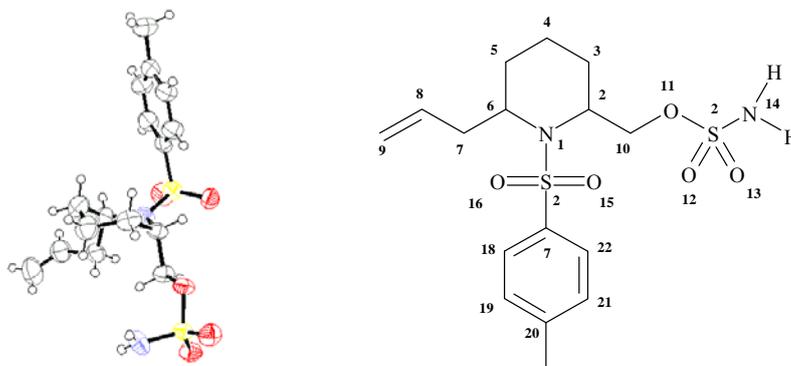
Conformer B

O7 S1 O3 118.94
 O7 S1 N6 109.10
 O7 S1 C14 106.83
 O3 S1 N6 106.87
 O3 S1 C14 109.25
 O12 S3 N9 106.19
 N6 S1 C14 105.03
 O26 S3 O29 119.54
 O26 S3 O12 109.08
 O29 S3 O12 103.70
 O26 S3 N9 111.08
 O29 S3 N9 106.29

C10 N6 C36 120.14
 C10 N6 S1 121.77
 C36 N6 S1 118.07
 C10 N9 S3 125.15
 N6 C10 C37 112.1
 N6 C10 N9 111.32
 C37 C10 N9 108.9
 C32 O12 S3 118.64
 C14 C13 C25 119.4
 C13 C14 C15 120.4
 C13 C14 S1 119.48
 C15 C14 S1 120.08
 C14 C15 C20 118.8
 C23 C20 C15 121.8
 C20 C23 C28 121.2
 C20 C23 C25 118.3
 C25 C23 C28 120.6
 C13 C25 C23 121.2
 O12 C32 C36 114.0
 N6 C36 C32 111.0
 N6 C36 C41 109.6
 C32 C36 C41 117.1
 C10 C37 C40 111.4
 C41 C40 C37 110.3
 C40 C41 C36 114.2

Perspective ORTEP view of compound 70

Crystal Data for compound **70** : formula $C_{16}H_{24}N_2O_5S_2$ monoclinic, space group $P2_1/c$; $a = 11.7943(6)$, $b = 7.8523(2)$, $c = 20.6581(10)$ Å, $\beta = 95.796(2)^\circ$, $V = 1903.42(1)$ Å³, $Z = 4$; $M = 388.5$ g ; $D_c = 1.36$ g.cm⁻³ ; $F(000) = 823.9$. The structure was solved by direct methods using SHELXS 97.¹⁹³ Refinement, based on F^2 , was carried out by full matrix least squares with SHELXL-97 software.¹⁹⁴ An ORTEP¹⁹⁵ diagram is given in the figure. Non hydrogen atoms were refined anisotropically. Convergence was reached at $R_1 = 0.046$ for 2792 reflections ($I > 2 \sigma(I)$), $wR2 = 0.128$ for all data and $S = 1.03$ for 234 parameters. The residual electron density in the final difference Fourier does not show any feature above 0.276 e.Å⁻³ and below -0.317 e.Å⁻³. Summary data N° CCDC 605301.

**Bond length [Å]**

S1 O13 1.4187
S1 O12 1.4263
S1 O11 1.5639
S1 N14 1.587
S2 O16 1.4313
S2 O15 1.4326
S2 N1 1.6247
S2 C17 1.762

N1 C6 1.484
N1 C2 1.487
C2 C3 1.519
C2 C10 1.522
C3 C4 1.518
C4 C5 1.504
C5 C6 1.524
C6 C7 1.542
C7 C8 1.490
C8 C9 1.279

C10 O11 1.458
C17 C22 1.387
C17 C18 1.388
C18 C19 1.375
C19 C20 1.376
C20 C21 1.378
C20 C23 1.503
C21 C22 1.387

Angle [deg]

O13 S1 O12 120.40
O13 S1 O11 109.11
O12 S1 O11 102.40
O13 S1 N14 107.90
O12 S1 N14 108.58
O11 S1 N14 107.81
O16 S2 O15 119.30
O16 S2 N1 108.11
O15 S2 N1 107.25
O16 S2 C17 106.59
O15 S2 C17 108.20
N1 S2 C17 106.78
C6 N1 C2 120.75

C6 N1 S2 117.60
C2 N1 S2 119.94
N1 C2 C3 111.8
N1 C2 C10 108.59
C3 C2 C10 113.7
C4 C3 C2 112.5
C5 C4 C3 109.7
C4 C5 C6 113.2
N1 C6 C5 110.8
N1 C6 C7 110.5
C5 C6 C7 113.9
C8 C7 C6 111.6
C9 C8 C7 126.8
O11 C10 C2 105.16

C10 O11 S1 118.32
C22 C17 C18 119.0
C22 C17 S2 120.88
C18 C17 S2 120.15
C19 C18 C17 120.7
C18 C19 C20 121.2
C19 C20 C21 117.7
C19 C20 C23 120.7
C21 C20 C23 121.6
C20 C21 C22 122.5
C21 C22 C17 118.9

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Z. Tian; A. Fattahi; L. Lis; S. R. Kass, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 17087-17092.
2. F. Wicktor; A. Donati; H. Herrmann; R. Zellner, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2003**, *5*, 2562-2572.
3. S. Gligorovski, H. Herrmann, proceeding of *CMD-2002 Paris*, **9-11 Sept 2002** – Editions Paris 7 Denis Diderot.
4. a) B. M. Trost, *Science*, **1991**, *254*, 1471-1477; b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 259-281.
5. K. Godula; D. Sames, *Science*, **2006**, *312*, 67-72.
6. R. G. Bergman, *Nature*, **2007**, *446*, 391-393.
7. M. P. Doyle; D. C. Forbes, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 911-935, et références citées.
8. a) F. Kakiuchi, N. Chatani, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, *345*, 1077-1101; b) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 2879-2932; c) H. M. L. Davies, E. J. Beckwith, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2861-2903.
9. H. M. L. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6422-6425.
10. H. M. L. Davies; M. S. Long, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3518-3520.
11. P. Dauban; R. H. Dodd, *Synlett*, **2003**, 1571-1586.
12. C. G. Espino; J. Du Bois; *Modern Rhodium-Catalysed organic reactions*; Wiley-VCH (Ed. P. A. Evans) verlag GmbH & Co. KGaA; Wienheim, **2005**, 379-416.
13. R. S. Meléndez; W. D. Lubell, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 2581-2616.
14. C. G. Espino; J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 598-600.
15. C. G. Espino; P. M. Wehn; J. Chow; J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 6935-6936.
16. J. Du Bois, *Chemtracts-Organic Chemistry*, **2005**, 1-13.
17. R. N. Keller; P. A. S. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 1122-1124.
18. P. A. S. Smith; B. B. Brown; R. K. Putney; R. F. Reinisch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 6335-6337.
19. J. F. Heacock; M. T. Edmison, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3460-3463.
20. R. N. Carde; G. Jones, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1974**, 2066-2072.
21. G. Smolinsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4483-4484.
22. G. Smolinsky, *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 3557-3559.
23. P. A. S. Smith; B. B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 2435-2437.
24. G. Smolinsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 2489-2493.
25. G. Smolinsky, *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 4108-4110.
26. Première insertion intermoléculaire sur méthylène non-activé voir: W. Lwowski; T. J. Maricich; T. W. Mattingly, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1200-1202.
27. G. Smolinsky; B. I. Feuer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3085-3088.
28. O. Meth-Cohn, *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 18-27.
29. J. J. Wright; J. B. Morton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 668-670.
30. H. Kwart; A. A. Khan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1951-1952.
31. R. Breslow; S. H. Gellman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 1400-1401.
32. J. T. Groves; T. E. Nemo; R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1032-1033.
33. K. B. Sharpless; A. O. Chong; K. Oshima, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 177-179.
34. R. Breslow; S. H. Gellman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 6728-6729.
35. D. P. Albone; P. S. Aujla; P. C. Taylor, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9569-9571.
36. I. Nägeli; C. Baud; G. Bernardinelli; Y. Jacquier; M. Moran; P. Müller, *Helv. Chim. Acta*, **1997**, *80*, 1087-1105.
37. J-P. Mahy; A. Dureault; G. Bedi; P. Battioni; D. Mansuy, *J. Chem. Soc., Chem. Com.*, **1984**, 1161-1163.

38. J-P. Mahy; G. Bedi; P. Battioni; D. Mansuy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1988**, 1517-1524.
39. D. Mansuy, *Pure Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 741-746.
40. D. A. Evans; M. M. Faul; M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2742-2753.
41. C. Fruit; P. Müller, *Helv. Chim. Acta*, **2004**, *87*, 1607-1615.
42. C. G. Espino; K. W. Fiori; M. Kim; J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15378-15379.
43. M. Kim; J. Mulcahy; C. G. Espino; J. Du Bois, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1073-1076.
44. H. Lebel; K. Huard; S. Lectard, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *126*, 14198-14199.
45. J.-L. Liang; S.-X. Yuan; J.-S. Huang; W.-Y. Yu; C.-M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3465-3468.
46. J.-L. Liang; S.-X. Yuan; J.-S. Huang; C.-M. Che, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 3610-3619.
47. T.-S. Lai; H.-L. Kwong; C.-M. Che; S.-M. Peng, *Chem. Commun.*, **1997**, 2373-2374.
48. S.-M. Au; S.-B. Zhang; W.-H. Fung; W.-Y. Yu; C.-M. Che; K.-K. Cheung, *Chem. Commun.*, **1998**, 2677-2678.
49. X.-G. Zhou; X.-Q. Yu; J.-S. Huang; C.-M. Che, *Chem. Commun.*, **1999**, 2377-2378.
50. Y. Cui; C. He, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4210-4212.
51. Y. Cui; C. He, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 16202-16203.
52. P. Dauban; R. H. Dodd, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2327-2329.
53. K. W. Fiori; J. J. Fleming; J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4349-4352.
54. P. Wehn; J. Du Bois, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4685-4688.
55. P. Wang; J. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 3296-3305.
56. G. A. Sulikowski; S. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 8035-8038.
57. K. A. Parker; W. Chang, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1785-1788.
58. P. M. Wehn; J. Lee; J. Du Bois, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4823-4826.
59. D. F. Taber; E. H. Petty; K. Raman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 196-199.
60. P. Müller; C. Boléa, *Helv. Chim. Acta*, **2002**, *85*, 483-494.
61. D. Yang; M.-K. Wong; X.-C. Wang; Y.-C. Tang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6611-6612.
62. M.-K. Wong; N.-W. Chung; L. He; X.-C. Wang; Z. Yan; Y.-C. Tang; D. Yang, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6321-6328.
63. P. Müller; P. Polleux, *Helv. Chim. Acta*, **1994**, *77*, 645-654.
64. M. P. Doyle; A. B. Dyatkin; G. H. P. Roos; F. Canas; D. A. Pierson; A. Van Basten; P. Polleux, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4507-4508.
65. R. L. Halterman; S.-T. Jan, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5253-5254.
66. P. Müller; C. Fruit, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2905-2919.
67. Pour une version intermoléculaire voir référence 20.
68. C. Fruit; P. Müller, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 1019-1026.
69. M. Yamawaki; S. Kitagaki; M. Anada; S. Hashimoto, *Heterocycles*, **2006**, *69*, 527-537.
70. H. Tsutsui; Y. Yamaguchi; S. Kitagaki; S. Nakamura; M. Anada; S. Hashimoto, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 817-821.
71. S.-M. Au; J.-S. Huang; W.-Y. Yu; W.-H. Fung; C.-M. Che, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 9120-9132.
72. S. Murata; Y. Tsubone; R. Kawai; D. Eguchi; H. Tomioka, *J. Phys. Org. Chem.*, **2005**, *18*, 9-20.
73. H. H. Jaffé, *Chem. Rev.*, **1953**, *53*, 191-261.
74. *Mechanism and Theory in Organic Chemistry (3rd Edition)*, T. H. Lowry, K. Schueller Richardson, New York, **1987**.
75. D. Griller; K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.*, **1980**, *13*, 317-323.

76. G. He; T. C. Brice, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 2747-2753.
77. M. Newcomb; C. C. Johnson; M. B. Manek; T. R. Varick, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10915-10916.
78. P. Müller; C. Baud; I. Nägeli, *J. Phys. Org. Chem.*, **1998**, *11*, 597-601.
79. A. Hinman; J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11510-11511.
80. Pour d'autres exemples de synthèse voir: a) Y. Kishi; M. Aratani; T. Fukuyama; F. Nakatsubo; T. Goto; S. Inoue; H. Tanino; S. Sugiura; H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 9217-9219; b) Y. Kishi; T. Fukuyama; M. Aratani; F. Nakatsubo; T. Goto; S. Inoue; c) H. Tanino; S. Sugiura; H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 9219-9221; d) N. Ohyabu; T. Nishikawa, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8798-8805.
81. B. M. Trost; J. L. Gunzner; O. Dirat; Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10396-10415.
82. H. Huang; J. S. Panek, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1991-1993.
83. A. Zampella; M. V. D'Auria; L. Minale; C. Debitus; C. Roussakis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 11085-11088.
84. K. A. Parker; W. Chang, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3891-3893.
85. Fonctionnalisation des oxazolidines voir: J. M. Takacs, M. R. Jaber, A. S. Vellekoop, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2742-2748.
86. L. T. Boulton; H. T. Stock; J. Raphy; D. C. Horwell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1999**, 1421-1429.
87. H.-S. Byun; L. He; R. Bittman, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 7051-7091.
88. M. Atfani; L. Wei; W. D. Lubell, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2965-2968.
89. P. M. Wehn; J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 12950-12951.
90. P. A. Jacobi; M. J. Martinelli; S. Polanc, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5594-5598.
91. C. Y. Hong; Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7001-7006.
92. J. J. Fleming; J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3926-3927.
93. J. J. Fleming; M. D. McReynolds; J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 9964-9975.
94. *Iminosugars: from Synthesis to Therapeutic Applications*, (P. Compain, O. R. Martin, Eds.), Wiley-VCH: Weinheim, **2007**.
95. J. J. Fleming; K. W. Fiori; J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 2028-2029.
96. A. Robert; O. Dechy-Cabaret; J. Cazelles; B. Meunier, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 167-174.
97. Y. Liu; W. Xiao; M.-K. Wong; C.-M. Che, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4107-4110.
98. R. A. Dwek, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 683-720.
99. A. Varki, *Glycobiology*, **1993**, *3*, 97-130.
100. *Carbohydrate Mimics: Concepts and Methods*, (Y. Chapleur Ed.), Weinheim: Wiley-VCH, **1997**.
101. *Iminosugars: Recent Insights into their Bioactivity and Potential as Therapeutic Agents*, (P. Compain, O. R. Martin, Eds.), *Curr. Top. Med. Chem.*, **2003**, *3*.
102. *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond* (A. E. Stütz Ed.), Wiley-VCH: New York, **1999**.
103. a) A. Dondoni, A. Marra, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 4395-4421; b) Y. Du, R. J. Linhardt, I. R. Vlahov, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 9913-9959.
104. Pour une revue sur les méthodes de synthèses d'hexosamines C-Glycosylées voir: J. Xie, *Recent Res. Devel. Org. Chem.*, **1999**, 505-523.
105. V. Costantino; C. Imperatore; E. Fattorusso; A. Mangoni, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9177-9180.
106. J.-R. Pougny; M. A. M. Nassr; P. Sinaÿ, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 375-376.

107. J.-Y. Goujon; D. Gueyrard; P. Compain; O. R. Martin; N. Asano, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2003**, *14*, 1969-1972.
108. Y. Gu; B. B. Snider, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4385-4388.
109. H. J. Reich; S. L. Peake, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4888-4889.
110. O. R. Martin; F. Xie, *Carbohydr. Res.*, **1994**, *264*, 141-146.
111. M. Sasaki; C. Tsukano; K. Tachibana, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4385-4388.
112. I. H. Cho; L. A. Paquette, *Heterocycles*, **2002**, *58*, 43-46.
113. J. W. Timberlake; W. J. Ray Jr.; E. D. Stevens; C. L. Klein, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5824-5826.
114. M. Okada; S. Iwashita; N. Koizumi, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 7047-7051.
115. Y.-C. Xu; A. Bizuneh; C. Walker, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 455-458.
116. S. Ichikawa; S. Shuto; J. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 10270-10280.
117. S. Tamura; H. Abe; A. Matsuda; S. Shuto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1021-1023.
118. I. Tvaroška; T. Bleha, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1989**, *47*, 45-124.
119. Voir Chap. I/ III/ A Régiosélectivité de la réaction.
120. H.-J. Gais; R. Loo; D. Roder; P. Das; G. Raabe, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, *2003*, 1500-1526.
121. Voir chap. I/ IV- Aspect mécanistique.
122. P. Compain; O. R. Martin, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*, 3077-3092.
123. J. Liu; M. M. D. Numa; H. Liu; S.-J. Huang; P. Sears; A. R. Shikhman; C.-H. Wong, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 6273-6283.
124. T. Granier; A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **1998**, *81*, 865-880.
125. G. Xu; M. Micklatcher; M. A. Silvestri; T. L. Hartman; J. Burrier; M. C. Osterling; H. Wargo; J. A. Turpin; R. W. Buckheit Jr.; M. Cushman, *J. Med. Chem.*, **2001**, 4092-4113.
126. E. D. Nicolaides; F. J. Tinney; J. S. Kaltenbronn; J. T. Repine; D. A. DeJohn; E. A. Lunney; W. H. Roark; J. G. Marriott; R. E. Davis; R. E. Voigtman, *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 959-971.
127. F. Sánchez-Sancho; E. Mann; B. Herradón, *Synlett*, **2000**, 509-513.
128. F. Duran; L. Leman; A. Ghini; G. Burton; P. Dauban; R. H. Dodd, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2481-2483.
129. F. J. Duran; A. Ghini; P. Dauban; R. H. Dodd; G. Burton, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8613-8616.
130. G. R. Brown; A. J. Foubister; B. Wright, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1985**, 2577-2080.
131. M. P. Doyle; R. J. Pieters; J. Taunton; H. Q. Pho, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 820-829.
132. V. Malatesta; K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 609-614.
133. D. J. Wardrop; W. Zhang; J. Fritz, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 489-492.
134. D. A. Sweigart, *J. Chem. Educ.*, **1973**, *50*, 322.
135. *Orbitales frontières. Manuel pratique* (N. Trong Anh), CNRS édition, **1995**.
136. F. Johnson, *Chem. Rev.*, **1968**, *68*, 375-413.
137. N. Y. Kuznetsov; V. N. Krustalev; I. A. Godovikov; Y. N. Bubnov, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, *2006*, 113-120.
138. C. A. M. Cariou; J. S. Snaith, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 51-53.
139. R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1841-1860.
140. S. Toumieux; P. Compain; O. R. Martin; M. Selkti, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4493-4496.
141. P. M. Weintraub; J. S. Sabol; J. M. Kane; D. R. Borcheder, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 2953-2989, et références citées.
142. P. S. Watson; B. Jiang; B. Scott, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3679-3681.
143. L. E. Burgess; E. K. M. Gross; J. Jurka, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3255-3258.

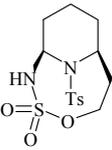
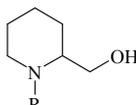
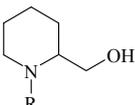
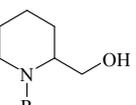
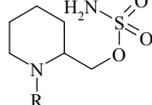
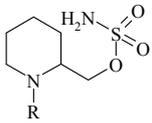
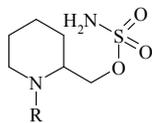
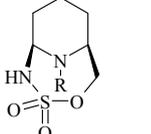
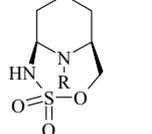
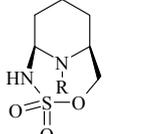
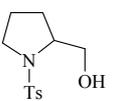
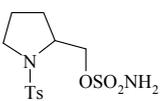
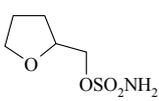
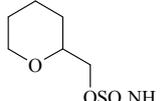
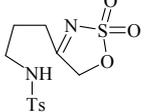
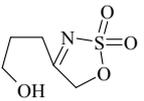
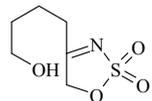
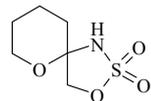
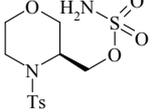
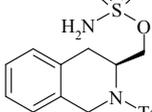
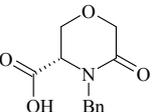
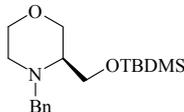
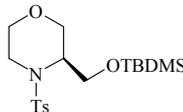
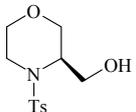
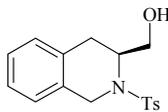
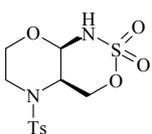
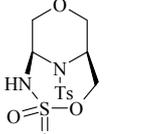
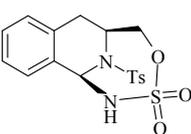
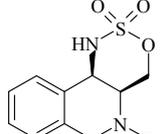
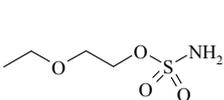
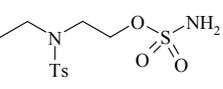
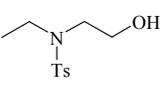
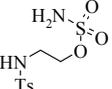
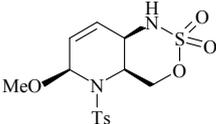
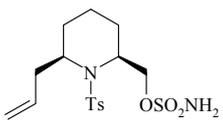
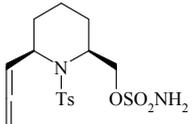
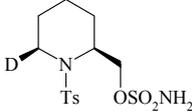
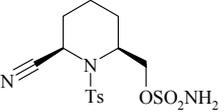
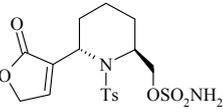
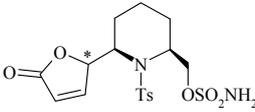
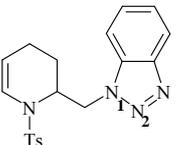
144. I. Ungureanu; C. Bologa; S. Chayer; A. Mann, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 5315-5318.
145. A. Armstrong; G. R. Cumminga; K. Pike, *Chem. Commun.*, **2004**, 812-813.
146. J. Áhman; P. Somfai, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 9537-9544.
147. E. L. Myers; J. G. de Vries; V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1893-1896.
148. Y. Matsumura; T. Ikeda; O. Onumura, *Heterocycles*, **2006**, *67*, 113-117.
149. J. Royer; M. Bonin; L. Micouin, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2311-2352.
150. B. E. Maryanoff; H.-C. Zhang; J. H. Cohen; I. J. Turchi; C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 1431-1628.
151. C. R. Berry; R. P. Hsung, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7629-7636.
152. R. V. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 289-296.
153. S. D. Koulocheri; E. N. Pitsinos; S. A. Haroutounian, *Synthesis*, **2002**, 111-115.
154. I. Baussanne; A. Chiaroni; J. Royer, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1219-1224.
155. A. R. Katritzky; A. A. A. Abdel-Fattah; I. Celik, *Arkivoc*, **2007**, *11*, 96-113.
156. R. E. Gawley; G. Barolli; S. Madan; M. Saverin; S. O'Connor, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 1759-1761.
157. J. Bickley; R. Bonar-Law; T. McGrath; N. Sing; A. Steiner, *New J. Chem.*, **2004**, *28*, 425-433.
158. J. M. Andrés; R. Pedrosa; A. Pérez-Encabo, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, *2007*, 1803-1810.
159. S. K. Ritter, *Sciences & Technology*, **2004**, *82*, 46-47.
160. X. Xu; T. Furukawa; T. Okino; H. Miyabe; Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466-476.
161. S. Torii; T. Inokuchi; F. Akahosi; M. Kubota, *Synthesis*, **1987**, 242-245.
162. K. Rossen ; A. Kolarovic; D. Baskakov; M. Kiesel, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3023-3025.
163. a) E. A. Severino; E. R. Costenaro; A. L. L. Garcia; C. R. D. Correia, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 305-308. b) E. A. Severino; C. R. D. Correia, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3039-3042.
164. Communications personnelles. Le Pr Correia nous a fourni des modes opératoires détaillés ainsi que des informations sur la qualité des solvants et réactifs.
165. M. M. Abelman; T. Oh; L. E. Overman, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4133-4135.
166. T. Shono; Y. Matsumura; O. Onumura; Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 7073-7074.
167. T. Shono; J. Terauchi; Y. Ohki; Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6385-6386.
168. R. H. Halcomb; S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6661-6666.
169. J. F. Bower; S. Chakthong; J. Švenda; A. J. Williams; R. M. Lawrence; P. Szeto; T. Gallagher, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 1868-1877.
170. S. Torii; T. Inokuchi; S. Takagishi; F. Akahoshi; K. Uneyama, *Chem. Lett.*, **1987**, *16*, 639-642.
171. K. C. M. F. Tjen; S. S. Kinderman; H. E. Schoemaker; H. Hiemstra; F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Commun.*, **2000**, 699-700.
172. S. S. Kinderman; R. Doodeman; J. W. Van Beijma; J. C. Russcher; K. C. M. F. Tjen; T. M. Kooistra; H. Mohaselzadeh; J. H. Van Maarseveen; H. Hiemstra; H. E. Shoemaker; F. P. J. T. Rutjes, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, 736-748.
173. D. Minato; M. Imai; Y. Kanda; O. Onomura; Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5485-5488.
174. T. Shono; Y. Matsumura; M. Ogaki; O. Onomura, *Chem. Lett.*, **1987**, *16*, 1447-1450.

175. A. Kennedy; A. Nelson; A. Perry, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2005**, *1*:2, doi:10.1186/1860-5397-1-2.
176. A. P. Kozikovski; P.-U. Park, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1676-1678.
177. P. J. Dransfield; P. M. Gore; M. Shipman; A. M. Z. Slawin, *Chem. Commun.*, **2002**, 150-151.
178. P. J. Dransfield; P. M. Gore; I. Prokes; M. Shipman; A. M. Z. Slawin, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 2723-2733.
179. J.-C. Adelbrecht; D. Craig; B. W. Dymock; S. Thorimbert, *Synlett*, **2000**, *4*, 467-470.
180. V. VanRheenen; R. C. Kelly; D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *17*, 1973-1976.
181. J. K. Cha; W. J. Christ; Y. Kichi, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2247-2255.
182. A. Kennedy; A. Nelson; A. Perry, *Chem. Commun.*, **2005**, 1646-1648.
183. B. Aguilera; A. Fernandez-Mayoralas, *Chem. Commun.*, **1996**, 127-128.
184. B. Aguilera; A. Fernandez-Mayoralas; C. Jaramillo, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 5863-5876.
185. C. Arribas; M. C. Carreno; J. L. Garcia-Ruano; J. F. Rodriguez; M. Santos; M. A. Sanz-Tejedor, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3165-3168.
186. L. Song; E. N. Duesler; P. S. Mariano, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7284-7293.
187. T. J. Donohoe; H. O. Sintim; J. Hollinshead, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 7297-7304.
188. Y. Le Merrer; L. Poitout; J.-C. Depezay; I. Dosbaa; S. Geoffroy; M.-J. Foglietti, *Bioorg. Med. Chem.*, **1997**, *5*, 519-533.
189. G. Legler; A. E. Stütz; H. Immich, *Carbohydr. Res.*, **1995**, *272*, 17-30.
190. C. Boucheron; S. Toumieux; P. Compain; O. R. Martin; K. Ikeda; N. Asano, *Carbohydr. Res.*, **2007**, *342*, 1960-1965.
191. Tables of iminosugars, their biological activities and their potential as therapeutic agents, P. Compain, V. Desvergnès, V. Liautard, C. Pillard, S. Toumieux, *Iminosugars: from Synthesis to Therapeutic Applications*, (P. Compain, O. R. Martin, Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, *Chap. 14*, p 327-455.
192. M. S. T. Morin; S. Toumieux; P. Compain; S. Peyrat; J. Kalinowska-Tluscik, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 8531-8535.
193. *SHELXL: high resolution refinement, Methods in Enzymology*, (C.W. Carter Jr., L. M. Sweet Eds), G. M. Sheldrick, T. R. Schneider, **1997**, *277*, 319-343, Academic Press, San Diego.
194. *Program for solution of crystal structures: SHELXLS 97*, G. M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, **1990**.
195. *ORTEP. A thermal Ellipsoid Plotting Program*, C. K. Johnson; Oak Ridge National Laboratories: Oak Ridge, TN **1976**.

Liste récapitulative des produits synthétisés

Structure				
N° (1 ^{ère} apparition/ Part. Exp.)	2 (57/136)	3 (57/137)	4α/β (57/138)	5 (59/139)
6 (59/139)	7α/β (59/140)	8α/β (59/141)	9α (60/142-143)	9β (60/142-143)
10α/β (61/144)	11α/β (61/144)	12α (62/146)	12β (62/146)	12'β (62/147)
13α/β (62/148)	14β (62/149)	15 (63/150)	16 (64/151)	17 (66/152)
19 (68/153)	20α (69/154)	20β (69/154)	21α (70/156)	21β (70/157)
22 (73/158)	23 (73/159)	24 (80/160)	25 (80/161)	26 (80/162)
27 (81/163)	28 (81/164)	29 (83/165)	26' (83/166)	27' (83/167)

Liste des produits synthétisés avec les N° (page de la première apparition dans la partie résultat-discussion/page(s) dans la partie expérimentale)

	 R = 4-MeO-C ₆ H ₄ -SO ₂	 R = 4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂	 R = 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -SO ₂	 R = 4-MeO-C ₆ H ₄ -SO ₂
28' (84/168)	30 (85/169)	31 (85/170)	32 (85/171)	33 (85/172)
 R = 4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂	 R = 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -SO ₂	 R = 4-MeO-C ₆ H ₄ -SO ₂	 R = 4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂	 R = 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -SO ₂
34 (85/173)	35 (85/174)	36 (85/175)	37 (85/176)	38 (85/177)
				
39 (87/178)	40 (87/179)	41 (87/180)	42 (87/181)	43 (88/182)
				
44 (88/183)	45 (88/184)	45' (88/184)	46 (89/189)	47 (89/193)
				
49 (90/185)	50 (90/186)	51 (90/187)	52 (90/188)	55 (90/192)
				
56 (91/190-191)	57 (91/190-191)	58 (91/194-195)	59 (91/194-195)	60 (97/196)
				
61 (97/197)	62 (97/198)	63 (98/199)	63' (98/199)	64 (98/200-201)
				
65 (98/200-201)	69 (103/221)	70 (104/202)	71 (106/203)	72 (/204)
				
73 (108/205)	74 (108/206)	75 (108/207-208)	75' (108/207-208)	76 (109/209-210)

77 (109/209-210)	78 (110/211)	79 (110/212)	80 (110/213)	81 (110/214)
82 (112/215)	83 (113/216)	84 (113/217)	85 (113/218)	86 (117/219-220)
87 (118/219-220)	88 (122-223)	89 (121/224)	90 (121/225)	91 (121/226)
92 (122/227)	93 (123/228)	94 (123/229-230)	95 (123/231)	96 (124/232)
97 (125/233)	98 (125/234)	99 (126/235)		

Articles et chapitre parus ou soumis durant ce travail de thèse

1. Iterative multifunctionalization of unactivated C-H bonds in piperidines by way of intramolecular Rh(II)-catalyzed aminations

S. Toumieux, P. Compain, O. R. Martin, *Journal of Organic Chemistry*, DOI: 10.1021/jo702350u.

2. Intramolecular Rhodium-catalyzed Activation of α -Amino C-H Bonds: Decisive Influence of Conformational Factors in the Synthesis of Bicyclic Aminals from *N*-Sulfamoyloxyacetyl Azacycloalkanes

M. S. T. Morin, S. Toumieux, P. Compain, S. Peyrat, J. Kalinowska-Tluscik, *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 8531-8535.

3. Synthesis of 4-*O*-glycosylated 1-deoxynojirimycin derivatives as disaccharide mimics-based inhibitors of human β -glucocerebrosidase

C. Boucheron, S. Toumieux, P. Compain, O. R. Martin, K. Ikeda, N. Asano, *Carbohydrate Research*, **2007**, 1960-1965.

4. New aspects of catalytic intramolecular C-H amination: Unexpected formation of a seven-membered ring in nitrogen-containing systems

S. Toumieux, P. Compain, O. R. Martin, M. Selkti, *Organic Letters*, **2006**, vol. 8 (20), 4493-4496.

5. Intramolecular Metal-catalyzed Amination of Pseudo-anomeric C-H Bonds

S. Toumieux, P. Compain, O. R. Martin, *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 4731-4735.

Tables of iminosugars, their biological activities and their potential as therapeutic agents

P. Compain, V. Desvergnés, V. Liautard, C. Pillard, S. Toumieux, *Iminosugars: from Synthesis to Therapeutic Applications*, (P. Compain, O. R. Martin, Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, Chap. 14, 327-455.

Amination intramoléculaire catalytique de liaisons C-H non-activées: Application à la synthèse de C-glycosides originaux et de pipéridines polyfonctionnalisées

Résumé

La fonctionnalisation de liaisons C-H non-activées est un défi pour la chimie organique. Dans cette thèse, l'amination intramoléculaire, *via* l'insertion catalytique de nitrènes sur ces positions réputées inertes, a été effectuée sur des glycomimétiques de type C-glycoside. A l'inverse de leurs analogues 1-carbamoyloxyméthyle, cette réaction s'est montrée fortement stéréo-dépendante de la configuration du carbone *pseudo*-anomérique dans le cas des dérivés 1-sulfamoyloxyméthyle. L'insertion régiosélective en position *pseudo*-anomérique conduit à des composés spiraniques dont la fonction *N,O*-acétal peut être fonctionnalisée pour aboutir à des glycomimétiques originaux.

Une étude sur des dérivés pipéridiniques a permis d'évaluer l'influence de l'hétéroatome endocyclique sur la réaction d'insertion. L'amination intramoléculaire de ces dérivés nous a permis d'observer une régiosélectivité complètement différente de celle observée précédemment avec la formation inédite d'un cycle à sept membres. La combinaison d'effets stéréoelectroniques et conformationnels décisifs nous a permis de rationaliser ce résultat inattendu.

Nous avons exploité ce résultat par la mise au point d'une stratégie de synthèse générale de 4-amino-imino-C-glycosides. En nous appuyant sur l'utilisation séquentielle du groupe 1-sulfamoyloxyméthyle comme "bras moléculaire activateur", nous sommes parvenus à fonctionnaliser toutes les positions d'une pipéridine monosubstituée. La synthèse totale de divers iminosucres originaux a permis d'illustrer l'intérêt de cette stratégie et ouvre ainsi l'accès à la découverte de nouveaux composés d'intérêt thérapeutique.

Mots-clés : Rhodium; Amination; Catalytique; C-H non-activées; Insertion C-H; Nitrène; Pipéridine; C-glycoside, Iminosucre

Intramolecular catalytic amination of unactivated C-H bonds: Application to the synthesis of original C-glycosides and of polyfunctionalized piperidines

Abstract

Functionalisation of unactivated C-H bonds is a tremendous challenge in organic chemistry. In this work, intramolecular catalytic amination was performed on a sugar-derivative substrate. Insertions into a *pseudo*-anomeric C-H bond in a C-glycoside carrying a 1-carbamoyloxymethyl group were independent of the configuration of this carbone whereas the corresponding 1-sulfamoyloxymethyl derivatives were strongly dependent of that configuration. The insertion products which contain a spiranic *N,O*-acetal function might be functionalized to afford new original glycomimetics.

A model study on piperidine substrates was performed to evaluate endocyclic heteroatom effect. The regioselectivity of intramolecular amination of these compounds was found to be completely different from that usually observed. The unexpected seven-membered ring formation was then rationalized by decisive stereoelectronics and conformational factors.

Finally, to exploit these results, we designed a new general synthetic strategy leading to 4-amino-imino-C-glycoside. In this process, the sulfamoyloxymethyl group was used several times as a "molecular activating arm" to functionalize all positions of a monosubstituted piperidine. The total synthesis of various iminosugars was achieved to illustrate the synthetic potential of this strategy and to open the way to the discovery of new therapeutic agents.

Keywords : Rhodium; Amination; Catalyst; Unactivated C-H; C-H insertion; Nitrene, glycomimetics; piperidines; C-glycosides; Iminosugars

DISCIPLINE : Chimie Organique

LABORATOIRE : ICOA, UMR 6005, Université d'Orléans