

ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT

Institut de Chimie Organique et Analytique

THÈSE présentée par
Floris BUTTARD

soutenue le **27 novembre 2018**

pour obtenir le grade de **Docteur de l'Université d'Orléans**
Discipline / Spécialité : Chimie Organique

**3-Vinyl-1,2,4-triazines comme plateformes
bifonctionnelles pour la synthèse de nouvelles
structures tétrahydro-[1,6]-naphthyridines**

THÈSE dirigée par

Pr. Franck SUZENET

Dr. Jean-François BRIÈRE

Professeur, Université d'Orléans

Directeur de Recherche CNRS, Normandie Université

RAPPORTEURS

Dr. Emmanuelle SCHULZ

Dr. Nicolas BLANCHARD

Directrice de Recherche CNRS, Université Paris-Sud 11

Directeur de Recherche CNRS, Université de Strasbourg

JURY

Dr. Nicolas BLANCHARD

Dr. Jean-François BRIÈRE

Dr. Marie-Aude HIEBEL

Dr. Emmanuel RIGUET

Dr. Emmanuelle SCHULZ

Pr. Franck SUZENET

Pr. Serge THORIMBERT

Directeur de Recherche CNRS, Université de Strasbourg

Directeur de Recherche CNRS, Normandie Université

Maître de conférences, Université d'Orléans

Maître de conférences, Université de Reims Champagne-Ardenne

Directrice de Recherche CNRS, Université Paris-Sud 11

Professeur, Université d'Orléans

Professeur, Sorbonne Université

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté de juger mon travail de thèse. Je remercie le **Dr. Emmanuelle Schulz** et le **Dr. Nicolas Blanchard** d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce manuscrit, ainsi que le **Pr. Serge Thorimbert** et le **Dr. Emmanuel Riguet** d'examiner ce travail.

Je tiens à adresser un remerciement particulier à **Emmanuel** pour, en plus de faire aujourd'hui partie de ce jury, m'avoir transmis lors de mes stages de Master à l'Université de Reims, toutes les bases sur lesquelles ont pu s'appuyer depuis mes travaux de recherche, en plus de m'avoir donné goût à la recherche en chimie organique.

Viennent ensuite mes remerciements les plus sincères au trio de choc qui a encadré ma thèse, et dont les qualités humaines et scientifiques ont créé un terrain des plus propices à ce travail.

J'adresse un grand merci au **Pr. Franck Suzenet** et au **Dr. Jean-François Brière**, pour m'avoir accordé leur confiance en me confiant ce projet il y a plus de trois ans, ainsi que tout au long de cette thèse.

Je remercie **Franck**, pour sa bienveillance et sa bonne humeur au quotidien (enfin quand il a été possible de l'attraper) ; pour avoir toujours été de très bon conseil sur un nombre de points qu'il serait impossible d'énumérer ici ; pour l'autonomie et les libertés de travail dont j'ai pu bénéficier ; et grâce à qui j'ai pu énormément apprendre, en théorie comme à la paillasse.

Je remercie de la même façon **Jeff**, pour avoir été très présent malgré la distance, par l'intermédiaire de nos réunions et discussions téléphoniques (dont peu n'ont pas été suivies du lancement immédiat de nouvelles manip's) ; pour sa grande implication dans la préparation de mes communications ; et finalement pour sa rigueur et sa minutie qui m'ont permis de continuellement m'améliorer.

Il a été à la fois très enrichissant et très plaisant de travailler sous leur supervision. *Merci à vous deux !*

Je tiens également à témoigner toute ma reconnaissance au **Dr. Marie-Aude Hiebel**, qui malgré une arrivée dans l'équipe au cours de ma thèse, a été depuis une source abondante de bonne humeur, d'idées et d'astuces expérimentales ainsi qu'une présence bienveillante et des plus amicales au laboratoire. *Merci p'eaucoup !*

Je remercie le **Dr. Magali Lorion**, le **Dr. Jabrane Jouha** et le **Dr. Clément Berthonneau** pour leur collaboration vinyltriazinique très enrichissante, ainsi que le **Pr. Gérald Guillaumet** pour ses conseils et suggestions.

Je remercie également les collègues de l'équipe qui ont réussi à rendre beaucoup des moments passés au laboratoire très agréables, en dépit des contrariétés qui ont pu survenir. Merci au **Dr. Doina Sirbu**, à **Magdalena Zastawna**, au **Dr. Mohammed Loubidi**, à **Khadija Gambouz**, et à **Matthieu Daniel** pour le *Labo'2* ainsi qu'à **Cosmin Ostache**, à **Vincent Gutierrez** et à **Marie Giambelluco**.

Je souhaite ensuite adresser mes remerciements à la plupart du personnel de l'ICOA, et en particulier à **Nathalie Percina**, pour avoir réalisé les analyses d'HPLC chirale, au **Dr. Pascal Bouyssou**, pour la confiance et la liberté dont j'ai pu profiter dans l'utilisation de la RMN pour mes expériences en température, à **Cédric Maffre**, pour son aide informatique précieuse, à **Cyril Colas**, pour son aide et ses conseils quant aux résultats de spectrométrie de masse, ainsi qu'à **Marie-Madeleine Le Floch**, **Sophie Nicourt** et **Christophe Dubois**.

Je tiens finalement à témoigner ma plus profonde reconnaissance à **Doina**, **Cosmin**, **Matthieu**, **Vincent**, **Loïc** et **Sylvain** pour leur amitié, en adressant une mention spéciale aux illuminés qui se sont appelés eux-mêmes *les Florissiens*. Merci à **Doina** et **Matthieu** pour tous ces excellents moments passés au laboratoire et pour ces conversations très profondes (Doina) ou au contraire sans aucun sens (Matthieu). Je profite de l'occasion pour accepter humblement les remerciements de ces deux derniers, pour leur avoir fait l'honneur d'avoir été leur collègue de labo' préféré. *Merci à vous tous !!*

Table des matières

Abréviations	7
Introduction	9
Chapitre I : Étude bibliographique	11
1 Synthèses des 5,6,7,8-tétrahydro-[1,6]-naphthyridines	13
2 Réactions de Diels-Alder sur les 1,2,4-triazines	20
3 Additions conjuguées sur les vinylhétérocycles	32
4 État de l'art au sein de l'équipe et sujet de thèse	48
Chapitre II : Synthèse des 3-vinyl-1,2,4-triazines	53
1 Préparation des précurseurs 3-méthylthio-1,2,4-triazines	55
2 Synthèse des 3-vinyl-1,2,4-triazines par substitution nucléophile aromatique	58
3 Introduction du groupement vinyle par couplage croisé catalysé au palladium	60
4 Étude de la réaction de métathèse croisée	66
Chapitre III : Réactions en cascade pour la synthèse de tétrahydro-[1,6]-naphthyridines	71
1 Validation de l'addition de la propargylamine sur la 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine	73
2 Cycloadditions DA <i>dei</i> /rDA intramoléculaire vers la synthèse de tétrahydro-[1,6]-naphthyridines	75
3 Séquence domino aza-Michael/DA <i>dei</i> /rDA	82
4 Synthèse de 7,8-dihydro-5 <i>H</i> -thiopyrano[4,3- <i>b</i>]pyridines	89
5 Conclusion	92
Chapitre IV : Vers une addition conjuguée asymétrique	95
1 Résultats préliminaires	97
2 Nouvelle méthodologie organocatalytique d'addition d'aza-Michael sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines substituées	105
3 Catalyse par les acides de Lewis	111
4 Mécanisme de la réaction catalysée par les disulfonimides	115
5 Exemplification	116
6 Conclusion	119
Chapitre V : Synthèse de nouvelles tétrahydro-[1,6]-naphthyridines	121
1 Nouveaux partenaires propargylamines pour l'addition d'aza-Michael	123
2 Synthèse de nouvelles tétrahydro-[1,6]-naphthyridines	127
3 Exemplification	131
4 Clivage du groupement alkoxy	134
5 Conclusion	136
Conclusion générale	139
Perspectives	141
Annexes	143
1 Résultats complémentaires	143
2 Bilan des molécules synthétisées	145
3 Publications	148

Experimental procedures	159
1 General Information	163
2 Quantitative NMR spectroscopy	163
3 Preparation of 3-vinyl-1,2,4-triazines	165
4 Aza-Michael additions	193
5 Tetrahydro-[1,6]-naphthyridines syntheses	224
6 Methoxyl group cleavage from 6-methoxytetrahydro-[1,6]-naphthyridines	245
7 Other compounds syntheses	247
8 Organocatalysts syntheses	250
Références	258

Acronymes et abréviations

Résultats et discussion

AcOH = acide acétique	HPLC = chromatographie en phase liquide haute performance (<i>high performance liquid chromatography</i>)
ADME = absorption, distribution, métabolisme, excrétion	HOMO = orbitale moléculaire la plus haute occupée (<i>highest occupied molecular orbital</i>)
AIBN = azobisisobutyronitrile	KHMDS = hexamethyldisilazane de potassium
Alk = groupement alkyle	LUMO = orbitale moléculaire la plus basse vacante (<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>)
Ar = groupement aryle	Me = groupement méthyle
Bn = groupement benzyle	M.O. = micro-ondes
Boc = groupement <i>tert</i> -butoxycarbonyl	mol% = pourcentage molaire
BINOL = binaphthol	MS = tamis moléculaire (<i>Molecular Sieves</i>)
Cbz = groupement benzyloxycarbonyl	NHC = carbène N-hétérocyclique
Cy = groupement cyclohexyle	NMP = <i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
CSA = acide (1 <i>S</i>)-(+)-10-camphorsulfonique	Nu = nucléophile
CuMeSal = 3-méthylsalicylate de cuivre(I)	p. = page
CuTC = thiophène-2-carboxylate de cuivre(I)	<i>pin</i> = motif pinacol
DA = Diels-Alder	Phth = phthalimide
dba = dibenzylidèneacétone	THN = 5,6,7,8-tétrahydro-[1,6]-naphthyridine
DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène	<i>r.e.</i> = rapport énantiomérique
DDQ = 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	<i>r.d.</i> = rapport diastéréoisomérique
DFT = théorie de la fonctionnelle de la densité (<i>Density Functional Theory</i>)	RMN = Résonance Magnétique Nucléaire
DIPEA = <i>N,N</i> -diisopropylethylamine	SET = transfert mono-électronique (<i>single electron transfert</i>)
DMA = <i>N,N</i> -diméthylacétamide	S _N ² = substitution nucléophile d'ordre 2
DMF = <i>N,N</i> -diméthylformamide	S _N ^{Ar} = substitution nucléophile aromatique
DPPA = azoture de diphenyl phosphoryle	<i>t.a.</i> = température ambiante
<i>e.e.</i> = excès énantiomérique	TBD = 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène
éqt. = équation	Tf = groupement triflate
équiv. = équivalent molaire	TFP = tri(2-furyl)phosphine
GEA = groupement électroattracteur	THF = tétrahydrofurane
GED = groupement électrodonneur	
GF = groupement fonctionnel	
GP = groupe protecteur	

Experimental procedures

br. = broad	petr. eth. = petroleum ether
HRAM = high-resolution accurate mass measurement	R _f = retention factor
IR = infrared	rt = room temperature
mp = melting point	TLC = thin-layer chromatography
MW = molecular weight	TMS = tetramethylsilane
NMR = nuclear magnetic resonance	μW = micro-waves

Introduction

Avec pour objectif de contribuer au développement de nouvelles voies de synthèse de structures hétérocycliques complexes et, *de facto*, à l'exploration de l'espace chimique, le travail de recherche effectué au cours de cette thèse de doctorat a visé à élaborer des méthodes de synthèse originales de motifs tétrahydro-[1,6]-naphthyridines (Figure 1).

5,6,7,8-tétrahydro-[1,6]-naphthyridines

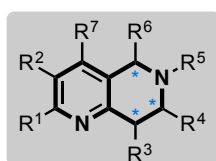


Figure 1

Ces structures bicycliques hétéroaromatiques/non-aromatiques fusionnées présentent un potentiel biologique notable. En effet, le cycle aromatique pyridine est présent dans un grand nombre de molécules bioactives, au même titre que de nombreux hétérocycles, et est susceptible de développer en milieu biologique des interactions π - π ou π -cation.^{1,2} De plus, de récentes études ont montré que la présence de motifs structuraux saturés représentait un atout pour augmenter les chances de succès lors des développements cliniques.³⁻⁵ En effet, la présence d'atomes de carbone d'hybridation sp^3 , et d'éventuels centres stéréogènes, participent à une complexité et une flexibilité moléculaire permettant de meilleures sélectivités et des paramètres pharmacocinétiques (ADME) et toxicologiques améliorés par rapport à des analogues totalement aromatiques.

A titre d'illustration, c'est dans ce contexte qu'a été développé par Novartis le *Léniolisib*, un inhibiteur potentiel de phosphoinoside 3-kinases (PI3K).⁶ En comparaison à la première génération d'inhibiteurs possédant un noyau quinazoline, la modification du noyau hétérocyclique en tétrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine, ainsi que la modulation de ses substituants, a permis, outre une sélectivité pour l'isoforme PI3K δ , une amélioration de l'activité et des propriétés AMDE du candidat médicament, qui est aujourd'hui en test clinique (Figure 2).

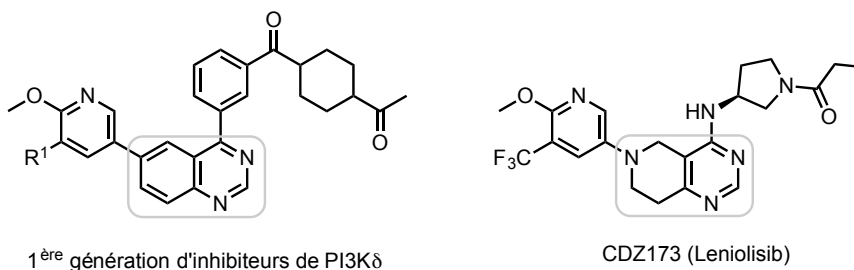


Figure 2

Par ailleurs, l'exploration de l'espace chimique, au travers de la synthèse de petites molécules complexes, est amené à jouer un rôle majeur dans la découverte de candidats médicaments, notamment pour des cibles biologiques qui restent inaccessibles aujourd'hui.⁷ Dans ce contexte, l'exploration de nouvelles réactivités chimiques innovantes en synthèse organique représente un enjeu de taille pour la construction de bibliothèques d'entités chimiques nouvelles.

Pour accéder aux structures tétrahydro-[1,6]-naphthyridines, la méthodologie envisagée par l'équipe implique l'utilisation originale de composés 3-vinyl-1,2,4-triazines comme plateformes bifonctionnelles, capables de réagir à la fois dans des réactions d'addition conjuguée et comme aza-diène dans des cycloadditions subséquentes de type Diels-Alder intramoléculaires (Schéma 1).

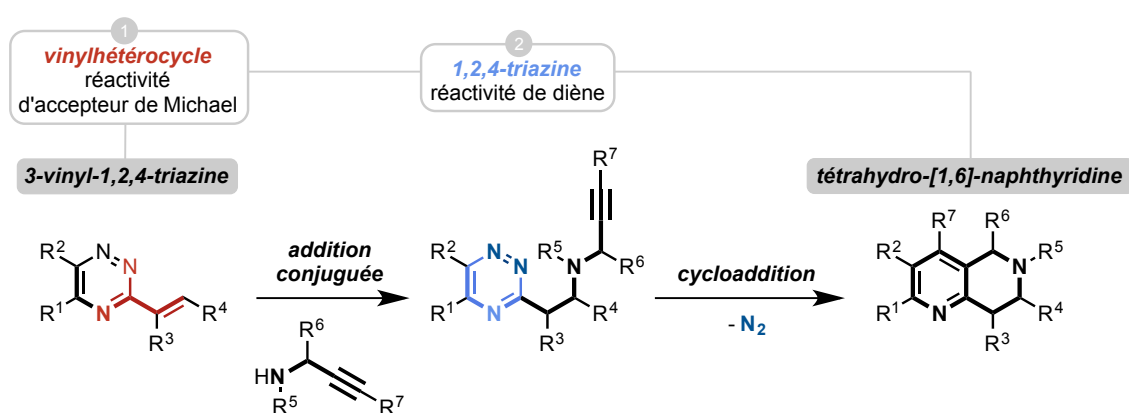


Schéma 1

Le travail mené au cours de cette thèse a ainsi eu pour objectif de développer la synthèse des tétrahydro-[1,6]-naphthyridines cibles en alliant la réactivité bifonctionnelle des vinyltriazines à des méthodes synthétiques innovantes, notamment par des réactions en cascade et des transformations (organo)catalytiques, voire énantiosélectives.

Les développements sur le travail effectué seront précédés d'une étude bibliographique (Chapitre I) qui a vocation à exposer, dans un premier temps, les différentes approches synthétiques décrites dans la littérature pour accéder aux motifs tétrahydro-[1,6]-naphthyridines (§ 1, p. 13). Sera ensuite donné un aperçu de la réactivité des 1,2,4-triazines dans les réactions de Diels-Alder (§ 2, p. 20) et des vinylhétérocycles comme accepteurs de Michael dans les réactions d'addition conjuguée (§ 3, p. 32). Ces données bibliographiques très variées seront enfin mises en relief par rapport aux travaux de l'équipe dans le domaine et recentrées sur le sujet de thèse (§ 4, p. 48).

Chapitre I

Étude bibliographique

1	Synthèses des 5,6,7,8-tétrahydro-[1,6]-naphthyridines	13
1.1.	Construction du cycle pipéridine (voie A)	13
1.2.	Formation du cycle pyridine (voie B)	15
1.3.	Réduction de [1,6]-naphthyridines (voie C)	17
1.4.	Cycloadditions [2+2+2] (voie D)	18
2	Réactions de Diels-Alder sur les 1,2,4-triazines	20
2.1.	Généralités sur la réaction de Diels-Alder appliquée aux azines	20
2.2.	Réactions de DAde/rDA intramoléculaires sur 1,2,4-triazines	23
2.2.1.	Stratégies d'accès aux triazines portant un groupement diénophile	23
2.2.2.	Alcynes comme groupements diénophiles	24
2.2.3.	Propriétés du groupement espaceur entre la triazine et le diénophile alcyne	26
2.2.4.	Autres diénophiles	29
2.2.5.	Position du diène et modes de cycloaddition	30
2.2.6.	Activation du noyau triazine	31
3	Additions conjuguées sur les vinylhétérocycles	32
3.1.	Généralités	33
3.2.	Réactions d'aza-Michael sur les vinylhétérocycles	35
3.3.	Additions conjuguées sur les vinylhétérocycles par catalyse organique énantiosélective	39
3.3.1.	Organocatalyse asymétrique	40
3.3.2.	Additions de nucléophiles carbonés	41
3.3.3.	Addition de nucléophiles soufrés	45
3.3.4.	Addition de nucléophiles azotés	45
4	État de l'art au sein de l'équipe et sujet de thèse	48
4.1.	Addition de nucléophiles carbanions sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines	48
4.2.	Synthèse de tétrahydro-[1,6]-naphthyridines : stratégie envisagée et sujet de thèse	50

1 Synthèses des 5,6,7,8-tétrahydro-[1,6]-naphthyridines

Cette entrée en matière dans l'étude bibliographique liée à mon sujet de thèse a pour but de donner un aperçu complet des différentes méthodes décrites dans la littérature pour la synthèse des 5,6,7,8-tétrahydro-[1,6]-naphthyridines. Nous discuterons ici les différentes approches utilisées ainsi que les limitations rencontrées pour accéder à ces motifs structuraux d'un intérêt biologique notable.

D'une manière générale, deux grands types de stratégies ressortent de la littérature pour accéder aux motifs 5,6,7,8-tétrahydro-[1,6]-naphthyridines **1**, notées *THN* dans la suite de ce manuscrit (Schéma 2). Ces stratégies inhérentes à la nature bicyclique des structures visées consistent, pour la plupart, à construire le cycle pipéridine sur un précurseur pyridine (voie **A**) ou à former le noyau pyridine sur une amine cyclique adéquatement fonctionnalisée (voie **B**). A ces méthodes s'ajoutent également des stratégies plus particulières de réduction partielle de composés [1,6]-naphthyridines aromatiques (voie **C**) ou de cycloadditions (voie **D**). Chacune des méthodes détaillées ici permet de synthétiser des structures *THN* avec des motifs de substitution particuliers, présentés en bleu dans le Schéma 2.

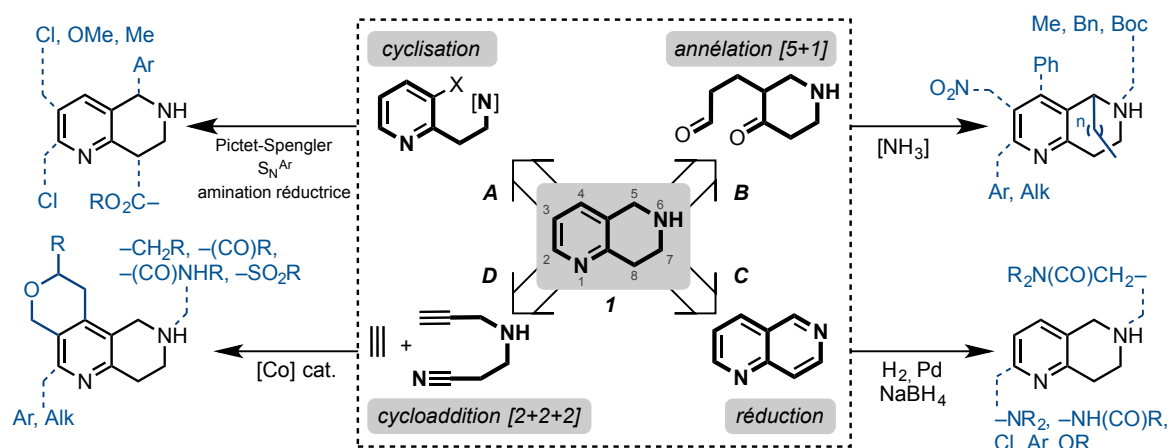


Schéma 2

--- substitution accessible par la méthode décrite

1.1. Construction du cycle pipéridine (voie A)

Ainsi, la première de ces méthodes de synthèse des *THN* nécessite l'utilisation de pyridines substituées en position 2 et 3 par des groupements fonctionnels susceptibles de réagir de manière intramoléculaire pour aboutir à la formation d'un cycle de type pipéridine (Schéma 2, voie **A**). A notre connaissance, seuls trois exemples semblent employer à ce jour cette stratégie pour la construction d'isomères 1,6 de tétrahydronaphthyridines. Le traitement de l'énamine **2'** par le 1,1,3,3-tétraméthoxypropane en milieu acide permet d'obtenir la 3-benzoylpyridine **3'**, substituée en position 2 par une chaîne éthylamine protégée sous la forme d'un groupement phthalimide (Schéma 3).⁸ La cétone aromatique et l'amine protégée sont alors idéalement positionnées pour former, après déprotection, l'imine attendue. La réduction de cette dernière en présence de borohydrure de

sodium aboutit à la 5-phényl-THN correspondante avec toutefois un rendement moyen de 27% sur ces deux étapes.

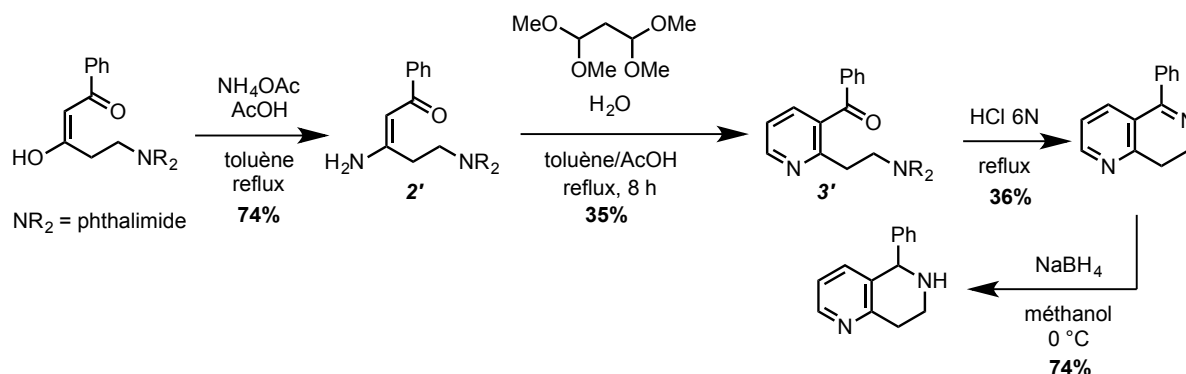


Schéma 3

L'accès à une plus grande variété de THN substituées en position 5 a été décrite par le groupe de Bode *via* une réaction de type Pictet-Spengler radicalaire à partir d'une 3-bromopyridine substituée par une fonction azoture (Schéma 4).⁹ Ce précurseur a été utilisé du fait du manque de stabilité de l'amine souhaitée. Une réduction de Staudinger en présence de triphénylphosphine supportée sur polymère permet la formation *in situ* de l'iminophosphorane et la réaction d'aza-Wittig qui aboutit à l'imine intermédiaire en présence d'un aldéhyde. Dans un processus monotope, la combinaison d'une quantité catalytique d'azobisisobutyronitrile (AIBN) et de tri(triméthylsilyl)silane permet la génération du radical *sp*² à partir du bromure aromatique et la formation des THN avec des rendements compris entre 22 et 48%.

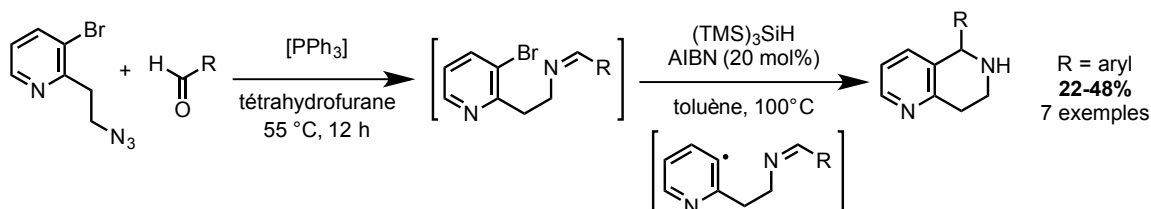


Schéma 4

L'équipe de Compermolle décrit quant à elle l'accès à diverses THN polycycliques pontées entre les positions 6 et 8 *via* une réaction de substitution nucléophile aromatique intramoléculaire sur une 2-chloropyridine substituée en position 3 par un bras aminé portant une fonction ester énoisable (Schéma 5).¹⁰ La déprotonation en position α de ce dernier par l'hexaméthylidisilazane de potassium (KHMDs) permet la formation des 8-méthoxycarbonyltétrahydronaphthyridines avec des rendements de l'ordre de 30%. L'accès aux tétrahydronaphthyridines pontées, visées comme potentiels inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer), est possible en utilisant des précurseurs cycliques (chaîne aliphatique entre R³ et R⁴) ou en introduisant en positions 6 et 8 des chaînes carbonées portant des oléfines terminales en vue d'une cyclisation par métathèse.

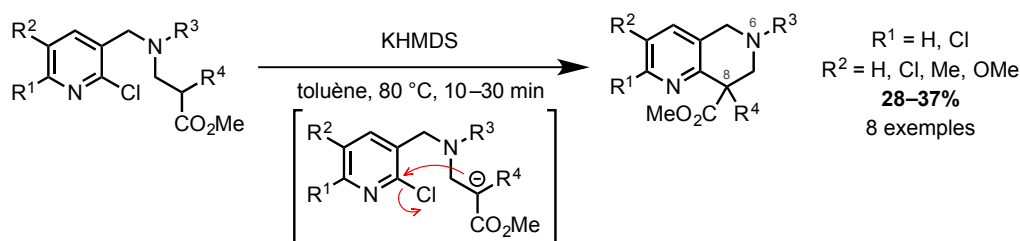


Schéma 5

1.2. Formation du cycle pyridine (voie B)

Les motifs *THN* peuvent également être obtenus par construction d'une pyridine sur un cycle saturé de type pipéridine (Schéma 2, voie **B**). Depuis les travaux pionniers de Hantzsch¹¹ (1882) et de Bohlmann et Rahtz¹² (1957), de nombreuses méthodes de formation de pyridines s'appuient sur la condensation d'un composé 1,5-dicarbonyl avec un équivalent d'ammoniac, la présence d'un groupe nucléofuge permettant souvent l'aromatisation de l'hétérocycle. Il en est de même dans le cadre des tétrahydronaphthyridines, dont les voies de formation des isomères 1,6 nécessitent toutes l'utilisation de dérivés de la pipéridin-4-one.

Les 2,4-diphényl-*THN* **4'** ont ainsi été obtenues par réaction de l'hydroxylamine sur des composés 1,5-dicarbonylés avec de bons rendements (Schéma 6a).¹³ Duncton et Mahony accèdent quant à eux au précurseur **6'** de l'annélation (5+1) *via* la formation de l'énamine **5'** suivie de son addition sur une cétone α,β -insaturée (Schéma 6b).¹⁴ Le traitement de l'intermédiaire **6'** par l'acétate d'ammonium aboutit, après élimination, à la formation des 6-benzyl-*THN* **7'** avec des rendements modestes.

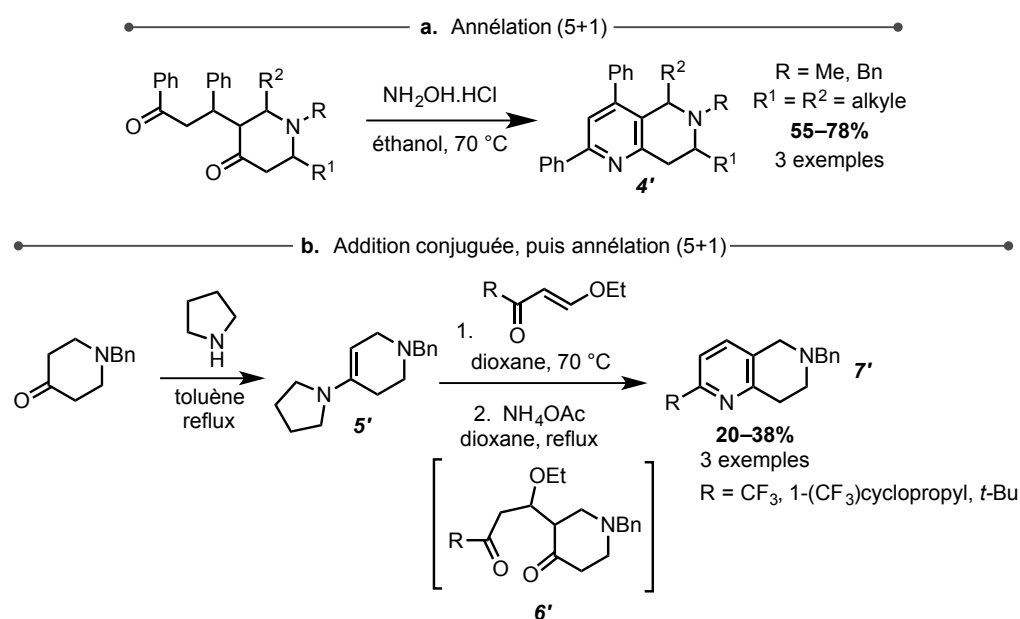


Schéma 6

Une dernière méthode d'accès aux *THN* par la construction d'une pyridine sur des dérivés de la 4-piperidone consiste en la condensation de ces derniers sur la 3,5-dinitro-1-méthyl-2-pyridone **8'** en présence d'ammoniac (Schéma 7).¹⁵ Diverses 3-nitro-*THN* substituées en positions 6 (Bn, Boc, Me), 8 (diméthyle) ou pontées en 5,7 (éthylène) et 6,8 (propylène) ont de cette façon pu être rapidement obtenues par l'équipe d'Harrington, avec des rendements allant de 40 à 93%.¹⁶

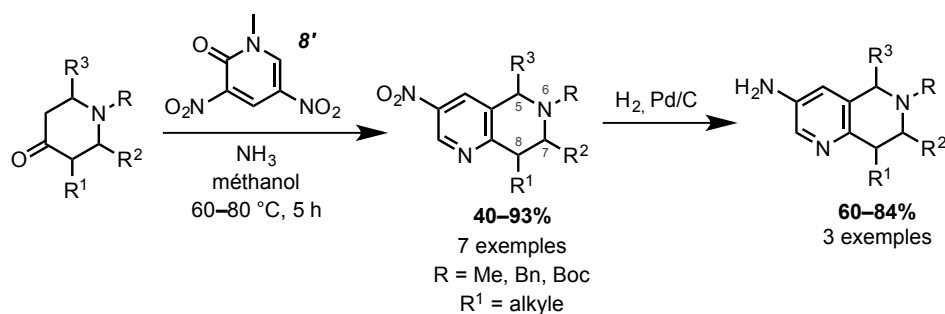


Schéma 7

La réaction peut suivre deux chemins réactionnels distincts, qui n'influent cependant pas sur la structure du produit final tant qu'aucun substituant n'est présent en position 4 et 6 de la pyridone **8'** (Schéma 8). Les additions consécutives de l'énolate **9'** et de l'ammoniac en C⁶ et C⁴ aboutissent potentiellement à la formation de deux intermédiaires **10'a** et **10'b** en fonction de l'ordre d'addition des deux nucléophiles en position 6. Une étude de la littérature a conduit les auteurs à proposer l'intermédiaire **11'b** comme étant formé de manière préférentielle,¹⁷ bien que l'ouverture irréversible des deux intermédiaires **11'a** et **11'b** aboutit à la formation de la même 3-nitro-*THN*.

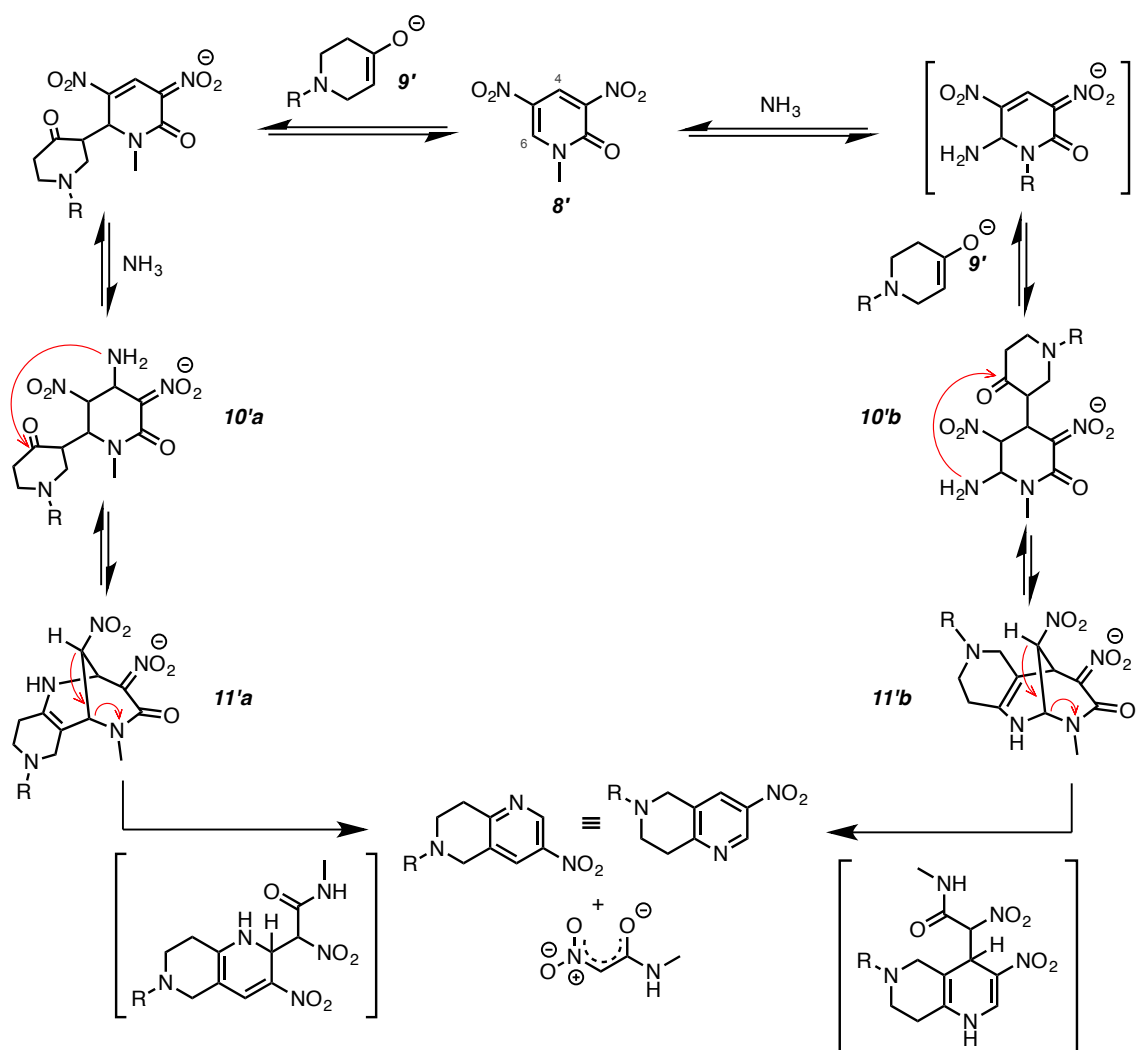


Schéma 8

Les analogues 3-amino-*THN* peuvent ensuite être obtenus par réduction des groupements nitro dans des conditions d'hydrogénation catalysée au palladium (Schéma 7).

1.3. Réduction de [1,6]-naphthylidines (voie C)

Bien que de nombreuses méthodes permettant la synthèse de différentes naphthylidines peuvent être trouvées dans la littérature,¹⁸⁻²⁰ la réduction des isomères 1,6 de ces composés aromatiques pour accéder aux *THN* apparaît difficile et n'a de fait été que peu décrite. Seuls deux exemples récents ressortent de la littérature. L'alkylation de la naphthylidines **12'** par un bromure d'alkyle permet la formation du bromure de naphthylidinium qui peut ensuite subir une réaction de réduction sélective en présence de borohydrure de sodium pour aboutir à la formation de la *THN* **13'** (Schéma 9a).²¹ L'hydrogénation catalytique en présence de palladium permet également d'accéder à la *THN* **14'** après protection du N^6 sous la forme d'un groupement carbamate, avec un rendement modéré de 31% (Schéma 9b).²² La transformation préalable de la fonction acide carboxylique en

groupe carbamate, suivant un réarrangement de Curtius, donne alors accès à la 2-amino-THN avec un rendement de 60% sur ces deux dernières étapes après une étape de déprotection en milieu acide.

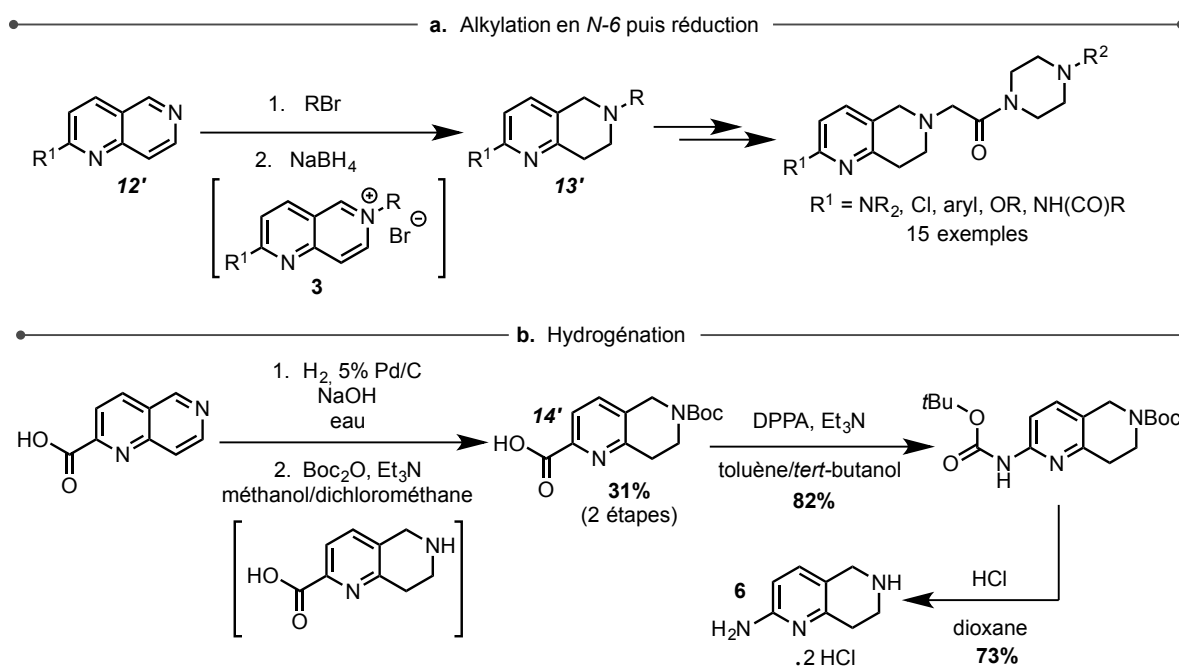


Schéma 9

1.4. Cycloadditions [2+2+2] (voie D)

Outre ces dernières méthodes qui utilisent des précurseurs contenant un ou les deux cycles déjà formés, une dernière stratégie implique la formation des deux cycles simultanément en s'appuyant sur des réactions de cycloaddition [2+2+2]. Ces transformations, catalysées par les métaux de transition, représentant une méthode rapide et efficace de benzannélation, ont été décrites pour accéder à un grand nombre de composés aromatiques polysubstitués.²³ Dans ce contexte, ce type de cycloadditions entre deux alcynes et un nitrile, représente une voie d'accès privilégiée pour la construction de noyaux pyridines,²³⁻²⁵ utilisée notamment à l'échelle industrielle.²⁶ Ces méthodes, analogues à la toute première synthèse de la pyridine décrite par Ramsey en 1876 (réaction de l'acétylène avec l'acide cyanhydrique dans un tube de fer chauffé à rouge, Schéma 10)²⁷ souffrent toutefois d'une faible régiosélectivité et d'une tolérance limitée à quelques groupements fonctionnels dans les cas où des pyridines substituées sont visées.

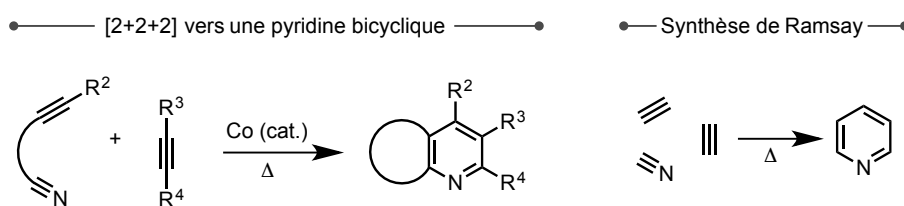


Schéma 10

Cependant, dans le cas où les précurseurs sont liés entre eux au sein d'une même molécule, l'accès à des pyridines fusionnées à des cycles saturés, et donc à des *THN*, est alors envisageable (Schéma 2, voie **C** ; Schéma 10). Cette stratégie a ainsi été exploitée par l'équipe de Snyder, qui décrit la synthèse de *THN* par une réaction de cycloaddition [2+2+2] des composés **15'** et des partenaires alcyne (Schéma 11.1).²⁸ Les cycloadduits correspondants sont obtenus avec de bons rendements allant jusqu'à 69%, excepté dans les cas d'alcyne dissymétriques, où une limitation prévisible de régiosélectivité s'est posée. Les composés majoritairement obtenus sont néanmoins les produits présentant le groupement le plus encombré proche de l'atome d'azote de la pyridine. Les *THN* tricycliques **17'** peuvent être obtenues de la même façon avec d'excellents rendements en utilisant les précurseurs de cycloaddition **16'**, sur lesquels sont présentes les trois triples liaisons impliquées dans la réaction (Schéma 11.2). Ce processus intramoléculaire permet de ce fait de pallier les limitations de régiosélectivité rencontrées dans les exemples précédents. Les hétéro-1*H*-pyrano[3,4-*c*][1,6]naphthyrindines énantiomériquement pures **17'** sont ainsi obtenues dans des conditions semblables avec des rendements supérieurs à 80%.

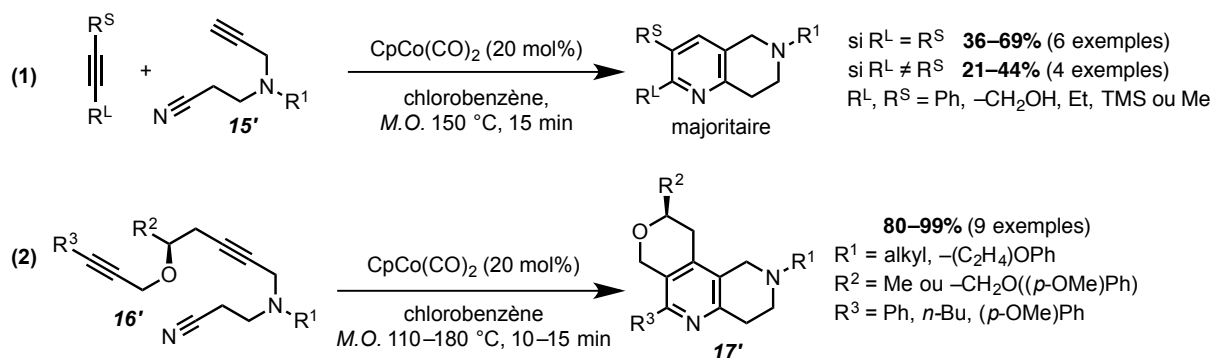


Schéma 11

Les auteurs ont ensuite développé une post-fonctionnalisation de ces structures, leur permettant la construction d'une vaste chimiothèque. Plus d'une centaine de ces tricycles basés sur le motif *THN* diversement substitués en positions 2 et 6, ont ainsi pu être synthétisés par des réactions d'amination réductrices, de formation d'urées, d'amides ou de sulfonamides à partir de chacune des *THN* **18'** (Schéma 12).²⁹

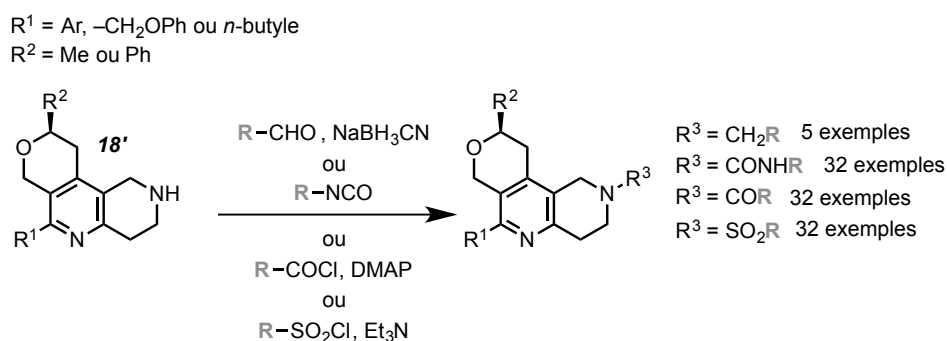


Schéma 12

Nous aborderons dans la partie suivante la littérature concernant une méthode alternative pour la synthèse de pyridines substituées : la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sur des triazines. C'est en effet la méthode de choix que nous exploiterons au cours de cette thèse pour développer une nouvelle voie d'accès aux motifs *THN*.

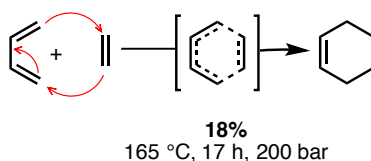
2 Réactions de Diels-Alder sur les 1,2,4-triazines

Les réactions de cycloadditions de type Diels-Alder (DA) sur les azines représentent une voie d'accès très efficace et rapide aux noyaux pyridines avec une grande diversité de substituants et dans des conditions expérimentales facilement mises en place, à partir de nombreux aza-diènes π -déficients. Qui plus est, la formation de pyridines accolées avec un cycle saturé est aisément envisageable par ce type de transformation *via* une réaction intramoléculaire.

2.1. Généralités sur la réaction de Diels-Alder appliquée aux azines

La réaction de Diels-Alder, réaction de cycloaddition [4+2], est sans nul doute la réaction péricyclique la plus utilisée en synthèse organique pour la construction de cycles à 6 chaînons. Cette transformation a lieu selon un mécanisme concerté au cours duquel deux liaisons σ sont créées et deux liaisons π sont rompues simultanément (Schéma 13a) et est communément représentée simplement par la formation du cyclohexène à partir du butadiène et de l'éthylène. Cette réaction n'est en réalité que très peu efficace. Le cyclohexène est formé avec un faible rendement dans des conditions très dures de températures et de pression.³⁰ En effet, la vitesse de ces cycloadditions est gouvernée par la différence d'énergie entre les orbitales frontières des deux partenaires réactionnels.³¹ Plus la différence d'énergie entre l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (*HOMO*, *Highest Occupied Molecular Orbital*) d'un réactif et l'orbitale moléculaire la plus basse vacante (*LUMO*, *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) de son partenaire est faible, plus la réaction est rapide. Ainsi, la réaction de Diels-Alder dite « normale » fait intervenir un diène riche en électrons, substitué par des groupements électrodonneurs qui augmentent les niveaux d'énergie de ses orbitales frontières, et un diénophile pauvre en électrons substitué par des groupements électroattracteurs qui en diminuent les niveaux d'énergie (Schéma 13b). La *HOMO* du diène et la *LUMO* du diénophile sont alors suffisamment proches en énergie pour réagir efficacement dans la réaction de cycloaddition. Cependant, dans le cas de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse (*DA_{dei}*), la *LUMO* d'un diène pauvre en électrons va réagir avec la *HOMO* haute en énergie d'un diénophile enrichi en électrons.

● a. Réaction de Diels-Alder entre le butadiène et l'éthylène ●



● b. Orbitales frontières dans la réaction de Diels-Alder ●

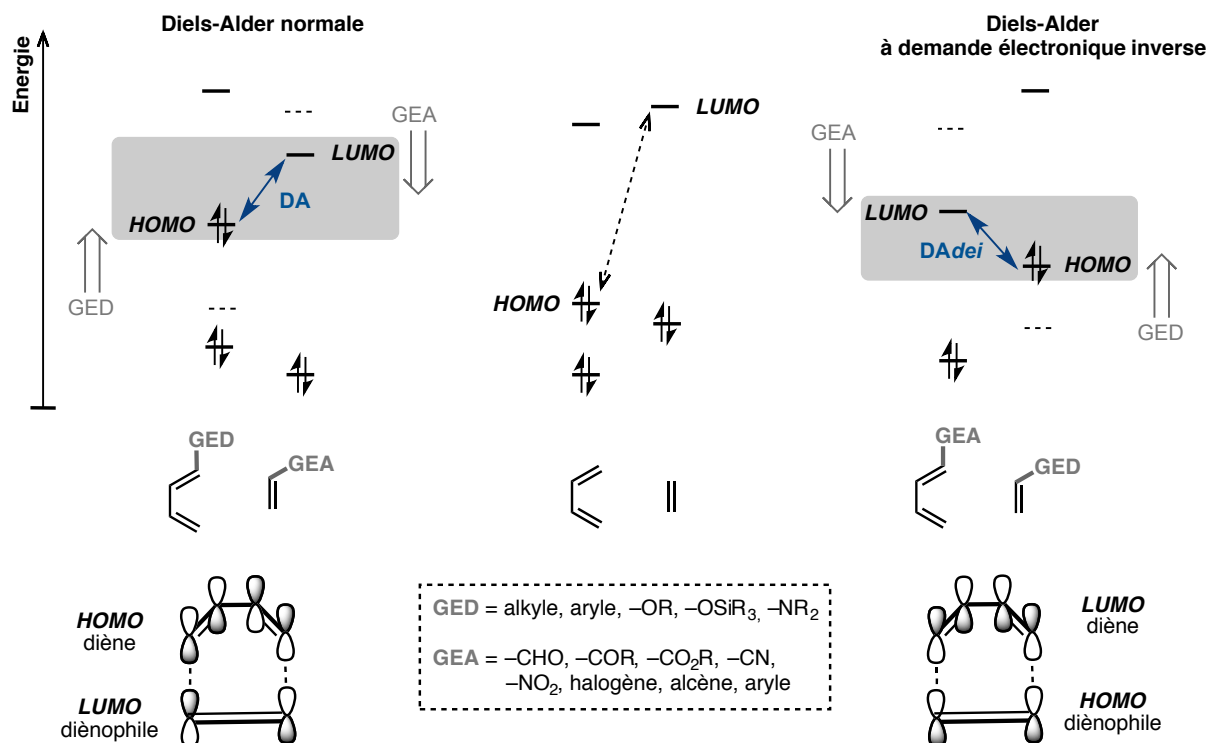
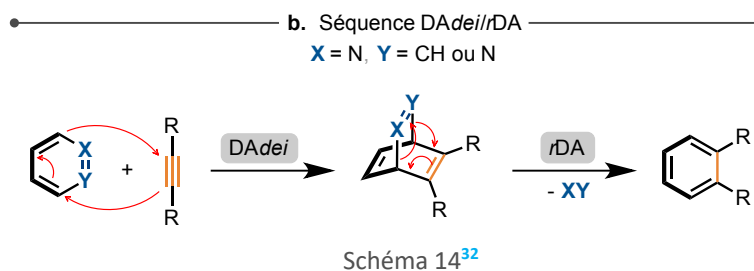
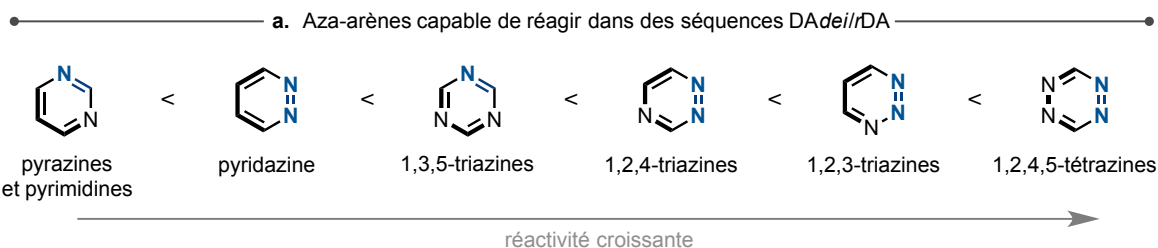
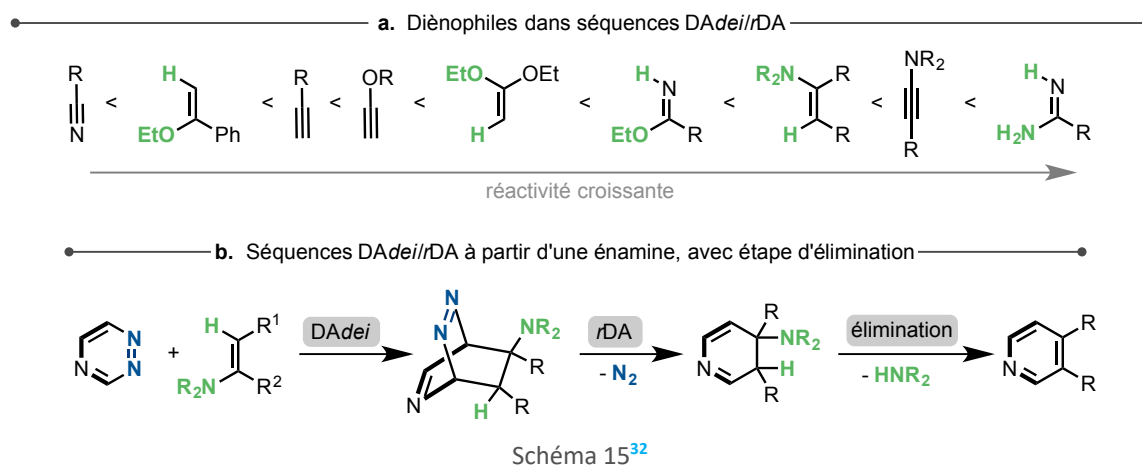


Schéma 13

Les réactions de cycloaddition de type (4+2) sur des diazines ou triazines (notre centre d'intérêt dans cette thèse, Schéma 14a) appartiennent à la catégorie des réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse (DAdei). Ces réactions présentent des réactivités uniques et tout à fait fascinantes. En effet, ces composés sont capables de rompre leur aromaticité pour réagir en tant qu'aza-diènes dans des réactions de DAdei, dans ce cas par l'intermédiaire de leur orbitale LUMO+1, avec différents diénophiles. Toutefois, l'intermédiaire ponté ainsi formé subit une réaction de *rétro*-Diels-Alder (rDA) avec expulsion d'une molécule de diazote ou de cyanure (Schéma 14b), qui aboutit à la réaromatisation de l'hétérocycle azoté. Il s'agit là d'une réaction domino de DAdei/rDA conduisant à la formation d'un nouveau cycle aromatique souvent plus stable.



Les diénophiles pouvant réagir dans ce type de cycloaddition, pour aboutir *in fine* à la formation d'un cycle aromatique plus stable à l'issue de la réaction, doivent être des triples liaisons, ou des doubles liaisons qui possèdent un substituant qui est ensuite éliminé après l'étape de rDA pour aboutir à un composé aromatique (Schéma 15). Ce substituant est en général un groupement qui permet d'enrichir la double liaison en électrons, élevant ainsi l'énergie de sa *HOMO*.



L'étude bibliographique présentée ici sera restreinte aux réactions DA*dei*//rDA intramoléculaires des 1,2,4-triazines substituées par un groupement diénophile. Plus de détails sur la réactivité des différents aza-arènes dans les séquences de DA*dei*//rDA et leurs applications dans la synthèse de composés hétérocycliques sont présentés et discutés dans des revues assez exhaustives de Boger³³ et de Foster et Willis.³²

2.2. Réactions de DAdeI/rDA intramoléculaires sur 1,2,4-triazines

La réactivité des 1,2,4-triazines dans les cycloadditions de type DAdeI/rDA peut en effet permettre la formation de composés bicycliques constitués d'un noyau pyridine accolé à un autre cycle si les deux partenaires aza-diène et diénophile se trouvent sur la même molécule (Schéma 16). De plus, les DAdeI/rDA intramoléculaires présentent l'avantage de pallier les problèmes de régiosélectivité rencontrés avec les réactions intermoléculaires, mais aussi de favoriser la réaction entre le diène et son partenaire diénophile par diminution du facteur entropique et par conséquent de l'énergie de l'état de transition associé.

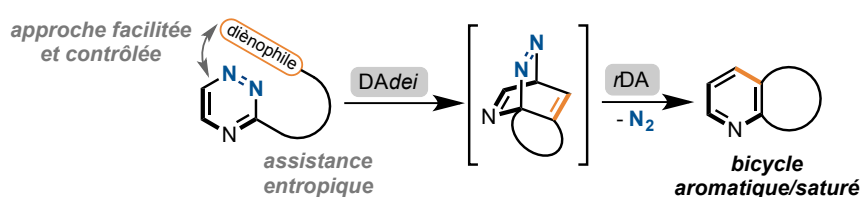


Schéma 16

2.2.1. Stratégies d'accès aux triazines portant un groupement diénophile

Dans un premier temps, l'accès à des structures bicycliques aromatique/non-aromatique *via* une stratégie incluant une séquence DAdeI/rDA nécessite au préalable d'accéder à des composés triazines substitués par un bras porteur d'un groupement diénophile.

La plupart des synthèses de 1,2,4-triazines implique la condensation de composés 1,2-dicarbonylés avec des composés de type amidrazone **19'** (Schéma 17a).³⁴ La substitution du noyau triazine par des groupements porteurs de fonctions diénophiles dépend à la fois des fonctions présentes sur la triazine et de la position sur laquelle on souhaite la fonctionnaliser. Les précurseurs de triazine peuvent aussi comporter initialement une fonction diénophile (*e.g.* $R^3 = S-(CH_2)_nC\equiv CH$ ³⁵ ou $R^3 = (CH_2)_n(1\text{-pyrole})$ ³⁶, Schéma 17b).

La présence d'atomes de chlore en position 3 ou 5 permet des réactions de substitution nucléophile aromatique (Schéma 17c).^{37,38} Différents substituants peuvent également être introduits sur la triazine *via* des groupements esters par la formation d'amides,³⁹ ou par alkylation direct d'un atome de soufre.³⁵ Néanmoins, une voie très utilisée, notamment pour la fonctionnalisation en position 3, consiste à oxyder la groupement thioéther d'une méthylthio-1,2,4-triazine en sulfone (Schéma 17d). Cette dernière représente alors un groupe nucléofuge adéquat pour des réactions de substitution nucléophile aromatiques avec divers nucléophiles carbanions, alcoolates⁴⁰⁻⁴² ou amidures^{35,43} permettant l'introduction de divers groupements diénophiles sur les triazines.

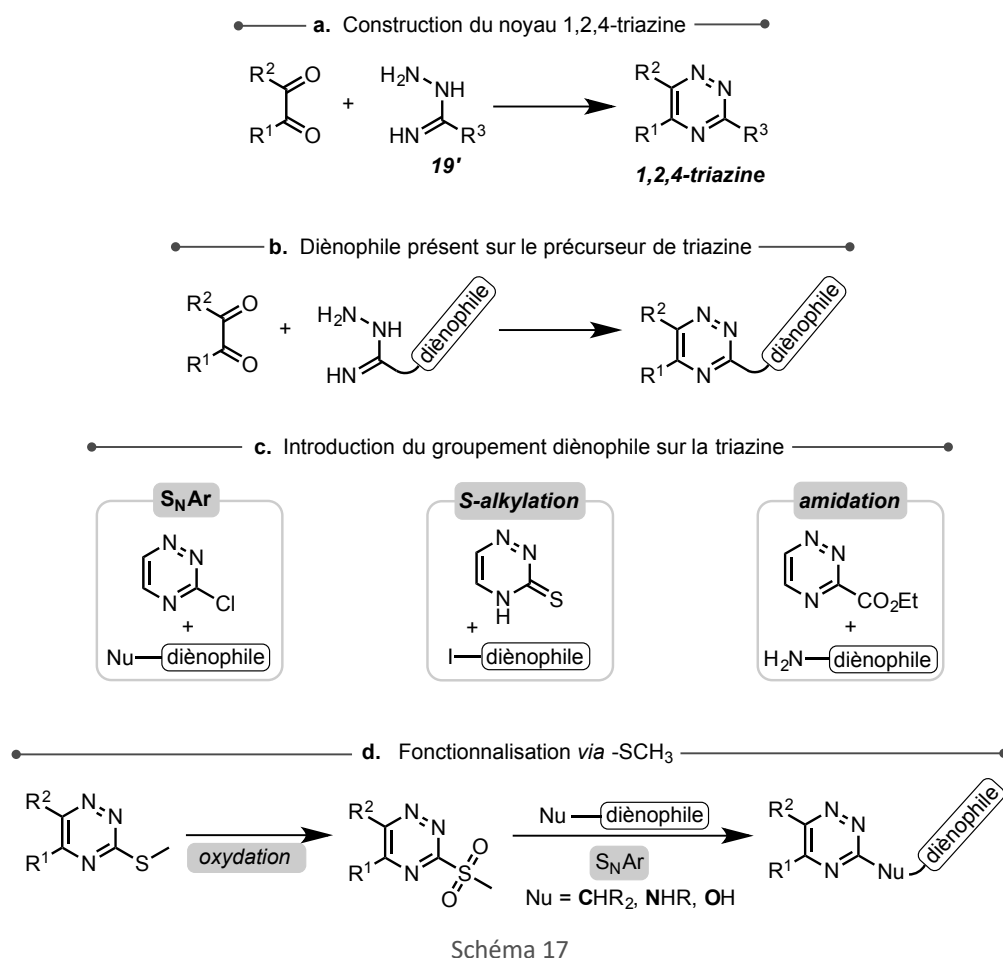


Schéma 17

Ces différentes approches permettent ainsi l'introduction sur le noyau triazine de différentes fonctionnalités capables de réagir de manière intramoléculaire en tant que diénophile dans des réactions DA*dei*/rDA.

2.2.2. Alcynes comme groupements diénophiles

Bien que peu réactifs en tant que diénophiles dans les réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse (car peu riches en électrons), les alcynes représentent la grande majorité des partenaires utilisés dans les séquences intramoléculaires. Ces processus nécessitent cependant de très hautes températures d'activation. Par exemple, les triazines **20'**, formées à partir des sulfones et amines correspondantes, sont transformées au reflux du bromobenzène (156 °C) en dihydropyrrolopyridines avec des rendements de 20 à 60% sur l'étape de cycloaddition (Schéma 18).⁴⁴

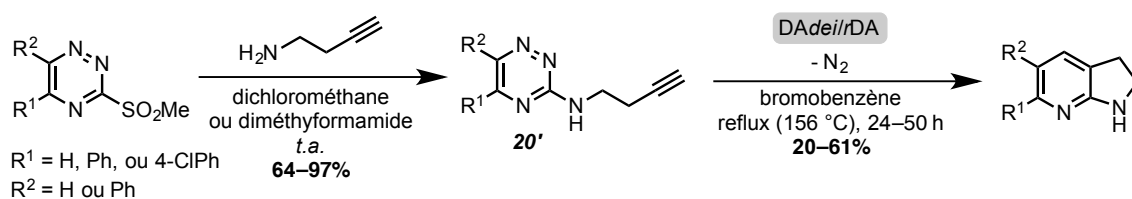


Schéma 18

Cette méthode a pu être étendue à l'addition de nucléophiles plus complexes, donnant accès à des points de diversité supplémentaires sur le cycle saturé et sur la pyridine (*via* l'utilisation d'alcynes substitués).^{45,46}

Le groupe de Snyder a réalisé la synthèse d'une vaste bibliothèque de dérivés d'alcaloïdes de type α -carbolines **21'** dont l'étape clé est une séquence DA*dei*/rDA intramoléculaire à partir de triazines dérivées de l'isatine (Schéma 19).⁴⁷ La fonction diénophile a pu être introduite sur ces composés par la formation d'un amide portant un groupement propargyle. Le chauffage sous irradiation micro-ondes permet alors la formation de dérivés d' α -carboline (83 exemples) avec quelques rendements moyens à 40%, mais la grande majorité des composés a été obtenue avec des rendements quantitatifs (déterminés par UPLC). Des points de diversité peuvent être introduits à la fois sur la partie indolique (R^1) et sur l'azote du γ -lactame (R^3).

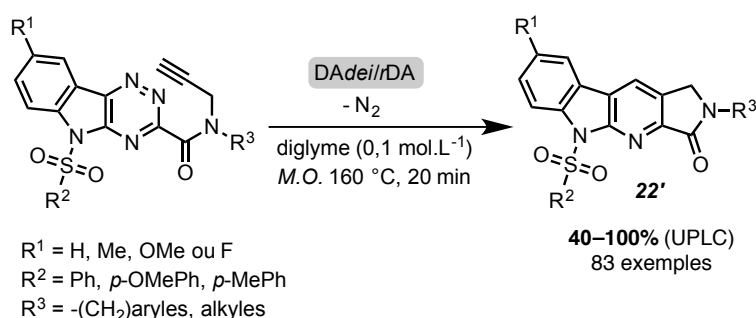


Schéma 19

Notre équipe a pu montrer que ce type de réactivité tolérât également la présence de brome ou d'étain sur l'alcyne **22'**, permettant ainsi la synthèse avec de bons rendements des 2,3-dihydrofuro- et 3,4-dihydropyrano-[2,3-*b*]pyridines correspondantes (Schéma 20).⁴²

Ces composés peuvent ensuite être engagés dans des réactions de couplages catalysés au palladium de type Stille et Sonogashira, pour introduire en position 4 ou 5 des groupements allyliques, des noyaux hétéroaryles ou des alcynes. Il est à noter ici que la formation des dihydropyrano- et dihydrofuranopyridines nécessite une température et des temps réactionnels plus importants, avec toutefois des efficacités moindres par rapport aux dihydrofuranopyridines. La réaction de cycloaddition est ainsi favorisée dans le cas de la formation de cycles plus petits (5 chaînons vs 6) par l'intermédiaire d'une chaîne plus courte et d'une composante entropique *de facto* plus faible.

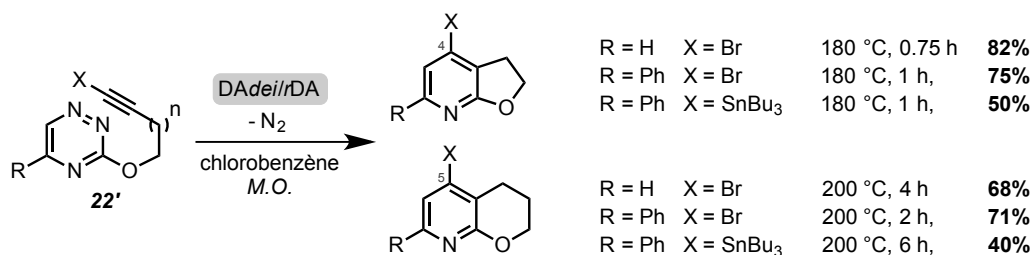


Schéma 20

2.2.3. Propriétés du groupement espaceur entre la triazine et le diènophile alcyne

Les différents exemples développés dans cette partie tendent également à montrer l'importance des propriétés électroniques et conformationnelles du « bras » liant le noyau 1,2,4-triazine à son partenaire diènophile. La manipulation chimique de ce groupement espaceur a des conséquences directes sur l'issue de la cycloaddition et sur le type de diènophile qu'il est possible d'utiliser.

A l'image des travaux précédents, l'influence des contraintes spatiales liées à la longueur de la chaîne liant la triazine et l'alcyne a aussi été observée lors de l'étude des réactions de cycloaddition DA*dei*/rDA des triazines **23'**, **24'**, et **25'** (Schéma 21).^{37,40}

Dans le cas de la triazine **23'** portant un groupement trifluorométhyle en position 5, les cycloadditions menant aux cycles adjacents à la pyridine à 5, 6 et 7 chaînons doivent être effectuées respectivement au reflux du chlorobenzène (132 °C), du nitrobenzène (210 °C) et du triisopropylbenzène (232 °C) pour atteindre des conversions équivalentes, avec toutefois des rendements plus faibles liés aux températures les plus importantes (Schéma 21, équation 1). Le même constat est fait concernant la réactivité des triazines **24'** et **25'**.

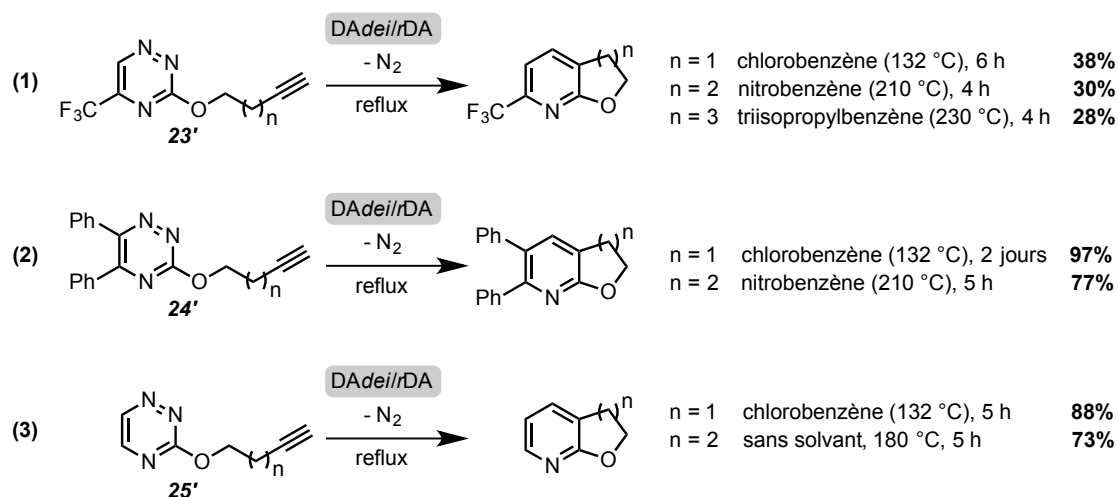


Schéma 21

Le groupe de Taylor observe sur les triazines **26'** et **27'**, substituées en position 6 par un thioéther, les mêmes comportements liés à la taille du cycle formé que ceux présentés précédemment (Schéma 22a).^{48,49} La formation d'un cycle à 5 chaînons accolé à la pyridine nécessite des conditions de température plus douces que pour la formation d'un cycle à 6 chaînons.

Outre ce comportement, les auteurs ont montré que le degré d'oxydation de l'atome de soufre sur lequel se trouve le diènophile a également une influence notable sur la réactivité. En effet, l'oxydation du thioéther **26'** en sulfoxyde **28'** (n = 1) conduit à une séquence DA*dei*/rDA spontanée à température ambiante, permettant la formation de la pyridine **30'** avec un rendement de 69%. Pour la cycloaddition conduisant à la sulfone **34'**, il est néanmoins nécessaire de chauffer le milieu réactionnel au reflux du THF (66 °C), alors que la présence d'un groupement sulfonyle plus électroattracteur que le sulfoxyde sur la triazine devrait avoir un effet promoteur de la cycloaddition. L'explication invoquée par les auteurs réside dans la géométrie du bras liant la triazine à l'alcyne,

avec un angle de liaison C-S-C plus petit dans le cas des sulfoxydes (Schéma 22b). Avec cette chaîne courte ($n = 1$), l'alcyne du composé **28'** s'en trouve alors rapproché de la triazine, favorisant de ce fait la réaction de Diels-Alder. Le caractère électroattracteur de la sulfone au sein du composé **32'** ne permet pas de compenser son angle plus important entre la triazine et le reste du bras.

L'influence de l'angle de liaison perd néanmoins de son importance dès lors qu'une chaîne plus longue est utilisée ($n = 2$). Dans ce cas, l'angle plus petit du sulfoxyde **29'** ne permet pas une approche efficace, alors que le caractère électroattracteur de la sulfone semble exercer l'effet bénéfique escompté, en complément d'un éventuel effet bénéfique de son angle de liaison plus large. Le composé **33'** subit en effet la réaction de cycloaddition de manière plus efficace que le thioéther **27'** avec un rendement quantitatif en pyridine **35'** au reflux du bromobenzène.

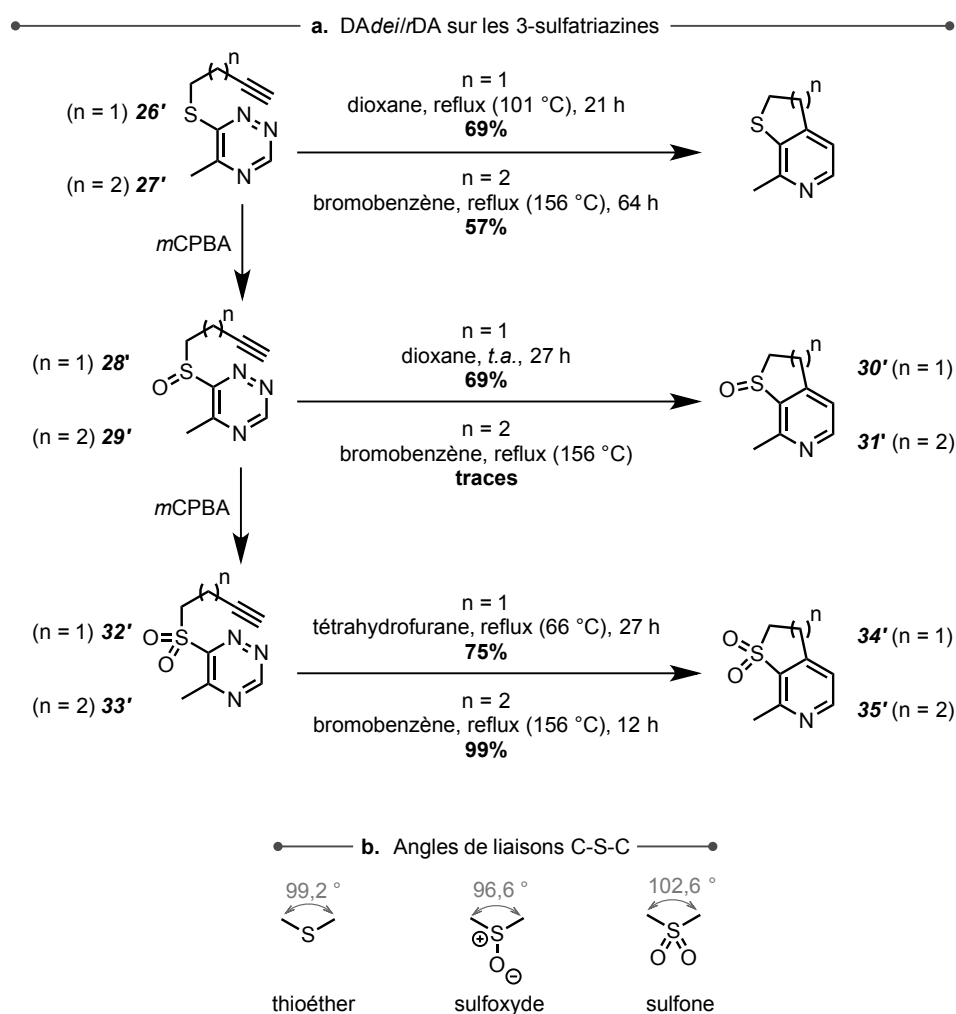


Schéma 22

Les auteurs obtiennent des résultats similaires dans le cas de 1,2,4-triazines dont le groupement diénophile substitue la position 3 de la triazine.³⁵

Un effet Thorpe-Ingold dû à la présence de groupements géminaux sur le carbone en position α de la triazine, par diminution de l'angle de liaison avec le reste du groupement espaceur, produit un résultat similaire sur la

réactivité des étapes de DA*dei* intramoléculaires.⁵⁰ Il a ainsi été observé une cyclisation spontanée, mais partielle, à température ambiante de la triazine **37'**, obtenue *via* une substitution nucléophile sur la sulfone **36'** (Schéma 23.1).⁵¹ Un chauffage au reflux du tétrahydrofurane permet alors d'obtenir la cyclopentanepyridine correspondante avec une conversion totale de la triazine. Quand une chaîne plus longue est utilisée pour la formation d'un cycle aliphatique à 6 chaînons, une réactivité plus difficile est encore observée. La triazine **38'** donne accès à la tétrahydroquinoline correspondante avec de très bons rendements, mais seulement au reflux du chlorobenzène (Schéma 23.2).

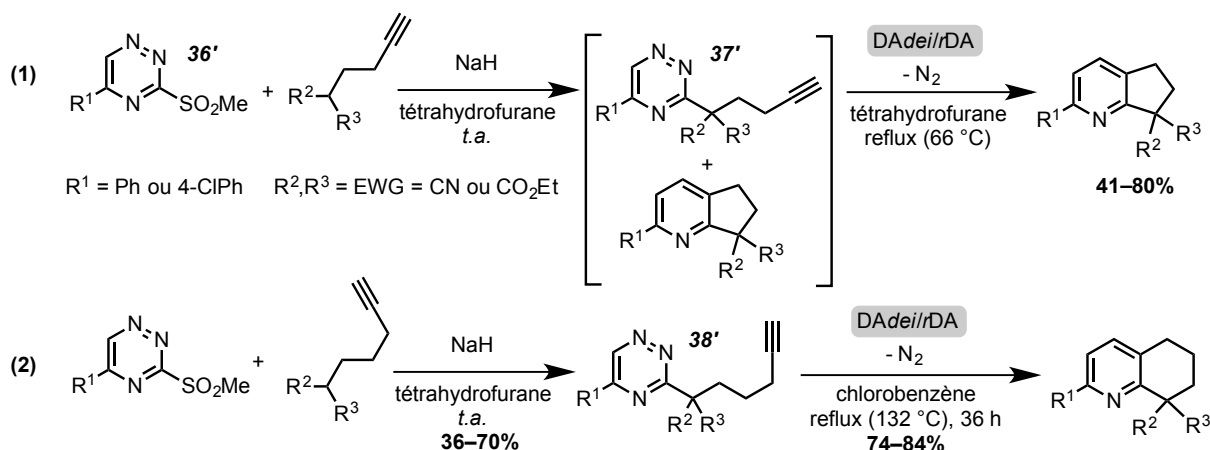


Schéma 23

La réduction du facteur entropique de ces cycloadditions intramoléculaires peut également être assurée par la présence d'une liaison entre deux carbones sp^2 sur le bras porteur de la fonction diénophile, ce qui a pour effet de restreindre la mobilité de cette chaîne latérale vers une position idéale pour la cycloaddition. La triazine **39'** est ainsi transformée, par l'intermédiaire d'un groupement 2-alcynylphénol, en benzofuro[2,3-*b*]pyridine **40'** à température ambiante avec de très bons rendements (Schéma 24.1).³⁵ Cette stratégie a également pu être appliquée avec des nitriles comme diénophiles. Leur caractère très électrodéficient en fait de mauvais partenaires pour des réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse. Ils sont néanmoins capables de réagir de manière intramoléculaire, et avec de très bons rendements dans le cas de l'assistance entropique d'un noyau phényle sur le groupement les reliant à la triazine (Schéma 24.2), permettant d'accéder aux composés pyrazines correspondants.^{38,52}

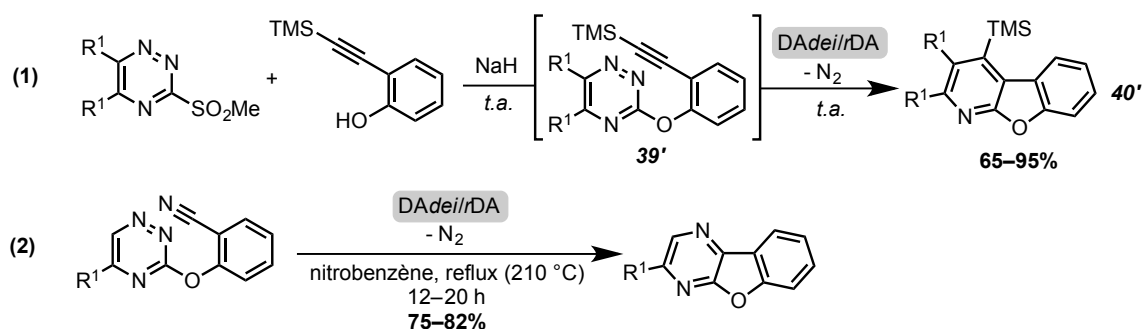


Schéma 24

2.2.4. Autres diénophiles

Les alcènes sont capables de réagir de la même manière que les alcynes dans les réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse, mais l'hétérocycle obtenu nécessite une étape supplémentaire de déshydrogénation pour aboutir finalement à un noyau aromatique. Les pyrrolopyridinones **42'** sont ainsi synthétisées à partir des amidotriazines **41'** (Schéma 25.1) et la benzo[c]naphtydine **44'** peut être obtenue aussi bien à partir de l'alcyne **43'** que de l'alcène **45'** avec des efficacités équivalentes (Schéma 25.2).^{39,53}

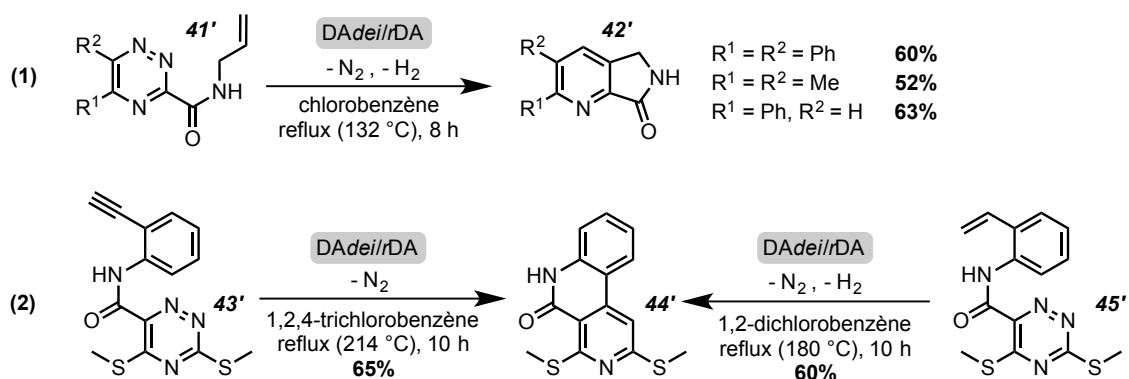


Schéma 25

Les énamines, dont la double liaison est enrichie en électrons, sont des diénophiles très efficaces dans les séquences de cycloaddition DAde/rDA avec les 1,2,4-triazines. Elles ont été utilisées dans un grand nombre de transformations intermoléculaires, incluant également d'élégants processus utilisant une quantité catalytique d'amine pour générer *in situ* le diénophile.^{54–57} Les réactions intramoléculaires sur ce type de systèmes sont toutefois beaucoup moins décrites. L'équipe de Taylor réalise ainsi la synthèse à température ambiante des thiènopiridines **47'** à partir des aldéhydes **46'** (Schéma 26).⁵⁸ Ces derniers sont transformés en présence de pyrrolidine en énamines qui subissent déjà partiellement la réaction de cycloaddition dans ces conditions. La pyridine **47'** est finalement obtenue avec un rendement de 86% (à partir de l'aldéhyde **46'**) après conversion totale de l'énamine.

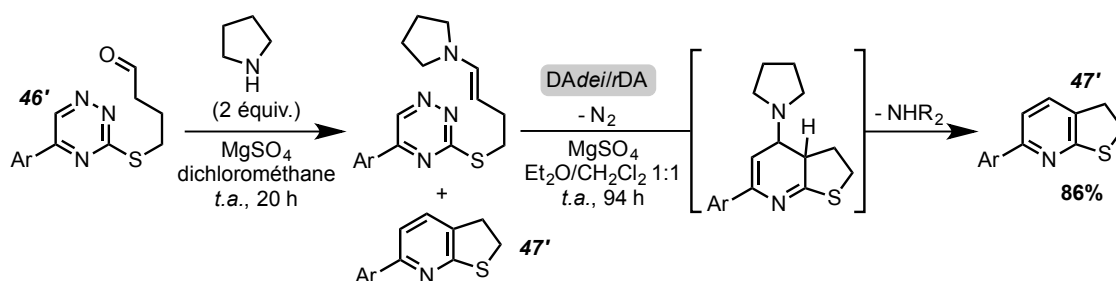


Schéma 26

Enfin, plusieurs systèmes hétérocycliques riches en électrons réagissent dans des réactions de cycloaddition DAde/rDA intramoléculaires avec les noyaux 1,2,4-triazines. Le groupe de Snyder a décrit l'utilisation d'indoles⁵⁹ et de pyrroles³⁶ pour la construction de systèmes polycycliques fusionnés. Il a également démontré que

l'utilisation d'un bras 3-sulfométhylamide entre une 1,2,4-triazine et un indole permettait de réaliser la cycloaddition DA*dei*/rDA intramoléculaire correspondante, tout en tirant partie du caractère électroattracteur de la sulfone. Ce bras a ensuite pu être éliminé, jouant ainsi le rôle de promoteur provisoire de la réaction de Diels-Alder.⁶⁰ Ainsi, le chauffage de la molécule **48'** au reflux du toluène aboutit à la formation du composé tétracyclique attendu **49'**, mais aussi du produit *N*-acétyle **50'**. Celui-ci est issu de l'élimination de dioxyde de soufre à partir de l'intermédiaire non aromatique de la réaction de cycloaddition. La réduction du mélange brut en présence de tétrahydroaluminate de lithium (LiAlH₄) forme le dérivé de β -carboline **51'** dépourvu du bras ayant permis la réaction de cycloaddition intramoléculaire.

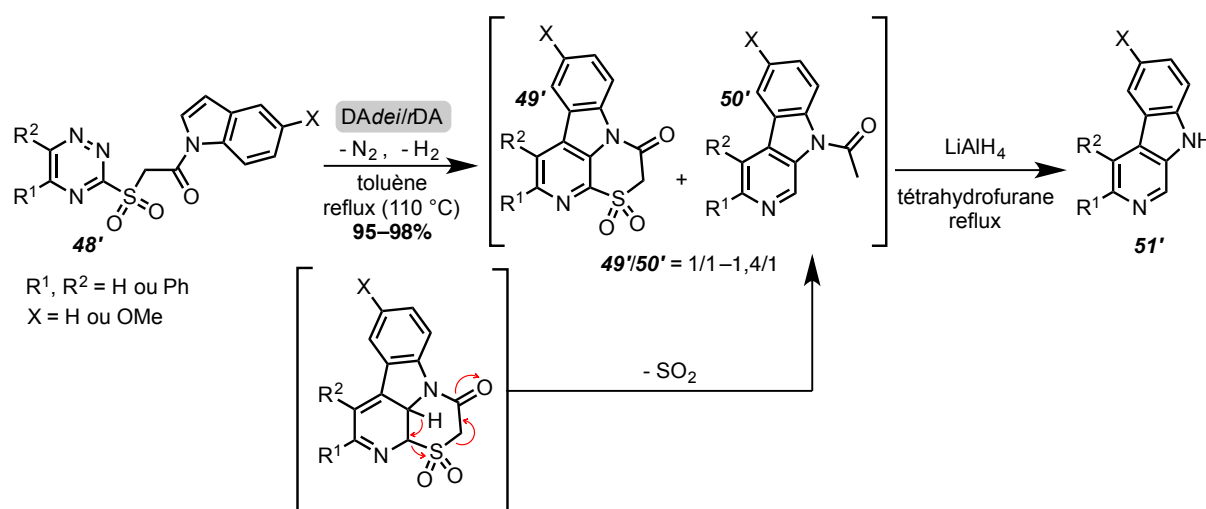
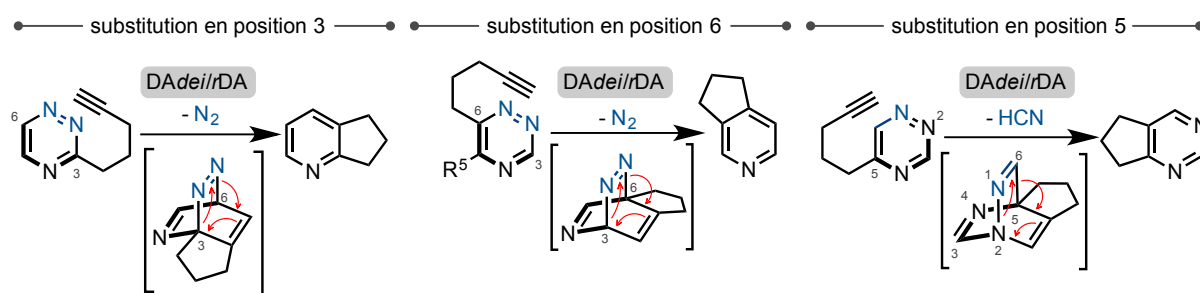


Schéma 27

2.2.5. Position du diène et modes de cycloaddition

Une autre particularité des réactions de DA*dei* intramoléculaires sur les 1,2,4-triazines est l'influence de la position du bras porteur de la fonction diénophile sur la régiosélectivité de la cycloaddition. En effet, le positionnement du diénophile par rapport à la triazine, imposé par le groupement espaceur, peut induire des réactivités qui ne sont pas accessibles en réactions intermoléculaires. Ces dernières procèdent exclusivement par la cycloaddition en C³ et C⁶, processus favorisé par l'élimination irréversible d'une molécule de diazote lors de l'étape de rétro-Diels-Alder. Il en est de même pour les réactions intramoléculaires pour lesquelles le bras portant le diénophile est en position 3 ou 6 (Schéma 28). Cependant, ce mode de cycloaddition n'est pas accessible avec un bras en position 5, et le diénophile ne peut réagir qu'en N²-C⁵, avec l'élimination possible de deux groupements nitriles (C³-N⁴ ou C⁶-N¹) lors de la rDA. La fragilité de la liaison N¹-N² fait que la rupture de cette liaison est toujours observée lors de la rétro-cycloaddition avec expulsion du cyanure correspondant.

Schéma 28³²

Taylor *et al.* décrivent alors la formation de pyrimidines en utilisant cette voie de cycloaddition à partir de 1,2,4-triazines substituées en position 5 par le bras porteur du groupement diénophile.^{35,61} Le composé **52'** subit ainsi la réaction de DA*dei* au reflux du triisopropylbenzène (232 °C) et la réaction de rétro-Diels-Alder au cours de laquelle une molécule de benzonitrile est éliminée. La pyrimidine bicyclique **53'** est ainsi obtenue avec un rendement de 49%, et on peut remarquer ici les hautes températures d'activation nécessaires pour permettre ce mode de cycloaddition. Les différentes stratégies d'amélioration de la séquence DA*dei*/rDA d'ores et déjà explicitées dans ce chapitre peuvent également être utilisées dans ce cas. Les composés **54'** et **55'** sont alors synthétisés avec de très bons rendements grâce à la présence d'une liaison C(sp²)-C(sp²) sur le bras espaceur (Schéma 29.2) ou de groupements géminaux en position α de la triazine (Schéma 29.3).

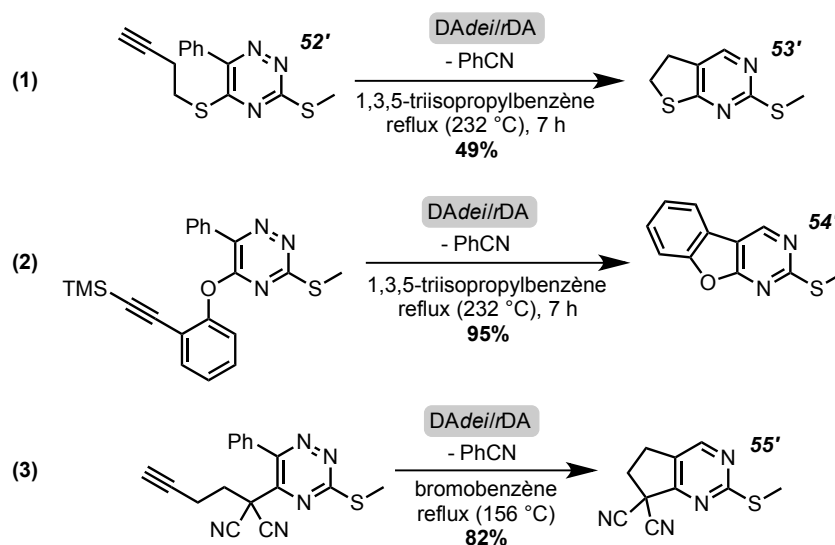


Schéma 29

2.2.6. Activation du noyau triazine

Une dernière stratégie décrite dans la littérature permettant de faciliter la réaction de cycloaddition intramoléculaire est d'appauvrir la triazine en électron par alkylation d'un atome d'azote de l'hétérocycle. L'utilisation de cations *N*-alkyltriazinium, obtenus par alkylation du noyau triazine par le tétrafluoroborate de triéthylxonium (ou réactif de Meerwein), a été étudiée pour favoriser la réaction de cycloaddition (Schéma 30a).⁶² Ainsi, les triaziniums **56'** et **57'** ont pu être convertis en thiénopyridine et thiopyranopyridine au reflux

de l'acétone (56 °C) et du dioxane (101 °C) respectivement (Schéma 30b). La cycloaddition du composé **56'** a également été observée à température ambiante avec une conversion totale en 12 jours.

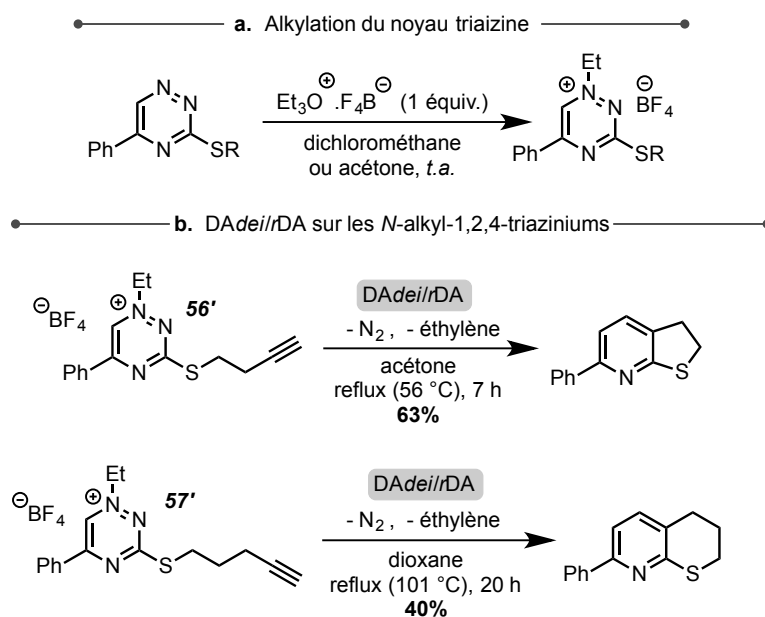


Schéma 30

Les cycloadditions de type DAdei/rDA intramoléculaires ont permis de développer des synthèses efficaces de nombreuses structures moléculaires complexes, en palliant la faible réactivité de certains diénophiles (*e.g.* alcynes), bien que de hautes températures d'activation soient souvent nécessaires. Des stratégies pour améliorer l'efficacité de ces réactions ont aussi pu être élaborées, en modulant les propriétés conformationnelles des groupements espaceurs entre le diène et son partenaire de cycloaddition. Mais finalement, seules quelques méthodes spécifiques permettent la fonctionnalisation des noyaux triazines par ce type de groupements.

3 Additions conjuguées sur les vinylhétérocycles

L'approche que nous envisageons dans le cadre de ce sujet de thèse implique en premier lieu une étape d'addition d'aza-Michael sur les vinyltriazines. Cette stratégie représente alors une alternative des plus intéressantes pour l'introduction de différents groupements sur les 1,2,4-triazines, dont des fonctions diénophiles. Néanmoins, bien que les hétérocycles vinyliques puissent en effet réagir dans des réactions d'addition conjuguée, ils présentent une réactivité tout à fait singulière que nous tâchons d'appréhender dans cette seconde partie.

3.1. Généralités

Les réactions d'addition de Michael, aussi appelées additions conjuguées ou additions 1,4, sont devenues des outils synthétiques d'une grande importance et très utilisés en synthèse organique pour la formation de liaisons carbone-carbone. Dans le cas de formation de liaisons carbone-hétéroatome, le terme d'addition d'hétéro-Michael est plutôt employé. Cette réaction a été ainsi nommée d'après les travaux d'Arthur Michael, qui met pour la première fois en évidence ce type de réactivité en 1887, par réaction du malonate de diéthyle sur le cinnamate d'éthyle en présence d'éthanolate de sodium (Schéma 31).⁶³ La formation du produit d'addition 1,4 **58'** a ainsi pu être observée après chauffage du mélange réactionnel dans l'éthanol en 6 heures, ou à température ambiante pendant plusieurs jours, avec un rendement quasiment quantitatif.

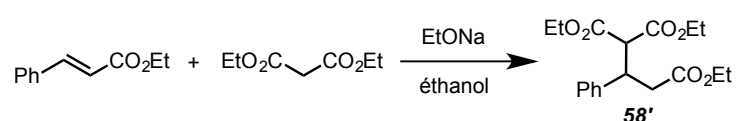


Schéma 31

Ces réactions d'addition de Michael consistent en l'addition de composés nucléophiles (carbanions stabilisés, hétéroatomes) sur un alcène activé par la présence d'un groupement attracteur qui appauvrit la double liaison en électrons (Figure 3). Les composés de ce type sont largement représentés par les dérivés carbonyles α,β -insaturés, mais d'autres groupements électroattracteurs (GEA) peuvent également être utilisés, comme des groupements nitriles, nitro, sulfonyles ou phosphoryles.

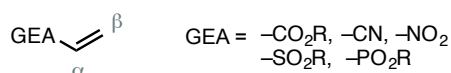


Figure 3

Ces groupements interviennent sur la réactivité de l'alcène en créant en position β un site électrophile sur lequel s'additionnent les différents nucléophiles ainsi que par la stabilisation par résonance de la charge négative développée en position α lors de l'addition (Schéma 32a). Une dernière étape de protonation aboutit alors à la formation des adduits de Michael correspondants. La source de proton peut être être le nucléophile lui-même ou une autre entité dans le milieu réactionnel tel que le solvant, un co-acide, etc.

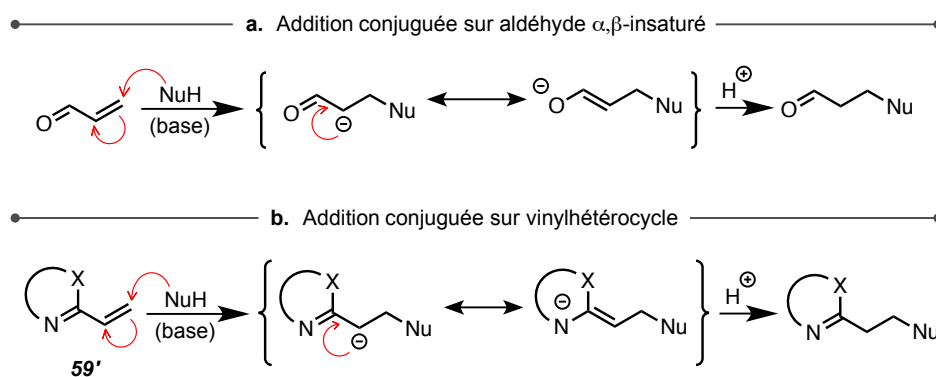


Schéma 32

Les oléfines de type **59'** substituées par hétérocycle aromatique π -déficient peuvent aussi présenter une réactivité d'accepteur de Michael à condition que le cycle conjugué aromatique permette une polarisation adéquate de la double liaison lors du processus d'addition conjuguée. Dans ce cas, la question de la stabilisation de la charge développée lors de l'addition 1,4 se pose. Par conséquent, la position du groupement vinylique sur le cycle a de fait une importance cruciale sur la réactivité de l'accepteur de Michael. Ainsi, dans le cas d'un noyau pyridine substitué par un groupement vinyle, la représentation des formes de résonance montre qu'une addition conjuguée n'est favorisée que dans le cas de la 2-vinyl- et de la 4-vinylpyridine, lorsque la charge négative se trouve stabilisée sur l'atome d'azote pyridinique (Schéma 33).

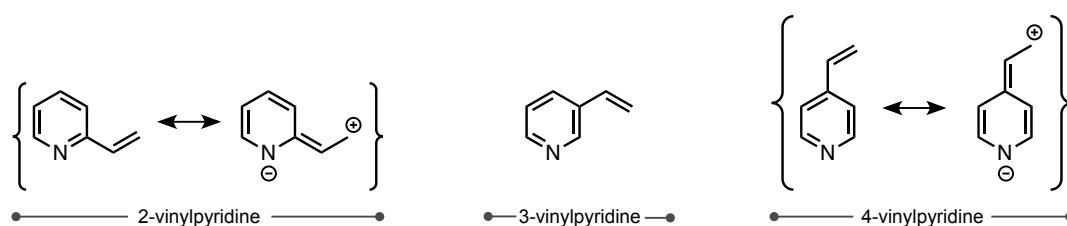


Schéma 33

Cependant, le processus d'addition conjuguée sur ce type de composés faisant *a priori* intervenir une étape de déaromatisation de l'hétérocycle, il nécessite de fait des conditions réactionnelles plus dures en comparaison avec les accepteurs de Michael de type carbonyles α,β -insaturés. Ainsi, la première addition conjuguée sur un hétérocycle vinylique, la vinylpyridine, a été décrite en 1947 par Weil et Doering.⁶⁴ Lorsque la 2-vinylpyridine **60'** a été mise en présence de malonate de sodium au reflux de l'éthanol, le produit d'addition **61'** a pu être obtenu avec un rendement de 33% (Schéma 34).

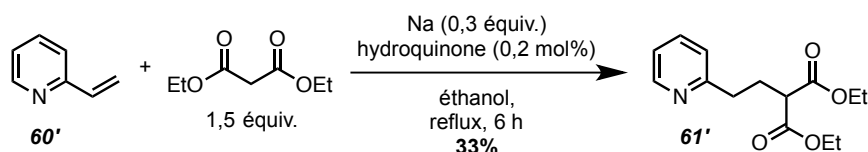


Schéma 34

De nombreux noyaux hétéroaromatiques sont maintenant connus pour activer les pendants vinyliques susceptibles de réagir dans des réactions d'addition conjuguée, parmi lesquels les pyridines, pyrimidines, pyrazines, thiazoles ou 1,2,4-oxadiazoles sont les plus représentatifs (Figure 4).

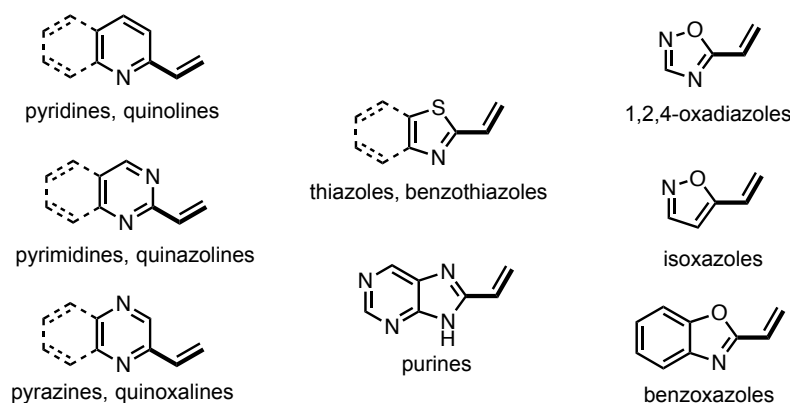


Figure 4

Ces chimies ont été discutées dans deux importantes revues de Klumpp⁶⁵ et Lam⁶⁶. Dans le contexte de cette thèse, nous décrivons plus en détail d'une part les réactions d'aza-Michael sur des vinylhétéroarènes ainsi que les réactions organocatalytiques et énantiosélectives.

3.2. Réactions d'aza-Michael sur les vinylhétérocycles

La première addition de type aza-Michael sur un hétérocycle substitué par un groupement vinyliques a été écrite par Weil et Doering à la même occasion que l'addition conjuguée du malonate d'éthyle sur la pyridine.⁶⁴ La 2-vinylpyridine **60'** subit, au reflux de la pipéridine, l'addition de l'amine cyclique pour aboutir à la formation du produit d'addition **61'** avec un rendement de 86% en 6 heures.

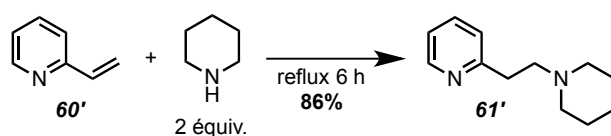


Schéma 35

Différents modes d'activation ont été développés pour permettre l'addition d'autres composés moins nucléophiles sur ces accepteurs de Michael déjà peu réactifs. Une activation par un acide de Brønsted a ainsi permis l'addition d'aniline sur la 2-vinylpyridine.⁶⁷ Le produit d'addition **62'** a pu être obtenu avec de bons rendements en présence d'une quantité stœchiométrique d'acide acétique au reflux du méthanol (Schéma 36.1). L'addition de l'aniline a également pu être réalisée au reflux du mélange avec une catalyse au cuivre(II) en milieu acide (Schéma 36.2).⁶⁷ L'adduit de Michael **63'** correspondant a pu être isolé après distillation avec un bon rendement de 64%. A notre connaissance, ceci constitue la première addition conjuguée catalytique d'un

nucléophile azoté sur un vinylhétérocycle. L'ajout de sodium métallique à un mélange de 2-vinylpyrrolidine et de pyrrole permet la formation du produit d'addition correspondant avec un rendement de presque 90% (Schéma 36.3).⁶⁸

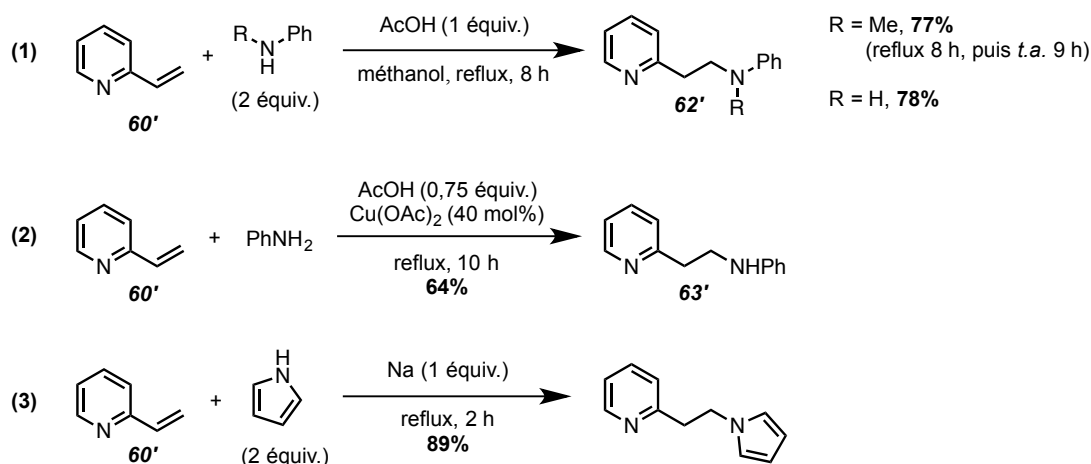


Schéma 36

L'utilisation d'un milieu acide se retrouve également lors de la synthèse de plusieurs 7-amino-tétrahydroquinolines, par addition d'aza-Michael d'amines secondaires sur la dihydroquinoline au reflux du méthanol (Schéma 37).⁶⁹ L'addition sur la double liaison endo-cyclique aboutit à la formation des adduits correspondants avec des rendements variables. On peut observer que lorsque la dihydroquinoline est mise en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine, les produits d'addition sont formés en seulement 1 heure à température ambiante. Dans les mêmes conditions à partir de chlorhydrate de la O-benzylhydroxylamine, l'adduit de Michael est obtenu en 18 heures avec un rendement de 57%.

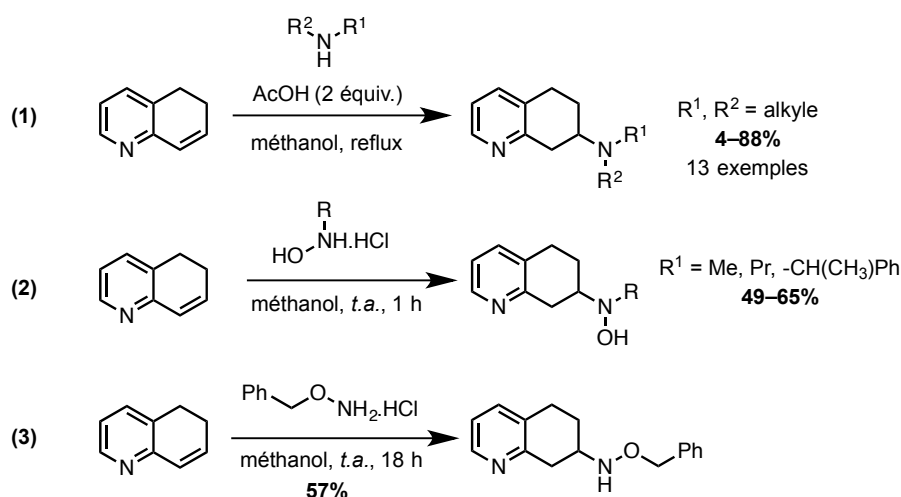


Schéma 37

Dans le contexte de la synthèse de principes actifs thérapeutiques, la formation d'analogues azotés de benzodiazépines, en vue d'en améliorer la biodisponibilité, a été réalisée en 5 étapes, dont une étape clé

d'addition d'aza-Michael, cette fois-ci en présence d'une base, à partir de chloro- ou bromo- nitropyridine.⁷⁰ La 2-nitro-3-vinylpyridine, formée par un premier couplage de Stille, subit l'addition conjuguée de l'aminopipéridine **64'**, permettant la formation de l'adduit de Michael correspondant avec un rendement de 50% (Schéma 38). La présence en position 2 du groupement nitro facilite ici la réaction d'addition nucléophile, la 3-vinylpyridine n'étant pas favorable aux réactions d'addition conjuguée (Schéma 33).

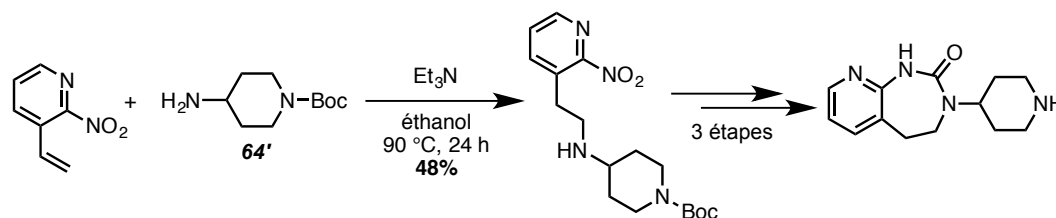


Schéma 38

Les stratégies de synthèse de produits naturels plus complexes se sont également développées autour d'une addition conjuguée de nucléophiles azotés, notamment pour la synthèse d'alcaloïdes issus du Quinquina.⁷¹ L'intermédiaire **68'**, formé par le traitement de la 4-chloroquinoline **65'** par le méthylènegphosphorane **66'** suivi d'une réaction de Wittig avec l'aldéhyde **67'**, subit une addition conjuguée intramoléculaire spontanée dès l'hydrolyse de l'acétamide, entre l'azote de la pipéridine et la double liaison précédemment formée (Schéma 39). La quinuclidine attendue est ainsi formée avec des rendements de 35 à 38% sur ces trois étapes. Différents alcaloïdes du Quinquina ou dérivés peuvent ainsi être obtenus après une dernière étape d'hydroxylation.

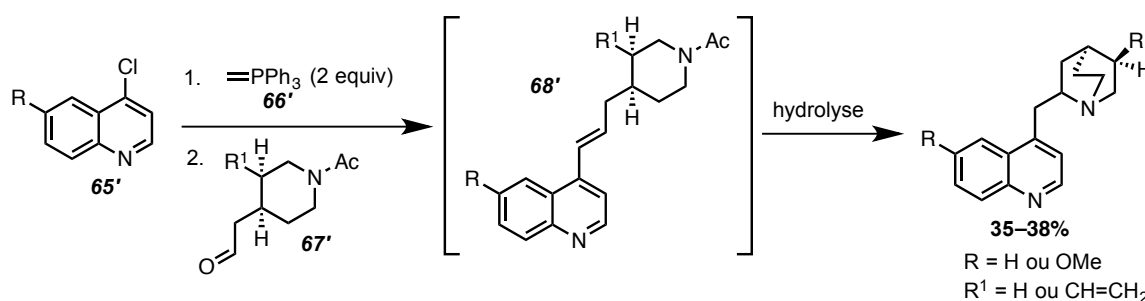


Schéma 39

Plus récemment, Kennedy et Klumpp ont décrit l'addition de divers esters d'acides aminés **69'** sur la 2- ou 4-vinylpyridine, en présence d'une quantité stœchiométrique d'acide acétique ou de triéthylamine (Schéma 40).⁷² 11 exemples de produits d'addition ont été décrits avec des rendements moyens (Schéma 40.1), et ces conditions ont également été étendues à des additions sur d'autres systèmes hétérocycliques (2-vinylpyrimidine, 2-vinylpyrazine, 2-vinylquinoxaline, 2-vinylbenzoxazole et 2-vinylthiazole) avec des rendements autour de 70% (Schéma 40.2). Les auteurs se sont ensuite intéressés à l'addition de ce type de nucléophiles chiraux sur un accepteur de Michael prochiral **70'**, substitué en position β . Ainsi, l'addition d'acides aminés sur cette 2-vinylquinoline, portant un groupement trifluorométhyle sur la double liaison, aboutit dans les mêmes conditions que précédemment à la formation des adduits de Michael **71'**, avec des rendements équivalents aux additions

sur les doubles liaisons non substituées (Schéma 40.3). Il est alors observé un rapport diastéréoisomérique modéré (< 71/29), quelque soit la taille des groupements sur le nucléophile.

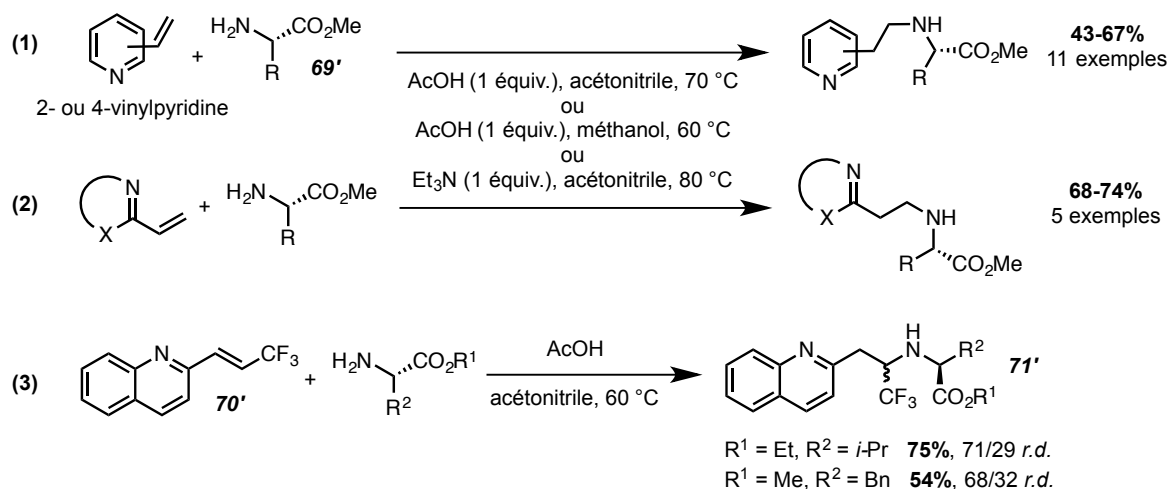


Schéma 40

Comme décrit précédemment, d'autres noyaux hétéroaromatiques conjugués à une double liaison ont également été utilisés dans des réactions d'addition de nucléophiles azotés. Les oxadiazoles en sont un exemple, et présentent en plus un grand intérêt pharmacologique, étant des groupements isostères d'esters ou d'amides métaboliquement stables.

Différents oxadiazoles **73'** ont ainsi pu être synthétisés avec de bons rendements allant jusqu'au quantitatif, à partir du 2-vinyloxadiazole **72'** et d'alkylamines dans des conditions réactionnelles douces (Schéma 41.1).⁷³ Néanmoins, lorsque l'aniline est utilisée comme nucléophile, des conditions beaucoup plus dures ont dû être employées. En présence du vinyloxadiazole, l'addition de l'amine aromatique ne se fait qu'avec une faible conversion au reflux du propanol (Schéma 41.2). L'addition de la cycloalkylamine **77'** a également été décrite sur le vinyloxadiazole **76'** formé *in situ* (le composé étant volatile) par alkylation de la diméthylamine puis élimination de triméthylamine.⁷⁴ Le produit d'addition **78'** a été formé avec un excellent rendement de 97%, et a ensuite pu être transformé en composé **79'**, par conversion de l'alcool en mésylate, puis déprotonation en position α de l'oxadiazole suivie d'une substitution nucléophile.

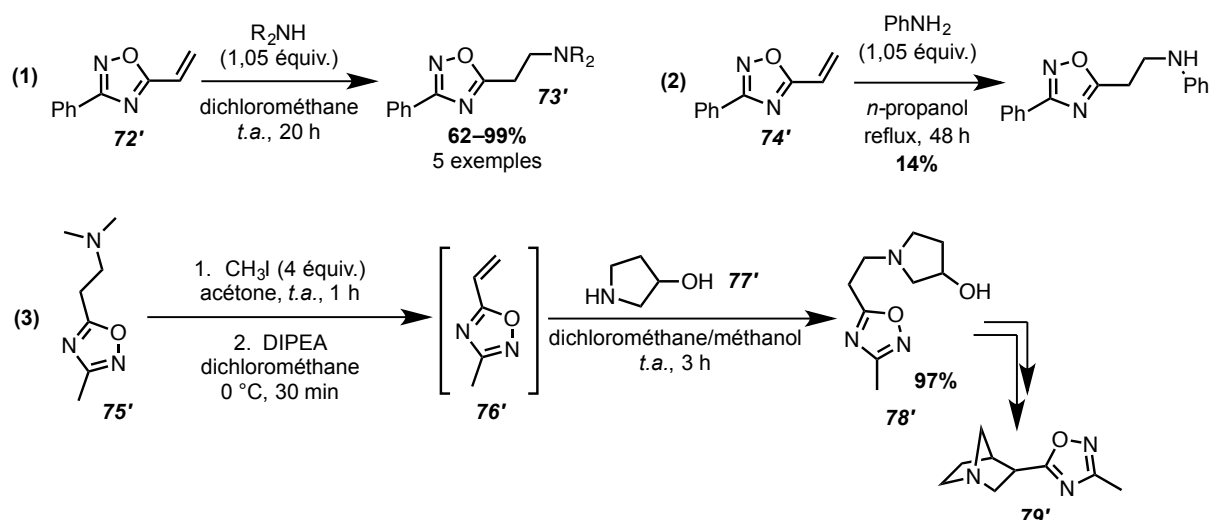


Schéma 41

Enfin, des 2-vinylthiazoles **80'** ont été utilisés pour accéder aux 2-aminoethylthiazoles **81'** par addition conjuguée d'alkylamines (Schéma 42). Ces produits d'addition ont été obtenus avec des efficacités variables et des rendements compris entre 11 et 79%.

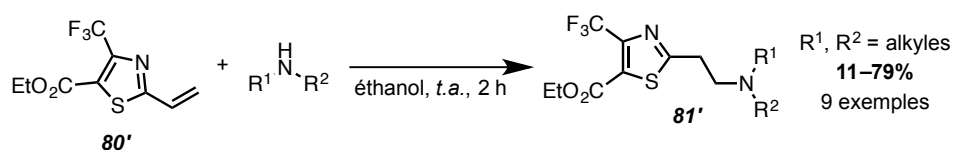


Schéma 42

Il ressort de cette première partie bibliographique que les additions conjuguées de nucléophiles azotés sur les vinylhétérocycles nécessitent la plupart du temps des conditions réactionnelles dures ou de conditions protiques. Seuls les travaux de Reich et ses collaborateurs décrivent l'utilisation de cuivre et d'acide acétique en quantité sous-stœchiométrique.⁶⁷

3.3. Additions conjuguées sur les vinylhétérocycles par catalyse organique énantiosélective

Nous verrons, ci-dessous, que parmi les approches catalytiques asymétriques qui ont pu être développées avec succès pour effectuer des additions conjuguées sur les hétérocycles vinyliques, les réactions d'aza-Michael énantiosélectives par catalyse organique ne sont apparues que très récemment.

3.3.1. Organocatalyse asymétrique

Les stratégies de catalyse asymétrique sont basées pour la plupart sur l'addition d'un nucléophile sur une des faces énantiotopiques de la double liaison prochirale d'un vinylhétérocycle. Une autre approche consiste en la réaction, sous l'influence d'un catalyseur énantio pur, d'un nucléophile prochiral de type énamine sur un hétérocycle avec un pendant vinylique non-substitué (Schéma 43).

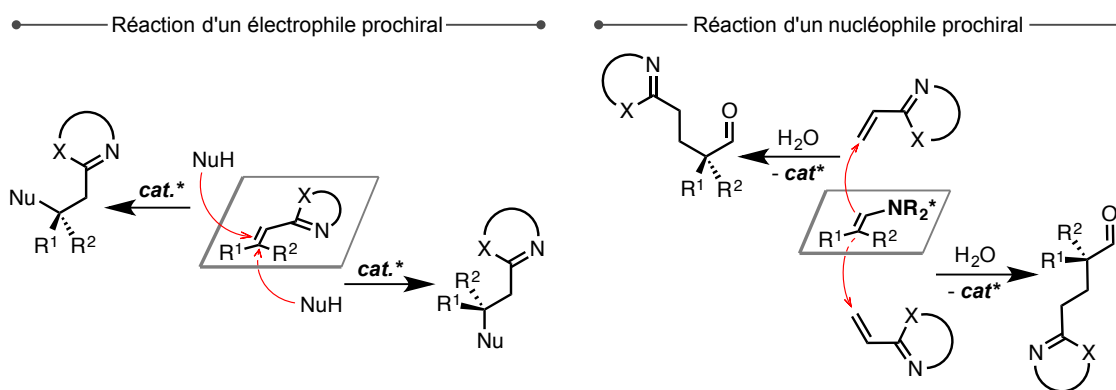


Schéma 43

Historiquement, les stratégies de synthèse énantiosélectives ont d'abord émergées en présence de catalyseurs basés sur des complexes organométalliques et cette littérature a été décrite par Lam dans une revue de 2014.⁶⁶ Plus récemment, des catalyseurs organiques ont été utilisés avec succès dans des processus catalytiques asymétriques. Dans le contexte du sujet collaboratif dans lequel s'est inscrit ma thèse, nous allons discuter plus en détails cet aspect dans les paragraphes suivants.

La catalyse organique a permis aux chimistes de synthèse, depuis près d'une vingtaine d'années, d'accéder à de nombreuses transformations, rivalisant d'efficacité aussi bien en termes de réactivité que de sélectivités avec les systèmes catalytiques « classiques » utilisant notamment les métaux de transition. Un vaste panel de modes d'activation est accessible grâce à ces stratégies catalytiques que l'on peut diviser de manière simplifiée en deux grandes catégories, en nous appuyant sur la classification de MacMillan⁷⁵ : l'activation par abaissement de l'énergie de la *LUMO* et l'activation par élévation de l'énergie de la *HOMO* (Schéma 44).

La première a pour effet de diminuer l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus basse vacante (*LUMO*) d'un composé électrophile. La condensation d'amines sur les carbonyles α,β -insaturés permet d'activer ceux-ci sous la forme d'un ion iminium. Les composés donneurs de liaisons hydrogène, dont les groupements thiourées sont les têtes de file, permettent une activation semblable à des acides de Lewis pour l'activation de composés carbonylés par exemple. Dans le cas où une différence suffisante de pK_a existe avec le groupe accepteur, un composé acide de Brønsted peut activer une réactivité par transfert d'un proton.

La seconde catégorie d'activation organocatalytique est basée sur l'augmentation de l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (*HOMO*) d'un partenaire nucléophile. L'autre stratégie très efficace fournie par l'aminocatalyse (en plus de l'activation iminium) est la formation d'intermédiaires énamines à partir de

cétones ou aldéhydes énolisables qui possèdent alors une densité électronique bien plus importante en position α , leur conférant une réactivité nucléophile applicable dans un grand nombre de transformations. Dans la même catégorie, la déprotonation par une base organique faible de composés portant un hydrogène labile, activés par la présence de groupements électroattracteurs, permet la formation de carbanions nucléophiles. Enfin, la conversion d'aldéhydes en hydroxyénamines (ou intermédiaires de Breslow) en présence de catalyseurs de type carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) permet de profiter d'un effet Umpolung avec un équivalent de carbonyle nucléophile.

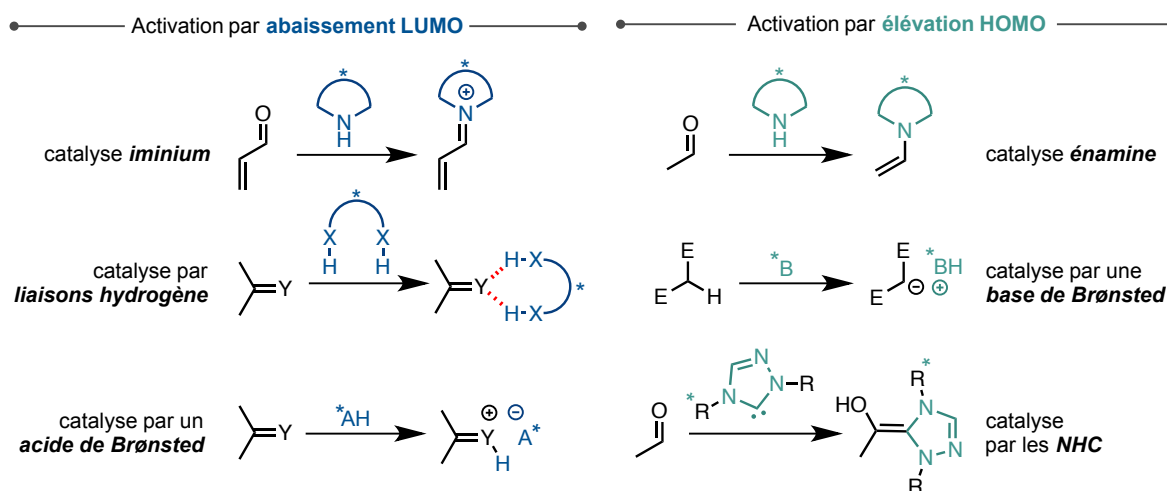


Schéma 44

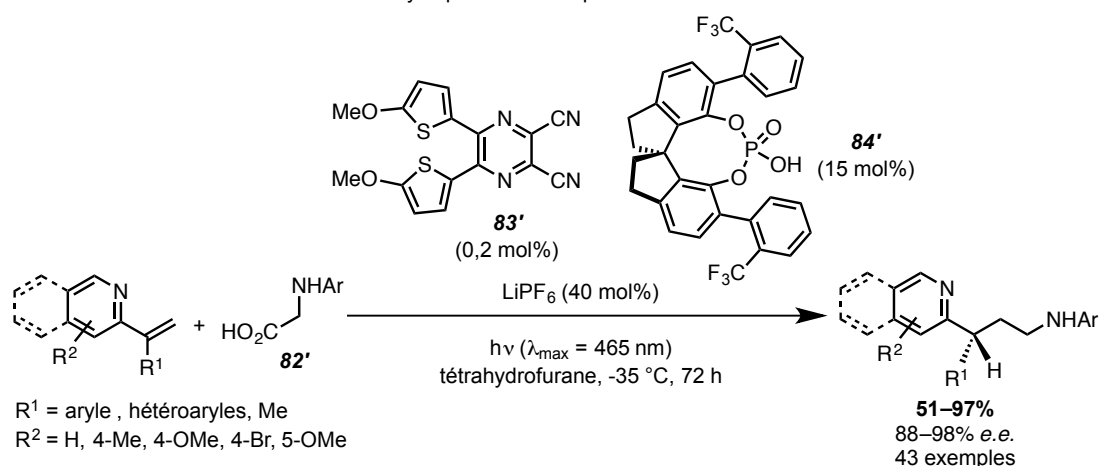
X-H = fonction donneuse de liaison hydrogène ; E = GEA

Certaines de ces stratégies organocatalytiques ont pu être utilisées pour réaliser des réactions d'addition énantiosélectives sur des hétérocycles vinyliques de différents type de nucléophiles. Ces approches seront discutées ci-après selon la nature de ces nucléophiles.

3.3.2. Additions de nucléophiles carbonés

Une méthode d'addition d' α -amino radicaux sur des 2-vinylpyridines et 2-vinylquinolines a été développée pour la synthèse des composés **85'** via une étape de protonation énantiosélective dans le contexte d'une catalyse photoredox.⁷⁶ L'utilisation conjointe de la dicyanopyrazine **83'** comme photosensibilisateur et de l'acide phosphorique **84'** portant un motif spirobiindane comme acide de Brønsted chiral a en effet permis d'accéder aux produits chiraux avec des excès énantiomériques compris entre 88 et 98% (Schéma 45). Le transfert mono-électronique entre le photosensibilisateur et l'acide aminé **82'** aboutit à la génération du radical **86'** après décarboxylation. Son addition sur la double liaison conjuguée à la pyridine protonée par l'acide phosphorique forme l'intermédiaire radicalaire **87'**. L'environnement chiral prodigué par le contre ion de l'acide phosphorique permet alors la protonation énantiosélective par transfert mono-électronique. Il peut être noté ici que l'absence du sel de lithium dans le milieu conduit à des énantiosélectivités plus faibles.

a. Catalyse photoredox et protonation énantiosélective



b. Intermédiaires clés

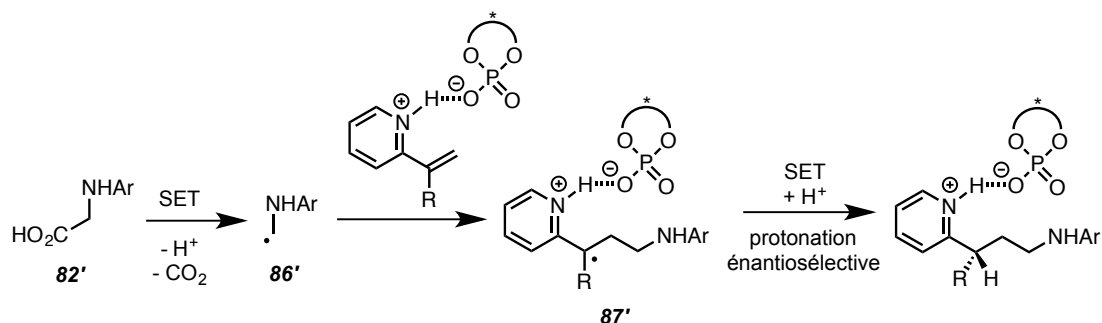
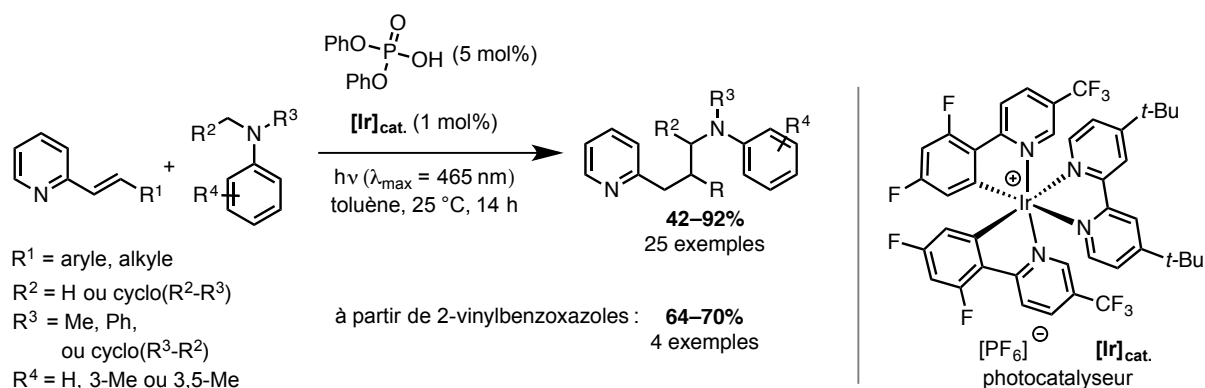


Schéma 45

Le groupe de Melchiorre a également développé un système catalytique impliquant une coopération entre un catalyseur organique acide et un photocatalyseur, cette fois-ci à base d'iridium, pour la génération et l'addition d' α -amino radicaux sur des 2-vinylpyridines ou 2-vinylbenzooxazoles substituées en position β de l'alcène (Schéma 46a).⁷⁷ Un transfert mono-électronique de l'amine **88'** vers l'iridium(III) photoexcité forme l' α -amino radical **89'** qui s'additionne sur la double liaison conjuguée à l'hétérocycle protoné par l'acide phosphorique (Schéma 46b). Un nouveau transfert électronique suivi de la protonation en position α de la pyridine aboutit au produit d'addition.

a. Coopération organocatalyse et catalyse photoredox



b. Portion de mécanisme pour la diméthylaniline

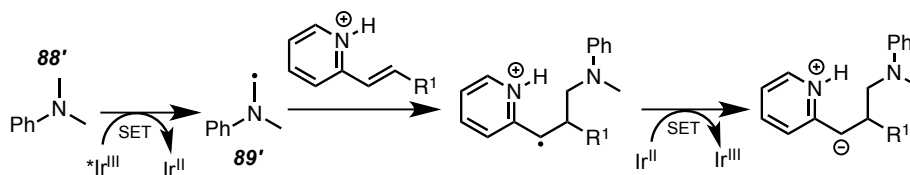


Schéma 46

L'addition de la diméthylaniline **88'** sur une 4-vinylpyridine est également possible dans ces conditions avec un rendement de 85%, mais aucune conversion n'est observée dans le cas d'une 3-vinylpyridine. Les auteurs ont également étudié l'utilisation, comme catalyseur de la réaction, d'un acide phosphorique chiral **90'**, portant un motif binaphthol substitué en positions 3 et 3'. Cependant, seule une énantiosélectivité modérée a été observée avec un excès énantiomérique de 35%, quel que soit le stéréoisomère E ou Z utilisé. Ils aboutissent en effet tous deux à la formation du même énantiomère avec la même sélectivité.

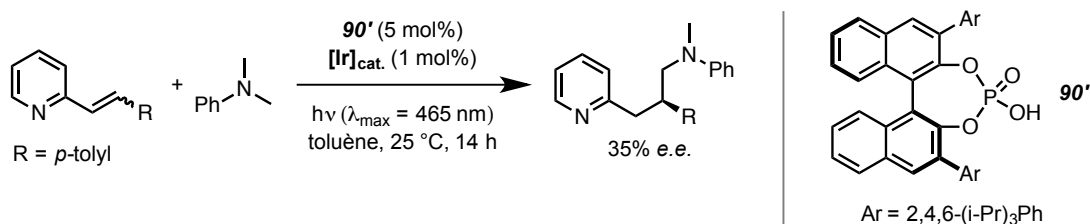
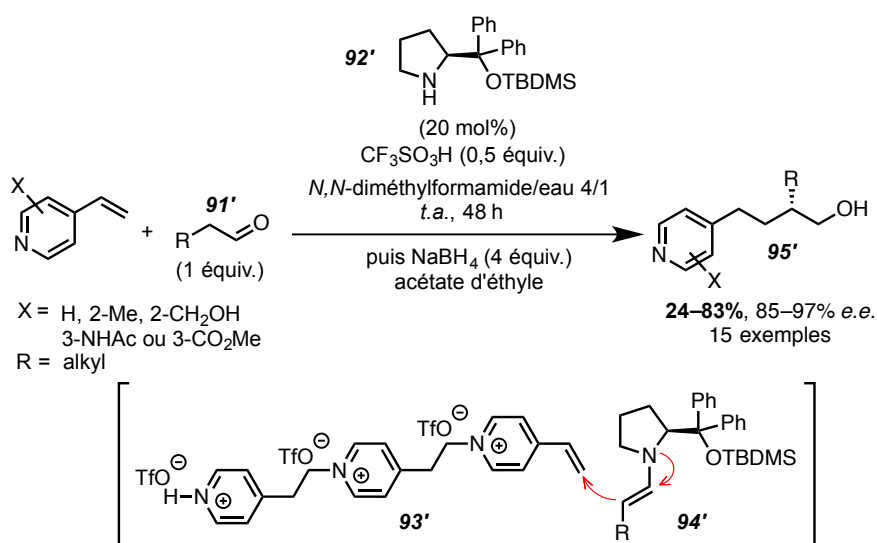
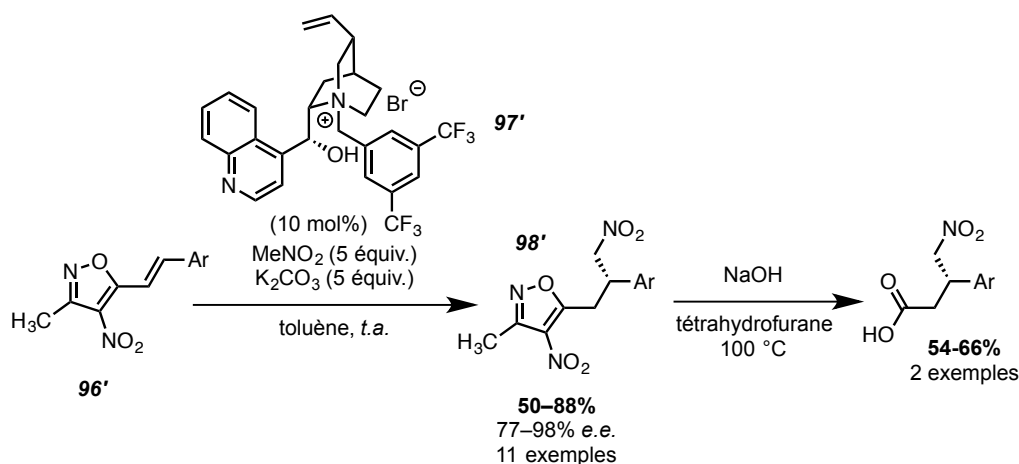


Schéma 47

L'activation de composés carbonyles sous la forme d'une énamine a également pu être appliquée dans le développement d'additions conjuguées asymétriques sur des vinylhétérocycles. Le groupe de Wang a décrit l'utilisation de l'éther silylé du diphenylprolinol **92'** dans un système co-catalytique avec l'acide triflique pour la synthèse énantiosélective des pyridines **95'** (Schéma 48).⁷⁸ Des études mécanistiques ont révélé que l'espèce électrophile impliquée dans la réaction était le trimère **93'** formé par la vinylpyridine en présence d'acide triflique. L'énamine **94'**, issu de la condensation du catalyseur sur l'aldéhyde **91'**, s'additionne alors sur la double liaison de l'intermédiaire **93'**, plus électrophile que la vinylpyridine protonée. Une dernière étape de réduction *in situ* permet d'atteindre les alcools **95'** pour éviter la racémisation des adduits aldéhydes qui a pu être observée par les auteurs quand ces composés étaient isolés.



Les 5-vinylisoxazoles, bien que représentant une catégorie particulière d'accepteur de Michael de type hétérocycle vinylique, ont pu être employés dans les réactions d'addition conjuguée. Une catalyse par transfert de phase en présence du dérivé de Cinchonidine **97'** a ainsi permis l'addition énantiosélective du nitrométhane sur plusieurs 4-nitro-5-vinylisoxazoles **96'** avec une très bonne sélectivité et de nombreux groupements aryles tolérés en position β de l'acène (Schéma 49).⁷⁹ Les isoxazoles chiraux **98'** obtenus peuvent ensuite être convertis en acides carboxyliques par hydrolyse avec une solution aqueuse de soude.



Des catalyseurs bifonctionnels, portant des groupements capables d'activer chacun des substrats (e.g. l'accepteur de Michael par liaisons hydrogène et le nucléophile par déprotonation), ont également pu être utilisés. Le composé **100'**, portant un groupement thiourée et une amine tertiaire permet l'addition énantiosélective de l'anthrone sur le 4-nitro-alcénylisoxazole **99'** substitué en position β de la double liaison (Schéma 50).⁸⁰ Les adduits de Michael sont alors obtenus avec de bons rendements et des excès énantiomériques entre 72 et 96%.

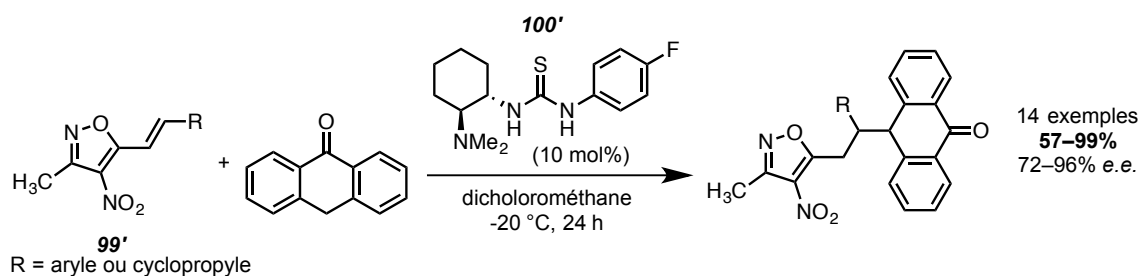


Schéma 50

Cette approche d'addition sur les vinyloxazoles utilisant le même type de catalyseur organique bifonctionnel a également pu être extrapolée aux réactions de thia-Michael.⁸¹

3.3.3. Addition de nucléophiles soufrés

Il est en effet également possible d'utiliser des nucléophiles soufrés dans les réactions d'addition conjuguée sur les hétérocycles vinyliques.⁸²⁻⁸⁴ L'addition asymétrique organocatalysée de thiols sur des vinylbenzimidazoles a été réalisée par le groupe de Dixon et publiée durant la rédaction de ce manuscrit.⁸⁵ Le catalyseur **101'** comportant des groupements amide et thiourée comme donneurs de liaisons hydrogène et un iminophosphorane comme superbases, permet la formation des adduits **102'** avec d'excellents rendements et d'excellentes énantiosélectivités. La réaction nécessite la présence d'un groupement protecteur en position 1 du benzimidazole pour atteindre ces sélectivités, mais tolère plusieurs groupements alkyles ou aryles en position β de la double liaison. Le type de catalyseur utilisé a également été décrit par ce groupe pour les additions conjuguées de lactames α -esters sur des nitro-oléfines.⁸⁶

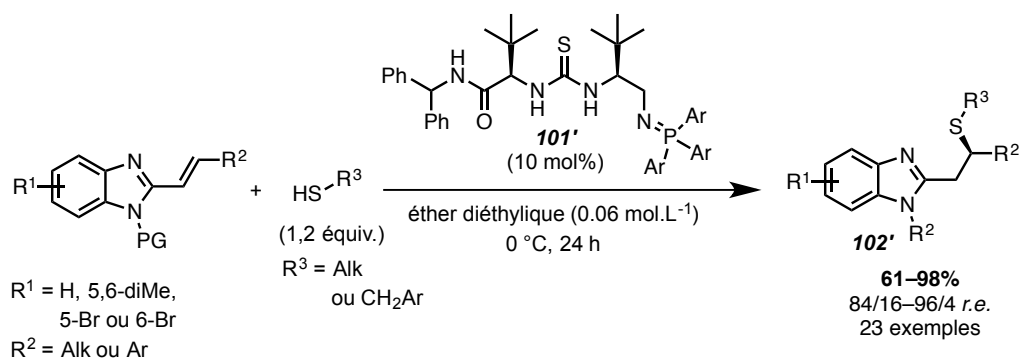


Schéma 51

3.3.4. Addition de nucléophiles azotés

Pour finir, les additions conjuguées asymétriques de nucléophiles azotés sur les vinylhétérocycles, qui nous intéressent plus particulièrement dans le contexte de cette thèse, sont très peu décrites dans la littérature. Seuls deux exemples très récents d'addition d'aza-Michael ont été reportés, utilisant tous deux une catalyse organique par un acide de Brønsted chiral.

Terada et *al.* ont utilisé l'acide phosphorique chiral **104'** pour réaliser l'addition d'aza-Michael asymétrique de pyrazoles et indazoles sur des alcénylbenzimidazoles **103'** (Schéma 48).⁸⁷ La réaction a lieu avec des rendements et des énantiosélectivités variables. A l'image des travaux de Dixon (§ 3.3.3), le groupement protecteur sur le benzimidazole **103'** a une importance cruciale à la fois pour la réactivité et pour la sélectivité. Aucune conversion n'est observée en l'absence de groupement protecteur (GP = H) alors qu'une conversion totale a lieu avec un groupement benzyle, toutefois sans aucune sélectivité. Les groupes tosyle (Ts) et *tert*-butoxycarbonyl (Boc) donnent accès aux produits d'addition **105'** avec d'excellents rendements et énantiosélectivités, excepté dans les cas de groupements aromatiques ou de fonctions carbonyles en position β de la double liaison (R^2).

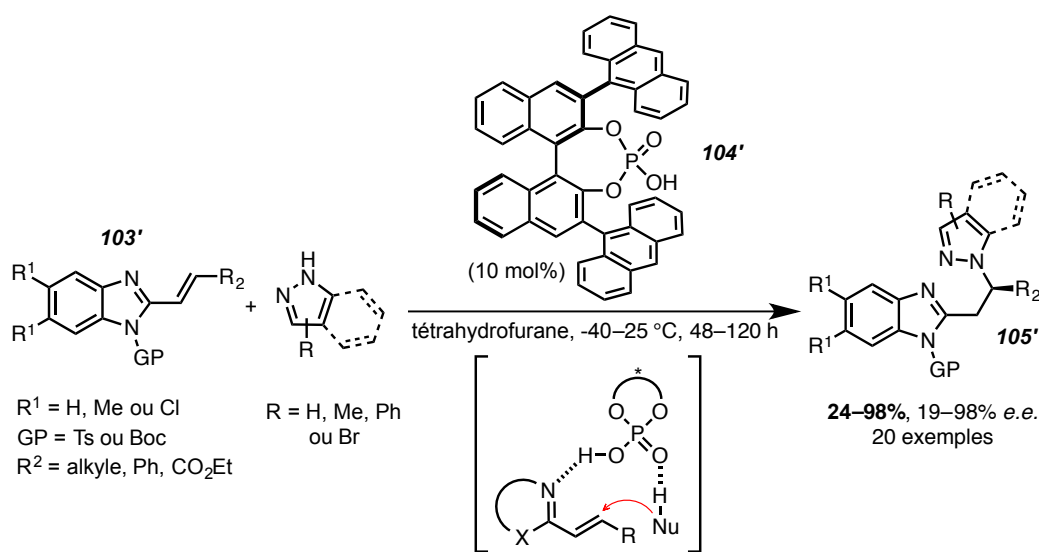
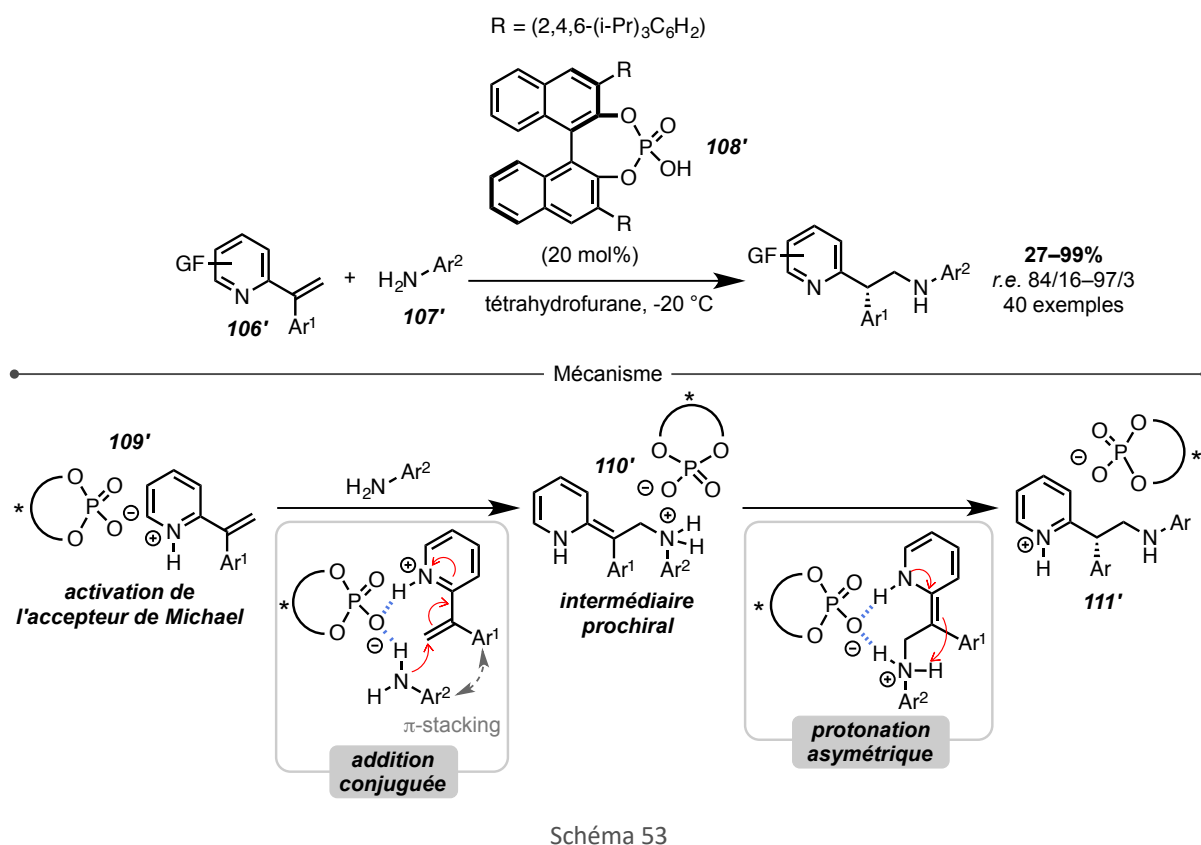


Schéma 52

Durant la rédaction de ce manuscrit, l'équipe de Watson a publié l'utilisation d'un acide phosphorique semblable **108'** dans une réaction d'addition d'aza-Michael d'anilines **107'** sur des vinylpyridines **106'** substituées en position α par différents groupements aromatiques. Cette addition asymétrique fait intervenir une étape de reprotonation énantiosélective, permettant la synthèse de nombreuses pyridines α -arylées avec de très bons rapports énantiomériques (Schéma 53).⁸⁸ La réaction a pu être appliquée à de nombreuses amines portant des groupements aryles ou hétéroaryles, avec divers groupements phényles sur la double liaison. Des variations de l'hétérocycle conjugué à l'alcène sont également possibles, avec des additions sur les pyridines substituées, benzothiazoles, benzoxazoles ou quinoxaline.



Une étude par DFT a ensuite permis aux auteurs d'obtenir des données mécanistiques sur cette transformation. Tout d'abord, la protonation de l'accepteur de Michael par le catalyseur aboutit à la formation de la paire d'ions chirale **109'**. L'approche de l'aniline est alors contrôlée par l'intermédiaire d'un important réseau de liaisons hydrogène impliquant le catalyseur et l'hétérocycle, auquel s'ajoute des interactions $\pi\text{-}\pi$ entre les groupements aromatiques portés par le nucléophile et par l'accepteur de Michael. Ces différentes interactions assurent alors une excellente diastéréosélectivité lors de la formation de l'intermédiaire prochiral **110'**. A partir de celui-ci, l'organisation d'un nouvel état de transition par liaisons hydrogènes et interactions $\pi\text{-cation}$ (entre les groupements naphtyles non représentés du catalyseur et l'ammonium) aboutit au transfert du proton de l'anilinium sur le carbone prochiral en position α de l'hétérocycle ainsi que la réaromatisation de ce dernier. Le catalyseur n'est ainsi pas impliqué directement dans la protonation mais en contrôle l'énantiosélectivité par l'intermédiaire des liaisons hydrogène avec l'ammonium et l'hétérocycle. La formation d'un nouveau complexe activé **109'** (plus bas en énergie que la paire d'ion **111'**) permet alors la déprotonation du pyridinium et l'accès au produit d'addition.

Finalement, bien que les hétérocycles vinyliques puissent être utilisés comme accepteurs de Michael, le développement de stratégies de catalyse, notamment énantiosélectives, impose l'élaboration de systèmes catalytiques originaux. Les approches organocatalytiques qui ont pu être développées avec succès, notamment les travaux de Terada publiés avant la fin de cette thèse, ont ainsi pu nous permettre d'étayer notre compréhension de ces systèmes hétérocycliques.

4 État de l'art au sein de l'équipe et sujet de thèse

La réactivité des 1,2,4-triazines est bien connue et exploitée au sein notre groupe pour la réalisation de réactions de cycloadditions,^{45,46,89} ou encore pour le développement de nombreuses méthodes de fonctionnalisation de ces hétérocycles.^{42,90-93} Dans ce contexte, des travaux plus récents au sein de notre groupe, en collaboration avec l'équipe Hétérocycles du laboratoire COBRA (à Rouen), ont mis en lumière la réactivité bifonctionnelle unique des 3-vinyl-1,2,4-triazines, capables de réagir à la fois comme accepteurs de Michael et comme aza-diène dans des réactions de DA*dei*.

4.1. Addition de nucléophiles carbanions sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines

Dans le cadre de la collaboration entre nos équipes d'Orléans et de Rouen, la première addition conjuguée de nucléophiles carbanions sur une triazine substituée par un groupement vinyle a été développée.⁹⁴

L'étude de la réaction de l'acétylacétone **113'** sur la vinyltriazine **112'** en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine a d'abord montré que l'addition conjuguée n'avait lieu qu'en présence d'un solvant protique tel que le méthanol, mettant ainsi en évidence une assistance du solvant qui, de notre point de vue, augmente le caractère électrophile de la 3-vinyl-1,2,4-triazine par l'intermédiaire de liaisons hydrogène (Schéma 54a). L'adduit de Michael **114'** a ainsi été formé avec un faible rendement de 39% après 24 heures au reflux du méthanol. Une conversion totale de la vinyltriazine **112'** a pu être obtenue en 12 heures en présence de 50 mol% de base, mais dans ces conditions, seul le composé mono-acétylé **115'** est observé avec un excellent rendement de 82%. Ce dernier est issu, dans ces conditions basiques, d'une réaction de rétro-Claisen par attaque nucléophile du méthanol sur le composé d'addition **114'**. La cétone ainsi obtenue a ensuite été mise en présence d'une amine secondaire en vue de former l'énamine correspondante, groupement diénophile de choix pour une séquence de DA*dei*/rDA/élimination avec le noyau triazine (Schéma 15b). Néanmoins, en présence de 3 équivalents de pyrrolidine **116'** au reflux du toluène, la transformation complète de la cétone en dihydropyridine **117'** issue des réactions de cycloadditions intramoléculaires DA*dei*/rDA de l'énamine sur la triazine a été observée, mais sans l'étape d'élimination de l'amine. Un excès d'acide acétique dans le milieu réactionnel a finalement permis d'assister cette étape de réaromatisation, et la pyridine **118'** a pu être isolée avec un rendement de 62%.

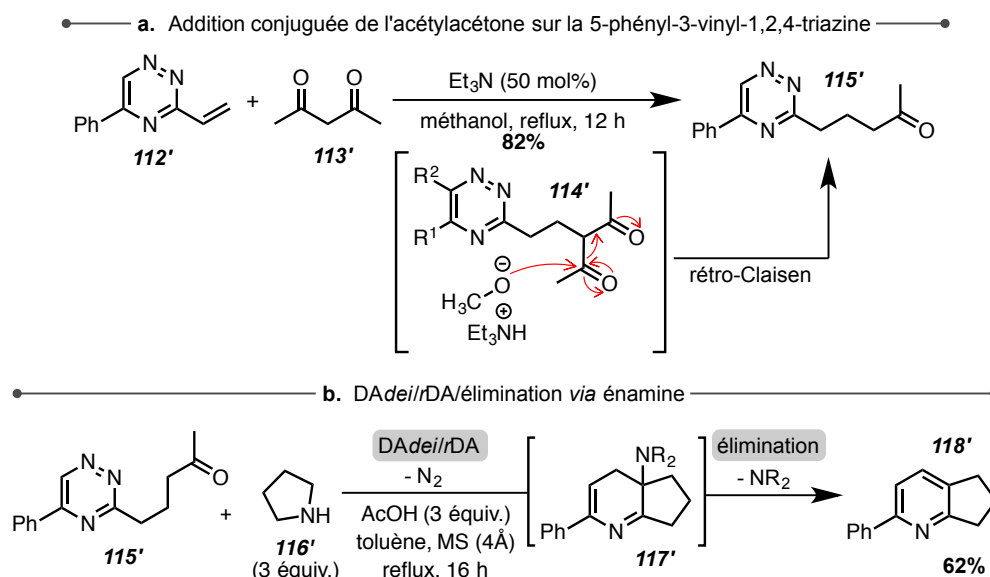


Schéma 54

Ces résultats ont permis de développer une séquence réactionnelle monotope permettant la synthèse de la pyridine **118'** à partir de la 3-vinyltriazine **112'** avec un rendement de 60%, en procédant à un changement de solvant du méthanol au toluène après l'étape d'addition conjuguée (Schéma 55). Ces conditions ont ensuite été appliquées à la synthèse de plusieurs composés cyclopenta[*b*]pyridines substituées en position 2 par des groupement aryles, et ce, avec de bons rendements sur ces 5 transformations. Le composé portant un groupement *p*-aminophényle a également pu être isolé de la réaction à partir de la 5-(*p*-nitrophényl)-1,2,4-triazine. Cette réduction secondaire peut cependant être évitée en travaillant sous atmosphère d'air. La réaction tolère également les noyaux hétéroaromatiques comme la pyridine ou le thiophène en position 5 de la triazine. Des pyridines plus substituées sont également accessibles, avec toutefois de faibles rendements dus à d'importantes gênes stériques lors de l'étape de Diels-Alder à demande électronique inverse.

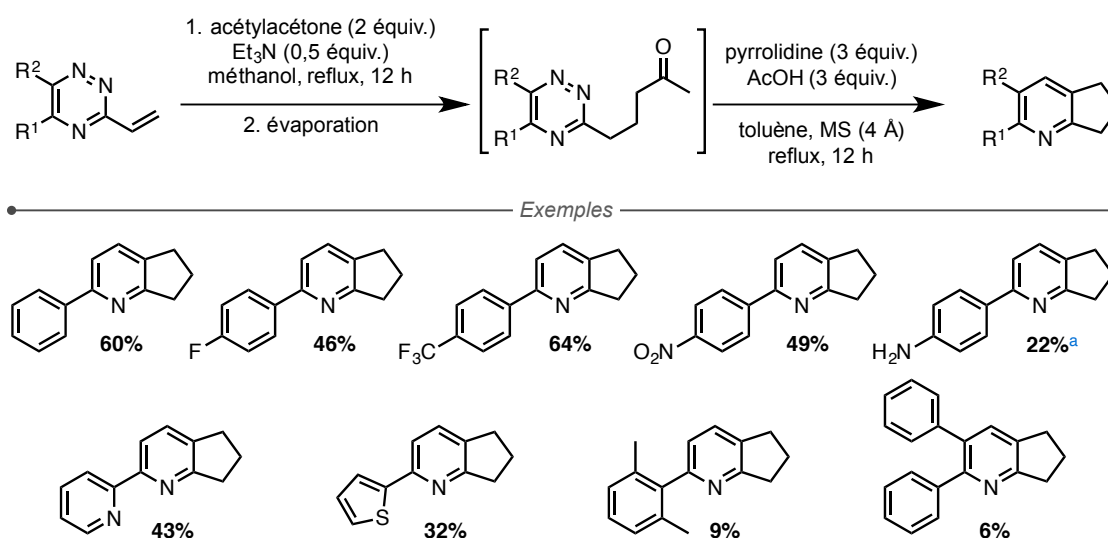


Schéma 55

[a] à partir de la 5-(*p*-NO₂Ph)-3-vinyl-1,2,4-triazine

4.2. Synthèse de tétrahydro-[1,6]-naphthyridines : stratégie envisagée et sujet de thèse

Au vu des outils bibliographiques discutés dans cette partie et de l'expertise de l'équipe, une voie de synthèse des motifs 5,6,7,8-tétrahydro-[1,6]-naphthyridines **1** visées a été élaborée avec comme pierre angulaire la réactivité sans précédent des 3-vinyl-1,2,4-triazines. La formation du noyau pyridine et du cycle saturé accolé serait réalisée *via* une séquence DA*dei*/rDA intramoléculaire à partir de la triazine substituée par une chaîne aminée portant une fonction alcyne comme diénophile (Schéma 56). Celle-ci serait alors préalablement introduite par une réaction d'addition conjuguée d'une propargylamine sur le groupement vinyle en position 3 de la triazine.

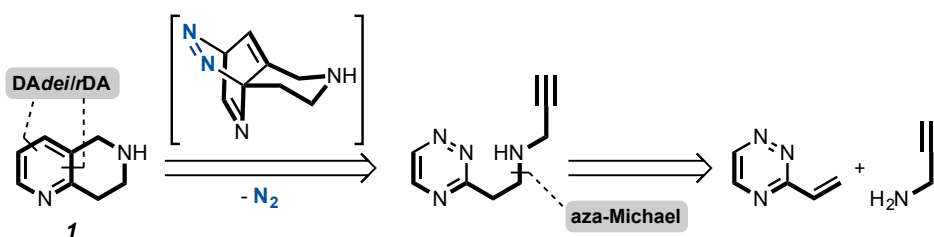


Schéma 56

Le groupe avait décrit en 2009 la formation des triazines **123'** via l'addition conjuguée de la diméthylamine sur plusieurs 3-vinyl-1,2,4-triazine (Schéma 57).⁸⁹ Ce résultat constitue de fait une validation préliminaire de la faisabilité de la première étape de la voie de synthèse envisagée.

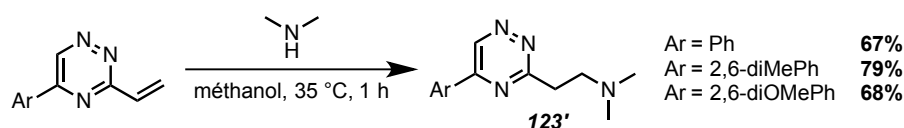


Schéma 57

Le travail mené au cours de cette thèse a pour objectif principal le développement de réactions en cascade à partir de 3-vinyl-1,2,4-triazines vers des tétrahydro-[1,6]-naphthyridines énantioenrichies et polyfonctionnalisées sur le cycle saturé.

Pour ce faire nous nous sommes tout d'abord intéressés à l'étude de la réactivité des 3-vinyl-1,2,4-triazines dans les réactions d'addition d'aza-Michael de propargylamines. L'étude des réactions de DA*dei*/rDA intramoléculaires permettant de conduire aux motifs tétrahydronaphthyridines a alors été menée dans le cadre du développement de réactions en cascade (ou domino). Comme l'ont montré les données de la littérature concernant les cycloadditions DA*dei*/rDA intramoléculaires entre un noyau triazine et un alcyne, ces réactions nécessitent souvent des températures d'activation relativement élevées. Ainsi, une préoccupation durant nos travaux a également été de mettre au point des approches synthétiques permettant d'effectuer ces transformations à plus basse température.

Enfin, la part la plus importante du travail effectué au laboratoire, de par son intérêt aussi bien scientifique que personnel, a eu pour finalité le développement d'une stratégie d'addition d'aza-Michael énantiosélective par catalyse organique. Dans ce contexte, la synthèse de nouveaux substrats 3-vinyl-1,2,4-triazines complexes devra être développée. L'objectif final est d'obtenir les adduits de Michael énantioenrichis pour offrir, après cycloadditions DA*dei*/rDA, les tétrahydro-[1,6]-naphthyridines désirées énantioenrichies polysubstituées.

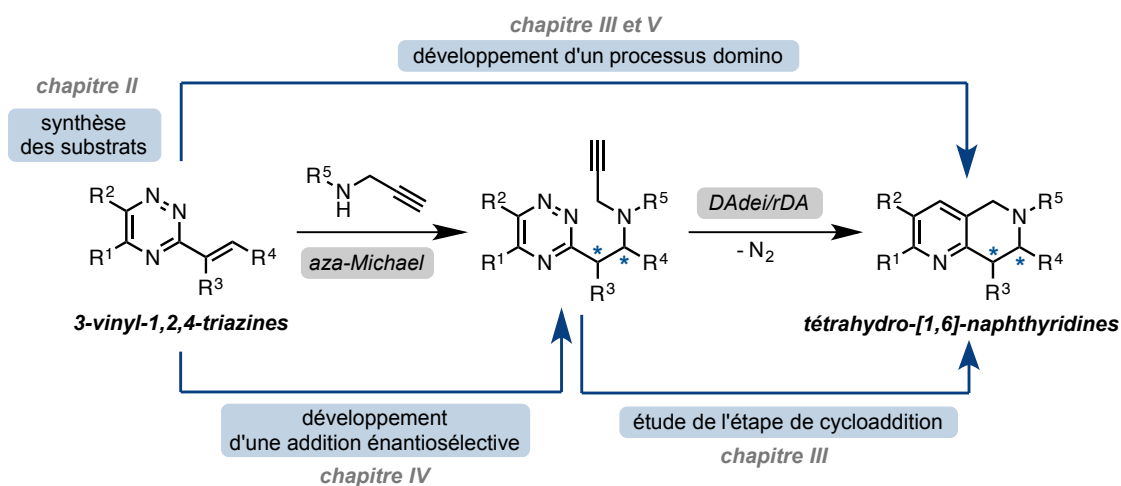


Schéma 58

La discussion sur les résultats obtenus au cours de cette thèse sera articulée comme suit : tout d'abord, la formation et la fonctionnalisation des noyaux 1,2,4-triazines permettant la synthèse des plateformes bifonctionnelles 3-vinyl-1,2,4-triazines seront présentées (*chapitre II*). S'en suivront les résultats sur l'étude de l'addition conjuguée des propargylamines sur les vinyltriazines et des réactions de cycloaddition DA*dei*/rDA, aboutissant à la mise au point de conditions de réactions domino (*chapitre III*). L'élaboration de conditions catalytiques en vue d'une addition d'aza-Michael asymétrique sera ensuite détaillée (*chapitre IV*), pour finir par l'application des méthodologies mises au point pour la synthèse de nouveaux motifs tétrahydro-[1,6]-naphthyridines (*chapitre V*).

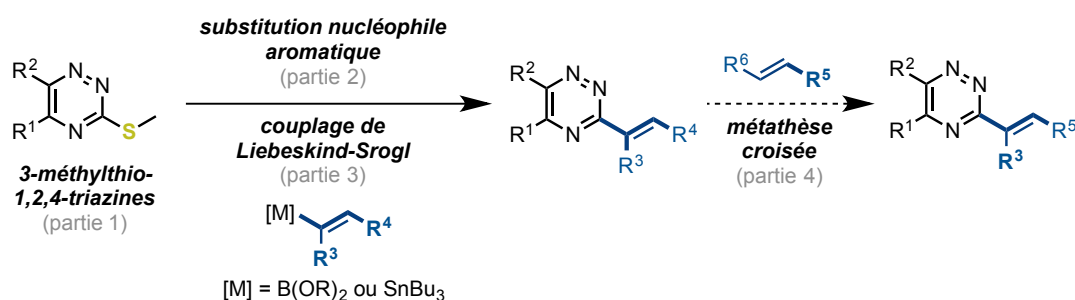
Chapitre II

Synthèse des 3-vinyl-1,2,4-triazines

1	Préparation des précurseurs 3-méthylthio-1,2,4-triazines	55
2	Synthèse des 3-vinyl-1,2,4-triazines par substitution nucléophile aromatique	58
3	Introduction du groupement vinyle par couplage croisé catalysé au palladium	60
3.1.	État de l'art du couplage de Liebeskind-Srogl	60
3.1.1.	Description	60
3.1.2.	Application aux 3-méthylthio-1,2,4-triazines	61
3.2.	Introduction de groupements vinyles substitués sur les 3-méthylthio-1,2,4-triazines	62
3.3.	Couplage avec les organostannanes	65
4	Étude de la réaction de métathèse croisée	66
4.1.	Métathèse d'oléfines catalysées au ruthénium	67
4.2.	Alcènes substitués par des hétérocycles azotés	67
4.3.	Etude de la réaction métathèse croisée sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines	69

La méthodologie d'accès aux *THN* dans le cadre de cette thèse est basée, comme explicité précédemment, sur l'utilisation des 3-vinyl-1,2,4-triazines comme plateformes bifonctionnelles capables de réagir à la fois comme accepteurs de Michael et comme aza-diènes dans des réactions de Diels-Alder. La première étape de mon travail de thèse a donc naturellement été de synthétiser ces molécules originales, uniquement décrites par notre équipe. La chimie des triazines, notamment leur préparation et leur fonctionnalisation, est aujourd'hui bien connue dans la littérature et fait partie de l'expertise de l'équipe de l'ICOA en chimie hétéroaromatique.

La préparation de ces plateformes bifonctionnelles a ainsi été envisagée à partir des précurseurs 3-méthylthio-1,2,4-triazines, dont la synthèse est décrite dans la première partie de ce chapitre (Schéma 59). Ces composés présentent l'avantage d'être facilement accessibles, et le groupement thiométhyle en position 3 offre la possibilité de réaliser deux types de réactions pour la fonctionnalisation sur cette position : des réactions de substitutions nucléophiles aromatiques et des réactions de couplage catalysées au palladium. Le choix entre ces deux approches dépend des substituants présents sur la triazine et de l'accessibilité des partenaires réactionnels. Une approche par des réactions de métathèse pour étendre la gamme des vinyltriazines accessibles a également été étudiée et sera présentée dans la dernière partie de ce chapitre.



1 Préparation des précurseurs 3-méthylthio-1,2,4-triazines

La principale méthode de synthèse des 1,2,4-triazines, pour la première fois développée par Neunhoeffer, consiste en une double condensation de composés 1,2-dicarbonyles **3** avec une amidrazone **4**.^{34,95} Il n'existe pas de limitation connue à cette méthode, si ce n'est que l'utilisation d'une dicétone symétrique ou d'un α -cétoaldéhyde permet d'éviter la formation de deux régioisomères. La procédure consiste en une simple addition du composé dicarbonylé à une solution, souvent aqueuse, de l'amidrazone. Cette approche a depuis été largement exploitée, notamment pour la synthèse de 3-méthylthio-1,2,4-triazines à partir du S-méthylthiosemicarbazide **4** (Schéma 60).

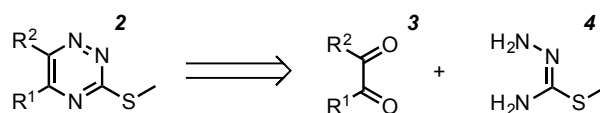


Schéma 60

La réaction entre le glyoxal (R¹ = R² = H) et l'iodohydrate du *S*-méthylthiosemicarbazide en présence d'une base carbonate permet l'obtention de la triazine **2b** avec un rendement de 64% (Schéma 61). Les triazines **2c**, substituée par un groupement méthyle en position 5, et **2d** substituée en positions 5 et 6 par deux groupes méthyles, ont été obtenues dans les mêmes conditions avec des rendements similaires. Nous avons ensuite observé que la présence d'un groupement R¹ aromatique permettait d'atteindre de meilleurs rendements. La triazine **2a**, substituée en position 5 par un groupement phényle, a ainsi pu être synthétisée avec des rendements supérieurs à 80%, à l'échelle de plusieurs dizaines de grammes. La 5,6-diphényl-1,2,4-triazine **2e** a été obtenue de la même façon avec un rendement de 87%.

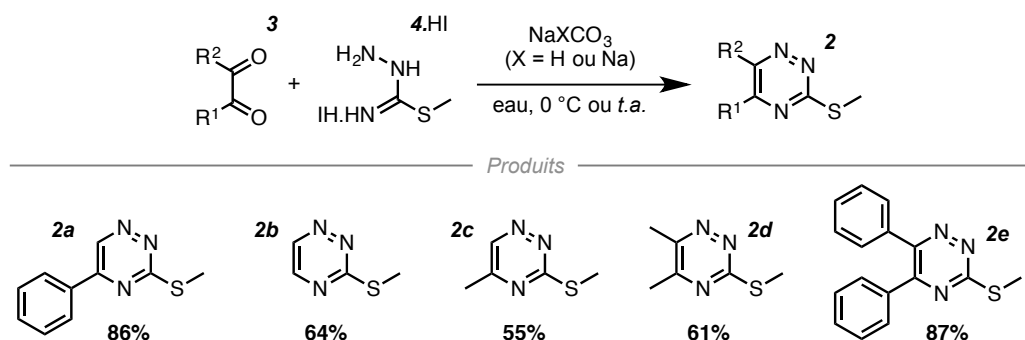


Schéma 61

L'introduction d'autres groupements aromatiques a alors été entreprise. Cependant, certains des précurseurs 1,2-dicarbonyles correspondants n'étant pas commerciaux, une étape de synthèse préliminaire a été requise. Pour cela, nous avons choisi l'oxydation au dioxyde de sélénium, aussi connue sous le nom d'oxydation de Riley.⁹⁶ Cette transformation offre la possibilité de former des composés 1,2-dicarbonyles à partir des méthylcétones correspondantes (Schéma 62).⁹⁷ Les 5-aryl-3-méthylthio-1,2,4-triazines **2f** à **2h** ont ainsi pu être préparées après cette première étape d'oxydation permettant la formation des glyoxals **5**. Ceux-ci sont alors utilisés sans purification supplémentaire dans l'étape de condensation avec le semicarbazide **4**, donnant accès aux triazines substituées en position 5 par des groupements 4-fluorophényle (**2g**), 2-thiophényle (**2h**) et 3-méthoxyphényle (**2f**) avec des rendements respectifs de 60%, 81% et quantitatif.

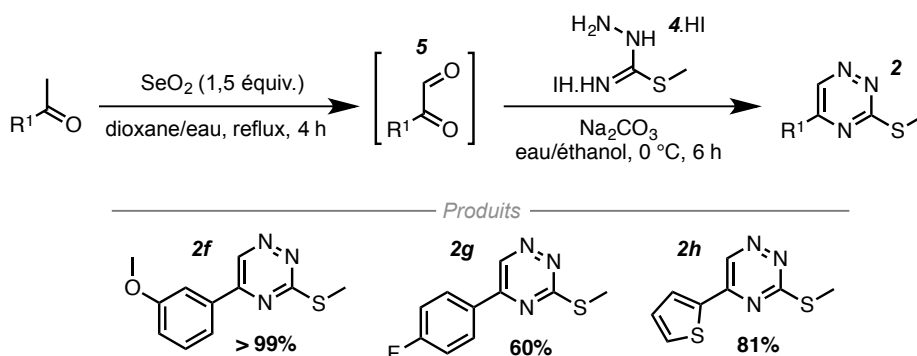


Schéma 62

Une autre alternative de synthèse pour l'introduction de groupements aryles en position 5 de la triazine consiste à substituer le noyau hétéroaromatique par l'addition de réactifs de Grignard ou de réactifs aryllithiums (Schéma 63).^{45,93} Ces lithiens **6**, obtenus par lithiation directe ou à partir des bromoaryles correspondants par échange halogène/métal, s'additionnent sur la triazine **2b** pour former la dihydrotriazine **7**. Celle-ci est alors oxydée en présence de *DDQ* (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) pour conduire au noyau triazine aromatique. Les groupements 4-trifluorométhyle (**2i**), 2,6-diméthylphényle (**2j**) et 2-pyridinyle (**2k**) ont ainsi pu être introduits avec des rendements respectifs de 45, 44 et 35%.

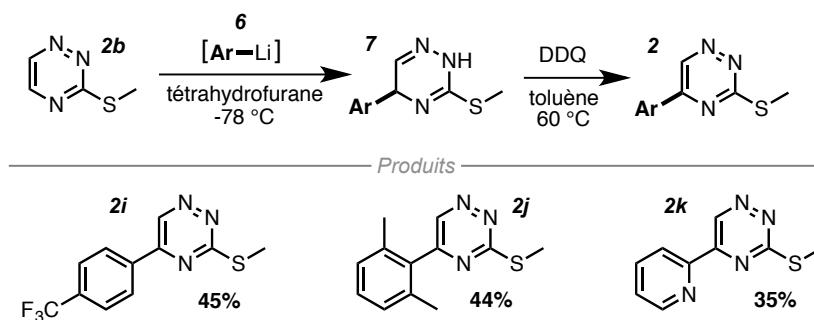


Schéma 63

Enfin, la synthèse de la triazine **2l**, substituée par un groupement trifluorométhyle, a également pu être menée à bien (Schéma 64). L'hydrolyse en milieu basique de la cétone α-dibromée **8** puis la condensation avec le *S*-méthylthiosemicarbazide donne accès la 5-trifluorométhyl-1,2,4-triazine **2l** avec un rendement de 44% sur les deux étapes monotopes. Ce composé s'est avéré très volatil, et le rendement modeste obtenu sur cette synthèse découle vraisemblablement de pertes lors des étapes d'évaporation des solvants. Dans ces conditions, la formation l'isomère portant le groupement trifluorométhyle en position 6 est également observée, en faibles quantités.

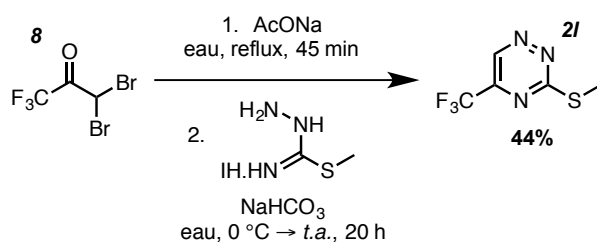


Schéma 64

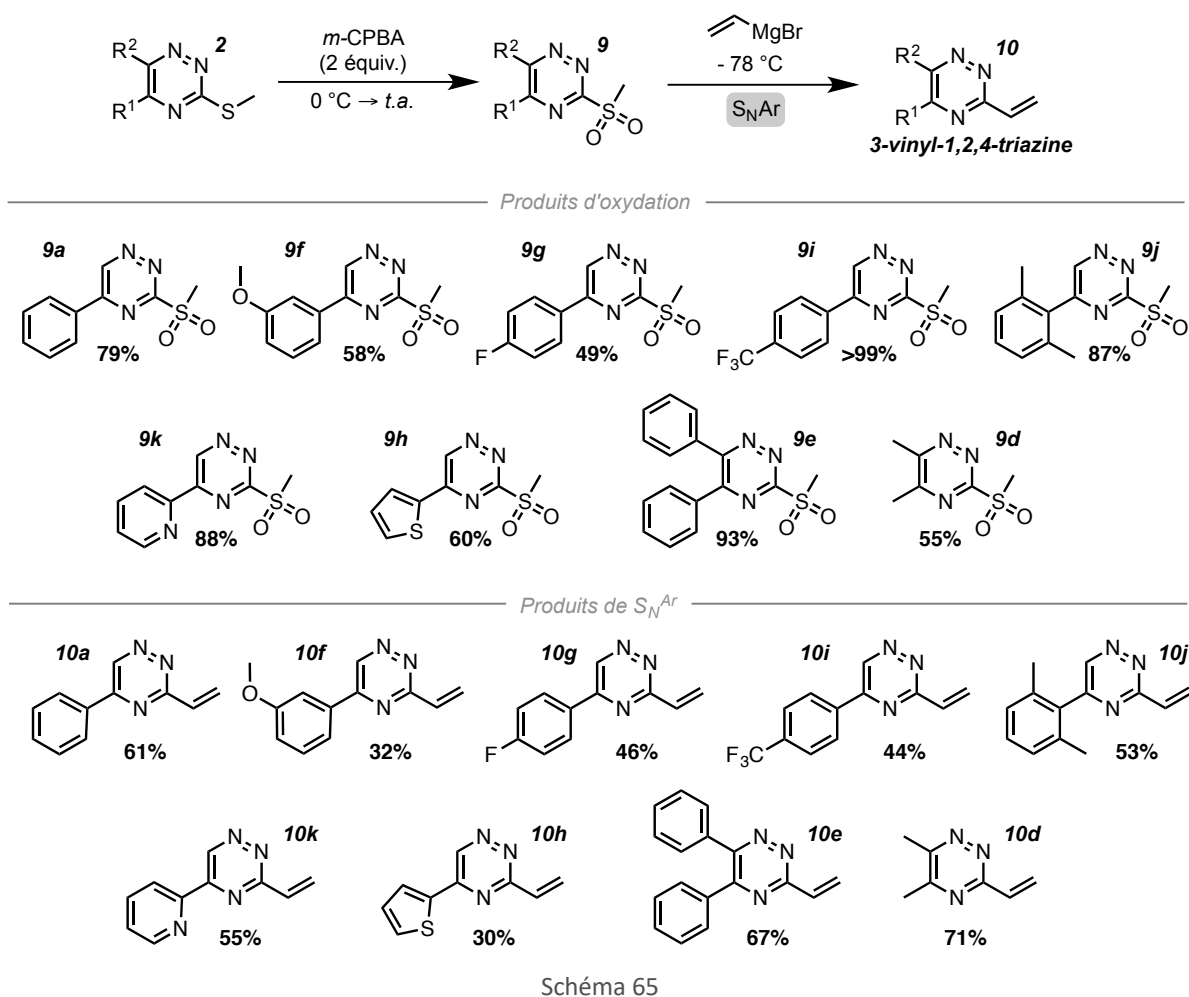
Nous avons ainsi pu synthétiser une série de 3-méthylthio-1,2,4-triazines, substituées en positions 5 et 6 par plusieurs types de groupements proposant différentes influences électroniques et stériques sur le noyau triazinique. Le choix de l'une ou l'autre des méthodes employées s'est fait en fonction des procédures décrites dans la littérature.

Le groupement thiométhyle en position 3 des 1,2,4-triazines va par la suite nous permettre plusieurs options de fonctionnalisation, soit par substitution nucléophile aromatique (partie 2), soit par couplage catalysé au palladium (partie 3).

2 Synthèse des 3-vinyl-1,2,4-triazines par substitution nucléophile aromatique

A partir des fonctions thioéther des composés 3-méthylthio-1,2,4-triazine, et comme il l'a été décrit dans l'étude bibliographique (Schéma 17, p. 24), une méthode très utilisée pour la fonctionnalisation des noyaux triazines consiste en une oxydation de la fonction sulfanyle des composés de type **2** en sulfone (meilleur groupement partant), suivie d'une réaction de substitution nucléophile aromatique. Nous avons ainsi pu atteindre les motifs 3-vinyl-1,2,4-triazines **10** par réaction des 3-sulfonyl-1,2,4-triazines **9** avec des partenaires présentant un groupe vinyle nucléophile. Les réactifs de Grignard, tels que le bromure de vinylmagnésium, se sont ainsi révélés être des partenaires de choix pour réaliser cette transformation.

De cette manière, les 3-sulfonyl-1,2,4-triazines **9** ont été formées à partir des thioéthers correspondants en présence de 2 équivalents d'acide *méto*-chloroperbenzoïque (Schéma 65), et obtenues avec des rendements de 49% à quantitatifs après filtration du mélange réactionnel, sans qu'une purification sur gel de silice ne soit nécessaire. A partir de ces sulfones, la réaction de S_NAr en présence de bromure de vinylmagnésium permet la synthèse des vinyltriazines **10**, avec des rendements variables en fonction de la substitution de la triazine sur ses positions 5 et 6. En effet, les 5-aryl-3-vinyl-1,2,4-triazines sont isolées avec des rendements globalement moyens, indépendamment des propriétés stériques ou électroniques des groupements aromatiques R^1 . Les rendements de substitution sont néanmoins meilleurs dès lors que la triazine est substituée en position 6 (R^2). En effet, cette substitution donne lieu à des réactions plus propres, probablement en bloquant toute éventuelle addition nucléophile secondaire sur cette position. Les 5,6-diphényl et 5,6-diméthyl-1,2,4-triazines **10e** et **10d** ont ainsi été synthétisées avec des rendements respectifs de 67 et 71%



En utilisant cette voie de synthèse, la 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine **10a**, qui a été utilisée comme substrat modèle au cours de cette thèse pour les différentes optimisations, est aisément accessible. Elle peut être en effet rapidement synthétisée, à l'échelle de plusieurs grammes et avec une seule étape de purification sur gel de silice, avec des rendements globaux de 41% sur les 3 étapes de synthèse (cyclisation, oxydation, S_NAr).

Néanmoins, cette stratégie ne permet pas l'introduction de double liaison substituée. En effet, l'accès aux vinylmagnésiens substitués est fastidieux et peu d'entre eux sont commerciaux. En outre, la réactivité des organomagnésiens ne tolère pas d'autres sites électrophiles ou acides sur les réactifs, et est même incompatible avec certains substrats. A titre d'exemple, la réaction de la 3-sulfonyl-1,2,4-triazine non substituée ($R^1 = R^2 = H$) avec le bromure de vinylmagnésium n'a donné lieu qu'à la dégradation du mélange réactionnel, la position 5 des 1,2,4-triazine étant en effet susceptible de subir des attaques nucléophiles.

Bien que cette approche garantisse un accès viable aux 5-aryl-3-vinyl-triazines dont le pendant alcène ne porte aucun substituant, il s'est alors avéré nécessaire de développer une voie de synthèse alternative, permettant notamment l'introduction en position 3 de motifs vinyliques plus complexes.

3 Introduction du groupement vinyle par couplage croisé catalysé au palladium

Les couplages catalysés au palladium sont des outils très puissants et permettent la création de liaisons carbone–carbone ou carbone–hétéroatomes sur une vaste gamme de substrats. Ces transformations ont pu être appliquées à la fonctionnalisation de nombreux hétérocycles, principalement par l’intermédiaire de substituants halogènes ou triflates. Il a également été montré, notamment par Liebeskind et Srogl, que des hétérocycles substitués par des groupements thioéthers pouvaient être utilisés dans les couplages pallado-catalysés. Maîtrisant la synthèse des 3-méthythio-1,2,4-triazines (*vide infra*), nous nous sommes tournés vers ces méthodologies pour atteindre une plus grande variété de vinyltriazines.

3.1. État de l’art du couplage de Liebeskind-Srogl

Le couplage de Liebeskind-Srogl est une réaction de couplage croisé catalysée au palladium entre des composés organosulfures et des réactifs organométalliques nucléophiles, qui nécessite la présence d’un carboxylate de cuivre(I).

3.1.1. Description

Liebeskind et Srogl décrivent dans les années 2000 la formation de cétones **12** par un couplage de désulfuration en présence d’une quantité stœchiométrique d’un carboxylate de cuivre et de 1 mol% d’un complexe de palladium, à partir de thioesters **11** et d’acides boroniques (Schéma 66).⁹⁸ Les produits sont ainsi obtenus avec des rendements de 52 à 93%. Il s’agit là d’une méthode de choix pour la formation de liaisons carbone–carbone, du fait de l’accessibilité et la stabilité des produits de départ et des conditions neutres employées. Cette réaction de couplage ne nécessite en effet pas de base dans le milieu.

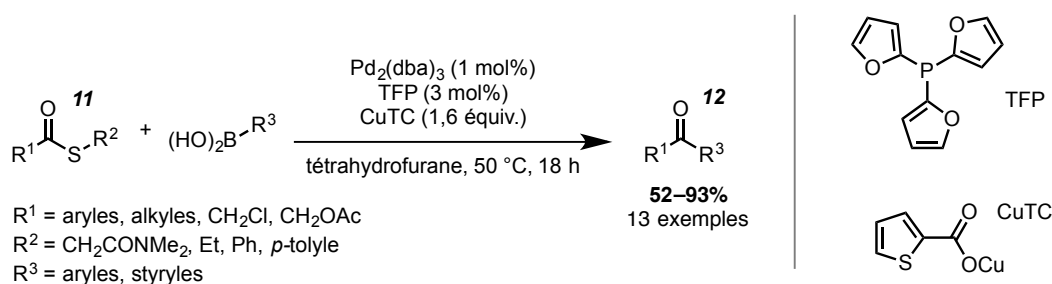


Schéma 66

3.1.2. Application aux 3-méthylthio-1,2,4-triazines

Cette réactivité a pu être établie par notre groupe pour la fonctionnalisation de composés hétéroaromatiques, les 3-méthylthio-1,2,4-triazines, facilement synthétisées à partir du 5-méthylthiosemicarbazide **4**.⁹² Liebeskind et Srogl ont étendu à la même période ce couplage à d'autres noyaux hétéroaromatiques π -déficients (*e.g.* pyridine, pyrimidine, benzothiazole, benzoxazoles, tétrazoles).⁹⁹ Ce couplage nécessite un excès d'acide boronique **13** et de 3-méthylsalicylate de cuivre **14** (2,2 équivalents chacun) pour pouvoir atteindre des conversions satisfaisantes et ce, en présence de 5 mol% de *tetrakis*(triphenylphosphine)palladium (Schéma 67). Dans les conditions décrites au laboratoire, 11 exemples de 3-aryl-1,2,4-triazines ont pu être synthétisés avec des rendements de 40 à 80%.

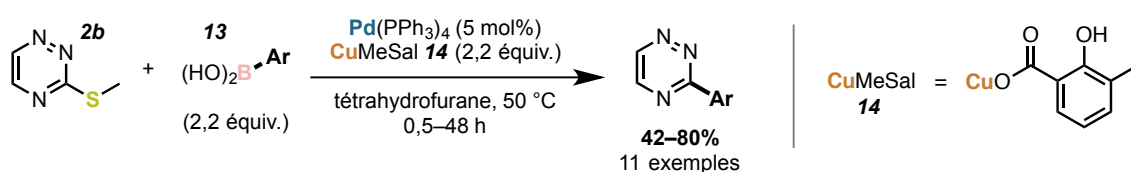


Schéma 67

D'un point de vue mécanistique, cette réaction reste analogue à un couplage de Suzuki-Miyaura entre des halogénures d'aryles et des acides boroniques.¹⁰⁰ Après une addition oxydante sur le palladium du thioéther **2**, le carboxylate de cuivre **14** permet une polarisation de la liaison soufre–palladium par interaction sélective avec le soufre (acide et base de Lewis mous au sens de Pearson¹⁰¹) et active le partenaire boronique par coordination de l'atome de bore (Schéma 68). Une quantité stœchiométrique de cuivre est alors nécessaire pour piéger le thiolate formé pendant le processus. La transmétalement bore–palladium, assistée par le carboxylate, et l'élimination réductrice qui s'en suit aboutissent à la formation de la 3-aryltriazine et la régénération du catalyseur. Selon les observations de Liebeskind et Musaev, un autre rôle du carboxylate pourrait être d'assister la dissociation d'un ligand du palladium fournissant un centre métallique plus électrophile.¹⁰² Il est à noter que contrairement au couplage de Suzuki classique, dans lequel l'utilisation d'une base est essentielle, notamment pour activer l'acide boronique, la présence d'une base oxygénée a un effet néfaste sur cette réaction de couplage.

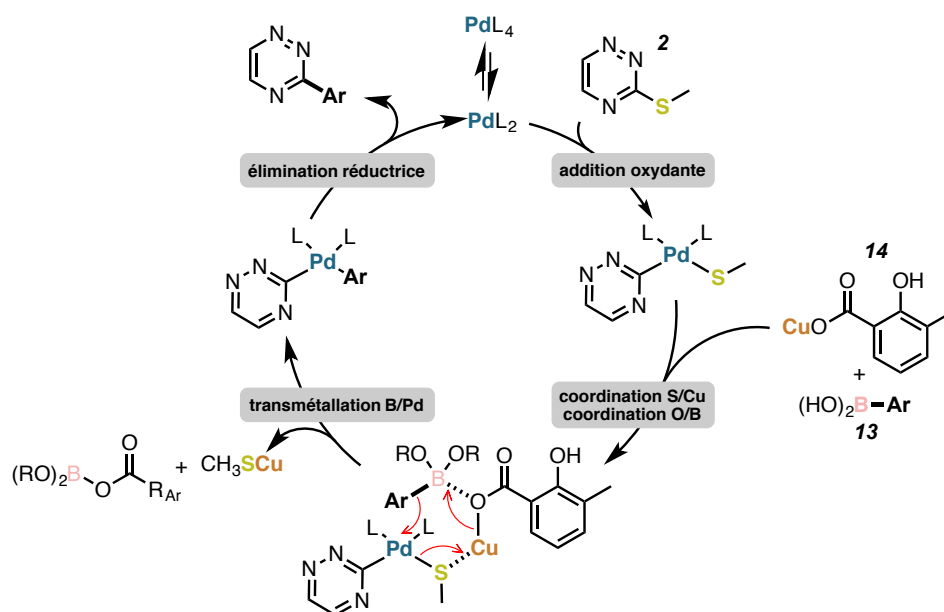


Schéma 68

3.2. Introduction de groupements vinyliques substitués sur les 3-méthylthio-1,2,4-triazines

Cette méthode a alors pu être exploitée pour introduire, en position 3 des 1,2,4-triazines, des groupements vinyliques substitués par réaction avec les acides vinylboroniques correspondants. Cette méthode est d'autant plus intéressante qu'une multitude de ces acides boroniques sont commerciaux ou accessibles *via* des réactions d'hydroboration d'alcynes vrais. A titre d'exemple, l'acide hepténylboronique **16** a pu être synthétisé avec un rendement de 73% à partir de l'heptyne et du complexe de dibromoborane **15** (Schéma 69).¹⁰³

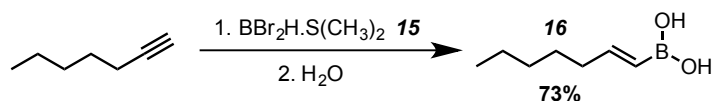
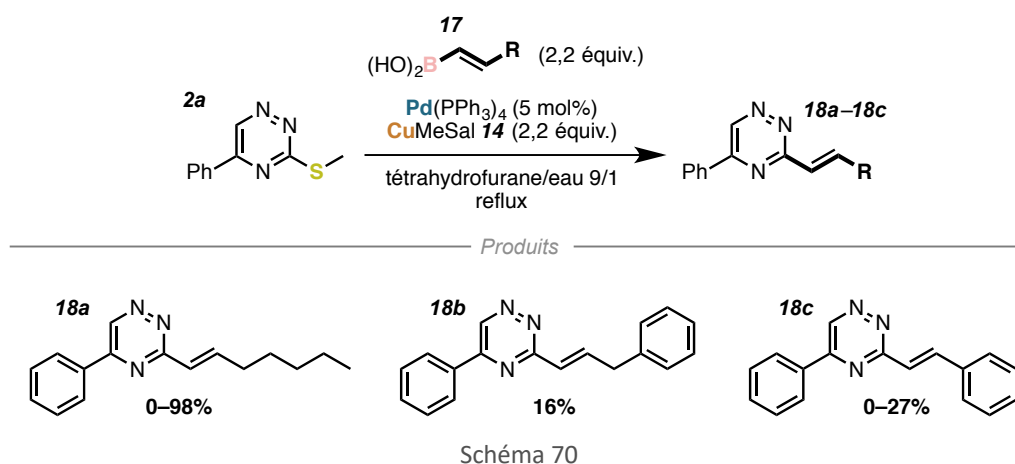


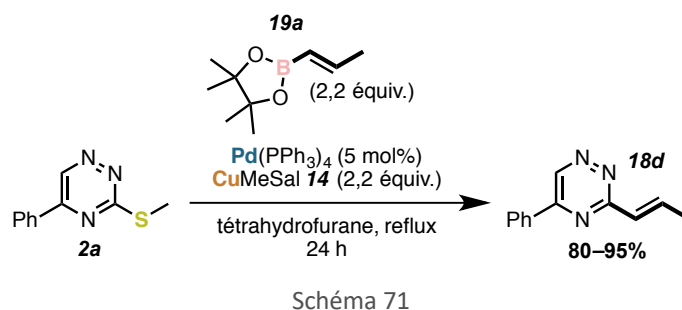
Schéma 69

En utilisant des conditions analogues à celles développées par notre groupe en 2002 (Schéma 67), la 3-méthylthio-5-phényl-1,2,4-triazine **2a** a été engagée dans la réaction de couplage avec trois acides vinylboroniques **17** différents, au reflux d'un mélange de tétrahydrofurane et d'eau (Schéma 70). Cette importante quantité d'eau a en effet été utilisée pour pallier la probable conversion des acides boroniques en boroxine, qui semble inerte dans les conditions de couplage. Les 3-vinyl-1,2,4-triazines **18a**, **18b** et **18c**, substituées en position β de la double liaison, ont ainsi pu être isolées avec des rendements très variables. En effet, la vinyltriazine **18a** portant une chaîne pentyle a pu être synthétisée avec un rendement quantitatif, mais les mêmes conditions réactionnelles n'ont, dans certains cas, donné lieu qu'à de faibles rendements, voire à des conversions nulles, soulignant un important problème de reproductibilité. Le même constat a pu être fait dans le cadre de la formation des triazines **18b** et **18c** substituées sur l'alcène par des groupements benzyle et phényle.

Bien que ce point ne soit pas complètement élucidé, il s'est avéré primordial d'utiliser des acides boroniques fraîchement préparés pour obtenir de bons résultats.



Par la suite, pour accéder à la vinyltriazine **18d** substituée par un méthyle en position β , l'acide boronique correspondant n'étant pas synthétisable au laboratoire, l'ester pinacol boronique **19a** a été utilisé dans les conditions de couplage, en présence de palladium(0) et du carboxylate de cuivre **14**. Nous avons alors observé la formation de la vinyltriazine attendue avec un excellent rendement de 85%, et ceci de manière reproductible (7 synthèses), jusqu'à des rendements de 95% (Schéma 71).



L'utilisation de l'ester boronique **19a** semblant résoudre les problèmes de réactivité et de reproductibilité rencontrés avec les acides, les synthèses de nombreuses vinyltriazines diversement substituées sur la double liaison ont alors été entreprises en utilisant ce type de partenaire. Qui plus est, outre les esters boroniques disponibles chez les fournisseurs courants de substances chimiques de laboratoire, plusieurs de ces esters peuvent être synthétisés, au même titre que les acides boroniques, *via* des méthodes d'hydroboration d'alcynes. Les composés **19b** et **19c** sont ainsi obtenus très efficacement par réaction des alcynes **20** avec le pinacol borane en présence du catalyseur de Schwartz **22** et de triéthylamine avec des rendements quantitatifs, selon la procédure décrite par Wang.¹⁰⁴

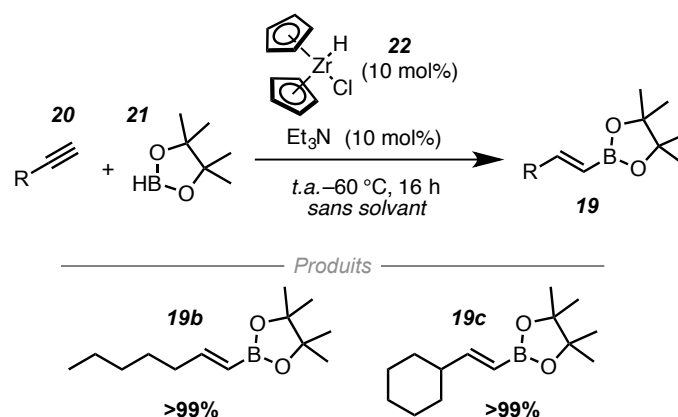


Schéma 72

Avec ces partenaires esters boroniques en mains, achetés ou préparés au laboratoire, de nombreuses vinyltriazines **18** avec toute une gamme de motifs de substitution de la double liaison ont pu être synthétisées (Schéma 73). Des alcènes substitués par des groupements cyclopropyle (**18e**), cyclohexyle (**18f**) et éthoxyle (**18g**) peuvent être obtenus. La réaction tolère la présence de substituants méthyle et phényle en position α permettant la synthèse des triazines **18h** et **18i** avec des rendements respectifs de 70 et 27%. Néanmoins, cette triazine substituée par un groupement phényle se décompose rapidement (en moins de 12 heures) après purification sur gel de silice. Les pendants vinyliques polysubstitués (**18l** et **18m**) ou inclus dans des cycles aliphatiques (**18j** et **18k**) sont aussi accessibles avec des rendements moyens de 19 à 52%. L'ester propénylboronique **19a** a pu être couplé avec les 3-méthylthio-1,2,4-triazines substituées par des groupes trifluorométhyle (**18o**, 67%) ou méthyle (**18p**, 16%) en position 5, ou encore 5,6-diméthylées (**18q**, 95%). Enfin, la 3-vinyl-1,2,4-triazine **18n** a pu être synthétisée avec un bon rendement de 54% à partir de la 3-méthylthio-1,2,4-triazine **2b**. L'introduction d'un pendant vinylique sur cette triazine fragile non substituée en positions 5 et 6 n'avait jusque-là pas pu être menée à bien, notamment *via* l'approche par substitution nucléophile aromatique (*vide infra*, § 2, p. 58).

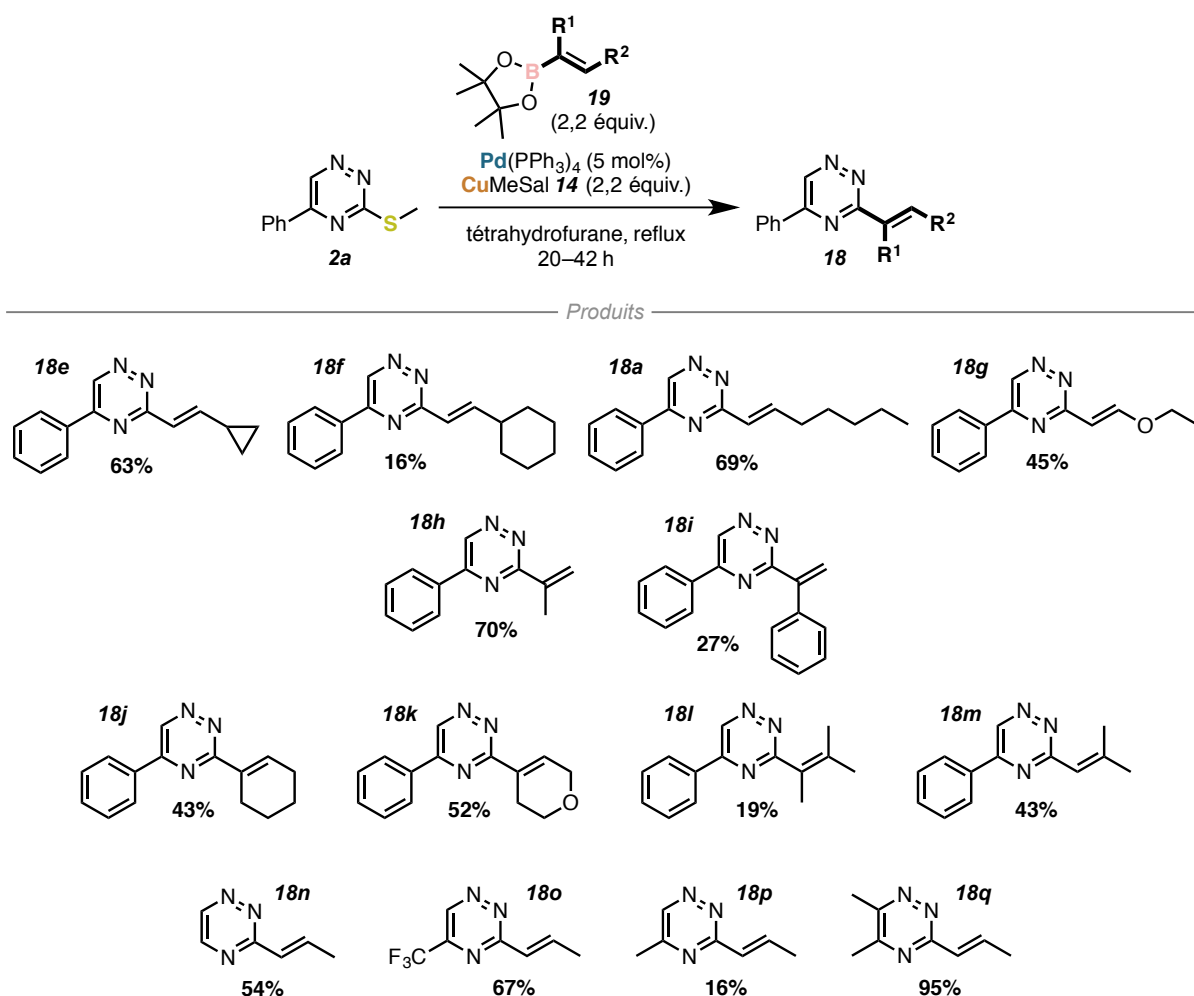


Schéma 73

3.3. Couplage avec les organostannanes

Des variantes de cette réaction de couplage ont également été développées au sein de notre groupe pour l'utilisation de composés organostannanes.^{90,105,106} Cette méthode alternative, bien que nécessitant la préparation des organoétains à la paille, nous permet d'introduire des fonctionnalités incompatibles avec les méthodes précédentes, et en particulier un pendant alcool allylique.

Les partenaires tributyl(vinyl)stannanes **24a** et **24b** ont ainsi pu être synthétisés au laboratoire par stannylation des alcynes **20** correspondants en présence de l'organocyanocuprate de Lipschutz **23**, formé *in situ* (Schéma 74A). Ils ont ensuite été engagés dans les réactions de couplage avec la 3-méthylthio-1,2,4-triazine **2a** en présence de palladium et de bromure de cuivre (Schéma 74B).⁹⁰ On remarque ici que la présence d'un anion carboxylate n'est pas impérative, contrairement aux couplages de Liebeskind-Srogl avec les acides boroniques. La triazine **18r** portant un groupement alcool allylique en position 3 a pu être isolée avec un rendement de 37% après de nombreuses chromatographies sur gel de silice. Par contre, la styryltriazine **18c** n'a pas pu être purifiée de manière efficace à cause de la présence d'une grande quantité de dérivés organostannylés.

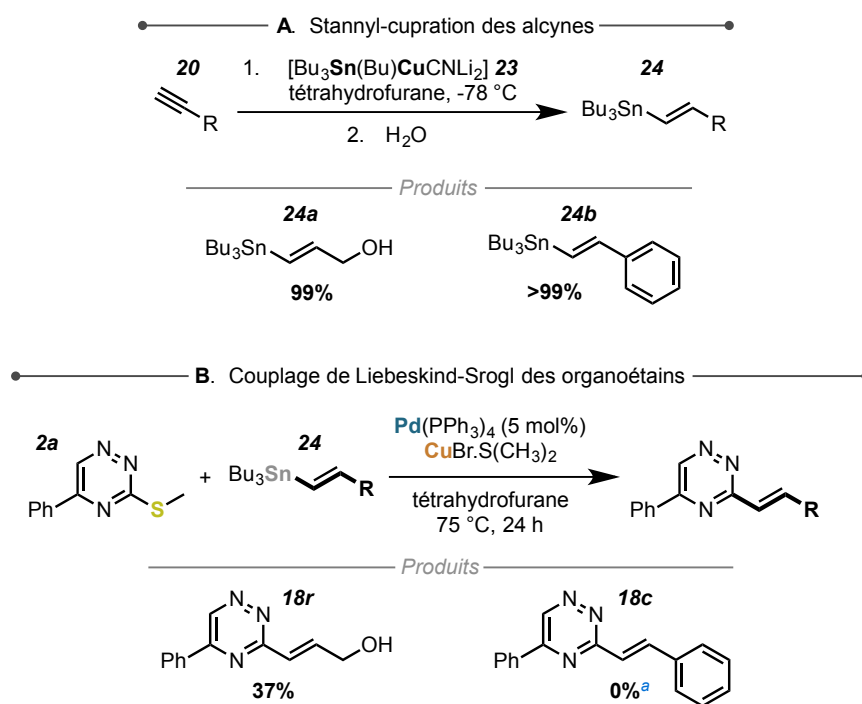


Schéma 74

[a] le composé n'a pas pu être purifié convenablement

Bien que nous nous limitons ici à la description des couplages de Liebeskind-Srogl utilisés pour la synthèse de 3-vinyl-1,2,4-triazines, des informations supplémentaires sur ce type de couplage et leurs applications en synthèse organique peuvent être trouvées dans les revues très complètes de Kappe¹⁰⁷ et Zhou¹⁰⁸ pour des considérations plus récentes.

4 Étude de la réaction de métathèse croisée

Les couplages pallado-catalysés de Liebeskind-Srogl, couplés aux méthodes d'hydroboration des alcynes, représentent une méthode puissante pour accéder à une très grande variété de substrats vinyliques (*vide infra*). Néanmoins, dans l'optique d'étendre encore plus la gamme de vinyltriazines qu'il est possible de synthétiser, nous nous sommes tournés vers une autre stratégie permettant de former des alcènes substitués en position β . Les réactions de métathèse, qui présentent une vaste tolérance fonctionnelle,¹⁰⁹ pourraient représenter une alternative intéressante et permettre, en même temps, d'explorer une nouvelle réactivité des vinyltriazines. L'idée est d'engager des substrats 3-vinyl-1,2,4-triazines **10**, qui sont aisément accessibles, dans des réactions de métathèse croisée avec différents alcènes **25** pour synthétiser de nouvelles vinyltriazines (Schéma 75).

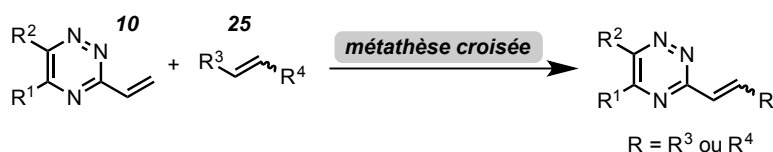


Schéma 75

4.1. Métathèse d'oléfines catalysée au ruthénium

Les réactions de métathèse croisées, bien que moins représentées dans la littérature que la métathèse de fermeture de cycle, est une voie privilégiée pour former des alcènes substitués.¹⁰⁹ Les dernières décennies ont vu le développement de catalyseurs de plus en plus efficaces, tolérant un grand nombre de fonctionnalités, qui ont ainsi pu être utilisés dans le cadre de la synthèse de molécules complexes et de produits naturels.¹¹⁰ Au-delà du catalyseur de Grubbs de première génération (*Grubbs I*), le développement de ligands carbènes stables de type *N*-hétérocycliques, *e.g.* au sein du catalyseur *Grubbs II*, a représenté une alternative aux ligands phosphines tout en augmentant la réactivité des catalyseurs. Sur le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs, également très utilisé, la seconde phosphine a été remplacée par une coordination intramoléculaire par un substituant du ligand phénylalkylidène.

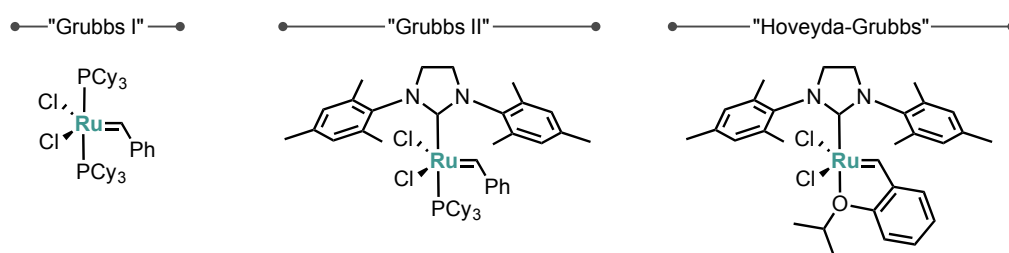


Figure 5

4.2. Alcènes substitués par des hétérocycles azotés

Cependant, comme en atteste le peu d'exemples décrits dans la littérature, les oléfines substituées par des noyaux hétéroaromatiques azotés sont de très mauvais partenaires en métathèse. En effet, ces groupements hétérocycliques peuvent se coordonner sur le catalyseur et induire une décomposition ou une désactivation de celui-ci *via* la formation de complexes inactifs. Quelques exemples de ces réactions existent néanmoins dans la littérature, et ont été sélectionnés ici pour leur analogie avec les composés impliqués dans notre étude.¹¹¹

La réaction de métathèse croisée entre la 3-vinylquinoline **26** et le dérivé allylique **27** de l'érythromycine a pu être réalisée en présence du catalyseur de Grubbs I permettant la synthèse du composé **28** avec un excellent rendement de 79% (Schéma 76).¹¹² Un important excès du macrolide **27** a cependant été crucial pour permettre

de réaliser la réaction avec un rendement satisfaisant, une importante quantité de quinoline provoquant une désactivation du catalyseur.

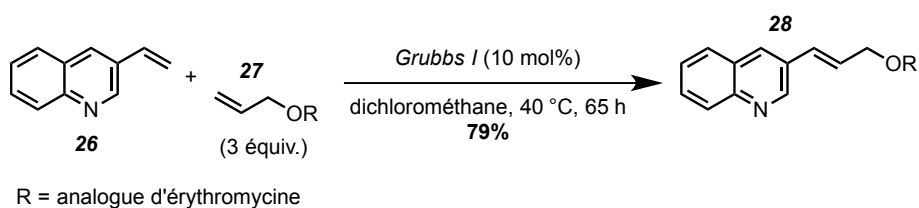


Schéma 76

Le même constat a pu être fait par l'équipe de O'Neil, qui a mené une étude précise de la réactivité de la 3-vinylpyridine en métathèse croisée dans le cadre d'une synthèse totale de haminol A.¹¹³ Dans le cas de la réaction de la 3-vinylpyridine **29** avec le *cis*-1,4-diacétoxybutène **30**, un excès de l'hétérocycle ne donne aucune conversion en oléfine **31** (Schéma 77A). Par contre, 10 équivalents de l'alcène symétrique **30**, en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération, permettent la formation du produit attendu avec un rendement de 85%. Pour expliquer ce comportement, un suivi par spectroscopie de RMN a permis aux auteurs de suggérer la formation du pyridylalkylidène de ruthénium **32**, inactif en métathèse, à partir du catalyseur et de la pyridine **29** (Schéma 77B). L'introduction d'un excès de l'autre partenaire **30** permet ainsi de minimiser la formation du complexe inactif.

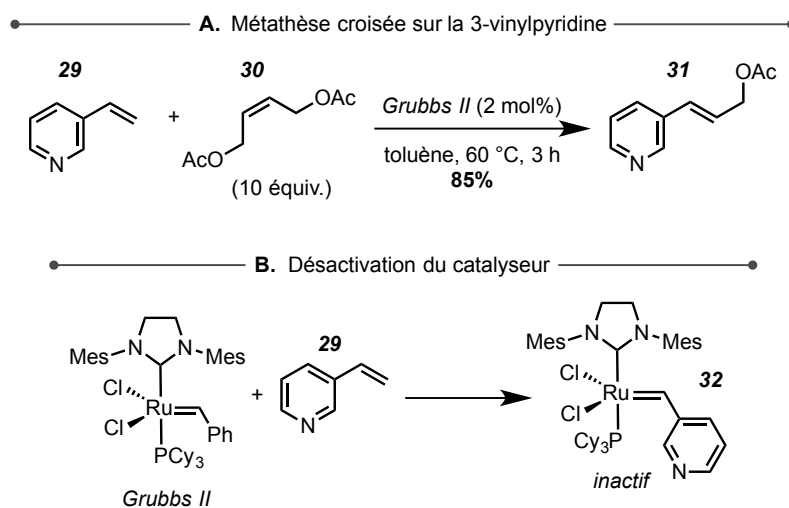


Schéma 77

Nous nous sommes ainsi tournés vers l'exploitation de ces dernières conditions réactionnelles pour étudier la réactivité en métathèse des 3-vinyl-1,2,4-triazines, structuellement proche de la 3-vinylpyridine. Quelques autres exemples de métathèses croisées impliquant des alcènes substitués par des hétérocycles ont été trouvés dans la littérature, mais ne seront pas abordés ici.^{114–116}

4.3. Étude de la réaction métathèse croisée sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines

Cette étude a été réalisée au laboratoire par Florent Bodinier au cours de son stage de Master 2. La première étape de son travail a été d'appliquer les conditions réactionnelles décrites pour la métathèse de la 3-vinylpyridine **29** (Schéma 77A) à la 2-vinylpyridine **33**, avant de les transposer aux 3-vinyl-1,2,4-triazines. Alors que le composé **31** a pu être isolé avec un rendement de 85%, aucune conversion n'est observée lorsque la pyridine **33** est soumise aux mêmes conditions en présence de 5 mol% de catalyseur (Schéma 78).

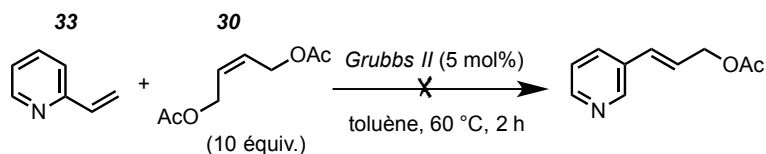


Schéma 78

Les noyaux 1,2,4-triazines possédant des propriétés électroniques bien différentes des pyridines (avec notamment un atome d'azote moins coordinant), nous avons espéré que les processus de désactivation des catalyseurs au ruthénium décrits précédemment soient limités avec cet hétérocycle particulier. Lorsque la 3-vinyl-1,2,4-triazine **10a** est mise en présence de l'oléfine **30** et du catalyseur de Grubbs de seconde génération, une importante dégradation du milieu réactionnel est rapidement observée à 60 °C. Pour tenter de pallier cette dégradation, nous avons envisagé d'utiliser un mode d'activation de la réaction par ultra-sons, récemment décrit par une autre équipe de l'ICOA pour la métathèse croisée d'alcènes substitués par des groupements phosphonates.¹¹⁷ Aucune conversion n'est cependant observée par sonication à température ambiante.

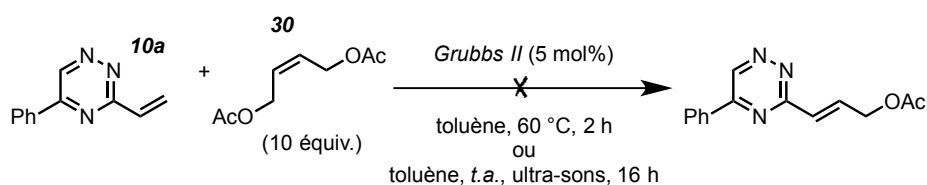


Schéma 79

Enfin, plusieurs modulations de la vinyltriazine ont été envisagées pour minimiser une éventuelle coordination avec le catalyseur, notamment la substitution de la double liaison (Schéma 80). La présence d'un groupement méthyle en position α sur le composé **18h**, modifiant les propriétés stériques et électroniques de l'alcène, notamment par altération de la conjugaison entre l'oléfine et le noyau aromatique et pour limiter une éventuelle coordination de l'azote sur le catalyseur, n'a pas permis de réaliser la transformation escomptée. Il en est de même pour la triazine **18d** substituée par un groupe méthyle en position β . La triazine **18o** appauvrie en électrons par la présence en position 5 d'un groupement trifluorométhyle s'est révélée, de la même manière, inerte dans ces conditions. Dans les trois cas, aucune conversion n'est obtenue et les produits de départ sont récupérés dans leur intégralité.

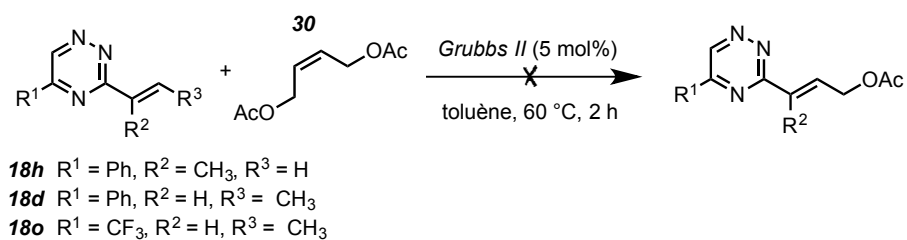


Schéma 80

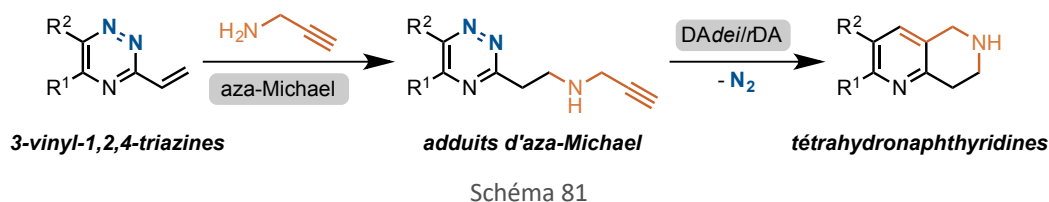
Au vu de ces résultats, l'étude de la voie de synthèse d'une gamme plus étendue de 3-vinyltriazines substituées en utilisant cette stratégie n'a pas été poursuivie. Quoiqu'il en soit, l'accès à ces composés offert par l'approche des couplages pallado-catalysés de Liebeskind-Srogl permet d'atteindre un panel très vaste de 3-vinyl-1,2,4-triazines.

Chapitre III

Réactions en cascade pour la synthèse de tétrahydro-[1,6]-naphthyridines

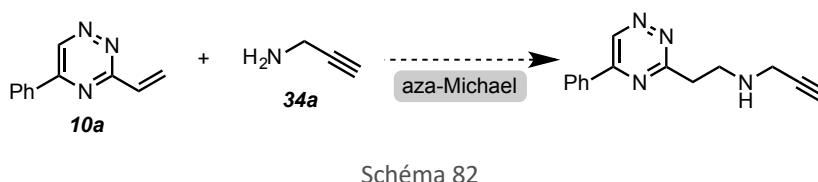
1	Validation de l'addition de la propargylamine sur la 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine	73
2	Cycloadditions DA<i>dei</i>/rDA intramoléculaire vers la synthèse de tétrahydro-[1,6]-naphthyridines	75
2.1.	Développement des conditions réactionnelles	75
2.1.1.	Résultats préliminaires	75
2.1.2.	Chauffage sous irradiation micro-ondes	76
2.1.2.1.	Micro-ondes	76
2.1.2.2.	Chauffage diélectrique	76
2.1.2.3.	Avantages	77
2.1.3.	Séquence DA <i>dei</i> /rDA assistée par irradiation micro-onde	78
2.2.	Transformation du diénophile pour améliorer la cycloaddition	78
2.2.1.	Hydroamination	79
2.2.2.	Conversion en allène	81
3	Séquence domino aza-Michael/DA<i>dei</i>/rDA	82
3.1.	Réactions en cascade ou réactions domino	83
3.2.	Développement des conditions réactionnelles	83
3.3.	Exemplification	85
4	Synthèse de 7,8-dihydro-5<i>H</i>-thiopyrano[4,3-<i>b</i>]pyridines	89
5	Conclusion	92

L'objectif du travail décrit dans ce chapitre a été d'étudier l'addition de nucléophiles azotés de type propargylamine sur les plateformes 3-vinyl-1,2,4-triazines, suivie de la cycloaddition DA*dei*/rDA intramoléculaire dans le but de développer une synthèse de THN. Cette étude avait été initiée par les Dr. Magali Lorion (post-doc) et Jabrane Jouha (thèse) (Schéma 81).



A l'occasion des études méthodologiques menées dans le cadre de cette thèse, beaucoup de rendements de réactions ont été déterminés par spectroscopie de RMN en présence d'un étalon interne (*Experimental procedures*, § 2, p. 163). Pour plus de clarté, ces rendements déterminés par RMN seront indiqués entre crochets, pour qu'ils puissent être facilement différenciés des rendements isolés.

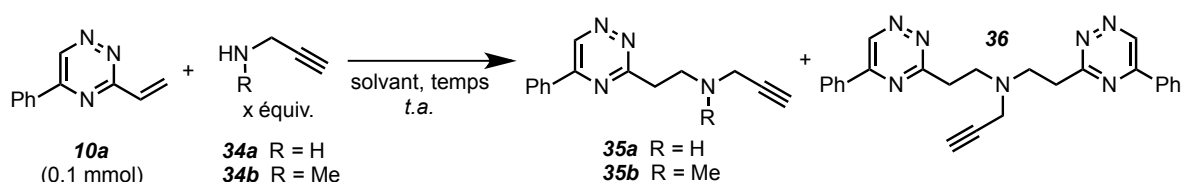
1 Validation de l'addition de la propargylamine sur la 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine



Comme mentionné précédemment, l'étude préliminaire de l'addition conjuguée de dérivés de la propargylamine sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines a été débutée avant le début de ma thèse. Les travaux antérieurs de l'équipe ont permis d'obtenir les premiers résultats sur cette réactivité.¹¹⁸ Le comportement d'accepteur de Michael des 3-vinyl-1,2,4-triazines vis à vis de nucléophiles azotés a ainsi pu être validé en utilisant comme substrats modèles la 5-phényl-1,2,4-triazine **10a** et la propargylamine **34a** comme nucléophile.

En se basant sur les résultats de la littérature et sur les propres observations de l'équipe quant à la réactivité des vinyltriazines (chapitre 1, § 3, p. 32 ; § 4.1, p. 48), les premiers essais ont été réalisés dans le méthanol comme solvant et repris en détail durant cette thèse. Lorsque ces deux composés sont ainsi mis présence dans le méthanol, une conversion incomplète en 24 heures aboutit à la formation du produit d'addition **35a** avec un rendement RMN de 47%, pour 33% de vinyltriazine **10a**, toujours présente dans le milieu (Tableau 1, entrée 1). Un temps réactionnel plus long permet d'augmenter la conversion en adduit de Michael **35a**, mais l'apparition d'un nouveau produit est observée par chromatographie sur couche mince et par spectroscopie de RMN avec un rendement de 11% (entrée 2). Après purification, ce produit s'est avéré être le composé **36**, issu de l'addition de l'adduit **35a** sur la triazine **10a**. Augmenter la quantité de propargylamine introduite à 3 équivalents favorise

la formation du produit **35a**, obtenu avec un rendement isolé de 84% avec une conversion totale de la vinyltriazine en 24 heures (entrée 3). Ces observations suggèrent alors que l'addition secondaire aboutissant au sous-produit **36** a lieu sous contrôle thermodynamique, et que sa formation est ainsi évitée par l'emploi de conditions favorisant l'obtention du produit cinétique **35a** (*i.e.* un large excès de partenaire nucléophile). Une autre façon de s'affranchir de la formation du composé **36** est d'utiliser comme nucléophile une propargylamine secondaire. En effet, lorsque la vinyltriazine **10a** est mise en présence de 1,5 équivalents de la *N*-méthylpropargylamine **34b**, le produit d'addition **35b** peut être isolé avec un rendement de 95% après 24 heures (entrée 4). L'emploi de solvants aprotiques polaires ou apolaires a ensuite été étudié pour cette réaction. L'utilisation du tétrahydrofurane, du toluène ou du chlorobenzène (idéal pour les étapes de cycloaddition ultérieures envisagées) ne permet aucune conversion de la vinyltriazine **10a** en présence de 3 équivalents de propargylamine, démontrant le besoin d'un solvant protique (entrées 5 à 7).



entrée	solvant	temps	R	34	35 (%) ^a	36 (%) ^a	10a (%) ^a
1	méthanol	24 h	H	1,5 équiv.	[47]	[0]	[33]
2	méthanol	48 h	H	1,5 équiv.	[71]	[11]	[0]
3	méthanol	24 h	H	3 équiv.	[85] 84 ^b	[0]	[0]
4	méthanol	24 h	Me	1,5 équiv.	[98] 95 ^b	-	[0]
5	tétrahydrofurane	24 h	H	3 équiv.	[0]	[0]	[>99]
6	toluène	24 h	H	3 équiv.	[0]	[0]	[>99]
7	chlorobenzène	24 h	H	3 équiv.	[0]	[0]	[>99]

Tableau 1

[^a] rendements déterminés par spectroscopie de RMN, [^b] rendement isolé après chromatographie

L'utilisation de méthanol, en présence de 3 équivalents de propargylamine, nous permet ainsi de réaliser efficacement la réaction d'addition conjuguée en 24 heures. Avec ces conditions optimales entre nos mains, nous nous sommes ensuite intéressés à la réactivité des adduits de Michael obtenus dans des séquences de cycloaddition DAdel/rDA.

2 Cycloadditions DA_{dei}/rDA intramoléculaires vers la synthèse de tétrahydro-[1,6]-naphthyridines

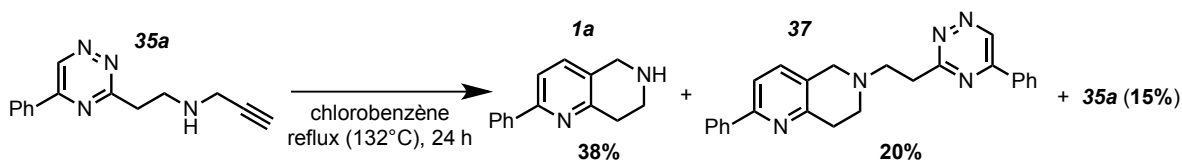
A partir des triazines de type **35**, l'accès aux motifs *THN* nécessite une étape de cycloaddition DA_{dei}/rDA intramoléculaire entre le noyau triazine et la fonction alcyne diénophile.

2.1. Développement des conditions réactionnelles

D'après les résultats issus de la littérature (Chapitre I, § 2.2.2, p. 24), les cycloadditions DA_{dei}/rDA intramoléculaires entre un noyau triazine et un alcyne nécessitent des conditions réactionnelles employant des températures élevées, souvent au reflux de solvants à hauts points d'ébullition.

2.1.1. Résultats préliminaires

Des résultats préliminaires ont été obtenus au laboratoire en chauffant le composé **35a** au reflux du chlorobenzène (132 °C) (Schéma 83), solvant couramment utilisé au laboratoire pour réaliser ce type de transformation.⁴⁶ Une conversion incomplète du produit de départ en 24 heures a malgré tout fourni le cycloadduit **1a** attendu, isolé avec un rendement de 38%, mais également le produit **37**, résultant de l'addition de l'amine secondaire du composé **1a** sur la 3-vinyl-1,2,4-triazine **10a**.



Ces résultats démontrent la mise en place d'un processus de rétro-Michael, reformant la vinyltriazine **10a** à partir de l'adduit de Michael **35a**. Dans ces conditions, la réaction semble procéder sous contrôle thermodynamique, les différents équilibres mis en jeu favorisant la formation du composé **37**. A partir de ces observations et des constats analogues faits sur l'optimisation de la réaction d'addition conjuguée (Tableau 1, entrées 1 et 2), il est apparu que des temps réactionnels prolongés favorisaient la formation de ce type de produit d'addition secondaire. Nous nous sommes alors tournés vers le développement de conditions de cycloaddition permettant d'effectuer une réaction totale rapidement.

2.1.2. Chauffage sous irradiation micro-ondes

Dans le cadre de travaux antérieurs de l'équipe, l'utilisation d'un chauffage par irradiation micro-ondes de réactions de cycloaddition intramoléculaires entre un noyau triazine et un alcyne a permis d'obtenir de très bons résultats.^{42,45,46} Nous nous sommes ainsi orientés vers ce mode de chauffage qui s'est considérablement développé et est aujourd'hui très utilisé en synthèse organique. Cette méthode permet en effet des chauffages plus rapides et efficaces des milieux réactionnels.

2.1.2.1. Micro-ondes

Les micro-ondes sont des ondes de basse énergie du spectre électromagnétique, entre les ondes radio et les rayonnements infra-rouges, avec des fréquences comprises entre 0,3 et 300 GHz (Figure 6). Les réacteurs micro-ondes commerciaux, tout comme les appareils ménagers, fonctionnent à une fréquence de 2,45 GHz qui est plus facilement générée d'un point de vue technologique et qui permet une pénétration suffisante à l'échelle des réacteurs utilisés en laboratoire.

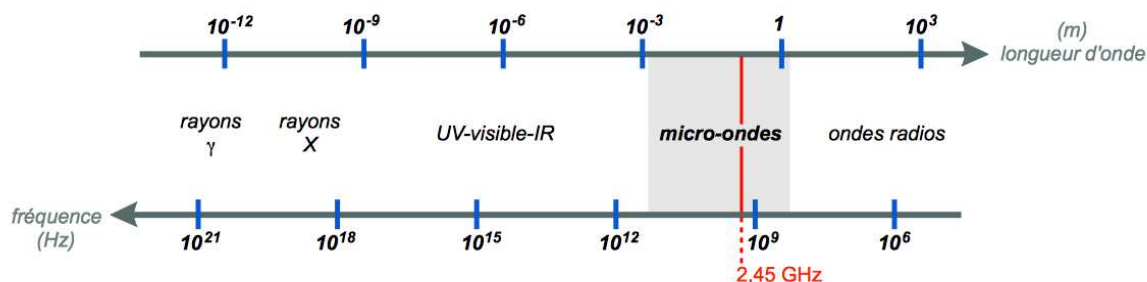


Figure 6

L'énergie des ondes fournies est évidemment trop faible pour casser les liaisons moléculaires, processus nécessitant des longueurs d'onde plus faibles comme les rayonnements UV (photochimie), mais fournit des effets thermiques utiles en synthèse organique (énergie d'un photon de micro-onde = 0,037 kcal/mol ; énergie pour rompre une liaison moléculaire = 80–120 kcal/mol).¹¹⁹

2.1.2.2. Chauffage diélectrique

Le chauffage par irradiation micro-ondes est qualifié de chauffage diélectrique.¹²⁰ L'effet thermique principal induit par l'irradiation découle d'un processus de polarisation dipolaire des composés présents dans le réacteur. C'est ainsi que toute espèce polaire, possédant des charges partielles positive et négative (réactif ou solvant), subit cet effet. L'alignement des dipôles sur le champ électromagnétique oscillant anime les molécules d'une énergie cinétique de rotation causant également un phénomène de friction et la génération d'énergie sous forme de chaleur. Un phénomène de conduction ionique peut également être à l'origine de la montée en température

sous irradiation micro-ondes, mais il concerne principalement les milieux chargés en ions solvatés (e.g. réaction dans l'eau). Dans le cadre d'une réaction chimique, le solvant, qui est *a priori* largement majoritaire dans le milieu réactionnel, joue un rôle principal dans le chauffage sous irradiation micro-ondes. Son efficacité est liée à sa capacité à convertir l'énergie électromagnétique en énergie thermique et à sa polarisabilité sous le champ électromagnétique.

2.1.2.3. Avantages

Par rapport aux modes de chauffage classiques, dont l'efficacité dépend principalement de la conductivité thermique des matériaux qui doivent être pénétrés (bain d'huile, calotte chauffante, verre du ballon), le chauffage par micro-ondes opère selon un processus bien différent, *via* une interaction directe avec les molécules présentes dans le milieu réactionnel, permettant une montée rapide en température. En effet, là où la chaleur produite par le chauffage classique diffuse au travers des parois pour chauffer le milieu réactionnel par des phénomènes de diffusion et de convection, les micro-ondes permettent une montée en température interne (Figure 7).

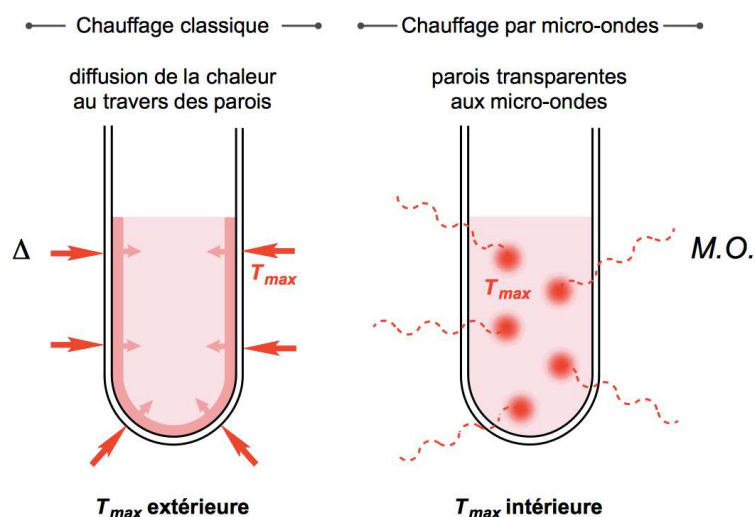


Figure 7

Un autre avantage des réacteurs à micro-ondes, qui n'est toutefois pas exclusif à ce mode de chauffage, est l'utilisation de tubes scellés pour réaliser les réactions, ce qui permet de travailler sous pression et de dépasser, par conséquent, les températures d'ébullition à pression atmosphérique des solvants utilisés. Cette pression élevée peut néanmoins s'avérer être un problème quand celle-ci devient trop importante dans le réacteur.

2.1.3. Séquence DA_{dei}/rDA assistée par irradiation micro-onde

Les premiers résultats sur les réactions de cycloaddition assistées par micro-ondes ont ainsi pu être obtenus par Magali et Jabrane. Le composé **35a** a été chauffé dans le chlorobenzène sous irradiation micro-ondes à 180 °C, qui est une température importante souvent requise pour réaliser ce type de cycloaddition intramoléculaire entre alcyne et triazine (chapitre I, § 2.2.2, p. 24).⁴² Le produit de cycloaddition **1a** a ainsi pu être isolé après 3 heures avec un rendement de 58% (Tableau 2, entrée 1). Changer le solvant pour le THF permet, dans les mêmes conditions, une conversion totale de l'adduit de Michael **35a** en produit **1a**, isolé avec un bon rendement de 71% (entrée 2). Une température plus basse de 150 °C ne permet qu'une conversion partielle en 3 heures avec 52% de cycloadduit **1a** isolé et nécessiterait des temps réactionnels plus longs (entrée 3).

entrée	solvant	température	1a (%) ^a	35a (%) ^a
1	chlorobenzène	180 °C	58	5
2	tétrahydrofurane	180 °C	71	0
3	tétrahydrofurane	150 °C	52	32

Tableau 2
[a] rendements isolés

Les conditions réactionnelles optimales, dans le THF à 180 °C sous irradiation micro-ondes, permettent ainsi une transformation efficace de la triazine **35a** en *THN* **1a**. Cependant, dans le but de réaliser ces réactions à des températures moins importantes, nous nous sommes ensuite attachés à étudier des stratégies permettant de réduire l'énergie d'activation nécessaire à cette étape de cycloaddition.

2.2. Transformation du diènophile pour améliorer la cycloaddition

Au cours de leurs études de la cycloaddition des composés de type **35a** en *THN*, Magali et Jabrane ont tenté d'introduire dans le milieu réactionnel des acides de Lewis (BF₃.Et₂O) ou de Brønsted (acide acétique) pour augmenter la réactivité du noyau triazine par abaissement de l'énergie de sa LUMO+1. Ils n'ont toutefois pas observé d'amélioration, avec des phénomènes de dégradation dans certaines conditions. Nous nous sommes alors orientés vers des modifications chimiques du groupement diènophile, en vue de le rendre plus réactif dans la réaction de Diels-Alder.

2.2.1. Hydroamination

Comme il l'a été discuté dans l'étude bibliographique des réactions de cycloaddition DA*dei*/rDA (Schéma 15 et § 2.2.2, p. 24), les alcynes, bien que facilement introduits *via* notre stratégie d'addition conjuguée sur les vinyltriazines, ne sont pas des diénophiles très réactifs dans les réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse. Les énamines, quant à elles, sont des partenaires de choix pour ce genre de transformation, leur double liaison étant particulièrement riche en électrons. Nous avons alors tenté d'obtenir une énamine à partir d'un alcyne, afin de profiter pleinement de la méthodologie d'addition conjuguée de la propargylamine qui a été précédemment développée.

L'équipe de Taillefer et Monnier ont décrit une méthode d'hydroamination anti-Markovnikov du phénylacétylène **38** en énamine **39** à 120 °C en présence d'une quantité catalytique de cyanure de cuivre et d'un large excès d'amine secondaire (Schéma 84).¹²¹ Ils ont ainsi pu synthétiser plusieurs amines **40** avec de bons rendements après réduction des énamines qui n'étaient pas isolables par chromatographie.

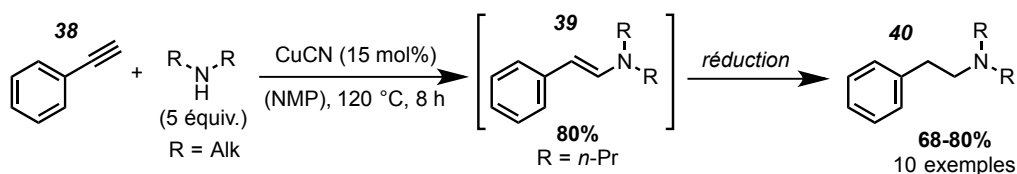


Schéma 84

Nous avons alors envisagé d'utiliser cette méthode pour réaliser l'hydroamination des adduits de Michael de type **35**, issus de l'addition conjuguée de dérivés propargylamines sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines, en énamines **41**, dans l'espoir de réaliser ensuite une cycloaddition DA*dei*/rDA dans des conditions plus douces que celles décrites précédemment (Schéma 85).

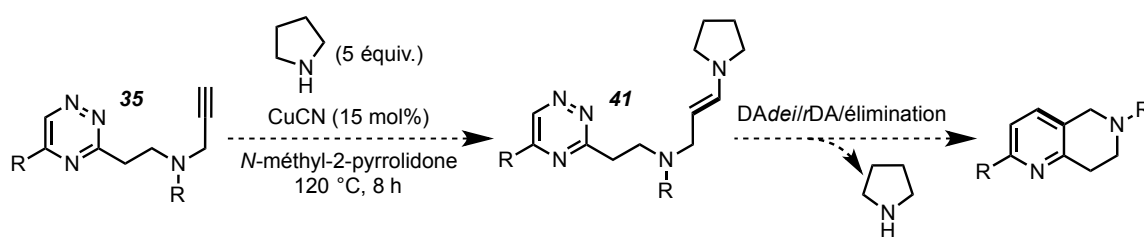


Schéma 85

Conformément aux conditions d'hydroamination décrites, l'adduit de Michael **35b** a été mis en présence de 5 équivalents de pyrrolidine et de 15 mol% de cyanure de cuivre à 120 °C dans la NMP (*N*-méthyl-2-pyrrolidone) comme solvant. La formation de deux nouveaux produits est alors observée par chromatographie sur couche mince avec une conversion totale après 8 heures de réaction. Cependant, aucun de ces deux produits ne correspond à la THN **1b** attendue. Après purification par chromatographie, les produits **42** et **35c** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 42 et 30% (Tableau 3, entrée 1). La triazine **35c** est, de toute évidence, issue de l'addition conjuguée de la pyrrolidine sur la 3-vinyltriazine **10a**, dont la présence dans le milieu révèle des

phénomènes de rétro-Michael dans ces conditions. Quant à la dihydropyrrolo[3,2-b]pyridine **42**, le mécanisme de sa formation reste flou, mais notre hypothèse repose sur la formation de l'allène **43**. Celui-ci pourrait être issu de l'isomérisation du groupement propargyle en présence de cuivre, avec une intervention potentielle de la pyrrolidine. Nous nous sommes alors attachés à étudier l'influence de chacun des réactifs introduits dans cette réaction inattendue.

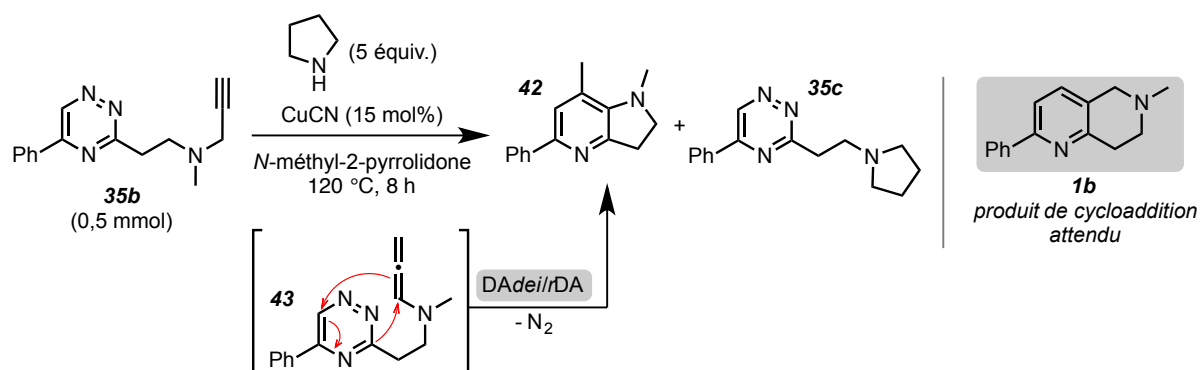


Schéma 86

entrée	CuCN	amine	42 (%) ^a	35c (%) ^a	1b (%) ^a	35b (%) ^a
1	15 mol%	pyrrolidine (5 équiv.)	42	30	0	0
2	15 mol%	pyrrolidine (1 équiv.)	30	0	8	[37] ^b
3	15 mol%	0 équiv.	9	0	20	0
4	15 mol%	34b (5 équiv.)	[6] ^b	0	[60] ^b	0
5	0 mol%	pyrrolidine (5 équiv.)	0	80	10	0
6	0 mol%	0 équiv.	0	0	[56] ^b 60	[30] ^b

Tableau 3

[a] rendements isolés ; [b] rendement déterminé par spectroscopie de RMN

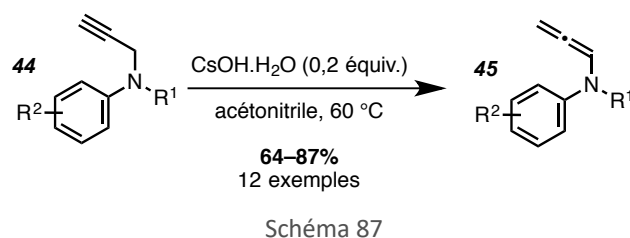
Lorsque la quantité de l'amine secondaire est diminuée à 1 équivalent (Tableau 3, entrée 2), le produit **42** est obtenu avec un rendement plus faible de 30% et une conversion incomplète, mais une faible quantité de la THN attendue **1b** a également pu être isolée avec un rendement de 8%. En l'absence totale de pyrrolidine (entrée 3), les deux produits de cycloaddition **42** et **1b** ont été isolés avec de faibles rendements respectifs de 9 et 20%, suggérant des processus de dégradation supplémentaires. Dans la mesure où une réaction de rétro-Michael semble avoir lieu dans les conditions utilisées, il a été tenté d'employer la *N*-méthylpropargylamine **34b** à la place de la pyrrolidine (entrée 4). Celle-ci pourrait ainsi jouer le même rôle dans la réaction tout en permettant de reformer la triazine **35b** à partir de la vinyltriazine issue de la rétro-addition. De cette manière, la THN **1b** a été formée avec un rendement de 60% en plus d'une faible quantité de la pyridine **42**.

Lorsque les conditions réactionnelles sont employées sans catalyseur au cuivre en présence de 5 équivalents de pyrrolidine (entrée 5), le produit d'addition de cette dernière est majoritairement obtenu avec un rendement de 80% et 10% de THN **1b**. Enfin, le simple chauffage du composé **35b** à 120 °C dans la NMP conduit à la formation de 60% de THN, avec 30% de composé de départ visible sur le spectre de RMN du mélange réactionnel (entrée 6).

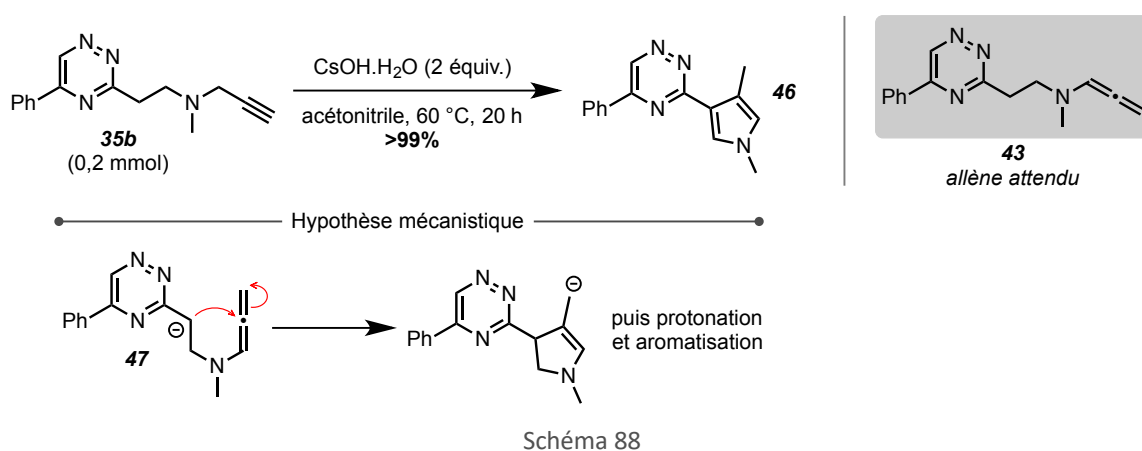
La formation de la dihydropyrrolo[3,2-*b*]pyridine **42** n'est ainsi possible qu'en présence du cyanure de cuivre, et semble assistée par un excès de pyrrolidine dans le milieu, en qualité de nucléophile ou simplement de base. Par manque de temps, nous n'avons pu explorer plus en avant cette réactivité originale qui ouvre, cependant, des perspectives tout à fait intéressantes en vue de voies de cycloaddition alternatives.

2.2.2. Conversion en allène

Face aux résultats précédemment obtenus dans le cadre de la formation du produit **42** et de l'hypothèse posée de formation de l'allène intermédiaire **43**, nous nous sommes orientés vers une étude de l'isomérisation du groupement propargyle en allène, en nous appuyant sur les méthodes qui ont pu être décrites dans la littérature. L'une d'entre elles permet la conversion de propargylanilines **44** en allènes **45** en présence d'une quantité catalytique d'hydroxyde de césium (Schéma 87).¹²²



Lorsque le composé **35b** est soumis à ces conditions réactionnelles, aucune conversion n'est observée en 24 heures. En revanche, en introduisant un excès d'hydroxyde de césium (2 équiv.), une conversion totale en 20 heures a lieu avec la formation d'un produit unique, qui n'est cependant pas l'allène attendu **43**, mais le pyrrole **46** isolé avec un rendement quantitatif (Schéma 88). Sa formation inattendue pourrait impliquer l'addition intramoléculaire sur l'allène de l'anion **47** formé par déprotonation du carbone en position α de la triazine.



Quoiqu'il en soit, le produit a pu être cristallisé sous la forme de monocristaux et sa structure confirmée par analyse de diffraction des rayons-X (Figure 8) (réalisée par Mathieu Marchivie de l'ICMCB, Bordeaux).

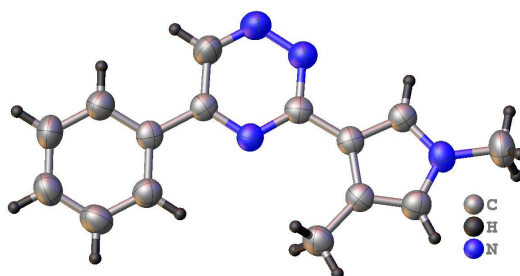


Figure 8

Ces études de modification de l'alcyne en un diénophile plus réactif ne nous ont finalement pas permis d'atteindre notre objectif d'abaisser l'énergie d'activation de l'étape de Diels-Alder à demande électronique inverse pour effectuer cette cycloaddition rapidement à plus basse température. Nous avons néanmoins pu obtenir des résultats très intéressants quant à la valorisation des adduits de Michael de type **35**. La formation des *THN* sera finalement développée en utilisant les conditions optimales précédemment développées (§ 2.1.3, p. 78), à 180 °C sous irradiation micro-ondes dans le THF, qui nous permettent une conversion totale du produit **35a** en *THN* **1a** en 3 heures.

3 Séquence domino aza-Michael/DAdei/rDA

Au cours des études méthodologiques discutées dans les paragraphes précédents, nous avons pu démontrer que les 3-vinyltriazines représentaient des plateformes bifonctionnelles capables de réagir comme accepteurs de Michael dans des réactions d'addition de nucléophiles de type propargylamines (§ 1, p. 73), et que les adduits obtenus pouvaient être aisément transformés en *THN* correspondantes grâce à un chauffage rapide sous irradiation micro-ondes (§ 2.1.3, p. 78). Dans le but de développer une méthode de synthèse la plus efficace possible, nous nous sommes ensuite attachés à mettre au point des conditions réactionnelles permettant de réaliser ces trois transformations dans un processus en cascade, donnant accès aux *THN* en une seule étape de synthèse à partir des 3-vinyl-1,2,4-triazines (Schéma 89).

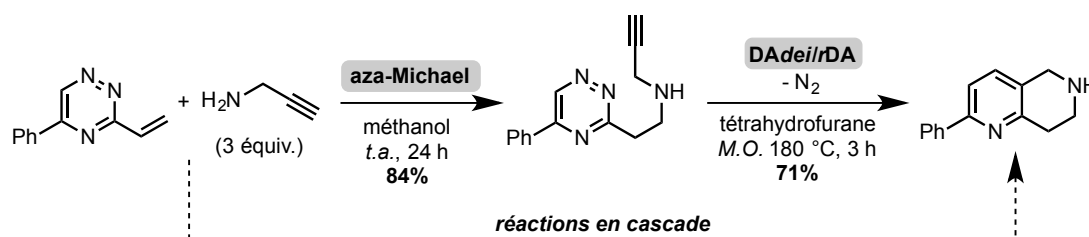


Schéma 89

3.1. Réactions en cascade ou réactions domino

Les réactions en cascade, de plus en plus développées aujourd'hui, présentent en effet de nombreux avantages.¹²³ Elles permettent à la fois une économie de temps et de ressources ainsi qu'une réduction significative des déchets générés au cours de la synthèse, ne nécessitant qu'une seule étape de traitement et de purification, habituellement les plus gourmandes en solvants notamment. Ce type de procédé peut ainsi s'inscrire, de fait, dans une logique de chimie verte.

Plusieurs termes sont néanmoins utilisés dans la littérature pour qualifier ces transformations, pouvant porter les étiquettes de « *domino* », « *cascade* » ou « *tandem* », qui ne renvoient pas toujours aux mêmes types de processus.¹²⁴ Nous utiliserons dans ce manuscrit la notion de **réactions en cascade** et de **réactions domino** de manière équivalente pour qualifier ces transformations au sens de la définition proposée par Tietze¹²⁵ :

« a domino reaction is a process involving two or more bond-forming transformations [...] which take place under the same reaction conditions without adding additional reagents and catalysts, and in which the subsequent reactions result as a consequence of the functionality formed in the previous step. »

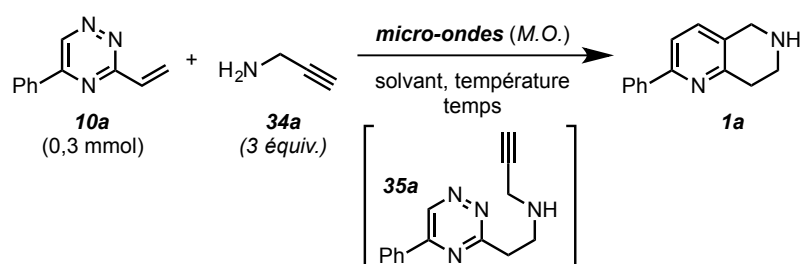
3.2. Développement des conditions réactionnelles

La réactivité limitée des alcynes dans les réactions de cycloaddition de type DA_{dei}/rDA ne permet pas de réaction intermoléculaire dans les conditions réactionnelles employées. Seule l'utilisation d'alcynes activés, comme des dérivés de benzyne, ont pu être utilisés dans des réactions de cycloaddition intermoléculaires avec des 1,2,4-triazines.¹²⁶ De cette façon, l'étape de cycloaddition ne peut avoir lieu qu'après la formation du produit de l'addition conjuguée. Il a donc s'agit de développer ici des conditions réactionnelles compatibles avec les deux types de réactions impliquées, permettant à la fois l'addition conjuguée des propargylamines sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines et la réaction de cycloaddition.

Le développement des conditions réactionnelles a alors été mené en utilisant à nouveau la 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine **10a** et la propargylamine **34a** comme substrats modèles. Pour profiter d'un solvant adéquat pour la réaction d'addition conjuguée et d'une température propice à l'étape de cycloaddition, la première tentative de séquence domino aza-Michael/DA_{dei}/rDA a été réalisée en chauffant à 180 °C, sous irradiation micro-ondes, une solution de vinyltriazine **10a** et de propargylamine dans le méthanol. Après 1 heure, l'analyse de spectroscopie de RMN du mélange réactionnel a révélé la présence de la **THN 1a** formée avec rendement de 47% (Tableau 4, entrée 1). Aucune trace de vinyltriazine n'est observée, mais 9% d'adduit de Michael **35a** sont toujours présents dans le milieu. Lorsque le chauffage sous micro-ondes est maintenu pendant 3,5 heures, la **THN 1a** a pu être isolée avec un très bon rendement de 53% sur les réactions domino (entrée 2).

Cependant, il s'est avéré que dans ces conditions réactionnelles, de très fortes pressions étaient rapidement atteintes dans le réacteur, jusqu'à 32 bars. Cette pression correspond à la limite de sécurité de l'appareillage utilisé, à laquelle le chauffage est interrompu jusqu'au retour à des pressions raisonnables. Il en résulte ainsi un chauffage irrégulier du milieu réactionnel au cours de la réaction. Malgré une transformation efficace, cette limitation exclue toute reproductibilité des résultats sur des réacteurs micro-ondes possédant des limites de sécurité plus basses. Lorsque la température de chauffage est abaissée à 160 °C, la pression est maintenue en deçà des 22 bars, mais cette température ne permet pas une conversion totale, même sur des temps réactionnels prolongés (entrée 3).

Nous avons alors cherché à employer un solvant plus approprié au chauffage par micro-ondes. Le tétrahydrofurane, qui avait permis de réaliser la cycloaddition DA*dei*/rDA de l'adduit de Michael **35a** en *THN* **1a** avec un rendement de 71% (Tableau 2), a alors été testé. Lorsque la triazine **10a** et la propargylamine sont mises en solution dans le THF et chauffées sous irradiation micro-ondes à 180 °C, la formation du produit **1a** n'est observée qu'avec un rendement RMN de 18%, accompagnée d'une forte dégradation du mélange réactionnel (entrée 4). Bien que l'addition conjuguée ait vraisemblablement lieu à haute température, cette transformation reste difficile en solvant aprotique. Des résultats comparables ont été obtenus lorsque le chlorobenzène est utilisé comme solvant (entrée 6). L'introduction d'un excès d'acide de Lewis dans le milieu réactionnel, en vue d'activer le caractère électrophile de la vinyltriazine lors de la réaction d'aza-Michael, n'a mené qu'à une dégradation massive du milieu à haute température (entrée 5).



entrée	solvant	température	temps	1a (%) ^a	35a (%) ^a	10a (%) ^a
1	méthanol	180	1 h	[47]	[9]	0
2	méthanol	180	3,5 h	[59] 53 ^b	0	0
3	méthanol	160	3,5 h	[51]	[10]	0
4	tétrahydrofurane	180	3,5 h	[18]	0	[12]
5	tétrahydrofurane ^[c]	180	3,5 h	0	0	[<5%]
6	chlorobenzène	180	3,5 h	[10]	0	[17]
7	tétrahydrofurane/méthanol 1/1	180	3,5 h	[47] 45 ^b	0	0
8	tétrahydrofurane/méthanol 1/1	160	3,5 h	[34]	[8]	[10]
9	tétrahydrofurane/méthanol 1/1	180	2,5 h	[39]	0	[6]

Tableau 4

[a] rendement RMN ; [b] rendement isolé ; [c] en présence de 4,4 équiv. de BF₃.Et₂O

Pour combiner les besoins particuliers en termes de solvant des deux étapes clés de la séquence réactionnelle, le méthanol pour l'aza-Michael et le THF pour la cycloaddition, tout en palliant le problème de forte pression, il

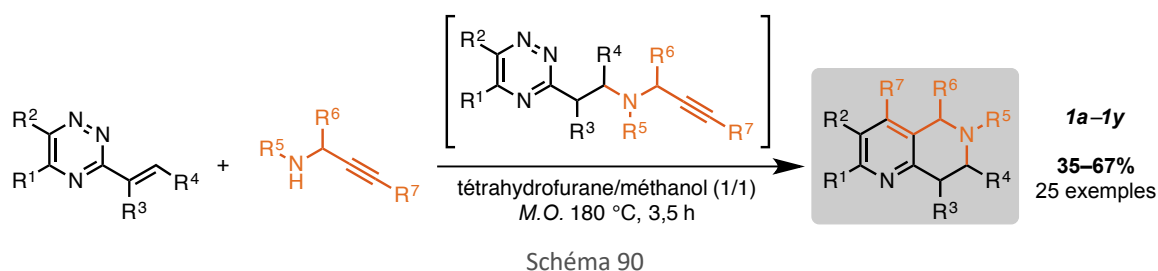
a finalement été envisagé d'utiliser un simple mélange de ces deux solvants. C'est ainsi que lorsque la 3-vinyl-1,2,4-triazine **10a** et la propargylamine sont solubilisées dans un mélange 1/1 de tétrahydrofurane et de méthanol, le chauffage micro-ondes à 180 °C pendant 3,5 h a permis la formation de la *THN* attendue, isolée avec un rendement de 45% sans atteindre les limites de pression tolérées par l'appareillage (Tableau 4, entrée 7). Enfin, la température de 180 °C et les 3,5 heures de temps réactionnel se sont avérées nécessaires pour obtenir une conversion totale de la vinyltriazine de départ **10a** et du produit d'addition **35a** avec des rendements satisfaisants en *THN* **1a** (entrées 8 et 9).

La faisabilité de cette séquence réactionnelle impliquant une addition conjuguée de la propargylamine sur la 3-vinyl-1,2,4-triazine **10a**, une réaction d'hétéro-Diels-Alder à demande électronique inverse et de rétro-Diels en cascade a ainsi pu être démontrée. Les conditions optimales développées, employant un mélange 1/1 de tétrahydrofurane et de méthanol à 180 °C sous irradiation micro-ondes pendant 3,5 heures ont permis d'isoler la *THN* **1a** avec un très bon rendement, considérant ces trois étapes consécutives. L'exploration de la gamme de produits synthétisables par cette méthodologie a ensuite été initiée.

3.3. Exemplification

La majeure partie de cette exemplification a été réalisée par Jabrane Jouha durant sa thèse à l'ICOA.¹¹⁸ Néanmoins, une part importante de l'optimisation des conditions réactionnelles et les exemples de 2-aryl-*THN* ayant été réalisés au cours de mon travail de thèse, ces résultats sont tout de même discutés ici.

De nombreuses 3-vinyltriazines et propargylamines ont pu être employées dans les conditions réactionnelles développées pour donner accès à un large panel de *THN* dont toutes les positions de substitution sont accessibles par notre stratégie, avec de bons rendements sur les 3 étapes domino.



Il est ainsi possible d'obtenir des *THN* diversement substituées en position 2 par des groupements aryles en fonction des groupements présents sur les précurseurs 5-aryles-3-vinyl-1,2,4-triazines (R^1) (Schéma 91). Les composés **1c**, **1d** et **1e** substitués par des noyaux phényles électroenrichis tels que le 3-méthoxyphényle, le 2,6-méthylphényle et le 2,6-diméthoxyphényle, ont de cette façon pu être synthétisés avec des rendements respectifs de 44, 60 et 62%. De manière surprenante, les 2-phényl-*THN* **1f** et **1g** portant des groupements

électroattracteurs fluorés sur le noyau phényle n'ont été isolés qu'avec des rendements de 37 et 35% dans le cas d'un atome de fluor ou d'un groupe trifluorométhyle en position *para*.

La réaction tolère la présence de cycles hétéroaromatiques en position 5 de la triazine, permettant la synthèse des *THN* substituées par un noyau thiophène (**1h**) avec un rendement de 62% et une pyridine (**1i**) avec un rendement plus faible de 37%. Les triazines 5,6-disubstituées sont des partenaires tout aussi efficaces dans la séquence réactionnelle permettant la synthèse des *THN* **1j** et **1k** avec des rendements respectifs de 67 et 49%. On peut noter ici que les groupements présents en position 6 de la triazine, notamment le noyau phényle, n'exercent pas de contrainte stérique néfaste sur l'étape de cycloaddition.

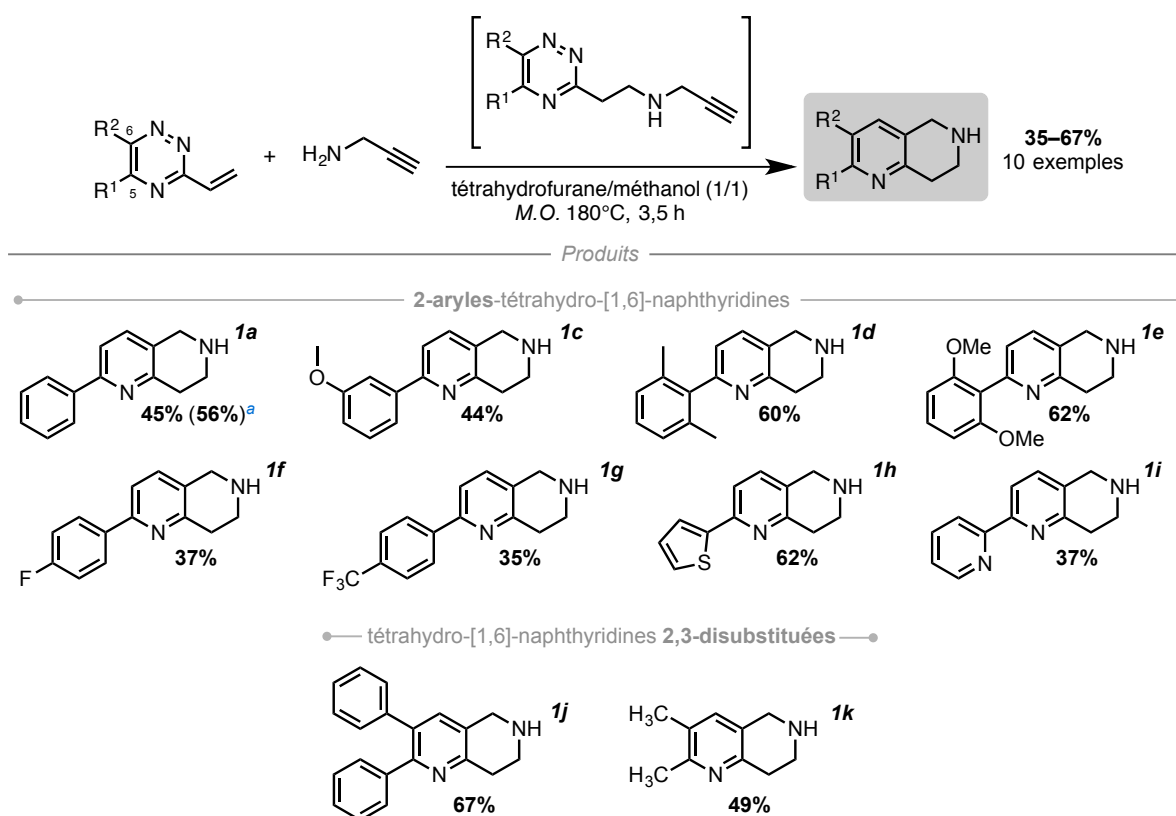


Schéma 91

[a] réaction sur 2 mmol de 3-vinyl-1,2,4-triazine

Il a également été possible d'introduire en position 4 de nombreux groupements aryles, provenant de la substitution de la triple liaison des dérivés de la propargylamine utilisés. Ceux-ci ont pu être synthétisés par Jabrane au cours de sa thèse par des réactions de couplage de Sonogashira entre des iodures d'aryle et des propargylamines (Schéma 92).

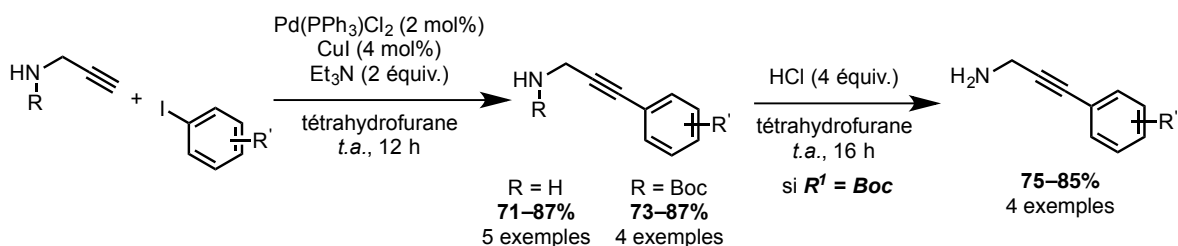
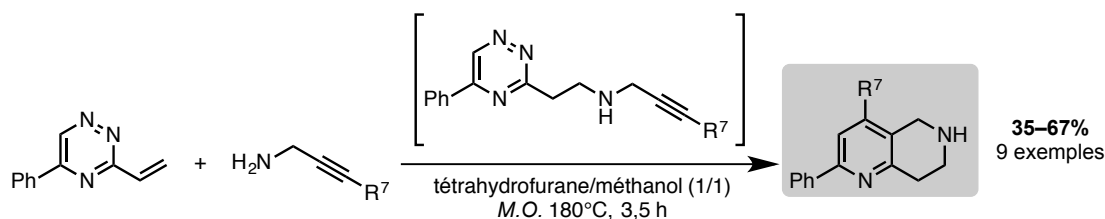


Schéma 92

Les propriétés électroniques des noyaux phényles introduits sur l'alcyne n'ont pas d'influence notable sur la réactivité dans la séquence domino, dans la mesure où des rendements similaires en *THN* sont obtenus quand des groupements donneurs (53–61% si 2-, 3- ou 4-tolyl ou 4-méthoxyphényle) ou attracteurs (53 et 59% si 4-nitro ou 4-cyanophényle) sont présents sur le cycle (Schéma 93). Néanmoins, la présence de motifs aryles plus encombrés, tels qu'un groupe 2,6-diméthyle ou 2,1'-biphényle, aboutit à des rendements plus faibles en *THN 1p* (35%) et *1t* (47%).



Produits

4-aryl-tétrahydro-[1,6]-naphthyridines

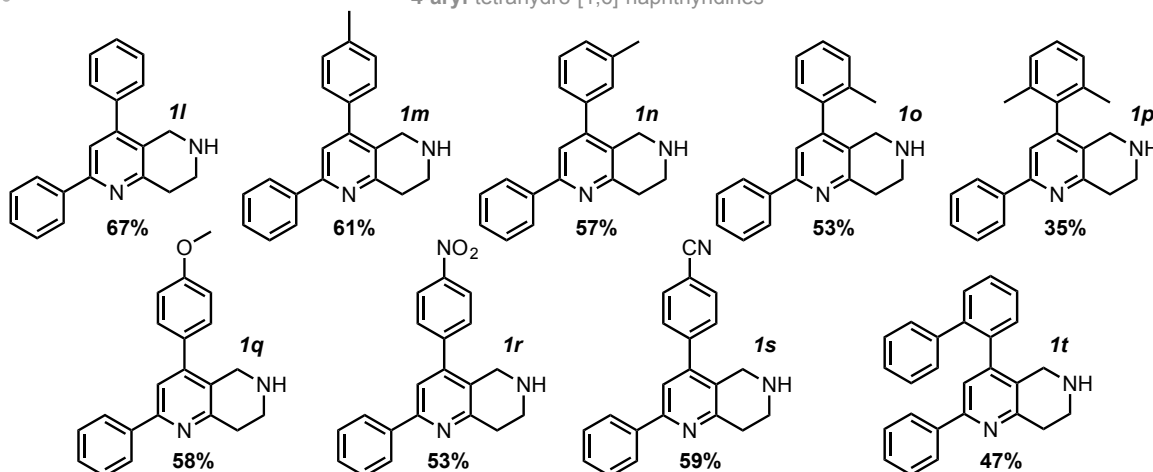


Schéma 93

Des *THN* substituées sur la partie pipéridine du cycle, principalement par de petits groupements alkyles, ont de même pu être synthétisées. Ces motifs de substitution dépendent des groupements présents sur la double liaison vinylique en position 3 de la triazine et sur les dérivés de propargylamine engagés (Schéma 94).

L'utilisation de *N*-méthyl et *N*-benzylpropargylamines a permis la formation des *THN* correspondantes **1b** et **1u** substituées sur l'azote en position 6 avec des rendements de 59 et 47%, ce dernier pouvant être imputé à une addition de Michael moins efficace du fait de la nucléophilie moindre de la propargylaniline. Des triazines

substituées par de petits groupements en positions β de la double liaison ont également pu être utilisées comme accepteurs de Michael, mettant en évidence que ces électrophiles avec un site d'addition plus encombré, étaient néanmoins réactifs dans les conditions de la réaction. Les *THN* **1v** et **1w**, substituées en position 7, ont ainsi pu être isolées avec de très bons rendements (62 et 57%). L'introduction d'un groupe méthyle en position 5 des *THN* a aussi été réalisée à partir d'une propargylamine substituée sur le carbone en position α de l'azote. La séquence d'aza-Michael/D Δ dei/rDA produit ainsi la *THN* **1x** avec un rendement de 60%. L'addition de cette propargylamine substituée a également été réalisée sur la 3-propényl-1,2,4-triazine, donnant accès au composé **1y** contenant deux carbones asymétriques, mais aucune diastéréosélectivité n'a été constatée.

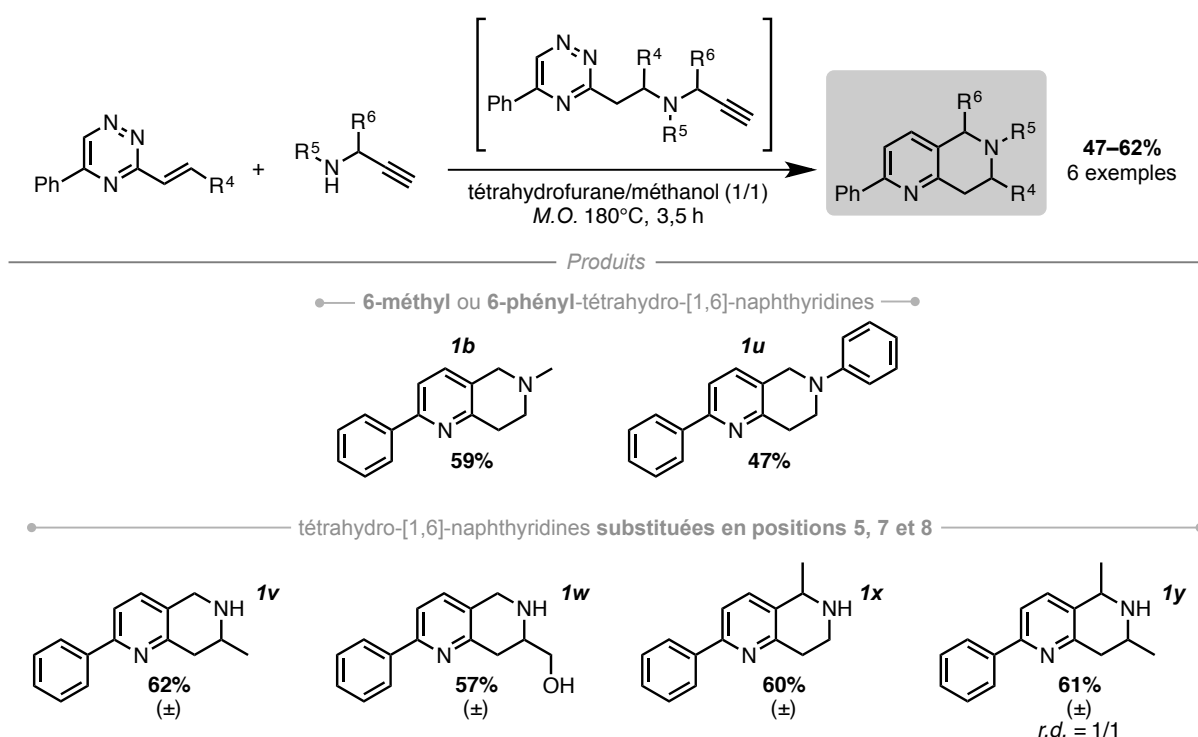


Schéma 94

L'utilisation de la 3-vinyl-1,2,4-triazine **18h** substituée en position α de la double liaison a quant à elle nécessité d'adapter les conditions réactionnelles. En effet, la 8-méthyl-*THN* **1z** correspondante n'a pas pu être isolée dans les conditions développées pour la séquence réactionnelle en cascade. L'étape d'addition conjuguée a alors rapidement été identifiée comme la source de ce résultat, puisque l'adduit de Michael de la propargylamine **34a** sur la triazine **18h** n'a pas été formé dans les conditions classiques d'addition (dans le méthanol à température ambiante pendant 24 heures). La substitution de la position α par le groupement méthyle générant probablement une perte de planéité entre la double liaison et le noyau triazine, et de fait une conjugaison moins efficace entre l'alcène et son groupe activant, a été invoquée pour expliquer cette réactivité limitée. Néanmoins, l'introduction dans le milieu réactionnel d'un excès de trifluorure de bore comme acide de Lewis a permis de former, au reflux du tétrahydrofurane, l'adduit de Michael **48a** avec un rendement de 62% (Schéma 95). La séquence de cycloaddition D Δ dei/rDA sur l'adduit purifié par chromatographie a alors été effectuée, donnant accès à la 8-méthyl-*THN* **1z** avec un rendement global de 47% depuis la vinyltriazine **18h**.

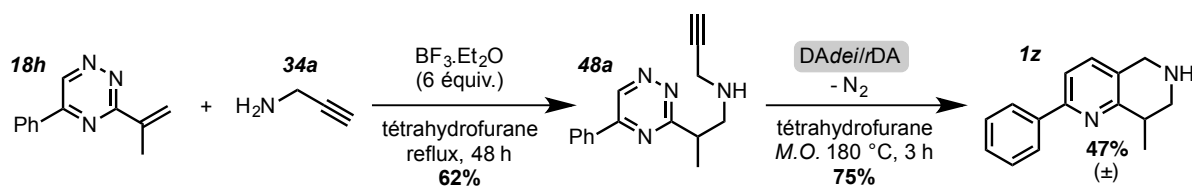


Schéma 95

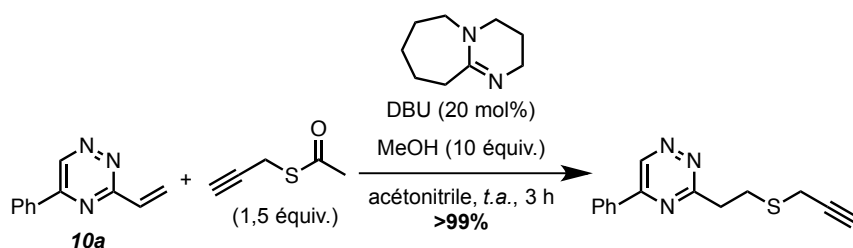
Ces travaux ont pu faire l'objet d'une publication en 2017 dans *Organic Letters* (Annexes, p. 148).¹²⁷

4 Synthèse de 7,8-dihydro-5H-thiopyrano[4,3-b]pyridines

Dans le cadre de la collaboration entre les équipes de l'ICOA et de COBRA et en parallèle du travail de thèse décrit dans ce manuscrit, l'extension de la réactivité des 3-vinyl-1,2,4-triazines avec d'autres types de nucléophiles a été étudiée. Dans le cadre du contrat postdoctoral du Dr. Clément Berthonneau, l'équipe de COBRA a travaillé sur une méthodologie de synthèse de 7,8-dihydro-5H-thiopyrano[4,3-b]pyridines, analogues soufrés des tétrahydronaphthyridines. Cette approche implique donc le développement de conditions réactionnelles permettant l'addition conjuguée de nucléophiles de type propargylthiol sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines.

Il a ainsi été mis au point une stratégie organocatalytique permettant la formation *in situ* du propargylthiol comme nucléophile,¹²⁸ ce composé étant en effet difficilement manipulable du fait de sa volatilité et de son instabilité.

Pour cela, un précurseur thioacétyle a été utilisé pour générer le propargylthiolate souhaité en présence d'une quantité catalytique d'une base de Brønsted et d'un nucléophile adéquat. Une quantité catalytique de DBU (20 mol%) a ainsi permis d'obtenir l'adduit de thia-Michael attendu avec un rendement quantitatif. Le processus implique une méthanolyse du thioacétate assistée par le DBU, générant le thiolate d'amidinium correspondant qui s'additionne sur la 3-vinyltriazine pour former le produit d'addition.



Mécanisme proposé

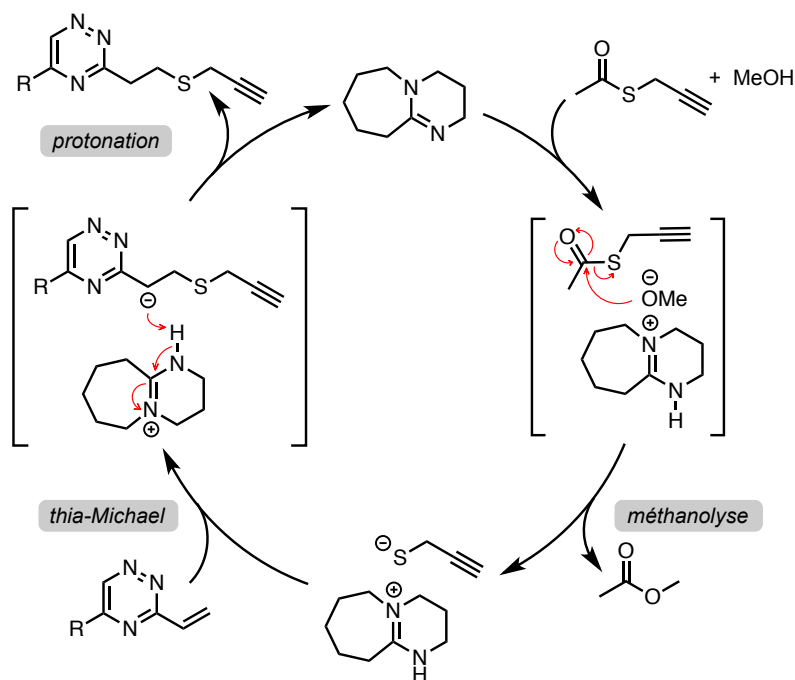


Schéma 96

À partir de cet adduit de Michael, l'étude de la séquence DA*dei*/rDA permettant d'accéder au motif 7,8-dihydro-5H-thiopyrano[4,3-*b*]pyridine a ensuite été menée à partir des produits bruts d'addition de Michael. En effet, ces produits s'étant révélés instables sur gel de silice, ils sont engagés dans l'étape de cycloaddition après un traitement acide au chlorure d'ammonium permettant de neutraliser le DBU. La cycloaddition de l'adduit de Michael dans les conditions optimisées utilisant le chlorobenzène comme solvant sous irradiation micro-ondes a permis d'obtenir la pyridine attendue avec un rendement de 78% (Schéma 97).

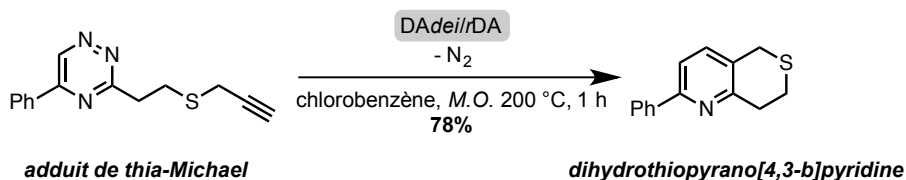


Schéma 97

Ces deux réactions ont alors pu être appliquées à la synthèse d'une variété de pyridines bicycliques avec un protocole expérimental facile d'utilisation impliquant une simple étape de filtration du brut réactionnel de l'addition de thia-Michael sur une résine légèrement acide avant l'étape de cycloaddition (Schéma 98). Les

thiopyrano[4,3-*b*]pyridines portant des groupements aryles et hétéroaryles en position 2 ont été obtenues avec de bons rendements compris entre 56 et 85%. Un rendement moindre de 39% a néanmoins été obtenu lorsque la triazine initiale est substituée par deux groupements méthyles en positions 2 et 3. Ces réactions tolèrent également l'utilisation d'un alcyne substitué qui, après cycloaddition, permet la formation de thiopyranopyridines substituées en position 4 par un groupement méthyle ou phényle. Les rendements plus faibles observés dans ce cas sont probablement dus à une réaction de Diels-Alder plus difficile de par les contraintes stériques supplémentaires.

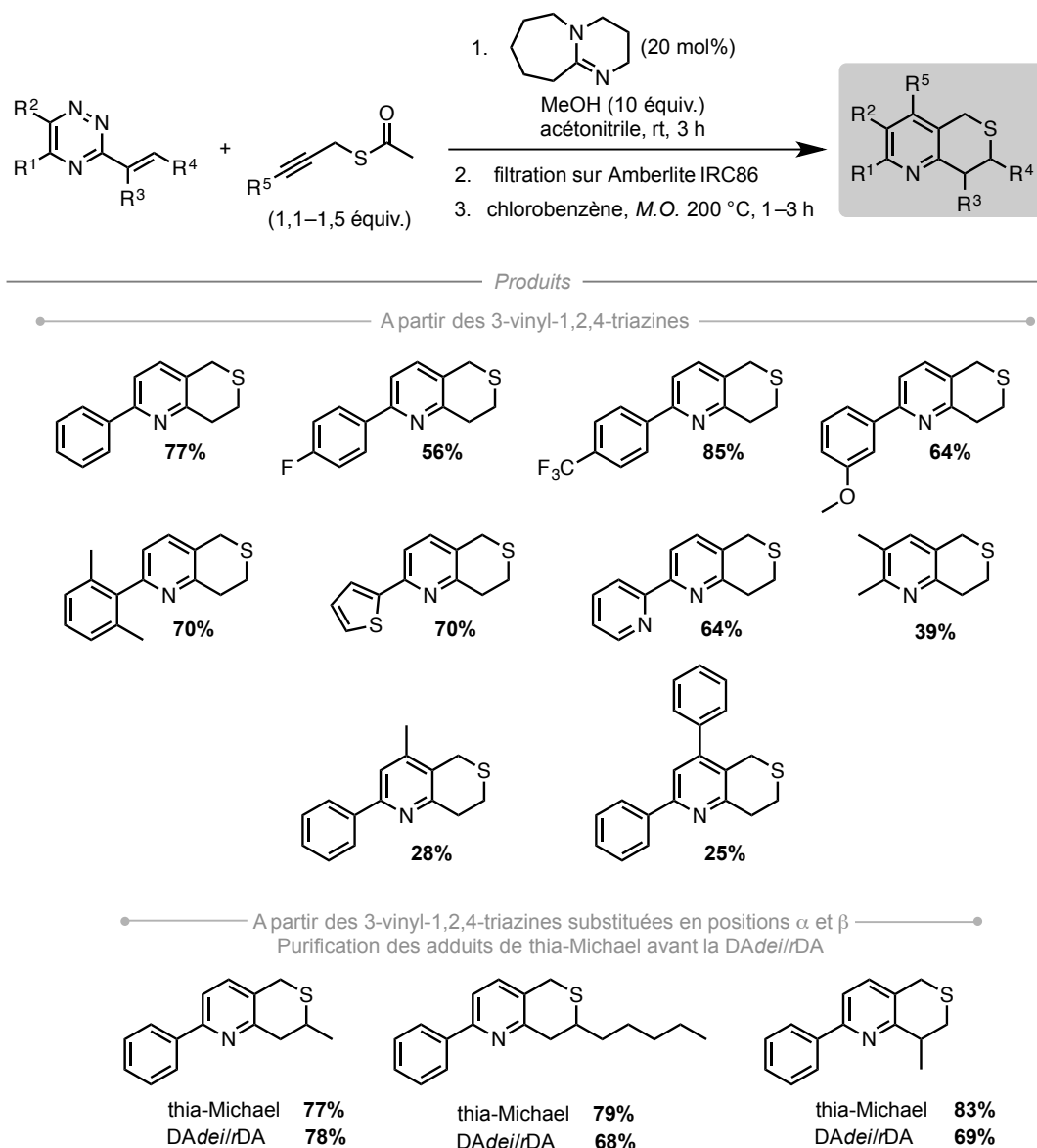


Schéma 98

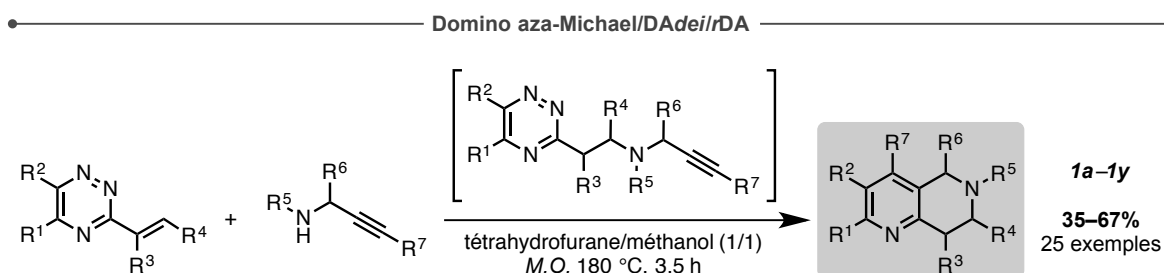
Enfin, cette stratégie a pu être étendue à des 3-vinyltriazines substituées sur la double liaison vinylique. Les produits d'addition de thia-Michael correspondants ont ainsi été synthétisés et isolés par chromatographie sur gel de silice avec de très bons rendements, autour de 80%. Dans ce cas, la réactivité limitée des vinyltriazines substituées a pu être compensée par le caractère nucléophile plus important du thiolate, en comparaison avec

les propargylamines utilisées dans la synthèse des *THN*. L'étape de cycloaddition *DAdei/rDA* sous irradiation micro-ondes a ensuite permis de fournir les dihydrothiopyrano[4,3-*b*]pyridines avec des rendements de 68 à 78%

Le travail postdoctoral réalisé au laboratoire COBRA par le Dr. Clément Berthonneau sur cette méthodologie d'addition de thia-Michael suivie d'une séquence *DAdei/rDA*, s'est fait conjointement à ce travail de thèse, dans le cadre d'un financement du LabEx SynOrg valorisant la collaboration entre les Pr. Franck Suzenet et Dr. Jean-François Brière. Les efforts et les avancées réalisés sur l'un ou l'autre des sujets, tant sur la réactivité des 3-vinyl-1,2,4-triazines dans des réactions d'hétéro-Michael ou de cycloaddition que sur leur synthèse, ont profité à l'une et l'autre partie avec une synergie aussi intéressante qu'efficace. De plus, dans le contexte de l'exemplification des deux stratégies développées (synthèse domino des *THN* à Orléans et synthèse des dihydrothiopyrano[4,3-*b*]pyridines à Rouen), la synthèse des substrats 3-vinyl-1,2,4-triazines a été répartie entre les deux équipes. Les composés synthétisés ont ainsi pu être partagés dans un souci d'efficacité et de gain de temps.

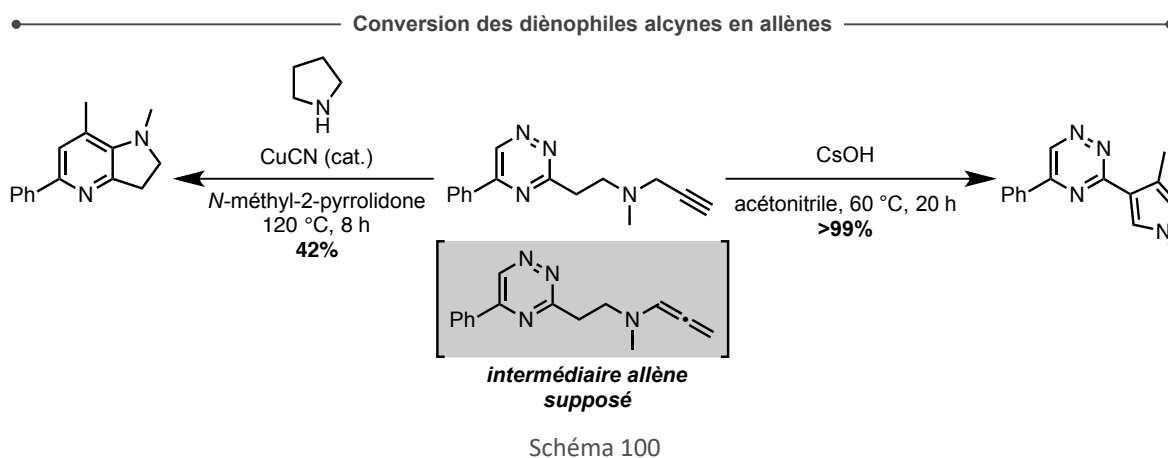
5 Conclusion

Nous avons ainsi pu valider l'utilisation des structures 3-vinyl-1,2,4-triazines comme plateformes bifonctionnelles. Il a en effet été montré que ces composés étaient capables de réagir comme électrophiles dans des réactions d'addition conjuguée de nucléophiles azotés de type propargylamines et comme aza-diène pauvres en électrons dans des réactions de cycloaddition *DAdei/rDA* intramoléculaires avec le diénophile alcyne introduit. A partir de cette réactivité, le développement d'une séquence en cascade de ces trois réactions d'addition d'aza-Michael et cycloaddition *DAdei/rDA* a permis la synthèse simple et efficace d'un vaste panel de 5,6,7,8-tétrahydro-[1,6]-naphthyridines **1** dont toutes les positions de substitution sont accessibles par cette méthode.

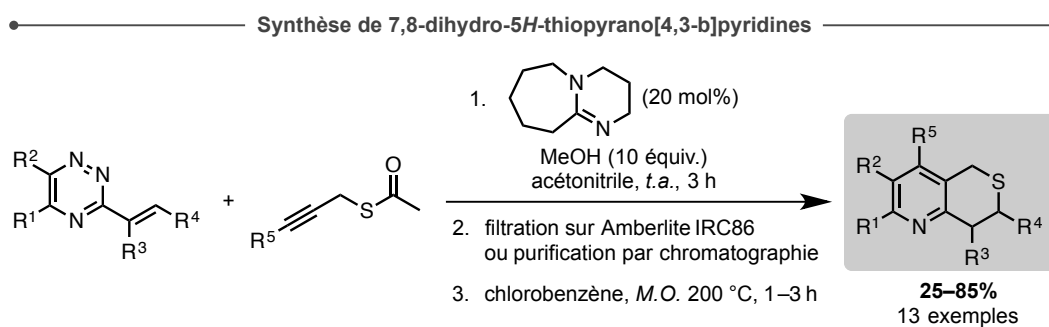


D'autre part, l'étude de la transformation du groupement diénophile alcyne en allène sur les adduits de Michael correspondants nous a également permis de mettre en lumière des résultats très intéressants quant à une autre valorisation de ces composés. En effet, la réaction des alcynes pro-allènes en présence de cyanure cuivreux et d'une amine secondaire donne accès à un nouveau mode de cycloaddition *DAdei/rDA* permettant la formation

de motifs dihydropyrrolo[3,2-*b*]pyridine. De plus, la transformation de ces produits d'addition en 3-pyrrolyltriazine a été rendue possible par traitement avec un excès d'hydroxyde de césium.



Enfin, la synthèse de 7,8-dihydro-5*H*-thiopyrano[4,3-*b*]pyridines a été développée par l'équipe collaboratrice de Rouen. Cette stratégie impliquant une addition de thia-Michael organocatalysée suivie d'une cycloaddition DA*dei*/rDA a permis la formation d'une gamme d'analogues soufrés des *THN*.



Chapitre IV

Vers une addition conjuguée asymétrique

1	Résultats préliminaires	97
1.1.	Activation par liaisons hydrogène	97
1.2.	Catalyseurs bifonctionnels	99
1.3.	Catalyse acide	100
1.4.	Organosuperbases	101
1.5.	Additions sur la 5-phényl-3-propényl-1,2,4-triazine	103
1.5.1.	Conditions optimales	103
1.5.2.	Vers moins d'encombrement stérique	104
2	Nouvelle méthodologie organocatalytique d'addition d'aza-Michael sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines substituées	105
2.1.	Partenaires nucléophiles	105
2.2.	Addition sur la 3-propényl-1,2,4-triazine sous catalyse acide	105
2.3.	Autres modes d'activation organocatalytiques	107
2.4.	Organocatalyse asymétrique	108
2.4.1.	Addition énantiosélective	109
2.4.2.	Protonation énantiosélective	110
3	Catalyse par les acides de Lewis	111
3.1.	Catalyse au cuivre(II)	111
3.2.	Utilisation d'autres acides de Lewis	113
3.2.1.	Catalyse par un complexe bis-titane(IV)	113
3.2.2.	Catalyse par un oxazaborolidinium	114
4	Mécanisme de la réaction catalysée par les disulfonimides	115
5	Exemplification	116
6	Conclusion	119

En parallèle de l'étude de la séquence domino décrite dans le chapitre précédent, une part importante de mon travail de thèse a été de mettre au point une méthodologie d'addition d'aza-Michael énantiosélective de nucléophiles de type propargylamines sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines substituées sur la double liaison vinylique (Schéma 102). En effet, la synthèse asymétrique des adduits de Michael correspondants permettrait d'accéder, après la réaction de cycloaddition DA*dei*/rDA, à de nouvelles *THN* énantioenrichies. Comme mentionné dans l'introduction de ce manuscrit, nos premiers efforts de recherche se sont concentrés sur l'étude d'une approche par catalyse organique (Chapitre I, § 3.3, p. 39).

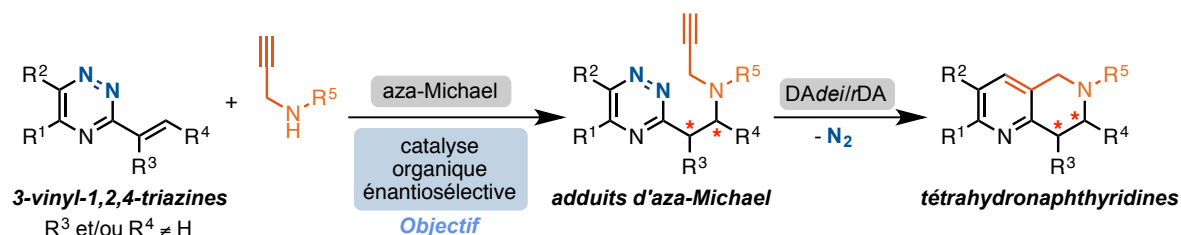


Schéma 102

1 Résultats préliminaires

L'étude préliminaire de la réaction d'addition conjuguée de propargylamines organocatalysée a été réalisée en utilisant la 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine **10a** comme substrat modèle. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un substrat prochiral, cet accepteur de Michael, plus réactif que les 3-vinyltriazines dont la double liaison est substituée, nous a d'abord permis de jauger la réactivité de ce type d'électrophile dans des conditions de catalyse organique.

1.1. Activation par liaisons hydrogène

Les premiers résultats obtenus quant à la réactivité des 3-vinyl-1,2,4-triazines dans les réactions d'addition conjuguée ont révélé un important effet de solvant, explicité au chapitre III (§ 1, p. 73). En effet, la réaction d'addition de la propargylamine sur la 3-vinyl-1,2,4-triazine **10a** nécessite l'utilisation d'un solvant protique (Schéma 103). L'adduit de Michael **35a** est obtenu en 24 heures avec un rendement de 84% lorsque l'addition est réalisée dans le méthanol, alors que le THF comme solvant ne permet aucune conversion. C'est ce premier constat, suggérant une activation des 3-vinyl-1,2,4-triazines par des liaisons hydrogène provenant du solvant, qui se trouve à la base de la stratégie que nous avons cherché à développer. Notre approche consiste à activer la réaction d'addition d'aza-Michael, en solvant aprotique, par un catalyseur organique donneur de liaisons hydrogène.

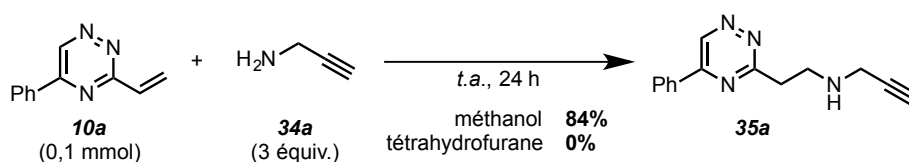
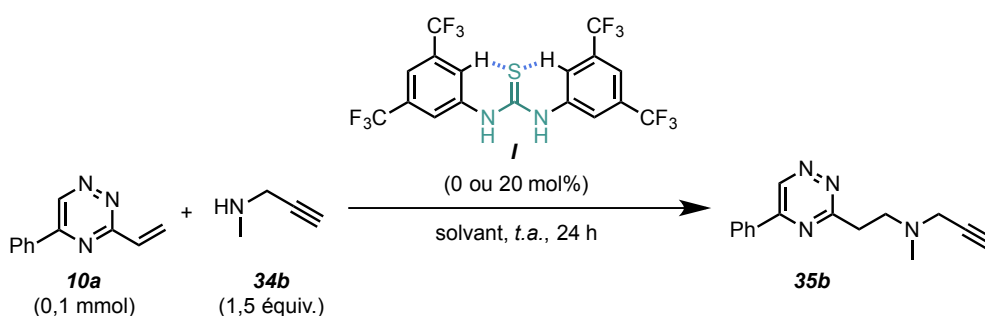


Schéma 103

C'est ainsi que nous avons débuté notre étude par l'utilisation de la thiourée **I** comme catalyseur. Ce type de composés, capables de fournir deux liaisons hydrogène, serait susceptible d'activer la triazine par coordination sur les deux atomes d'azote en positions 1 et 2. Par rapport aux urées, ces équivalents soufrés s'avèrent être plus solubles dans les solvants organiques et plus acides (urée : $pK_a = 26,9$; thiourée : $pK_a = 21,0$; **I** : $pK_a = 8,5$ (DMSO)^{129,130}), permettant de fait la formation de complexes donneur/accepteur de liaisons hydrogène plus stables. Le groupe thiocarbonyle est aussi un accepteur moins efficace de liaisons hydrogène, limitant l'association des molécules de catalyseur entre elles.

La thiourée **I**, développée par l'équipe de Schreiner, a été utilisée avec succès pour la catalyse de réactions de Diels-Alder et de cycloadditions 1,3-dipolaires.¹³¹ Ce composé possède une certaine rigidité conformationnelle favorisant la bonne orientation (parallèle) des deux liaisons N–H. Cela est dû à la présence sur les noyaux phényles des groupements électroattracteurs en position *méta* de l'azote, permettant des liaisons hydrogène intramoléculaires entre l'hydrogène acide en position *ortho* et le soufre du thiocarbonyle (Tableau 5).



entrée	solvant	I	35b (%) ^a	10a (%) ^a
1	méthanol	0 mol%	[>95]	[0]
2	tétrahydrofurane	0 mol%	[<5]	[>95]
3	tétrahydrofurane	20 mol%	[36]	[46]

Tableau 5

[^a] rendements déterminés par spectroscopie de RMN

Dans le cadre de notre étude, nous avons choisi d'utiliser la *N*-méthylpropargylamine **34b** comme nucléophile, pour nous soustraire à la formation du produit secondaire **36** formé lors de l'addition de la propargylamine primaire sur la 5-phényl-1,2,4-triazine (Chapitre III, Tableau 1, p. 74). Ainsi, lorsque qu'un léger excès de l'amine **34b** est introduit avec la triazine **10a** dans le méthanol, un rendement quasiment quantitatif en adduit de Michael **35b** est obtenu en 24 h (Tableau 5, entrée 1), alors qu'une très faible conversion a lieu dans le tétrahydrofurane (entrée 2), soulignant une nouvelle fois l'importance de l'activation protique de la réaction. L'introduction d'une quantité catalytique de thiourée **I** dans le THF a alors permis de réaliser l'addition conjuguée de la

propargylamine **34b** sur la vinyltriazine avec un rendement de 36% déterminé par spectroscopie de RMN du mélange réactionnel après 24 heures.

Ce résultat encourageant a ainsi permis de valider cette approche catalytique. Néanmoins, le faible rendement obtenu nous a orienté vers l'utilisation d'autres types de catalyseurs.

1.2. Catalyseurs bifonctionnels

Pour améliorer l'activation catalytique de la réaction, l'utilisation de catalyseurs bifonctionnels comportant un groupement donneur de liaisons hydrogène et une fonction basique a alors été envisagée. Ce type de composés permettrait une activation *LUMO* de l'accepteur de Michael par liaisons hydrogène et une activation du nucléophile par l'intermédiaire de la fonction basique, tout en rigidifiant (gain entropique) l'état de transition entre les deux partenaires (Figure 9A ; Schéma 44, p. 41).¹³² Dans le cas de substrats prochiraux ($R \neq H$), le squelette chiral du catalyseur contrôle la géométrie de l'état de transition et l'énantiosélectivité de l'addition. Parmi les catalyseurs privilégiés dans ce domaine, nous pouvons citer le catalyseur de Takemoto **II** (Figure 9B), un des premiers catalyseurs de ce type décrit en 2003 pour l'addition asymétrique de malonates sur des nitrooléfinés (jusqu'à 99% de rendement et 94% d'excès énantiomérique).¹³³ D'autre part, les dérivés des alcaloïdes du Quinquina (*Cinchona officinalis*), qui représentent une source de chiralité facilement accessible et très utilisée en synthèse asymétrique, ont été utilisés comme charpente de catalyseurs bifonctionnels.¹³⁴

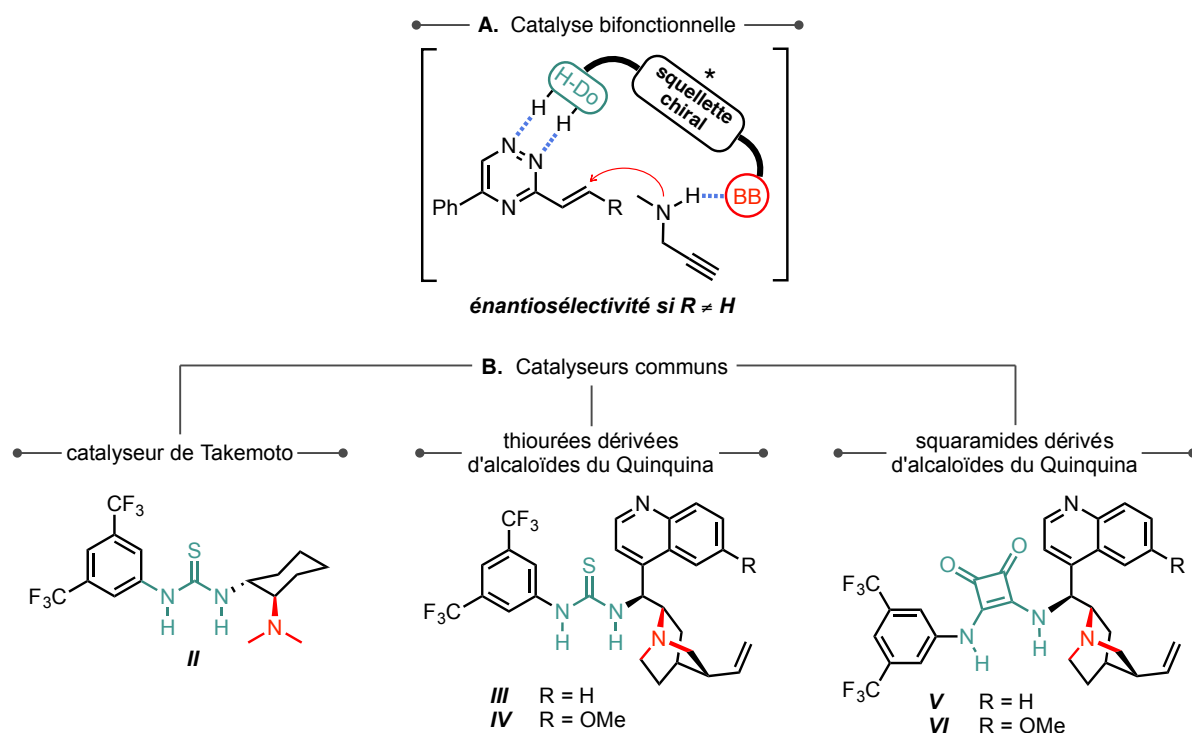
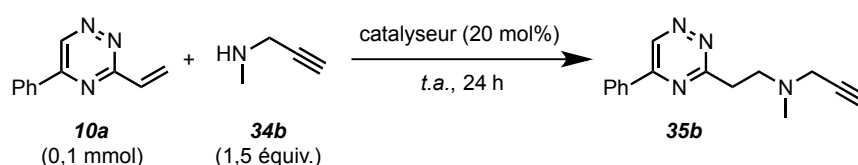


Figure 9

H-Do : groupement donneur de liaisons hydrogène : BB : Base de Brønsted

Nous avons alors engagé certains des catalyseurs les plus communément employés dans ce type d'activation pour évaluer leur capacité à activer l'addition de Michael de la propargylamine **34b** sur la vinyltriazine **10a**. Dans un premier temps, pour compléter l'activation fournie par la thiourée de Schreiner, nous nous sommes tournés vers l'utilisation du catalyseur de Takemoto **II**. Lorsqu'il est introduit dans une solution de triazine **10a** et de propargylamine **24b** dans le THF, le produit d'addition souhaité est formé en 24 heures avec un rendement de 24%, inférieur à ce qui avait été obtenu avec la thiourée **I** (Tableau 6, entrée 2). Dans la même lignée de catalyseurs, les composés **III** et **VI** ont donné des résultats similaires (entrées 3 et 4).

En plus de fonctions thiourées, les squaramides ont également été étudiés comme groupements donneurs de liaisons hydrogène au sein de catalyseurs bifonctionnels. En effet, ces motifs ont une géométrie différente et sont plus acides que les thiourées (**IV** : $pK_a = 12,4$; **VI** : $pK_a = 10,5$ (DMSO)^{130,135}). Ainsi, lorsque les catalyseurs **V** et **VI**, comportant un groupement squaramide, sont introduits dans le mélange réactionnel en plus d'une faible quantité de *N,N*-diméthylacétamide (DMA) pour permettre leur solubilité dans le THF, le produit d'addition **35b** est formé à hauteur de 42 et 48% (entrées 5 et 6). Malgré une légère amélioration par rapport aux catalyseurs à base de thiourée, ces résultats ne se sont toujours pas révélés satisfaisants.



entrée	catalyseur	solvant	35b (%) ^a	10a (%) ^a
1	I	tétrahydrofurane	[36]	[46]
catalyseurs bifonctionnels thiourée/amine tertiaire				
2	II	tétrahydrofurane	[24]	[76]
3	III	tétrahydrofurane	[24]	[68]
4	IV	tétrahydrofurane	[22]	[75]
catalyseurs bifonctionnels squaramide/amine tertiaire				
5	V ^b	tétrahydrofurane ^b	[42]	[53]
6	VI ^c	tétrahydrofurane ^c	[48]	[48]

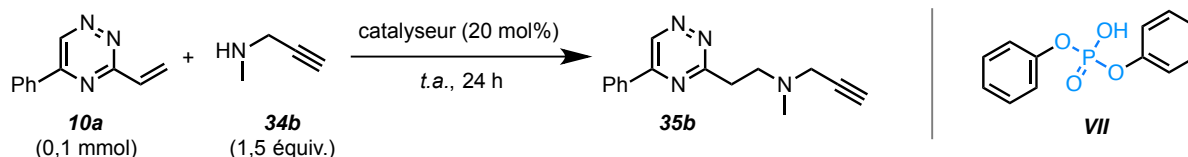
Tableau 6

[a] rendements déterminés par spectroscopie de RMN ; [b] ajout de 1 équiv. de DMA ; [c] ajout de 2 équiv. de DMA

1.3. Catalyse acide

L'activation par liaison hydrogène ne s'avérant pas suffisamment efficace, même couplée à une fonction basique au sein des catalyseurs bifonctionnels **II** à **VI**, des composés d'acidités plus importantes ont été envisagés. Lorsque les partenaires **10a** et **34b** sont mis en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique dans le THF, l'adduit d'aza-Michael **35b** est obtenu avec un faible rendement de 23% (Tableau 7, entrée 1). Néanmoins, l'emploi d'acétonitrile comme solvant apporte une amélioration significative en permettant la réaction

d'addition avec un rendement de 45% (entrée 2). L'utilisation d'un acide de Brønsted plus fort tel que l'acide phosphorique **VII** ($pK_a = 3,8$ (DMSO)¹³⁶) permet de former l'adduit de Michael attendu avec un très bon rendement de 75% dans l'acétonitrile (entrée 3).



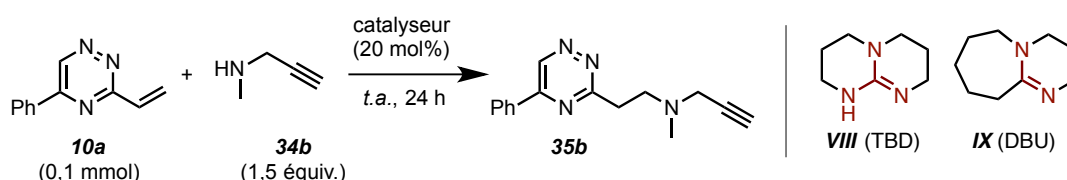
entrée	catalyseur	solvant	35b (%) ^a	10a (%) ^a
1	AcOH	tétrahydrofurane	[23]	[77]
2	AcOH	acétonitrile	[45]	[45]
3	VII	acétonitrile	[75]	[17]

Tableau 7

[a] rendements déterminés par spectroscopie de RMN

1.4. Organosuperbases

L'activation de l'accepteur de Michael par un catalyseur acide ne paraissant pas suffisamment efficace, l'utilisation de bases fortes susceptibles de fournir une activation *HOMO* du nucléophile a ensuite été étudiée. La guanidine **VIII** (TBD) et l'amidine **IX** (DBU) appartiennent à une catégorie de bases organiques neutres dont les pK_a sont très supérieurs à ceux des amines tertiaires utilisées précédemment.¹³⁷ Le TBD **VII** présente en plus la particularité d'agir comme un donneur de liaisons hydrogène, notamment sous sa forme guanidinium après protonation.¹³⁸



entrée	catalyseur	solvant	35b (%) ^a	10a (%) ^a
1	VIII (TBD)	tétrahydrofurane	[55] ^b	[5]
2	IX (DBU)	tétrahydrofurane	[87]	[9]
3	IX (DBU)	toluène	[70]	[18]
4	IX (DBU)	acétonitrile	[90]	[5]
5	IX (DBU)	<i>N,N</i> -diméthylformamide	[95] 83 ^c	0

Tableau 8

[a] rendements déterminés par spectroscopie de RMN ; [b] formation du produit d'addition **35d** du TBD **VIII** sur la vinyltriazine (23%) ; [c] rendement isolé après chromatographie sur gel de silice

Lorsque cette guanidine est utilisée pour catalyser la réaction d'addition de la *N*-méthylpropargylamine sur la vinyltriazine **10a**, l'adduit **35b** est obtenu avec un rendement moyen de 55% en 24 heures dans le THF (Tableau 8, entrée 1). Il a également été observé la formation d'un second produit qui correspond au produit **35d**

d'addition de la guanidine sur l'accepteur de Michael, formé avec un rendement de 23%, à hauteur de la charge catalytique introduite (Schéma 104).

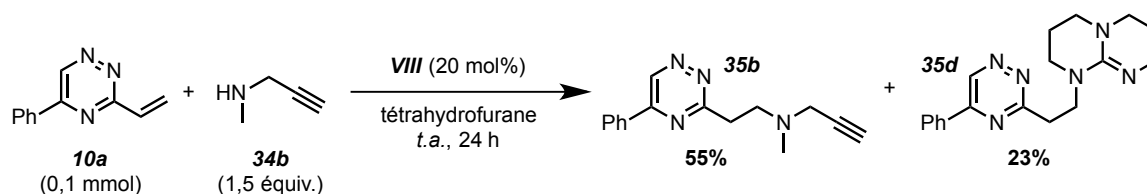
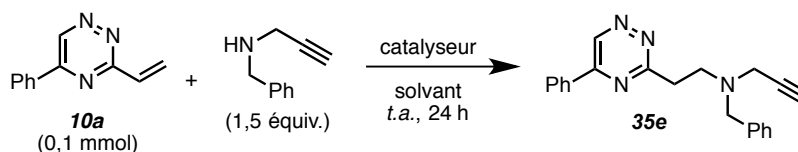


Schéma 104

Pour éviter la formation de ce produit secondaire indésirable qui consomme le catalyseur, l'amidine **IX** a été employée et a permis la formation de l'adduit de Michael attendu avec un excellent rendement de 87% en 24 heures dans le THF (Tableau 8, entrée 2). L'efficacité de ce système catalytique s'est ensuite avérée augmenter avec la polarité du solvant utilisé, permettant la formation du produit d'addition avec des rendements RMN de 70% dans le toluène, 90% dans l'acétonitrile et jusqu'à 95% dans le DMF (entrées 3 à 5).

Les différents catalyseurs et conditions développées ici ont également été étudiés pour l'addition de la *N*-benzylpropargylamine. Des résultats analogues ont été obtenus, mais avec des conversions sensiblement plus faibles, soulignant une influence notable des contraintes stériques au cours de ces réactions d'addition (Tableau 9).



entrée	catalyseur	solvant	35e (%) ^a	10a (%) ^a
catalyseurs bifonctionnels thiourée/amine tertiaire				
1	II	tétrahydrofurane	[14]	[80]
2	III	tétrahydrofurane	[11]	[82]
3	IV	tétrahydrofurane	[15]	[85]
superbases				
4	IX (DBU)	tétrahydrofurane ^b	[24]	[69]
5	IX (DBU)	acétonitrile	[35]	[52]
6	IX (DBU)	<i>N,N</i> -diméthylformamide	[40]	[40]

Tableau 9

[^a] rendements déterminés par spectroscopie de RMN

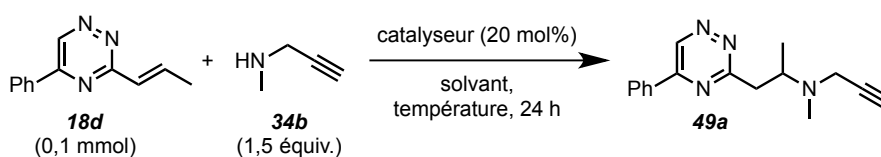
1.5. Additions sur la 5-phényl-3-propényl-1,2,4-triazine

1.5.1. Conditions optimales

L'objectif principal de notre étude d'un système organocatalytique pour l'addition d'aza-Michael de propargylamines sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines est de réaliser cette réaction de manière énantiosélective, ce qui nécessite de fait d'utiliser des substrats prochiraux. Nous nous sommes alors tournés vers l'application des résultats obtenus à l'addition de la propargylamine **34b** sur une 3-vinyl-1,2,4-triazine substituée sur la double liaison, avec dans un premier temps un groupement méthyle en position β .

Cependant, la réaction d'addition de la *N*-méthylpropargylamine **34b** sur la 3-propényl-1,2,4-triazine **18d** s'est avérée particulièrement difficile. Le meilleur système catalytique obtenu précédemment pour la réaction de la vinyltriazine **10a** non substituée en position β , utilisant 20 mol% de DBU **IX** dans le DMF pendant 24 heures (*vide infra*), n'a permis d'obtenir le produit d'addition **49a** qu'avec un très faible rendement de 7% (Tableau 10, entrée 1). L'augmentation de la température de la réaction jusqu'à 50 °C apporte une légère amélioration, avec un rendement en adduit de 28% en 24 heures (entrée 2), mais une température supérieure, de 100 °C, provoque une importante chute de rendement, probablement due à une dégradation du produit d'addition dans ces conditions (entrée 3).

L'acide phosphorique **VII** s'est lui aussi révélé inefficace pour catalyser la réaction d'addition sur la triazine **18d** (entrée 4). L'utilisation du méthanol comme solvant ne permet pas non plus de former l'adduit de Michael **49a** à température ambiante (entrée 5), alors que l'addition sur la 3-vinyltriazine **10a** est réalisée de manière quantitative dans ces conditions (Tableau 5, entrée 1), soulignant la réactivité limitée de cet accepteur de Michael une fois substitué. Un faible rendement de 11% a pu être atteint en chauffant la solution de méthanol à 50 °C (Tableau 10, entrée 6).



entrée	catalyseur	solvant	température	49a (%) ^a	18d (%) ^a
1	IX (DBU)	<i>N,N</i> -diméthylformamide	<i>t.a.</i>	[7]	[83]
2	IX (DBU)	<i>N,N</i> -diméthylformamide	50 °C	[28]	[72]
3	IX (DBU)	<i>N,N</i> -diméthylformamide	100 °C	[4]	[57]
4	VII	acétonitrile	<i>t.a.</i>	[<5]	[86]
5	-	méthanol	<i>t.a.</i>	[0]	[96]
6	-	méthanol	50 °C	[11]	[73]

Tableau 10

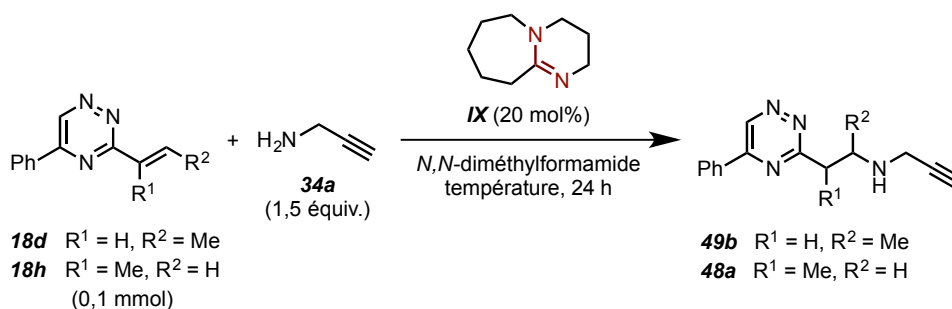
[a] rendements déterminés par spectroscopie de RMN

De toute évidence, la présence du groupement méthyle en position β semble désactiver la position d'addition par des phénomènes stériques.

1.5.2. Vers moins d'encombrement stérique

Les précédentes observations suggérant une part importante des contraintes stériques dans cette réaction d'addition, les meilleures conditions catalytiques développées ont été appliquées à l'utilisation de la propargylamine **34a** non substituée comme nucléophile.

En présence de la 3-propényl-1,2,4-triazine **18d** et de 20 mol% de DBU **IX** dans le DMF, les résultats obtenus sont semblables aux précédents à température ambiante et 50 °C, avec des rendements respectifs de 10 et 20% (Tableau 11, entrées 1 et 2). Pour limiter l'encombrement stérique sur le site d'addition tout en conservant une double liaison prochirale, la 3-isopropényl-1,2,4-triazine **18h**, substituée par un groupe méthyle en position α de la double liaison, a été engagée comme accepteur de Michael dans la réaction. Aucune conversion n'est observée à température ambiante dans les mêmes conditions (entrée 3) et l'augmentation de la température à 50 °C conduit à une conversion limitée avec un rendement RMN de 20% en adduit de Michael **48a** (entrée 4).



entrée	3-vinyl-triazine	température	adduit (%) ^a	18 (%) ^a
1	18d	<i>t.a.</i>	49b [10]	[88]
2	18d	50 °C	49b [20]	[58]
3	18h	<i>t.a.</i>	48a [0]	[94]
4	18h	50 °C	48a [20]	[72]

Tableau 11
[a] rendement RMN

Il paraît alors évident que les conditions réactionnelles développées pour réaliser l'addition conjuguée de nucléophiles de type propargylamines sur la 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine sous catalyse organique, bien que donnant de très bons résultats, ne sont pas applicables dès lors que la double liaison vinylique est substituée et donc plus encombrée. De plus, on ne peut pas exclure qu'un contrôle thermodynamique de la réaction s'installe en forçant les conditions réactionnelles, conduisant à une réaction équilibrée incompatible avec un processus énantiosélectif.

2 Nouvelle méthodologie organocatalytique d'addition d'aza-Michael sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines substituées

Il s'est alors avéré nécessaire d'étudier une nouvelle stratégie pour permettre l'addition organocatalysée de nucléophiles azotés sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines portant divers substituants sur l'alcène. Dans la mesure où ces accepteurs de Michael cibles sont moins réactifs que leurs équivalents non substitués, notre étude s'est orientée vers l'utilisation de partenaires nucléophiles plus efficaces.

2.1. Partenaires nucléophiles

Sans nous restreindre à l'utilisation de propargylamines, et pour tenter de développer une méthode générale d'addition sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines substituées sur la partie alcène, nous avons mené cette étude en utilisant comme substrats les benzylamines **50**, dont l'atome d'azote porte différents groupements modulant les propriétés stériques et électroniques du nucléophile.

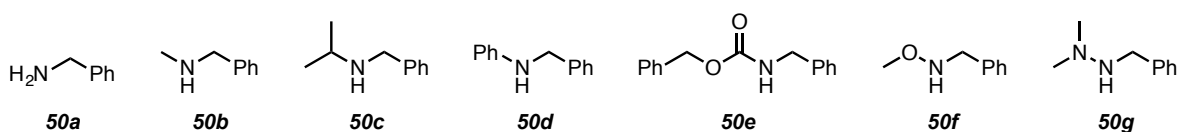


Figure 10

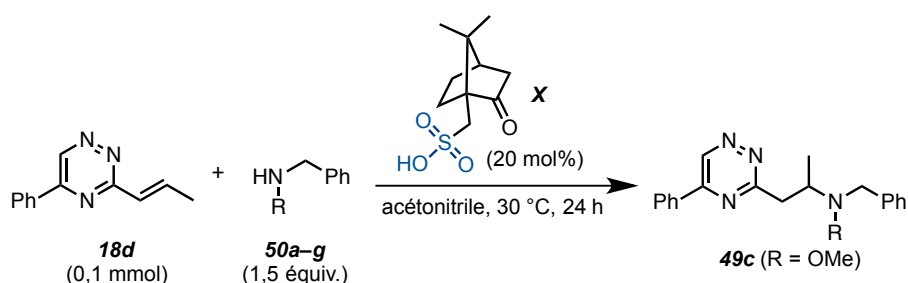
Parmi les composés envisagés pour notre étude, les nucléophiles qui ne sont pas disponibles commercialement ont pu être synthétisés au laboratoire, par réaction de la benzylamine avec le chloroformate de benzyle (**50e**) ou par amination réductrice du benzaldéhyde (**50f** et **50g**).

2.2. Addition sur la 3-propényl-1,2,4-triazine sous catalyse acide

Au vu des méthodologies d'addition sur les vinylhétérocycles qui ont pu être développées dans la littérature et discutées dans le chapitre d'étude bibliographique de ce manuscrit (Chapitre I, § 3, p. 32), employant notamment des acides phosphoriques pour la catalyse d'addition d'aza-Michael,^{87,88} la réactivité des potentiels nucléophiles étudiés vis-à-vis de la 3-propényl-1,2,4-triazine **18d** a été évaluée sous une catalyse par un acide de Brønsted. Tenant compte de la faible basicité du noyau 1,2,4-triazine ($pK_a = 0,18$ (5-phényl-1,2,4-triazine)¹³⁹) nous avons alors choisi d'utiliser l'acide camphorsulfonique **X** (CSA), un acide fort susceptible de fournir une protonation efficace et une diminution de l'énergie de la LUMO de l'accepteur de Michael.

Lorsque les alkylamines **50a**, **50b** et **50c** sont mis en présence de la vinyltriazine **18d** et de 20 mol% de CSA dans l'acétonitrile, aucune conversion en produit d'addition correspondant n'est observée en 24 heures à 30 °C

(Tableau 12, entrées 1 à 3). Comparés à ces derniers nucléophiles, l'aniline **50d** et le carbamate **50e** sont des composés vraisemblablement moins nucléophiles mais également moins basiques, qui pourraient favoriser une protonation de la triazine par le CSA. Néanmoins, aucune addition n'a lieu lorsqu'ils sont utilisés (entrées 4 et 5). L'utilisation de l'alkoxyamine **50f** et de l'hydrazine **50g** a ensuite visé à évaluer l'influence de la présence d'un hétéroatome lié à l'atome d'azote nucléophile, par un potentiel effet α . Bien que la nature et l'importance de cet effet soit actuellement discutées dans la littérature,^{140,141} cet effet a été défini comme étant à l'origine de l'augmentation de la nucléophilie d'un hétéroatome adjacent à un autre hétéroatome portant une paire libre d'électrons.¹⁴² Là où l'hydrazine **50g** ne mène à aucune conversion (entrée 8), la méthoxybenzylamine **50f** a quant à elle permis la formation du produit d'addition **49c** avec un très bon rendement de 72% déterminé par spectroscopie de RMN après 24 heures (entrée 6). La présence du catalyseur acide s'est révélée indispensable à cette réactivité encourageante, dans la mesure où les mêmes conditions sans CSA n'aboutissent à aucune addition de l'amine **50f** (entrée 7).



entrée	nucléophile	R	adduit (%) ^a	18d (%) ^a
1	50a	H	[0]	[85]
2	50b	Me	[0]	[93]
3	50c	<i>i</i> -Pr	[0]	[97]
4	50d	Ph	[0]	[99]
5	50e	Cbz	[0]	[79]
6	50f	OMe	[72]	[28]
7 ^b	50f	OMe	[0]	[100]
8	50g	NMe ₂	[0]	[100]

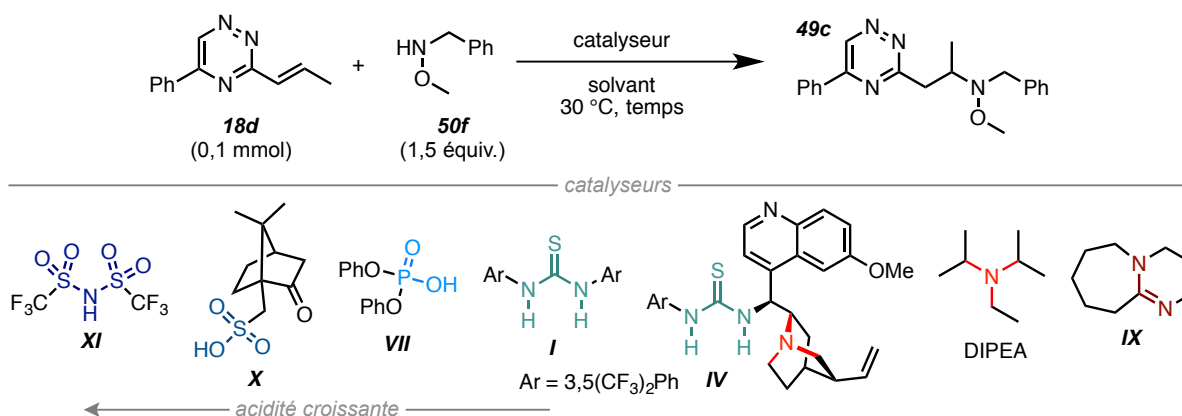
Tableau 12

[a] rendements déterminés par spectroscopie de RMN [b] réaction sans CSA X

Le mécanisme de la réaction n'a pas été complètement élucidé, mais on peut tenter d'expliquer la réactivité singulière de la méthoxyamine **50f** dans ces conditions acides selon deux aspects. Cette alkoxyamine possède une basicité suffisamment faible pour limiter sa protonation contre celle de la triazine, permettant l'activation LUMO de l'accepteur de Michael. Au contraire, les amines **50a**, **50b** et **50c** se trouvent, dans ces conditions, principalement sous la forme des ammoniums correspondants. En comparaison à l'aniline **50d** et au carbamate **50e**, la méthoxyamine **50f**, malgré une faible basicité, conserve une nucléophilie suffisante pour réaliser la réaction d'addition sur la 3-vinyltriazine.

2.3. Autres modes d'activation organocatalytiques

Afin d'explorer le potentiel de cette réaction addition conjuguée sur les vinyl-1,2,4-triazines substituées avec la spécificité de la méthoxyamine **50f**, l'évaluation de différents autres modes d'activation organocatalytiques a été entreprise.



entrée	catalyseur (mol%)	solvant	temps	49c (%) ^a	10a (%) ^a
1	-	acétonitrile	24 h	0	[100]
2	I (20)	acétonitrile	24 h	0	[100]
3	DIPEA (20)	acétonitrile	24 h	0	[98]
4	IV (20)	acétonitrile	24 h	0	[100]
5	VII (20)	acétonitrile	24 h	[45]	[55]
6	IX (DBU) (20)	acétonitrile	24 h	0	[100]
7	X (CSA) (20)	acétonitrile	24 h	[72]	[28]
8	XI (20)	acétonitrile	24 h	[90] 81 ^b	[8]
9	XI (20)	acétonitrile	3 h	[54]	[40]
10	XI (20)	toluène	3 h	[58]	[39]
11	XI (20)	tétrahydrofurane	3 h	[15]	[80]
12	XI (20)	chloroforme	3 h	[49]	[47]
13	XI (20)	éther diéthylique	3 h	[58]	[42]
14	XI (20)	toluène	24 h	[>99] 97 ^b	0
15	XI (10)	toluène	24 h	[89] 86 ^b	[11]
16	XI (5)	toluène	24 h	[28]	[68]

Tableau 13

[a] rendements déterminés par spectroscopie de RMN ; [b] rendement isolé après chromatographie sur gel de silice

Les bases de Brønsted, dont l'amidine **IX**, qui avait fourni d'excellents résultats pour l'addition sur la 3-vinyl-1,2,4-triazine **10a** non substituée, n'ont pas permis de réaliser la réaction d'addition (Tableau 13, entrées 3 et 6), tout comme le catalyseur bifonctionnel **IV** (entrée 4). La thiourée de Schreiner **I** n'a pas non plus été en mesure de fournir une activation suffisante de l'électrophile, avec une conversion nulle en 24 heures (entrée 2). Seuls les

catalyseurs acides de Brønsted plus forts ont pu fournir le produit d'addition d'aza-Michael **49c** de la méthoxyamine **50f** sur la 3-propényltriazine **18d**, avec des rendements augmentant avec l'acidité des catalyseurs. La catalyse par l'acide phosphorique **VII** ($pK_a = 3,8$ (DMSO)¹³⁶) a donné lieu à une conversion moyenne des réactifs, avec un rendement de 45% en adduit **49c** et l'acide sulfonique **X** ($pK_a = 1,6$ (DMSO)¹⁴³) a permis un rendement de 72% (entrées 5 et 7). Le meilleur catalyseur s'est ainsi révélé être le ditriflimide **XI**, composé le plus acide ($pK_a = -10,4$ (DMSO)¹⁴⁴) avec lequel la réaction d'addition conjuguée a lieu avec un rendement de 90% (entrée 8). Une optimisation du solvant de réaction sur une durée de 3 heures a révélé le toluène et l'éther diéthylique comme les plus efficaces (entrées 10 et 13) devant le THF ou le chloroforme (entrées 11 et 12).

Ainsi, lorsque la réaction d'addition est réalisée dans le toluène en présence de 20 mol% de ditriflimide **XI** jusqu'à conversion totale (24 heures), l'adduit de Michael est formé avec un excellent rendement de 97% après chromatographie sur gel de silice (entrée 14). Diminuer la charge catalytique à 10 mol% permet de maintenir une conversion satisfaisante, mais une quantité plus faible de catalyseur à 5 mol% provoque une chute significative de réactivité (entrées 15 et 16).

Ayant développé un mode d'activation de la réaction très efficace par catalyse par les acides de Brønsted, nous avons poursuivi nos investigations vers une catalyse énantiosélective.

2.4. Organocatalyse asymétrique

Pour réaliser cette réaction d'addition conjuguée asymétrique de la méthoxyamine **50f** sur la 3-vinyl-1,2,4-triazine **18d**, substituée en position β , nous avons d'abord supposé qu'un composé analogue au triflimide **XI**, possédant un squelette chiral et capable de protoner l'accepteur de Michael d'une manière aussi efficace, pourrait permettre de réaliser la transformation de manière énantiosélective. En effet, après la protonation de l'électrophile, assurant l'abaissement de l'énergie de sa *LUMO*, l'induction asymétrique serait assurée par la présence du contre ion sulfonimide chiral lors de l'attaque nucléophile (Schéma 105).

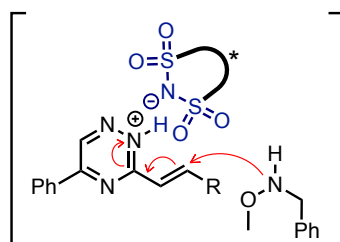
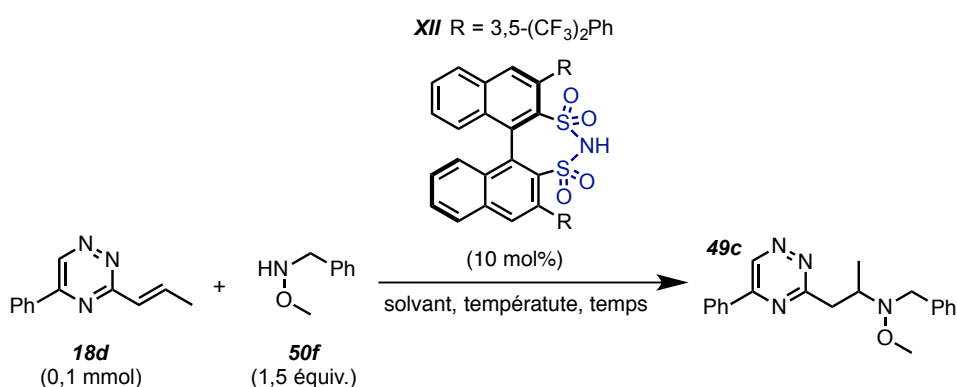


Schéma 105

Dans ce contexte, nous nous sommes tournés vers les composés de type **XII**, disulfonimide commercial possédant une architecture binaphthyle de chiralité axiale (Tableau 14). Ce type de composé a été développé par l'équipe de List, à l'origine pour la catalyse asymétrique de réactions aldoliques de Mukaiyama.¹⁴⁵

2.4.1. Addition énantiosélective

En employant 10 mol% du composé **XII** dans les conditions réactionnelles décrites précédemment, dans le toluène à 30 °C, un excellent rendement RMN en adduit **49c** de 96% a pu être obtenu (Tableau 14, entrée 1). Le produit a été isolé avec un rendement de 92%, mais l'analyse par HPLC sur colonne chirale a révélé une faible énantiosélectivité de la réaction d'addition, avec un rapport énantiomérique de 55/45. Lorsque la réaction est réalisée dans l'éther diéthylique, il en résulte un excès énantiomérique quasiment nul (entrée 2). De manière surprenante, abaisser la température de la réaction à 0 °C ou -40 °C a un effet néfaste sur la sélectivité avec des rapports énantiomériques respectifs de 52/48 et 51/49.



entrée	solvant	température	temps	49c		18d (%)^a
				(%) ^a	r.e. ^c	
1	toluène	30 °C	24 h	[96] 92 ^b	55/45	0
2	éther diéthylique	30 °C	24 h	[98] 91 ^b	51/49	traces
3	toluène	0 °C	24 h	[54] 54 ^b	52/48	46
4	toluène	-40 °C	48 h	[24] 28 ^b	51/49	76

Tableau 14

[a] rendements déterminés par spectroscopie de RMN ; [b] rendement isolé après chromatographie sur gel de silice ; [c] rapprts énantiomériques déterminés par HPLC sur colonne chirale (Lux 3u Cellulose-1, éluant = heptane/éthanol 95/5)

Une expérience d'équilibration croisée a alors été entreprise pour évaluer la présence d'un éventuel équilibre de la réaction d'addition, incompatible avec un processus énantiosélectif. L'adduit de Michael **49c** a été mis dans les conditions d'addition (20 mol% de ditriflimide **XI** dans le toluène) en présence de la 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine **10a** (Schéma 106). Cette dernière étant un meilleur électrophile que la vinyltriazine dont la double liaison est substituée, elle subirait l'addition de la *N*-méthoxybenzylamine **50f** de manière préférentielle si un processus de rétro-Michael générant le nucléophile se produisait dans le milieu. Cependant, après 3 heures dans ces conditions, l'intégralité de l'adduit **49c** est retrouvée sur le spectre de RMN du mélange, sans aucune trace de produit d'addition de la méthoxyamine sur la triazine **10a**, ce qui semble exclure une réaction équilibrée.

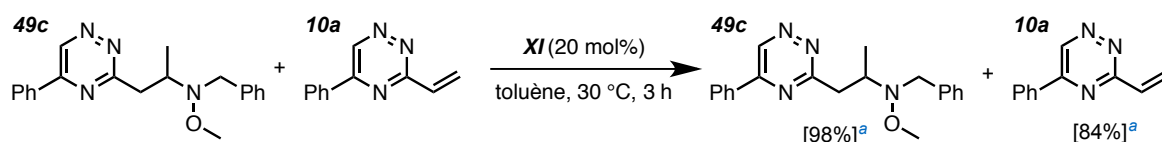


Schéma 106

[a] rendement déterminée par spectroscopie de RMN

2.4.2. Protonation énantiosélective

Face à ces résultats décevants, il a ensuite été envisagé un processus d'aza-Michael avec protonation énantiosélective, *via* l'intermédiaire **51**, à partir de l'alcène **18h**, substitué en position α par un groupement méthyle.

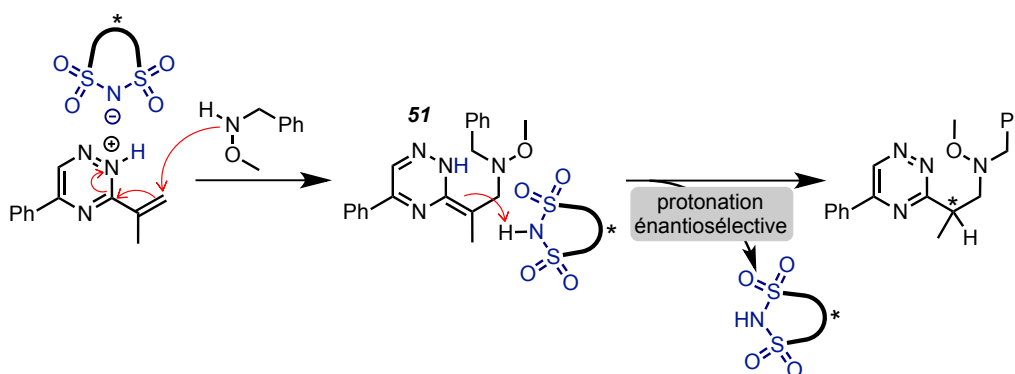
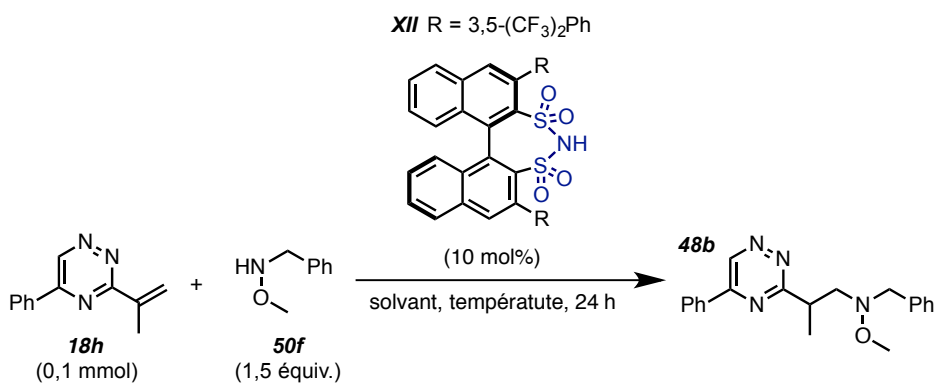


Schéma 107

Lorsque la vinyltriazine **18h** est soumise aux conditions d'addition d'aza-Michael avec 10 mol% du disulfonimide chiral **XII**, l'adduit **48b** est formé avec un très bon rendement de 94%, mais avec une faible énantiosélectivité (rapport énantiomérique de 56/44, Tableau 15, entrée 1). L'utilisation d'un solvant anhydre n'a que peu d'influence sur la réactivité (entrée 2) et l'ajout d'un additif protique provoque une baisse significative du rendement sans augmenter la stéréosélectivité de l'addition (entrée 3). Abaisser la température à 0 °C a pour effet de neutraliser la réaction avec une très faible conversion observée en 24 heures (entrée 4).

L'utilisation du catalyseur chiral **XII**, malgré de très bonnes conversions en produits d'addition, ne permet qu'une très faible induction asymétrique de l'attaque nucléophile ou de l'étape suivante de protonation.



entrée	solvant	additifs	température	48b (%) ^a	<i>r.e.</i> ^c	18h (%) ^a
1	toluène	-	<i>t.a.</i>	[94] 84 ^b	56/44	traces
2	toluène (sec)	-	<i>t.a.</i>	[>99] 83 ^b	55/45	[0]
3	toluène	EtOH	<i>t.a.</i>	[66] 55 ^b	53/47	[33]
4	toluène	-	0 °C	traces	-	[96]

Tableau 15

[a] rendements déterminés par spectroscopie de RMN ; [b] rendement isolé après chromatographie sur gel de silice ; [c] rappor-
ts énantiomériques déterminés par HPLC sur colonne chirale (Lux 3u Cellulose-1, éluant = heptane/éthanol 95/5)

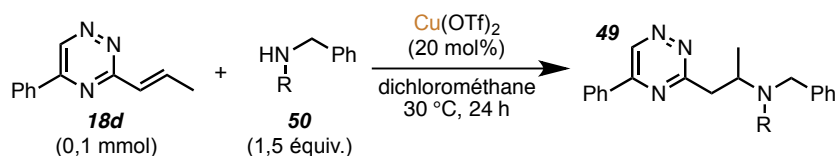
3 Catalyse par les acides de Lewis

Dans le but d'accéder à un système catalytique capable de réaliser une réaction d'addition d'aza-Michael énantiosélective, nous nous sommes tournés, en parallèle de nos investigations sur l'organocatalyse, vers l'utilisation d'acides de Lewis susceptibles de fournir le même type d'activation par abaissement de l'énergie de la *LUMO* de l'électrophile.

3.1. Catalyse au cuivre(II)

Dans ce contexte, les premiers résultats obtenus ont concerné l'utilisation d'ions cuivre(II) pour catalyser la réaction d'addition de plusieurs nucléophiles précédemment étudiés sur la 3-propényl-1,2,4-triazine **18d**.

Lorsque les benzylamines **50a**, **50b** et **50f** sont mises en présence de l'accepteur de Michael et de 20 mol% de triflate de cuivre(II) dans le dichlorométhane, seule la méthoxyamine **50f** s'additionne sur la triazine, formant l'adduit de Michael correspondant **49c** avec un bon rendement RMN de 64% (Tableau 16).



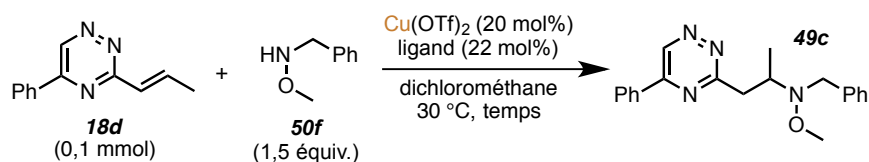
entrée	Nu	R	49 (%) ^a	18d (%) ^a
1	50a	H	0	[58]
2	50b	Me	0	[89]
3	50f	OMe	[64]	[36]

Tableau 16

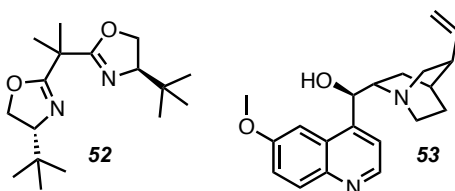
[a] rendements déterminés par spectroscopie de RMN

Une nouvelle fois, la méthoxybenzylamine **50f** est le seul nucléophile capable de réaliser la réaction d'addition conjuguée dans ces conditions. Ainsi, le succès de l'utilisation d'un métal comme acide de Lewis pour catalyser la réaction d'addition nous ouvre une nouvelle voie d'étude d'une approche asymétrique.

En effet, cette activation de la réaction par le triflate de cuivre nous a amené à nous tourner vers l'introduction de ligands chiraux, qui pourraient permettre de réaliser cette addition énantiosélective. Dans les mêmes conditions que précédemment, l'ajout de la bisoxazoline **52**, ligand très utilisé pour complexer les ions cuivre(II), ne conduit à aucune énantiosélectivité, et qui plus est, à une conversion modeste en 72 heures (Tableau 17, entrée 1). L'introduction dans le milieu réactionnel de quinine comme ligand chiral a pour effet de neutraliser totalement la réactivité (entrée 2).



Ligands



entrée	ligand	temps	49c (%) ^a	r.e. ^b	18d (%) ^a
1	52 (0,22 équiv.)	72 h ^c	[41] 27 ^d	51/49	[57]
2	53 (0,22 équiv.)	24 h	traces	-	[>95]

Tableau 17

[a] rendements déterminés par spectroscopie de RMN ; [b] rapports énantiomériques déterminés par HPLC sur colonne chirale (Lux 3u Cellulose-1, éluant = heptane/éthanol 95/5) ; [c] Cu(OTf)₂ + **52** pendant 3 h, puis **18d** 30 min, puis **50f** pendant 72 h [d] rendement isolé après chromatographie sur silice

Pour résumer, l'ajout de ligands chiraux susceptibles de complexer le centre métallique, en plus de réduire la réactivité, ne permet aucune stéréoinduction lors de la réaction d'addition conjuguée.

3.2. Utilisation d'autres acides de Lewis

D'autres systèmes catalytiques à base d'acides de Lewis ont alors été étudiés et testés dans la réaction d'addition conjuguée de la *N*-méthoxybenzylamine sur la triazine **18d**.

3.2.1. Catalyse par un complexe bis-titane(IV)

Le complexe **54** comportant deux atomes de titane liés à des motifs binaphtols (BINOL), a été développé par le groupe de Maruoka pour effectuer des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires asymétriques de nitrones et d'acroléines,¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ et d'allylation énantiosélective d'aldéhydes.^{149,150} Nous avons émis l'hypothèse que la présence de deux centres métalliques au sein d'un tel complexe permettrait la coordination de la triazine sur plusieurs positions, donnant ainsi accès à une activation *LUMO* efficace de l'électrophile et la formation d'un complexe chiral plus stable. Ce complexe a pu être généré *in situ* selon deux voies de synthèse différentes (Schéma 108), et engagé dans les réactions d'addition des benzylamines **50b** et **50f** sur la 3-propényl-1,2,4-triazine **18d**.

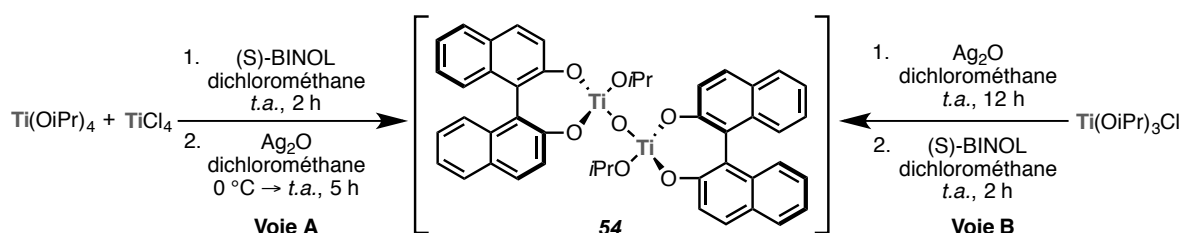
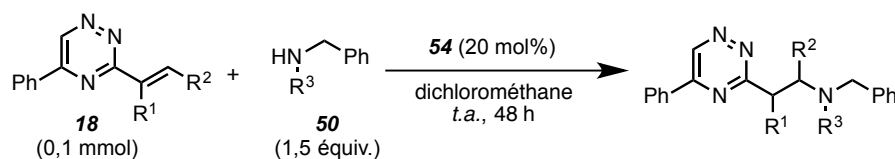


Schéma 108

Comme observé précédemment en présence de triflate de cuivre (*vide infra*), la méthylbenzylamine **50b** n'a démontré aucune réactivité (Tableau 18, entrée 1), alors que la méthoxyamine **50f** a fourni le produit d'addition **49c** avec d'excellents rendements RMN allant jusqu'à 98% (entrées 2 et 3).



entrée	synthèse de 54	18	R ¹	R ²	R ³	adduit (%) ^a	<i>r.e.</i> ^b	18 (%) ^a
1	A	18d	H	Me	Me	0	-	-
2	A	18d	H	Me	OMe	49c [94] 67 ^c	50/50	0
3	B	18d	H	Me	OMe	49c 98 ^c	51/49	0
4	B	18h	Me	H	OMe	48b 73 ^c	51/49	0
5	B	18i	Ph	H	OMe	57a 85 ^c	50/50	0

Tableau 18

[a] rendements déterminés par spectroscopie de RMN ; [b] rapports énantiomériques déterminés par HPLC sur colonne chirale (Lux 3u Cellulose-1, éluant = heptane/éthanol 95/5) ; [c] rendement isolé après chromatographie sur silice

Néanmoins, la réaction procède une nouvelle fois sans aucune stéréosélectivité. Les vinyltriazines **18h** et **18i** substituées en position α par un groupement méthyle ou phényle donnent également accès aux produits d'addition correspondants avec de bons rendements de 73 et 85%, mais sous la forme de mélanges racémiques (entrées 4 et 5).

3.2.2. Catalyse par un oxazaborolidinium

Nous avons finalement envisagé un dernier système catalytique à base d'un acide de Lewis sous la forme d'un complexe de bore. Les oxazaborolidines sont connues pour la réduction asymétrique de cétones¹⁵¹ mais les ions oxazaborolidinium ont récemment pu être utilisés comme acides de Lewis dans des transformations asymétriques impliquant une étape de protonation énantiosélective.¹⁵²

Ainsi, lorsque la triazine **18h** est mise en présence d'une quantité catalytique de l'oxazaborolidinium de triflimide **55**, dérivé du diphenylprolinol, à -40 °C, l'addition de la *N*-méthoxybenzylamine **50f** n'aboutit qu'à la formation du produit d'addition avec un faible rendement, et une sélectivité nulle (Tableau 19). La triazine **18d** portant un groupement méthyle en position β conduit à des résultats similaires (entrée 2).

entrée	triazine	R ¹	R ²	adduit (%) ^a	<i>r.e.</i> ^b	18 (%) ^a
1	18h	Me	H	48b [23] 29 ^c	50/50	[76]
2	18d	H	Me	49c [55] 36 ^c	50/50	[45]

Tableau 19

[a] rendements déterminés par spectroscopie de RMN ; [b] rapports énantiomériques déterminés par HPLC sur colonne chirale (Lux 3u Cellulose-1, éluant = heptane/éthanol 95/5) ; [c] rendement isolé après chromatographie sur silice

Les stratégies envisagées, par catalyse organique ou par des acides de Lewis, malgré de bonnes réactivités en termes de rendements, n'ont malheureusement pas permis d'effectuer l'addition énantiosélective de la *N*-méthoxybenzylamine **50f** sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines substituées sur la double liaison. Les conditions racémiques développées permettent néanmoins de réaliser la réaction sur des accepteurs de Michael présentant une plus grande gamme de substituants sur la partie vinylique, qui s'étaient avérés inertes dans les conditions utilisées jusque-là.

aromatique de la triazine ainsi que la forte acidité de l'alkoxyammonium induisent une protonation de l'anion sulfonimide plus rapide que la protonation de la double liaison. L'étape finale de protonation réaromatisante serait alors une simple réaction de tautométrie non-asymétrique (**B'**).

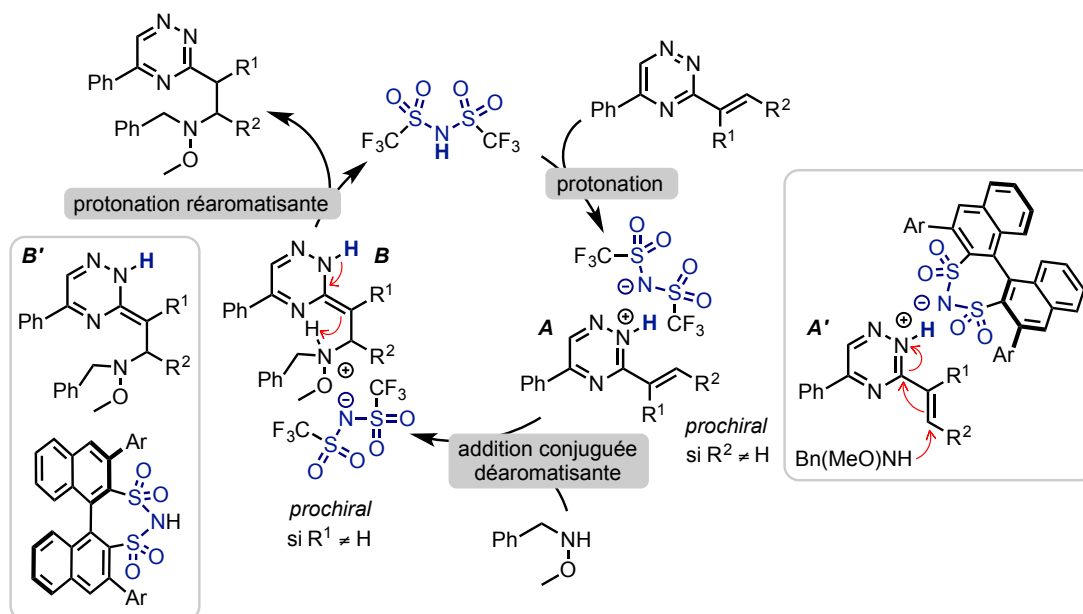


Schéma 109

L'élaboration de nouveaux catalyseurs avec des caractéristiques stériques et électroniques différentes serait alors nécessaire pour réaliser une version énantiosélective. De plus, des calculs théoriques de DFT pourraient être envisagés pour tenter de mieux appréhender cette réactivité.

5 Exemplification

Avec nos conditions optimales en main, développées pour l'addition de la N-méthoxybenzylamine **50f** sur la 5-phényl-3-propényl-1,2,4-triazine **18d**, utilisant 20 mol% de ditriflimide **XI** dans le toluène à température ambiante, nous avons entrepris d'explorer l'étendue des substrats qu'il était possible de synthétiser en utilisant cette nouvelle méthode en version racémique (Schéma 110). Nous avons concentré nos efforts d'exemplification sur la substitution de la double liaison conjuguée à l'hétérocycle, qui représentait le principal frein à la réactivité des vinyltriazines en tant qu'accepteurs de Michael.

Les conditions catalytiques de la réaction tolèrent la présence d'un pendant alcool en position β de la double liaison, avec la formation du produit d'addition **56a** avec un rendement quantitatif en spectroscopie de RMN et isolé avec un rendement de 85%. Les vinyltriazines portant un groupement méthyle ou phényle en position α sont également de bons partenaires réactionnels dans ces conditions. Les adduits de Michael **48b** et **57a** ont

ainsi pu être synthétisés avec des rendements respectifs de 77 et 48%. Ce dernier rendement plus faible s'explique principalement par la très faible stabilité de la triazine de départ, qui a dû être engagée dans la réaction d'addition immédiatement après purification par chromatographie. Il est à noter ici que la triazine **18h** avait nécessité jusqu'ici l'utilisation d'un large excès d'acide de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) au reflux du THF pour permettre la réaction d'aza-Michael (avec un rendement de 62%, Chapitre III, § 3.3, p. 85), ce qui représente une nette amélioration fournie par cette nouvelle méthode catalytique.

Des groupements plus encombrants sont également tolérés en position β de la double liaison, mais nécessitent des temps réactionnels prolongés, de 72 à 96 heures, pour atteindre une conversion totale. L'addition de la méthoxyamine **50f** a ainsi pu être réalisée sur les accepteurs de Michael substitués par une chaîne pentyle (**58a**, 79%), un cyclopropyle (**59a**, 46%) et un groupement benzyle (**60a**, 39%). Dans ce dernier cas, le rendement moyen obtenu résulte de l'instabilité du produit sur gel de silice, le rendement donné par l'analyse de RMN quantitative étant en effet de 80%. Ces résultats mettent une nouvelle fois en évidence l'influence de l'encombrement stérique au niveau du site d'addition sur la réactivité des 3-vinyl-1,2,4-triazines comme accepteurs de Michael. Il est à noter ici que l'addition d'aza-Michael sur la vinyltriazine **18a**, substituée par une chaîne pentyle, n'avait jamais pu être réalisée dans d'autres conditions.

La limite de cette réactivité est cependant atteinte dès lors que des groupements plus encombrants, *e.g.* cyclohexyle ou phényle, sont présents en position β . Aucune conversion n'est observée dans ces cas en 120 heures. Il en est de même lorsque l'alcène est substitué à la fois en positions α et β , même par des groupes méthyles, ou inclus dans un cycle (Schéma 110, « Exemples infructueux »).

L'addition conjuguée a également pu être réalisée, dans les conditions développées, sur des vinyltriazines substituées par différents groupements non aromatiques sur l'hétérocycle. La triazine **18p**, substituée en position 5 par un groupement méthyle, et la 5,6-diméthyltriazine **18q** ont pu être transformées très efficacement en adduits de Michael **61a** et **63a** avec des rendements respectifs de 73 et 87%. De manière surprenante, la triazine **18o**, substituée par un groupement électroattracteur trifluorométhyle, a nécessité un temps réactionnel plus long (96 heures) que son analogue 5-méthyltriazine **18p** (30 heures) pour atteindre une conversion complète. La 3-propényl-1,2,4-triazine **18n** s'est révélée quant à elle bien moins réactive dans ces conditions. Un maximum de conversion est atteint en 72 heures, ne permettant d'isoler l'adduit de Michael **64a** qu'avec un faible rendement de 39%.

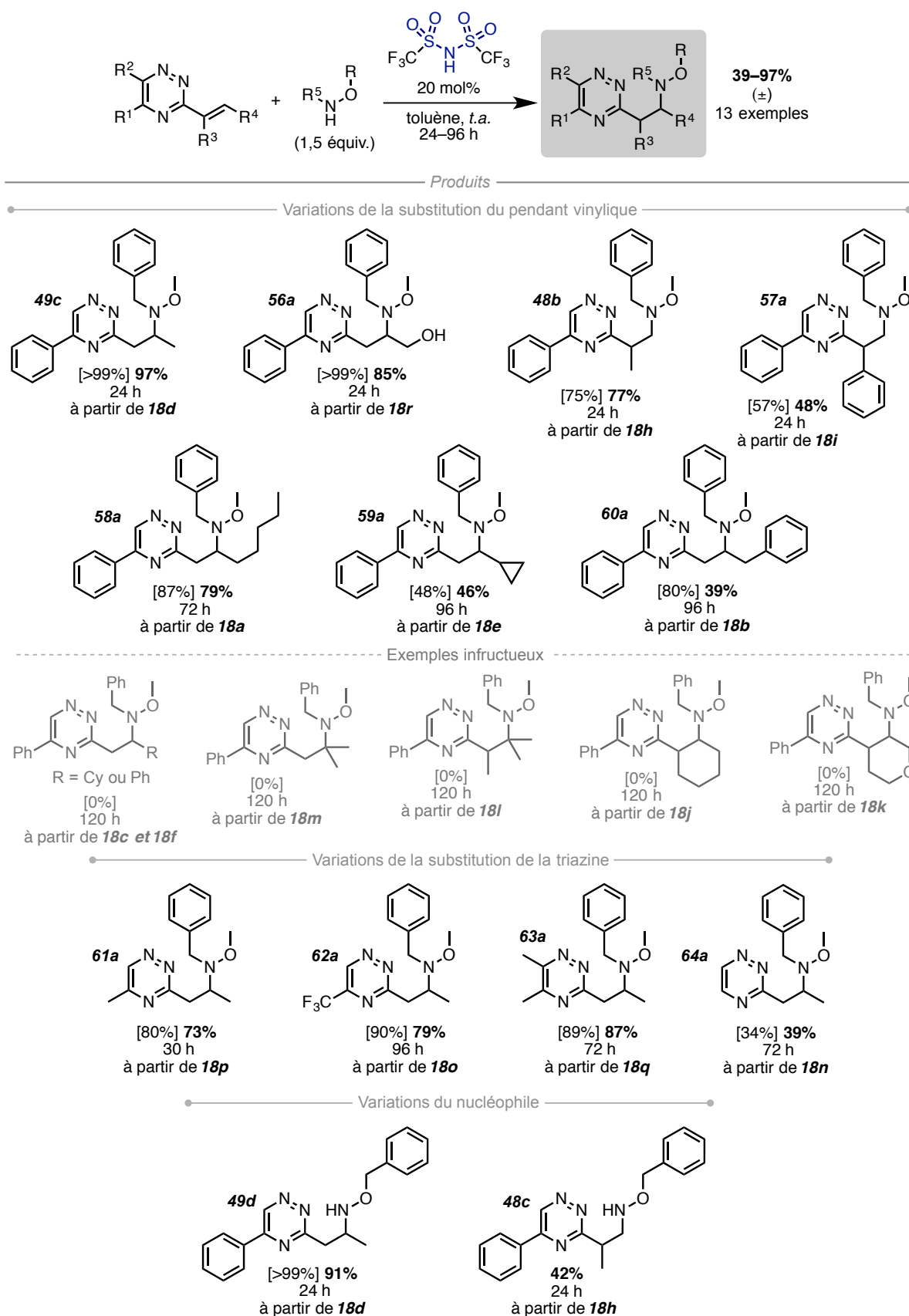


Schéma 110

D'autres alkoxyamines présentent la même réactivité particulière que la méthoxybenzylamine **50f**. Il a en effet été possible de réaliser l'addition de la *O*-benzylhydroxylamine **65a** sur la vinyltriazine **18d**, donnant ainsi accès au composé **49d** avec excellent rendement de 91%. Dans le cas de l'addition de l'amine primaire sur la 3-isopropényl-1,2,4-triazine **18h**, la formation de deux nouveaux composés a été observée. L'un d'entre eux est l'adduit de Michael attendu **48c**, isolé avec un rendement de 42%, le second correspond au composé **66**, produit d'addition de l'adduit nucléophile **48c** sur la vinyltriazine, permise par un faible encombrement stérique de l'accepteur de Michael (Schéma 111).

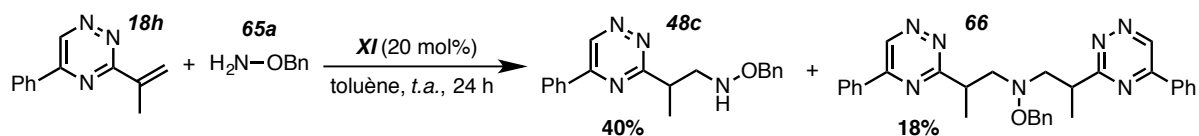


Schéma 111

Enfin, la 3-(2-éthoxyvinyl)-1,2,4-triazine **18g** a présenté une réactivité singulière dans les conditions d'addition. En effet, lorsque cette vinyltriazine, substituée en position β de la double liaison par un groupe fonctionnel éthoxyle, est soumise aux conditions d'addition dans un mélange toluène/acétonitrile (pour pallier la faible solubilité du composé dans le toluène) la formation de l'adduit de Michael attendu n'est pas observée. Après 24 heures de réaction, le produit **67a** a pu être isolé avec un rendement de 36%. Celui-ci provient de l'élimination d'une molécule d'éthanol après l'addition de la méthoxyamine, reformant une double liaison de configuration *E* ($^3J = 13,2$ Hz en RMN) conjuguée à l'hétérocycle. Néanmoins, ce produit subit une dégradation rapide après purification, et n'a donc pas pu être caractérisé convenablement.

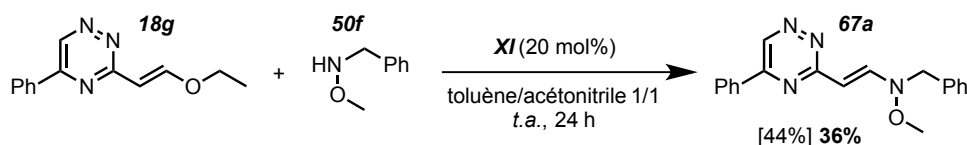
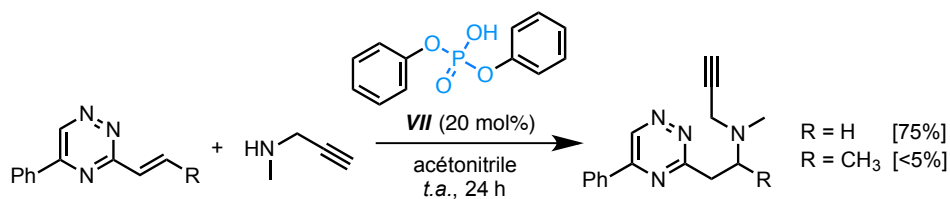


Schéma 112

6 Conclusion

L'étude préliminaire de l'addition conjuguée organocatalysée de la *N*-méthylpropargylamine sur la 3-vinyl-1,2,4-triazine **10a** nous a permis de développer des conditions réactionnelles utilisant un acide de Brønsted (acide phosphorique **VII**) ou une base forte (DBU **IX**) comme catalyseur (Schéma 113). Ces méthodes donnant accès à l'adduit de Michael correspondant avec de bons rendements se sont néanmoins avérées inefficaces pour promouvoir la réaction sur les vinyltriazines substituées sur la double liaison vinylique.

•— Addition de la *N*-méthylpropargylamine catalysée par l'acide diphenylphosphorique —•



•— Addition de la *N*-méthylpropargylamine catalysée au DBU —•

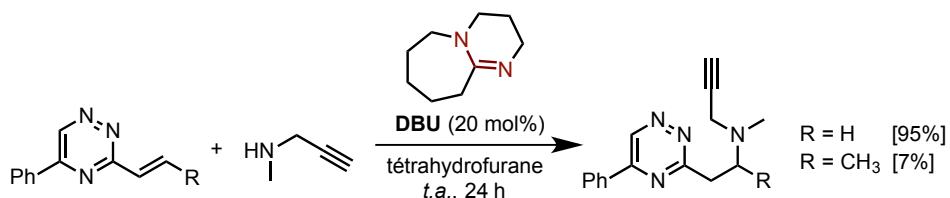


Schéma 113

Cependant, le criblage de différents types de potentiels partenaires nucléophiles nous a amenés à mettre en lumière la réactivité singulière des alkoxyamines dans la réaction d'addition conjuguée sur ces vinyltriazines substituées. Bien que notre objectif de réaliser une addition asymétrique n'ait pas été atteint, un système organocatalytique utilisant un acide de Brønsted fort nous a permis, dans des conditions optimisées, de réaliser l'addition de Michael d'alkoxyamines sur un large panel de vinyltriazines substituées sur l'alcène, outrepassant de fait les limitations rencontrées jusqu'ici (Schéma 114).

•— Addition d'alkoxyamines sur les vinyltriazines substituées sous catalyse acide —•

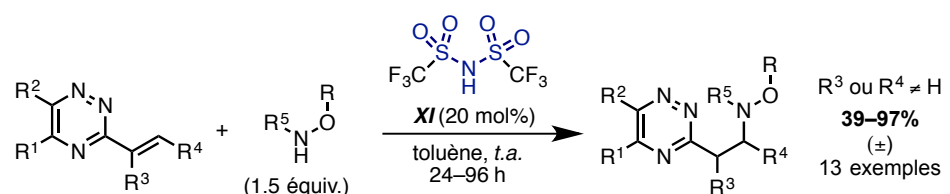


Schéma 114

L'application de cette stratégie à la synthèse de nouvelles tétrahydro-[1,6]-naphthyridines a alors été entreprise.

Chapitre V

Synthèse de nouvelles tétrahydro-[1,6]-naphthyridines

1	Nouveaux partenaires propargylamines pour l'addition d'aza-Michael	123
1.1.	Synthèse des <i>N</i> -alkoxypropargylamines	123
1.1.1.	Synthèse de la <i>N</i> -méthoxypropargylamine	124
1.1.2.	Synthèse de la <i>O</i> -benzyl- <i>N</i> -propargylhydroxylamine	125
1.1.3.	Synthèse de propargylamines ramifiées	125
1.2.	Addition d'aza-Michael sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines	126
2	Synthèse de nouvelles tétrahydro-[1,6]-naphthyridines	127
2.1.	Cycloaddition DA _{dei} /rDA à partir des nouveaux adduits de Michael	128
2.2.	Développement des conditions réactionnelles en cascade	129
2.2.1.	Investigations sur une séquence domino	129
2.2.2.	Synthèse monotope	130
3	Exemplification	131
4	Clivage du groupement alkoxyle	134
5	Conclusion	136

En nous appuyant sur la stratégie d'aza-Michael des alkoxyamines catalysée au ditriflimide **XI**, nous avons entrepris de réaliser l'addition de dérivés de propargylamines substitués par ces groupements alkoxy. Cette approche ouvre alors l'accès, par l'intermédiaire de l'alcyne diénophile introduit, à de nouveaux motifs tétrahydronaphthyridines (Schéma 115).

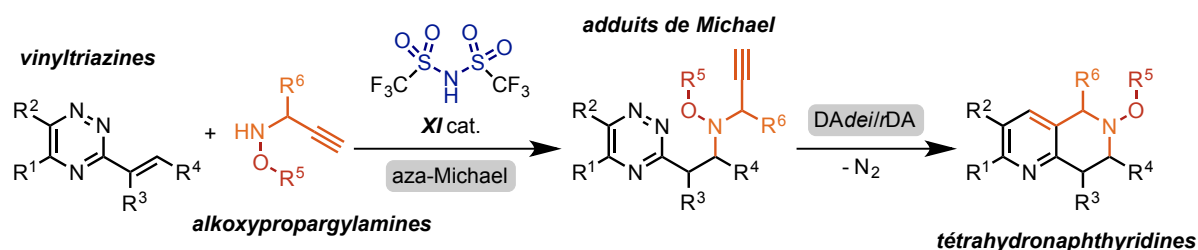


Schéma 115

Une première partie de ce travail a consisté à synthétiser au laboratoire les nucléophiles portant sur leur atome d'azote un groupement propargyle et un groupement alkoxy. A partir de la méthode d'addition d'aza-Michael développée au chapitre précédent, nous nous sommes alors attachés à étudier les conditions réactionnelles permettant d'accéder aux tétrahydronaphthyridines, en nous orientant notamment sur le développement de réactions en cascade.

1 Nouveaux partenaires propargylamines pour l'addition d'aza-Michael

Dans un premier temps, les nucléophiles envisagés, de type propargylamine substitués sur l'atome d'azote par un groupement alkoxy, ont dû être synthétisés au laboratoire avant d'être engagés dans les réactions d'addition conjuguée.

1.1. Synthèse des *N*-alkoxypropargylamines

Les différentes voies de synthèses utilisées pour accéder aux propargylamines visées consistent en une réaction de substitution nucléophile entre l'hydroxylamine **65** et un dérivé propargylique **68** portant un groupe nucléofuge (Schéma 116).

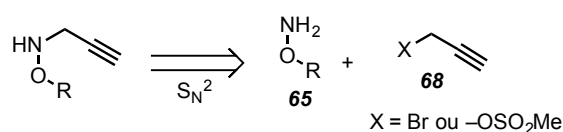


Schéma 116

1.1.1. Synthèse de la *N*-méthoxypropargylamine

Par analogie à la méthode précédemment développée, utilisant la *N*-méthoxybenzylamine **50f** durant les phases d'optimisation, nous avons choisi comme substrat modèle la *N*-méthoxypropargylamine **34c**.

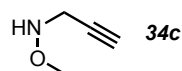


Figure 12

La seule synthèse de ce composé décrite dans la littérature, qui implique la protection de la méthoxyamine **65b** par un groupement benzoyle suivie de la réaction avec le bromure de propargyle, ne nous a pas permis d'obtenir le composé souhaité **34c**.¹⁵⁵ Il s'est alors avéré nécessaire de développer notre propre voie de synthèse de cette amine particulière.

Dans un premier temps, la protection de la méthoxyamine sous la forme d'un groupement carbamate de type *Boc* par le dicarbonate de di-*tert*-butyle **69**, permet la formation du composé **70** (Schéma 117). L'introduction du groupement propargyle sur l'atome d'azote est alors réalisée par la déprotonation de la fonction carbamate par l'hydrure de sodium, suivie d'une réaction de substitution nucléophile sur le bromure de propargyle **71**, donnant accès au produit **72** avec un rendement quantitatif. Le traitement de ce dernier en présence d'un excès d'acide chlorhydrique permet de réaliser l'étape de déprotection. Cependant, les nombreuses tentatives pour isoler la *N*-méthoxypropargylamine souhaitée après un traitement basique de la réaction ont échoué. Le composé s'est en effet révélé être très volatile et fragile. Il n'a pu être purifié ni par chromatographie sur gel de silice, ni par distillation (notamment sur un micro-évaporateur de type Kugelrohr) qui aboutit à la dégradation du produit.

La propargylamine attendue **34c** a néanmoins pu être obtenue, dans un premier temps, sous sa forme de chlorure d'ammonium, qui s'est révélée bien plus facile à purifier et à isoler à la pailasse, avec un rendement de 61%. A partir de ce sel, un traitement basique par l'hydroxyde de sodium suivie d'une extraction avec un minimum d'éther diéthylique permet, après évaporation à l'évaporateur rotatif dans un bain glacé, d'obtenir la propargylamine sous sa forme libre. Cette étape délicate de libération de l'amine doit néanmoins être effectuée sur grosse quantité (à partir d'au moins un gramme de chlorhydrate) pour obtenir des rendements satisfaisants.

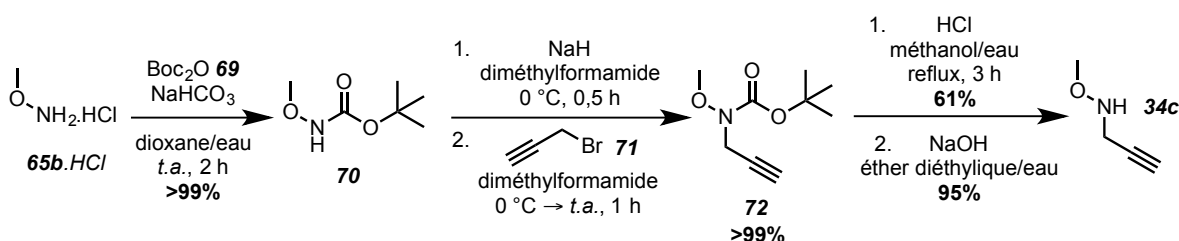


Schéma 117

De cette façon, la *N*-méthylpropargylamine a pu être synthétisée, sur des quantités allant jusqu'à plus de 3 grammes, avec un rendement global de 57% depuis le chlorhydrate de la *N*-méthoxyamine **65b.HCl**

1.1.2. Synthèse de la *O*-benzyl-*N*-propargylhydroxylamine **34d**

La *O*-benzyl-*N*-propargylhydroxylamine **34d**, portant un groupement benzyle, a pu être synthétisée d'une manière analogue (Schéma 118). La benzyloxyhydroxylamine **65a** a été transformée en carbamate **73**, qui subit la réaction de substitution nucléophile avec le bromure de propargyle après déprotonation par l'hydruure de sodium. Le composé **74** est ainsi obtenu avec un rendement de 83% sur les trois étapes. La déprotection en milieu acide permet alors l'obtention de la propargylamine désirée **34d** avec un rendement de 74% et ce, en ne posant aucun problème de purification.

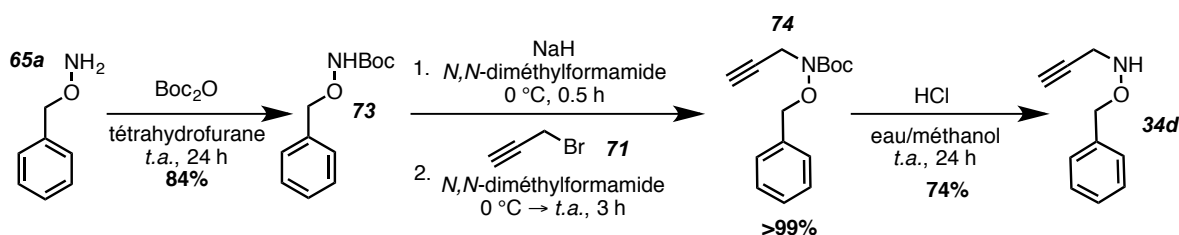


Schéma 118

1.1.3. Synthèse de propargylamines ramifiées

Nous nous sommes également attachés à synthétiser des propargylamines substituées sur le carbone en position α de l'azote. Celles-ci fourniraient ainsi une substitution supplémentaire des *THN* sur le cycle saturé en position 5 (Schéma 115, R⁶). La préparation de la propargylamine **34e** a été envisagée à partir de l'alcool propargylique **75** (Schéma 119). La transformation de ce dernier en mésylate **76** a été réalisée avec un rendement de 94%, avant l'étape de substitution nucléophile avec la méthoxyamine **65b**. Bien que des signaux correspondant au produit attendu **34e** aient pu être observés par spectroscopie de RMN du mélange réactionnel brut, le composé n'a pas pu être isolé, du fait de sa volatilité et de l'importante quantité d'impuretés observée.

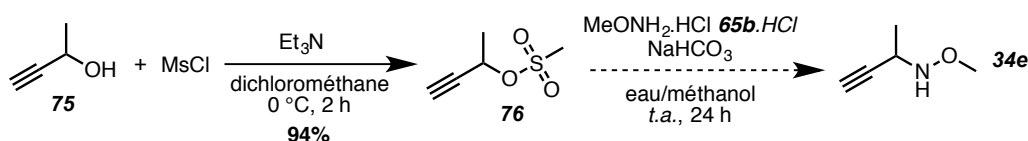


Schéma 119

Pour remédier à ce problème, nous nous sommes tournés vers la synthèse de l'amine **34f** qui porte un groupement benzyle sur l'atome d'oxygène, son analogue **34d** ayant pu être purifié sans difficulté particulière (Schéma 118). La réaction de l'hydroxylamine **65a** avec le mésylate **76** aboutit ainsi à la formation de la propargylamine **34f**, isolée par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 54% (Schéma 120).

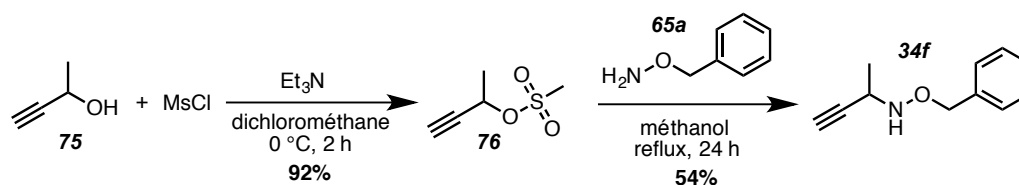


Schéma 120

1.2. Addition d'aza-Michael sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines

Une fois ces nouveaux nucléophiles en mains, ils ont été engagés dans la réaction d'addition conjuguée sur plusieurs 3-vinyl-1,2,4-triazines, dans les conditions d'organocatalyse acide précédemment développées (Chapitre V, § 5, p. 116).

En présence de 20 mol% de ditriflimide **XI**, l'addition de la *N*-méthoxypropargylamine **34d** sur la vinyltriazine **18d** ($R^1 = \text{Me}$) aboutit à la formation de l'adduit de Michael correspondant **49e** avec un excellent rendement de 89%, validant l'utilisation de tels nucléophiles dans ces conditions (Schéma 121). Un rendement similaire de 85% est obtenu avec la triazine **18r** substituée par un alcool allylique. De la même manière que lors de l'addition de la *N*-méthoxybenzylamine (Chapitre IV, Schéma 108, p. 113), l'adduit de Michael **58b** a pu être formé avec un très bon rendement (88%) à partir de la vinyltriazine substituée en position β de l'alcène par une chaîne pentyle, mais la réaction a nécessité un temps réactionnel de 72 heures pour atteindre une conversion totale. L'addition de la *O*-benzylhydroxypropargylamine **34d** a fourni le produit d'addition **49f** avec un très bon rendement de 81%, mais de manière surprenante, aucune conversion n'a lieu dans le cas de l'utilisation de la propargylamine **34f** qui porte un groupement méthyle supplémentaire. Le produit **67b** a également été formé avec un bon rendement de 78% à partir de la 3-(2-éthoxyvinyl)-1,2,4-triazine **18g** par élimination d'une molécule d'éthanol, de la même façon que le composé **67a** décrit au chapitre précédent (Chapitre IV, Schéma 112, p. 119).

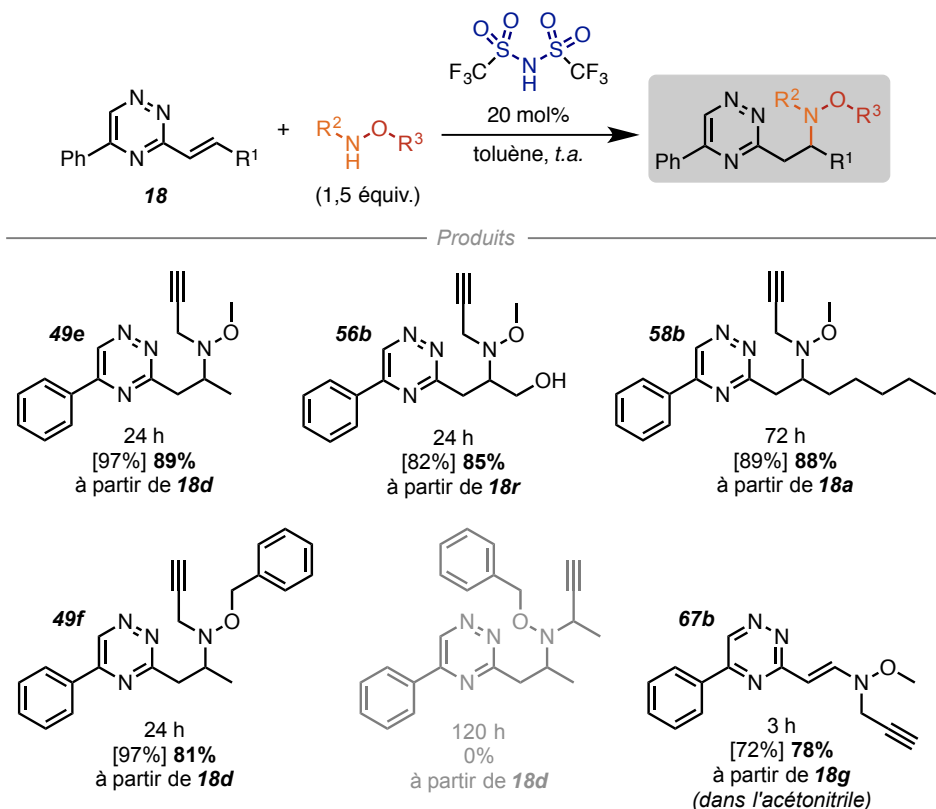


Schéma 121

Les propargylamines **34c** et **34d** présentent donc une réactivité similaire à la *N*-méthoxybenzylamine dans les réactions d'addition conjuguée sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines substituées sur leur double liaison vinylique. De cette façon, il est attendu que des analogues propargyliques de chacun des adduits de Michael obtenus au chapitre précédent puissent être formés dans ces conditions, la présence de l'alcyne leur permettant en plus une réactivité en cycloaddition DA*dei*/rDA, et une transformation possible en *THN*.

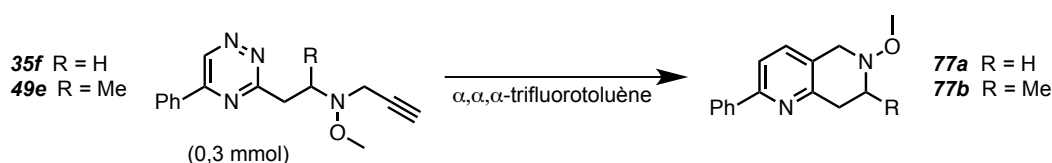
2 Synthèse de nouvelles tétrahydro-[1,6]-naphthyridines

Pour aboutir à la synthèse de nouveaux motifs *THN*, nous avons ensuite entrepris d'étudier la séquence de cycloaddition DA*dei*/rDA à partir des adduits de Michael obtenus par notre méthode d'addition conjuguée organocatalysée.

2.1. Cycloaddition DA_{dei}/rDA à partir des nouveaux adduits de Michael

Une optimisation des conditions de cycloaddition a alors été réalisée, en utilisant comme substrat modèle la triazine **35f**, obtenue par l'addition du chlorhydrate de la *N*-méthoxypropargylamine **34c.HCl** aisément réalisée sur des quantités importantes (jusqu'à 1 gramme).

En nous appuyant sur les résultats présentés au chapitre III (§ 2.1.3, p. 78), nous avons débuté notre étude par un chauffage sous irradiation micro-ondes à 180 °C pendant 3 heures (conditions employées pour la cycloaddition de la triazine **35a**) dans le trifluorotoluène. Il s'agit d'un solvant idéal pour les expériences sous micro-ondes qui a été choisi par analogie au toluène utilisé dans la réaction d'aza-Michael, en vue de réactions domino. Ces conditions fournissent ainsi la *THN* **77a** avec un rendement isolé de 70% (Tableau 20, entrée 1). Réduire le temps de chauffage de la réaction à 2 heures s'est avéré extrêmement bénéfique, dans la mesure où la *THN* **77a** a été formée et isolée avec un rendement quantitatif (entrée 2) et jusqu'à 95% sur 1,6 mmol (440 mg) de réactif de départ (entrée 3). A la fois la durée de 2 heures et la température de 180 °C sont nécessaires pour atteindre une conversion totale de l'adduit de Michael **35f** en *THN* **77a** (entrées 4 et 5). L'amélioration prodiguée par le chauffage sous irradiation micro-ondes a également été démontrée avec un rendement de 74% obtenu par chauffage classique dans les mêmes conditions (entrée 6).



entrée	R	chauffage	température (°C)	temps (h)	77 (%) ^a	réactif (%) ^a
1	H	<i>M.O.</i>	180	3	[79] 70 ^b	[0]
2	H	<i>M.O.</i>	180	2	[>99] >99 ^b	[0]
3 ^c	H	<i>M.O.</i>	180	2	95 ^b	-
4	H	<i>M.O.</i>	180	1.5	[94]	[6]
5	H	<i>M.O.</i>	160	2	[66]	[33]
6	H	Δ^d	180	2	[74]	[24]
7	Me	<i>M.O.</i>	180	2	[94] 89 ^b	[0]

Tableau 20

[a] rendements déterminés par spectroscopie de RMN ; [b] rendement isolé après chromatographie sur gel de silice ; [c] réaction sur 1,6 mmol ; [d] réaction en tube scellé

Enfin, les conditions optimales obtenues ont été appliquées à l'adduit de Michael **49e**, issu de l'addition de la méthoxypropargylamine sur la 3-propényl-1,2,4-triazine **18d**, et ont permis la formation de la *THN* attendue **77b**, substituée en position 7, isolé avec un excellent rendement de 89% (entrée 7).

A partir de ces résultats très encourageants, nous nous sommes ensuite tournés vers l'étude d'une séquence réactionnelle aza-Michael/DA_{dei}/rDA en cascade qui permettrait la synthèse rapide de *THN* diversement substituées sur leur cycle saturé.

2.2. Développement des conditions réactionnelles en cascade

Des conditions réactionnelles qui permettent des réactions d'addition conjuguée sur les vinyltriazines substituées sur le pendant vinylique et de cycloaddition DA*dei*/rDA de manières très efficaces ont été mises au point. Le développement d'une séquence réactionnelle en cascade implique ensuite d'étudier la compatibilité entre les différentes étapes et réactifs.

2.2.1. Investigations sur une séquence domino

Dans un premier temps, la réaction d'addition conjuguée de la *N*-méthoxypropargylamine **34c** sur la 3-propényl-1,2,4-triazine **18d**, en présence de 20 mol% de ditriflimide **XI**, a pu être réalisée avec succès dans le trifluorotoluène, avec un rendement quantitatif en adduit de Michael **49e** déterminé par spectroscopie de RMN (Schéma 122, éqt. (2)). Ce dernier a été cyclisé en pyridine **77b** (2 h, *M.O.*, 180°C, éqt. (4)) avec 94% de rendement. Pour évaluer la réaction domino d'addition de Michael/cycloaddition DA*dei*/rDA, les deux réactifs vinyltriazine **18d** et propargylamine **34c** ont été engagés dans les conditions de cycloaddition, sous irradiation micro-ondes à 180° C (éqt. (1) et (6)). On a pu observer que la réaction domino était initiée seulement en présence de ditriflimide **XI** (éqt. (6)) pour donner la THN **77b** avec un rendement moyen de 47%, avec néanmoins la présence de 43% de vinyltriazine **18d** après 2 heures de réaction.

Des résultats très proches ont été obtenus au départ de l'adduit de Michael **49e**, fournissant la THN xoorespndante avec un rendement de 37% en présence de ditriflimide (éqt. (3)). Un processus de rétro-Michael prend également place dans ces conditions, reformant la vinyltriazine **18d** avec un rendement de 41%. Selon toute évidence, en présence de ditriflimide **XI**, la réaction de rétro-Michael est plus rapide que la réaction de DA*dei*. De plus, bien qu'elle puisse être sous contrôle thermodynamique, on ne peut exclure des phénomènes de décomposition de la propargylamine ou du produit final dans ces conditions.

Ceci a pu être démontré, lorsque la THN **77b** est chauffée à 180 °C sous micro-ondes en présence de l'acide **XI**, seuls 44% de composé sont retrouvés sur le spectre de RMN (éqt. (5)). La diminution de la charge catalytique en triflimide à 5 mol% ne conduit à aucun changement de la réactivité (éqt. (7)). L'utilisation d'un acide plus faible, comme l'acide phosphorique **VII**, ou l'introduction de triéthylamine (pour former l'ammonium correspondant) n'apporte pas non plus d'amélioration (éqt. (8) et (9)).

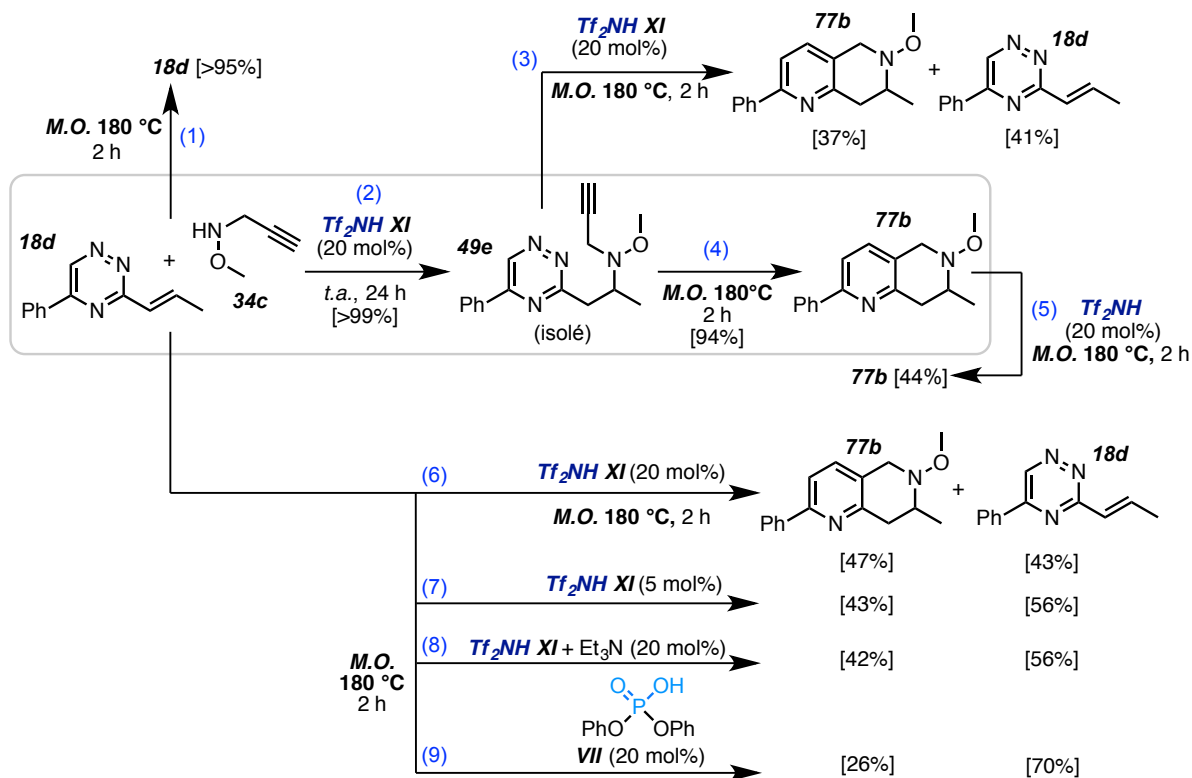


Schéma 122

solvant = trifluorotoluène ; rendements déterminés par spectroscopie de RMN

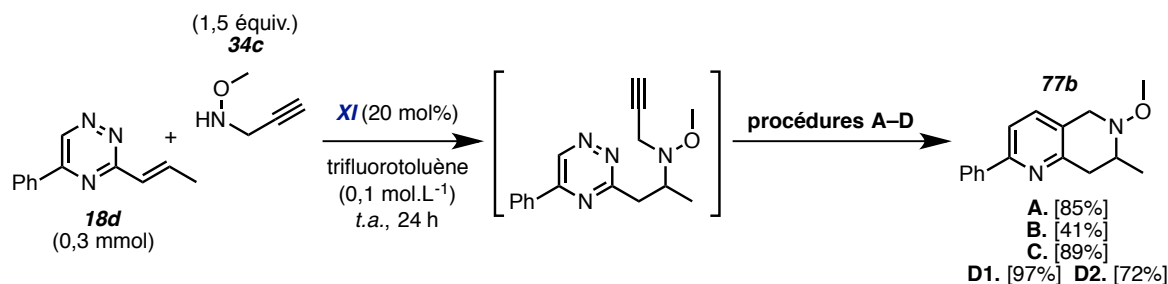
2.2.2. Synthèse monotope

De toute évidence, la présence d'acide dans le milieu réactionnel au moment de la cycloaddition a un effet néfaste sur la réactivité. Dans l'optique de développer une synthèse rapide, plusieurs procédures permettant de neutraliser l'acidité du milieu réactionnel ont été employées à l'issue de la réaction d'addition conjuguée de la méthoxypropargylamine sur la vinyltriazine **18d**, avant de soumettre le mélange aux conditions de cycloaddition (Schéma 123, Tableau 21).

Un traitement par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (suivi d'une extraction, de l'évaporation du solvant, et de la dissolution du mélange brut dans le trifluorotoluène, procédure **A**) permet d'obtenir, après chauffage sous micro-ondes à 180 °C pendant 2 heures, la THN **77b** avec un très bon rendement de 85% déterminé par spectroscopie de RMN. Une filtration du mélange réactionnel sur une courte colonne d'alumine basique avant la cycloaddition ne permet d'obtenir la THN attendue qu'avec un rendement de 41% (procédure **B**), probablement dû à une perte de produit sur l'alumine. L'ajout dans le milieu réactionnel de carbonate de potassium solide, retiré après 5 minutes d'agitation par filtration (procédure **C**), donne accès à la THN avec un très bon rendement de 89%, semblable à celui obtenu avec la première procédure **A**. Il s'est finalement avéré que cette étape de filtration du carbonate n'était pas nécessaire, puisque lorsque la base est laissée dans le mélange réactionnel pendant le chauffage sous micro-ondes (procédure **D1**), la THN est formée avec un excellent rendement de 97%. Cette procédure permet ainsi la synthèse monotope de la THN **77b**, n'impliquant que le

simple ajout de carbonate de potassium dans le milieu réactionnel une fois la réaction d'addition conjuguée terminée, avant le chauffage sous irradiation micro-ondes.

D'une manière surprenante, une quantité plus faible de carbonate de 0,25 équivalent, introduit en léger excès par rapport à la charge catalytique en acide **XI** (procédure **D2**), aboutit à la formation du produit de cycloaddition avec un rendement plus faible de 72%.



proc.	A	B	C	D
description	aza-Michael dans toluène			D1
	• + 5 mL NaHCO ₃ (aq.) saturé	• filtration sur alumine basique	• + 1 équiv. K ₂ CO ₃	• + 1 équiv. K ₂ CO ₃
	• extractions CH ₂ Cl ₂	• rinçage 3 mL CF ₃ Ph	• agitation 5 min	M.O. 180 °C, 2 h
	• MgSO ₄	• M.O. 180 °C, 2 h	• filtration sur coton	
	• évaporateur rotatif	(0.05 mol.L ⁻¹)	• rinçage 3 mL CF ₃ Ph	D2
	• dissolution dans CF ₃ Ph		• M.O. 180 °C, 2 h	• + 0,25 équiv. K ₂ CO ₃
	• M.O. 180 °C, 2 h		(0.05 mol.L ⁻¹)	M.O. 180 °C, 2 h

Tableau 21

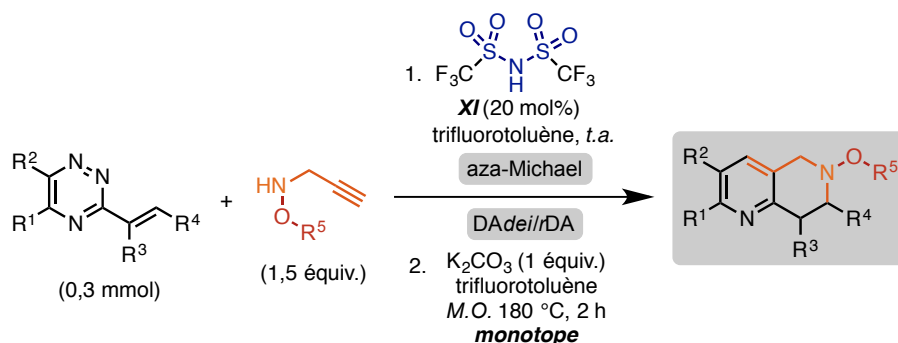
Ces conditions (procédure **D1**) ont donc été retenues comme optimales et ont pu être utilisées pour la synthèse monotope d'un large panel de *THN* substituées en positions 7 et 8 à partir des 3-vinyl-1,2,4-triazines correspondantes substituées sur leur double liaison vinylique.

3 Exemplification

Les conditions de synthèse monotope ont ainsi été appliquées aux 3-vinyl-1,2,4-triazines qui se sont montrées réactives dans les conditions d'addition conjuguée développées au chapitre précédent (Chapitre IV, Schéma 108, p. 113). La réaction d'aza-Michael a été menée jusqu'à conversion totale de la vinyltriazine, contrôlée par chromatographie sur couche mince, ou stoppée après un maximum de 120 heures avant l'ajout de carbonate de potassium et le chauffage sous micro-ondes.

Les *THN* **77b–77e** portant divers substituants en positions 7 et 8 ont ainsi été synthétisées avec de très bons rendements (Schéma 124). Comme il l’avait été observé lors de l’exemplification de la réaction d’addition, des temps réactionnels prolongés sont nécessaires dès lors que l’encombrement stérique en position β est important (Chapitre IV, Schéma 108, p. 113). L’addition sur les triazines portant les groupements cyclopropyle (**77e**) et pentyle (**77f**) a en effet requis 96 heures pour atteindre une conversion totale. La séquence réactionnelle tolère également des groupements non aromatiques en positions 5 et 6 de la triazine, permettant de synthétiser les 2-méthyl (**77h**), 2-trifluorométhyl (**77i**) et 5,6-diméthyl-THN (**77j**) avec des rendements respectifs de 54, 93 et 83%.

Ensuite, bien qu’obtenue avec un faible rendement de 27%, la *THN* **77k** non substituée en position 2 et 3 a également pu être formée. Les précurseurs triazines correspondants se sont en effet révélés très fragiles dans plusieurs conditions, et la cycloaddition DA*dei*/rDA permettant d’obtenir les *THN* sans substituant en positions 2 et 3 n’avait jusque lors pas pu être réalisée avec succès (à cause de phénomènes de dégradation des réactifs). A partir de la propargylamine **34d**, la *THN* **77l** portant un groupement benzyle sur son atome d’oxygène a également pu être préparée, avec néanmoins un faible rendement de 30%, probablement dû à une instabilité du composé dans les conditions de cycloaddition et sur gel de silice.



Produits

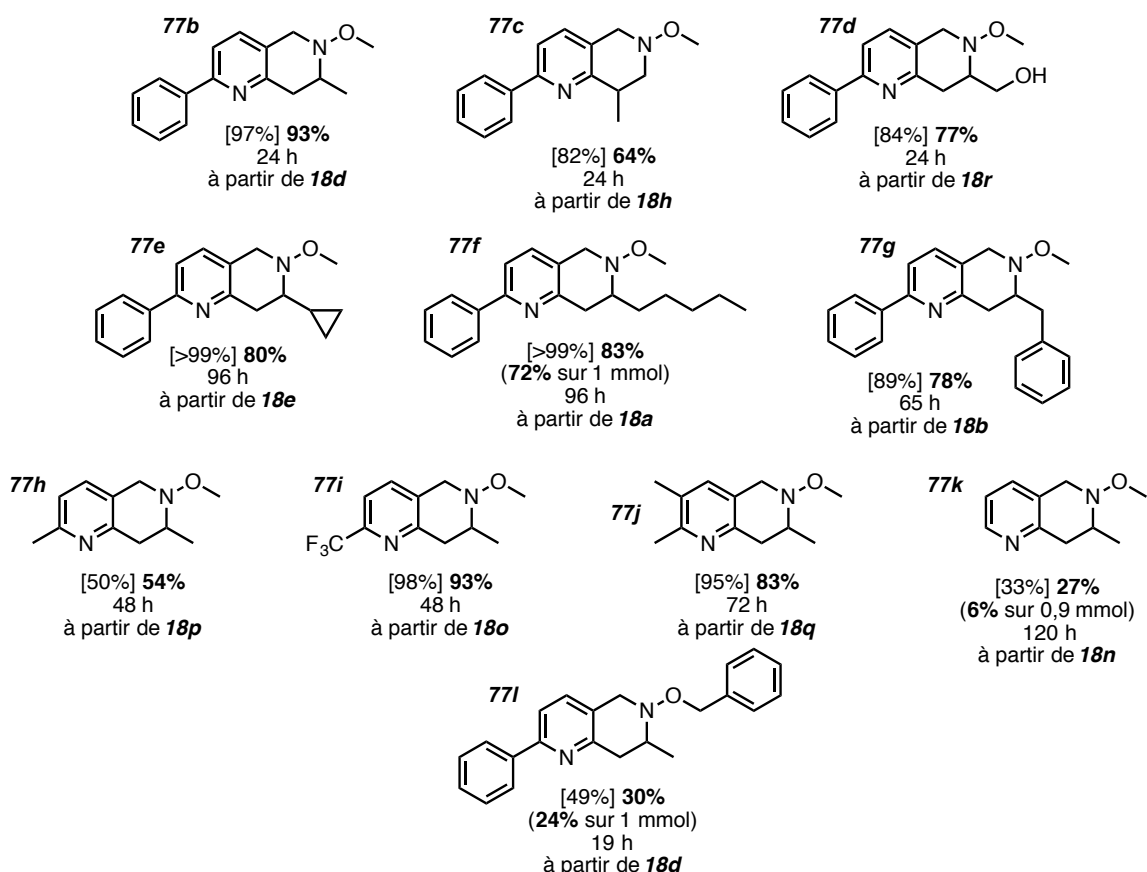


Schéma 124

Les temps indiqués correspondent à la durée de l'étape d'aza-Michael, avant l'ajout de K_2CO_3

Cette nouvelle méthode nous a donc permis la synthèse de nombreuses *THN* à partir de vinyltriazines substituées sur leur pendant vinylique. Les principales limitations quant à la réactivité de ces accepteurs de Michael particuliers ont ainsi pu être outrepassées grâce à l'utilisation d'alkoxyamines en présence du ditriflimide **XI** comme catalyseur. Dans le but d'exploiter d'avantage cette stratégie, nous nous sommes ensuite attachés à éliminer ce groupement alkoxyle pour atteindre les *THN 1* correspondantes comportant une amine secondaire.

4 Clivage du groupement alkoxyle

Le clivage du groupement méthoxyle présent sur les *THN* permettrait en effet la synthèse de nouvelles *THN* non substituées sur l'atome d'azote en position 6 qui n'étaient jusqu'à maintenant pas accessibles, notamment par la stratégie domino discutée au chapitre III.

Plusieurs méthodes permettant le clivage d'une liaison N–O ont été décrites dans la littérature, utilisant des métaux tels que le ruthénium¹⁵⁶, le zinc^{157,158}, l'indium¹⁵⁹, des alliages de nickel et d'aluminium¹⁶⁰, du samarium¹⁶¹ ou encore des donneurs d'électrons organiques.¹⁶²

Les premières conditions testées au laboratoire utilisant de l'indium métallique dans un mélange d'éthanol et de chlorure d'ammonium n'ont donné lieu à aucune conversion de la *THN 77a* (Schéma 125.1). D'une manière tout à fait intéressante, lorsque ces conditions ont été appliquées à l'adduit de Michael **35f**, une conversion totale de la triazine a été observée. Le nouveau produit, isolé avec un rendement de 60%, s'est avéré être l'imidazole **78** issu d'une réduction de la triazine suivie d'une contraction de cycle, dont quelques précédents existent dans la littérature (Schéma 125.2).^{163,164}

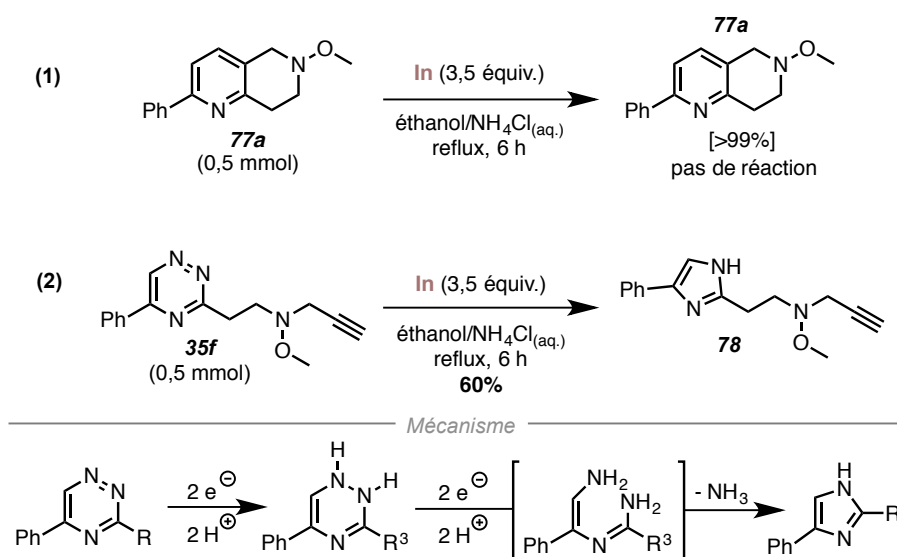


Schéma 125

Lorsque la *THN 77a* est mise en présence de zinc dans une solution aqueuse d'acide acétique, la *THN 1a* a pu être formée avec un rendement faible mais encourageant de 18% (Schéma 126.1). Finalement, l'utilisation d'iodure de samarium, suivant la procédure décrite par Brandi,¹⁶¹ permet de former la *THN 1a* avec un excellent rendement de 88% à partir de la *N*-méthoxy-*THN 77a* (Schéma 126.2).

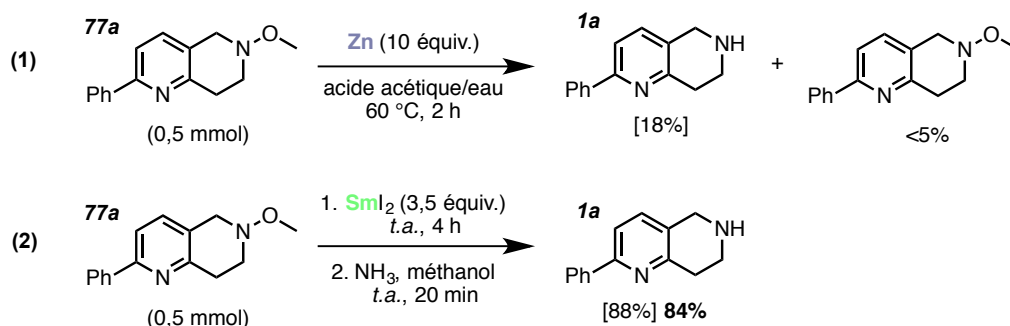


Schéma 126

Nous nous sommes ensuite attelés à appliquer ces conditions réactionnelles à quelques 6-méthoxy-*THN* représentatives. La *THN* **1ω** portant une chaîne pentyle en position 7 a ainsi pu être formée avec un rendement de 78% (Schéma 127). Ce composé, inaccessible par la méthode précédente, est ainsi synthétisé avec un rendement de 65% depuis la vinyltriazine **18a**. Le groupement méthoxyle présent sur le produit **77i** a également pu être retiré, fournissant la 2-trifluorométhyl-*THN* **1ψ** avec un rendement de 72%. Cependant, lorsque appliquées à la *THN* **77k** non substituée en positions 2 et 3, les conditions réactionnelles aboutissent à la dégradation du réactif de départ et/ou du produit.

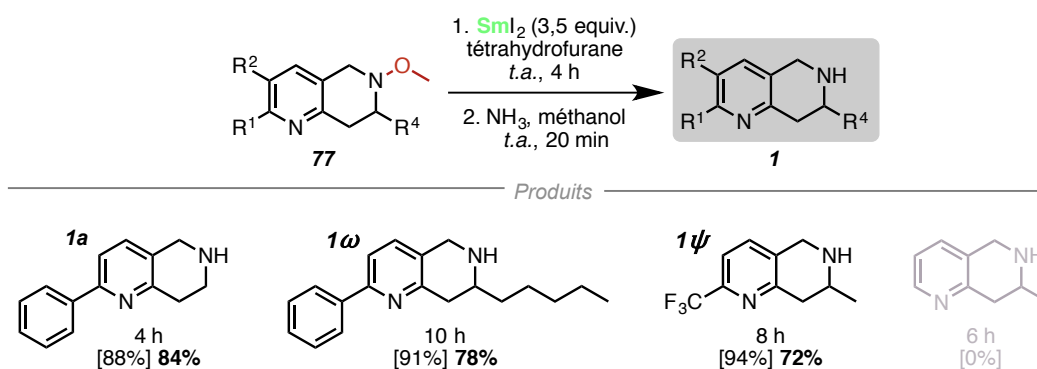
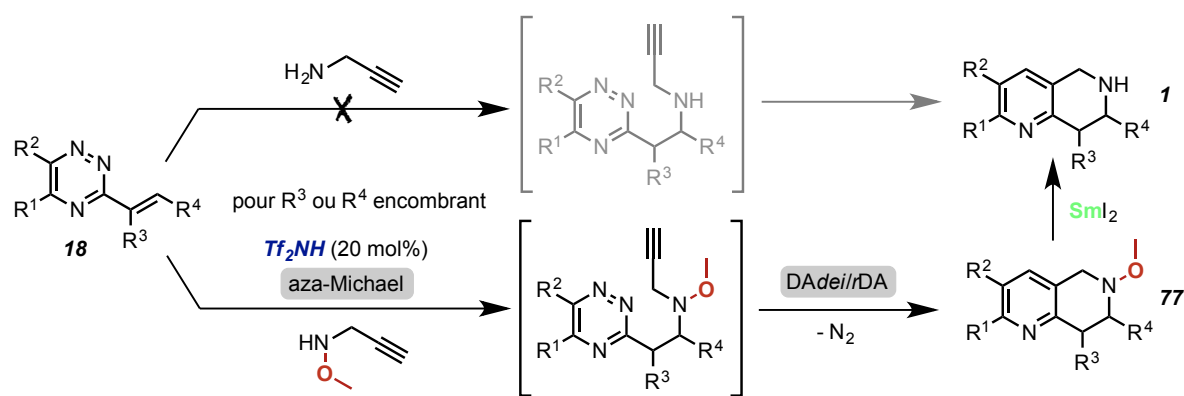


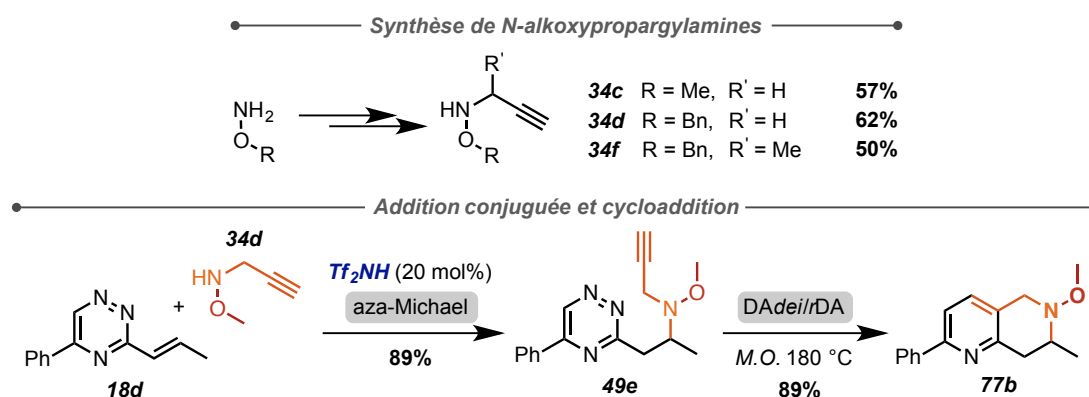
Schéma 127

Finalement, cette approche de clivage de la liaison azote-oxygène sur les *THN* de type **77** permet d'accéder à des *N*-H-tétrahydronaphthyridines **1** tout en profitant de la réactivité novatrice et très efficace des alkoxyamines dans la réaction d'addition conjuguée sur les vinyltriazines (Schéma 128). Le groupement méthoxyle présent sur la *N*-méthoxypropargylamine **34c** peut ainsi être vu comme un groupe activant de la réaction d'addition, qui peut être ensuite retiré au même titre qu'un groupement protecteur par exemple.

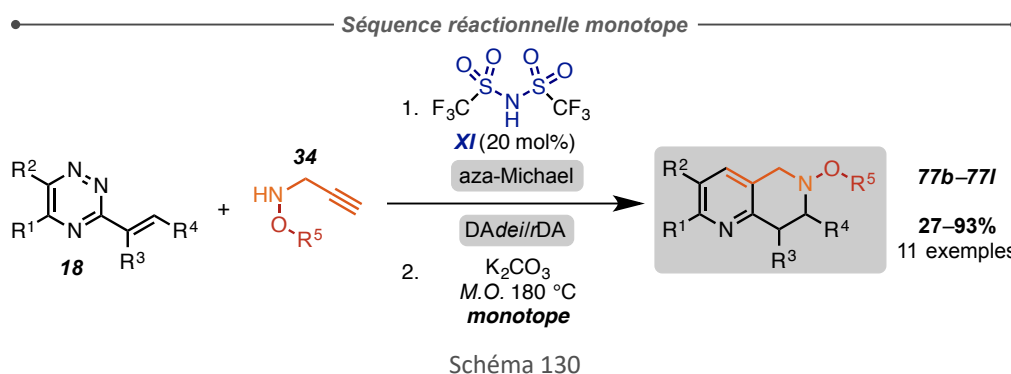


5 Conclusion

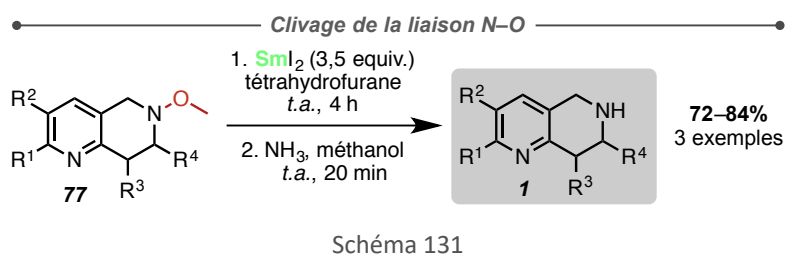
Nous avons développé des synthèses de nucléophiles de type alkoxypropargylamines **34c**, **34d** et **34f** (Schéma 127). Ceux-ci ont alors pu être utilisés avec succès dans la réaction d'addition conjuguée organocatalytique en présence de triflimide sur les vinyltriazines dont la double liaison vinylique est substituée. La présence de la fonction alcyne ainsi introduite a donné accès aux *THN* **77** correspondantes grâce à une étape monotope de cycloaddition *DAdeir/DA* possible sous irradiation micro-ondes (180 °C) après un simple ajout d'une base carbonatée (neutralisation).



Cette stratégie a ainsi permis la synthèse de 11 exemples de *THN* diversement substituées, à la fois sur la partie pyridine et sur le cycle saturé (Schéma 130).



Finalement, une méthode de réduction de la liaison azote-oxygène sur les THN **77**, utilisant de l'iodure de samarium, nous a donné accès aux THN **1** (Schéma 131). Cette méthode confère ainsi au groupement méthoxyle de la propargylamine **34d** une fonction de groupe activateur de la réaction d'aza-Michael, rendant possible l'addition sur les vinyltriazines substituées sous catalyse organique, avant d'être retiré.



Ces résultats ont été soumis pour publication dans *Advance Synthesis and Catalysis* dans les dernières semaines de cette thèse.

Conclusion générale

Les tétrahydro-[1,6]-naphthyridines appartiennent à la famille des bicycliques fusionnés non-aromatique/hétéroaromatiques présentant un intérêt structural pour l'exploration de nouveaux espaces moléculaires en chimie médicinale. Notre équipe a envisagé une stratégie de synthèse originale impliquant l'utilisation de composés 3-vinyl-1,2,4-triazines comme plateformes inédites et bifonctionnelles, capables de réagir à la fois dans des réactions d'addition conjuguée et comme aza-diène dans des cycloadditions subséquentes de Diels-Alder intramoléculaires.

Pour ce faire, une vaste gamme de substrats 3-vinyl-1,2,4-triazines a pu être synthétisée *via* des approches de substitution nucléophile aromatique ou de couplage de type Liebeskind-Srogl (Schéma 132). Dans ce cadre, l'utilisation de nouveaux partenaires boroniques a permis une meilleure maîtrise des réactions de couplage mises en place.

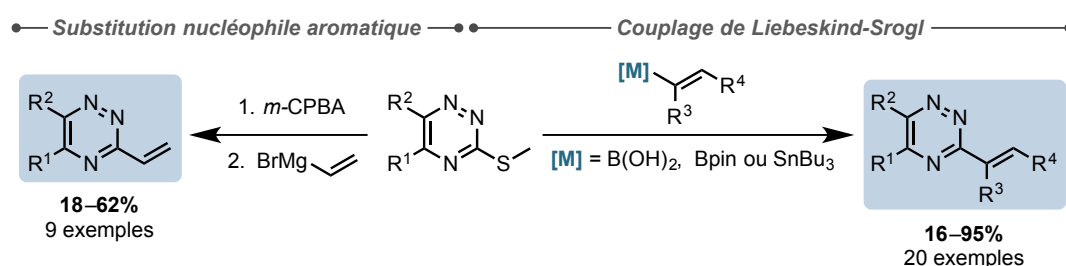


Schéma 132

Le développement d'une séquence de réaction d'addition conjuguée/D_Adei/rDA en cascade a permis la synthèse rapide de diverses *THN* dont toutes les positions de substitution sont accessibles, avec néanmoins une limitation sur le cycle saturé liée à la réactivité des 3-vinyl-1,2,4-triazines substituées sur leur double liaison (Schéma 133).

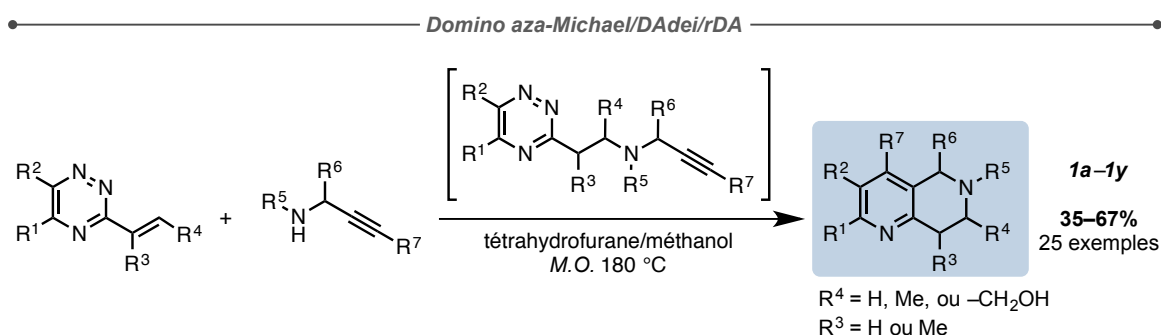


Schéma 133

Au cours de cette étude méthodologique, il a été mis au jour la possibilité d'accéder à des structures dihydropyrrolopyridine ou 3-pyrrolyl-1,2,4-triazine par isomérisation du groupement propargyle des adduits de Michael en allène (Schéma 134).

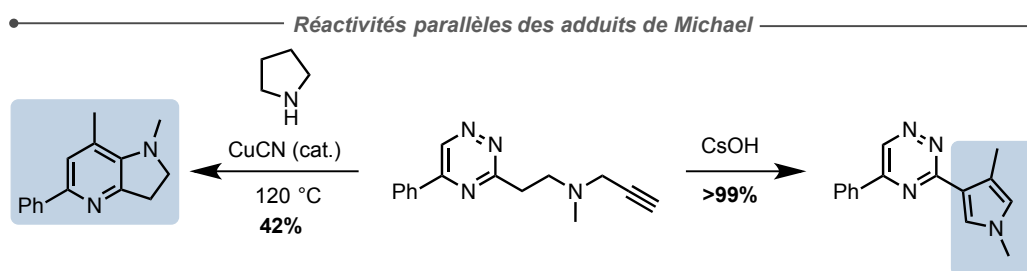


Schéma 134

L'étude d'une réaction d'aza-Michael par catalyse organique de type acide de Brønsted nous a amenés à élaborer des conditions permettant l'addition conjuguée efficace d'alkoxyamines sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines substituées sur la double liaison vinylique, ouvrant leur fenêtre de réactivité initialement limitée comme accepteurs de Michael (Schéma 135).

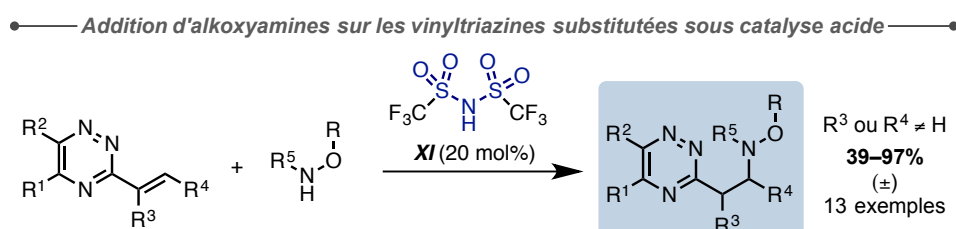


Schéma 135

Enfin, l'application de cette nouvelle méthode nous a permis de réaliser la synthèse monotope très efficace de nombreuses 6-alkoxy-THN diversement substituées en positions 7 et 8 (Schéma 136). Le groupe activant méthoxyle peut ensuite être retiré pour obtenir les amines secondaires correspondantes, augmentant encore d'avantage la diversité des molécules accessibles.

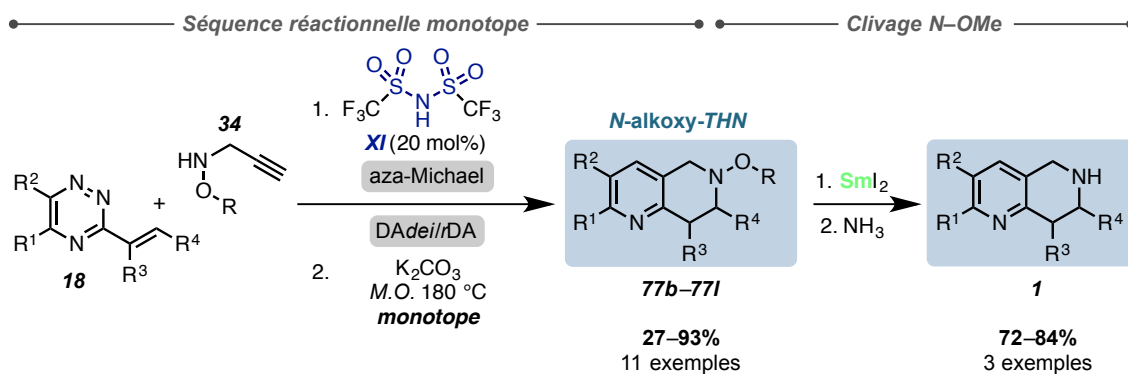


Schéma 136

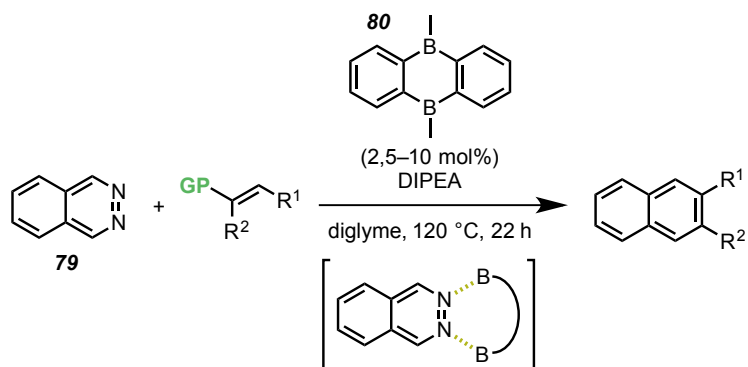
Perspectives

Les méthodes d'addition conjuguée de nucléophiles azotés sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines qui ont été mises au point ont permis la synthèse d'une large gamme de *THN* après l'étape de cycloaddition de Diels-Alder à demande électronique inverse. Néanmoins, malgré le développement d'une méthode catalytique très efficace, la formation d'adduits de Michael énantioenrichis n'a pu être réalisée à l'heure actuelle. A partir des résultats qui ont été obtenus et présentés au chapitre IV (§ 4, p. 115), de nouveaux catalyseurs, possédant des propriétés stériques et électroniques différentes du disulfonimide **XII** utilisé, par exemple par modulation des groupements présents en positions 3 et 3' du motif binaphtol, devraient être étudiés. Certains de ces composés sont commerciaux ou décrits dans la littérature, mais la mise au point de nouveaux catalyseurs répondant aux exigences des réactivités explorées pourrait représenter une approche prometteuse, bien qu'impliquant un travail fastidieux de développement des synthèses au laboratoire.

En outre, d'après les résultats décrits dans la littérature pour l'addition asymétrique de nucléophiles azotés sur des vinylpyridines,⁸⁸ la présence de groupements plus encombrants qu'un groupe méthyle en position α des 3-vinyl-1,2,4-triazines est une piste à envisager pour tenter de former des produits d'addition énantioenrichis par une étape de protonation énantiosélective. La 3-(1-phénylvinyl)-1,2,4-triazine **18i** n'a été que peu étudiée dans cette optique, du fait de sa stabilité limitée.

La catalyse de la réaction d'aza-Michael par des acides de Lewis a également donné des résultats très prometteurs sur le plan de la réactivité, dans le cas de l'addition de *N*-alkoxyamines. Il pourrait être envisagé dans ce contexte d'étudier d'autres systèmes catalytiques, en optimisant à la fois les métaux et les ligands utilisés, en s'appuyant dans un premier temps sur les résultats de la littérature. Des systèmes catalytiques utilisant des complexes de cuivre(I), magnésium(II) ou de zinc(II) ont été décrits d'une part pour des additions d'aza-Michael asymétriques, et, d'autre part, utilisés pour des réactions de borylation énantiosélective sur des hétérocycles vinyliques.^{165–167}

Une assistance par les acides de Lewis pourrait également être exploitée pour l'étape de cycloaddition de Diels-Alder à demande électronique inverse. En effet, cette réaction nécessite un important apport en énergie, par le biais d'une température de réaction très élevée. Dans ce contexte, l'utilisation de composés acides de Lewis bidentates, dans la même logique que le complexe *bis*-titane(IV) **54** (chapitre IV, § 3.2.1, p. 113), pourrait permettre une activation *LUMO* suffisante du diène, *via* deux sites de coordination, pour permettre une cycloaddition à plus basse température. Le composé **80**, contenant deux atomes de bore et développé par Wegner,^{168–170} a en effet pu être utilisé avec succès pour catalyser la séquence DA*dei*/rDA/élimination permettant de transformer la phtalazine **79** en naphthalène correspondant (Schéma 137)



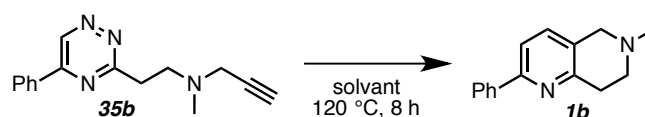
En outre, des résultats encourageants ont été obtenus avec l'ajout de cyanure cuivreux lors de l'étape de cycloaddition (chapitre III, § 2.2.1, p. 79). Un travail d'optimisation et d'étude précis des conditions réactionnelles pourrait amener à une transformation sélective des adduits de Michael en dihydropyrrolo[3,2-*b*]pyridines ou tétrahydro-[1,6]-naphthyridines.

Finalement, qu'il s'agisse de l'étape d'addition conjuguée ou de cycloaddition *DAde/rDA*, des calculs théoriques de DFT pourrait représenter un atout majeur. Des résultats théoriques permettraient en effet d'étayer notre compréhension du mécanisme d'addition conjuguée des alkoxyamines mise au point, mais aussi de sélectionner des modes d'activation ou des composés capables d'activer l'étape de cycloaddition intramoléculaire sur les 1,2,4-triazines.

Annexes

1 Résultats complémentaires

✓ Cycloaddition à 120 °C dans différents solvants



entrée	solvant	1b (%) ^a	35b (%) ^a
1	N-méthylpyrrolidinone	[56] 60 ^b	[30]
2	diméthylsulfoxyde	[30]	[29]
3	chlorobenzène	[51]	[38]
4	toluène	[30]	[65]
5	tétrahydrofurane	[0]	[96]

Tableau 22

[a] rendements déterminés par spectroscopie de RMN ; [b] rendement isolé

✓ Tentative de synthèse de tétrahydro-5H-pyrido[2,3-d]azepine

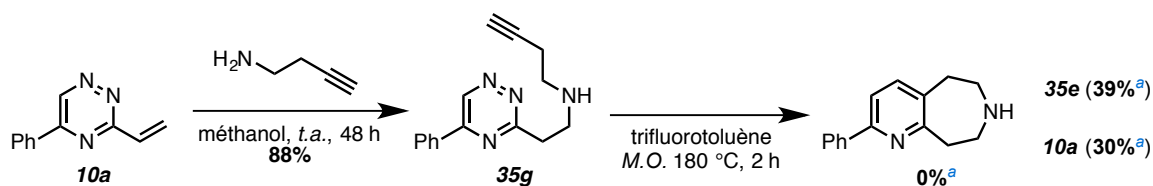


Schéma 138

[a] rendement déterminé par spectroscopie de RMN

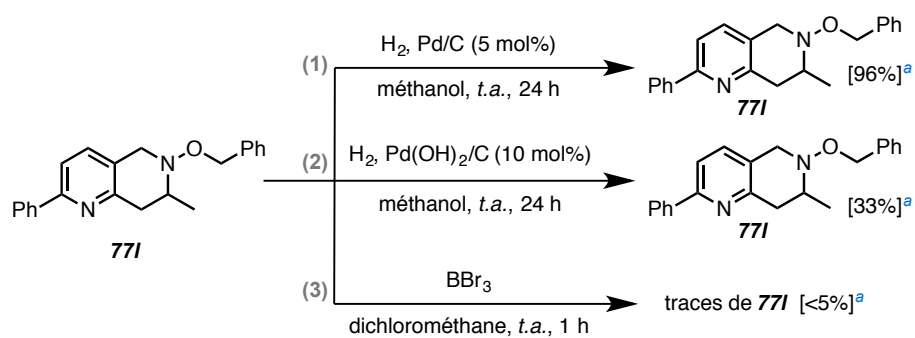
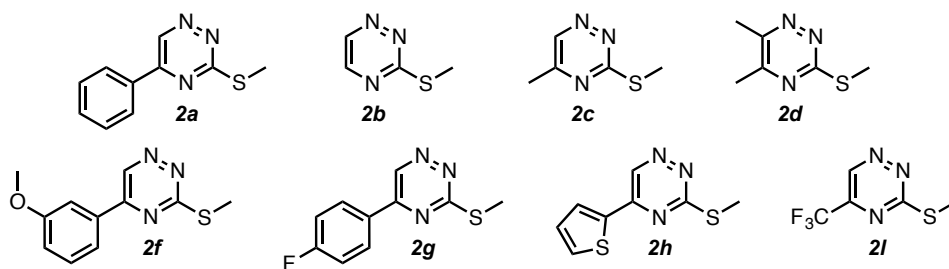
✓ Conditions de débenzylation de la **THN 77I**

Schéma 139

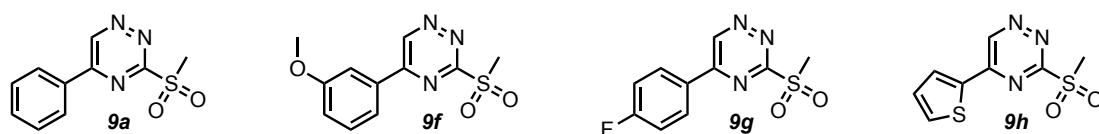
[a] rendement déterminé par spectroscopie de RMN

2 Bilan des molécules synthétisées

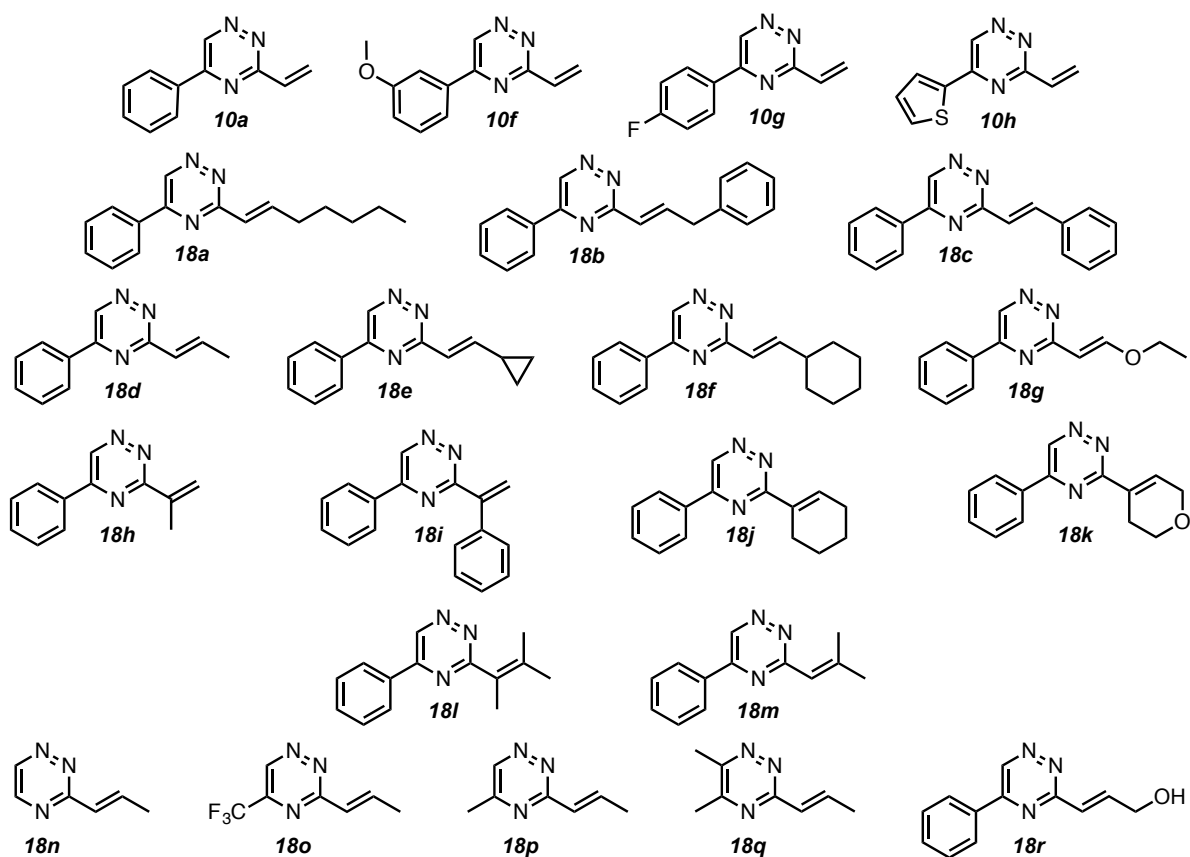
3-méthylthio-1,2,4-triazines



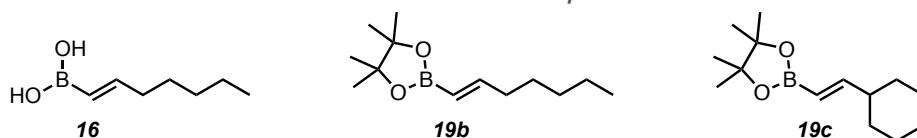
3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazines



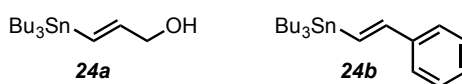
3-vinyl-1,2,4-triazines



Acides et esters boroniques

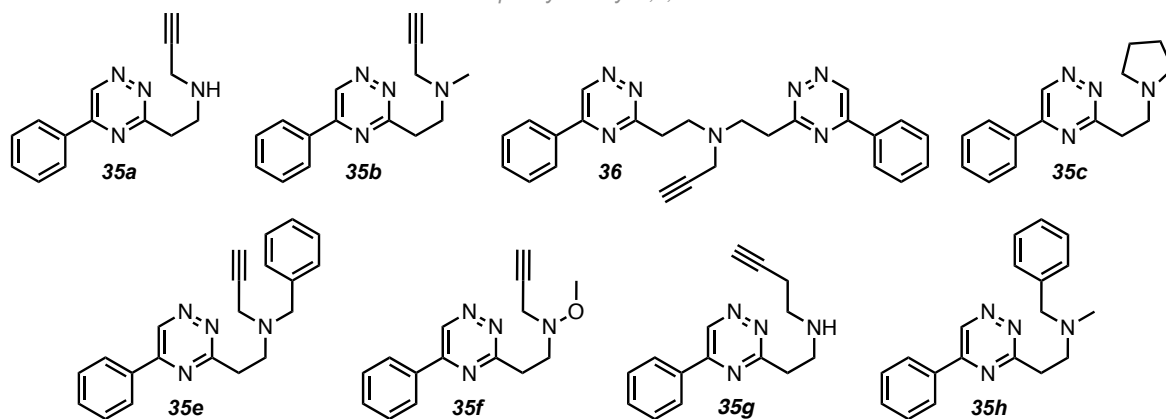


Organostannanes

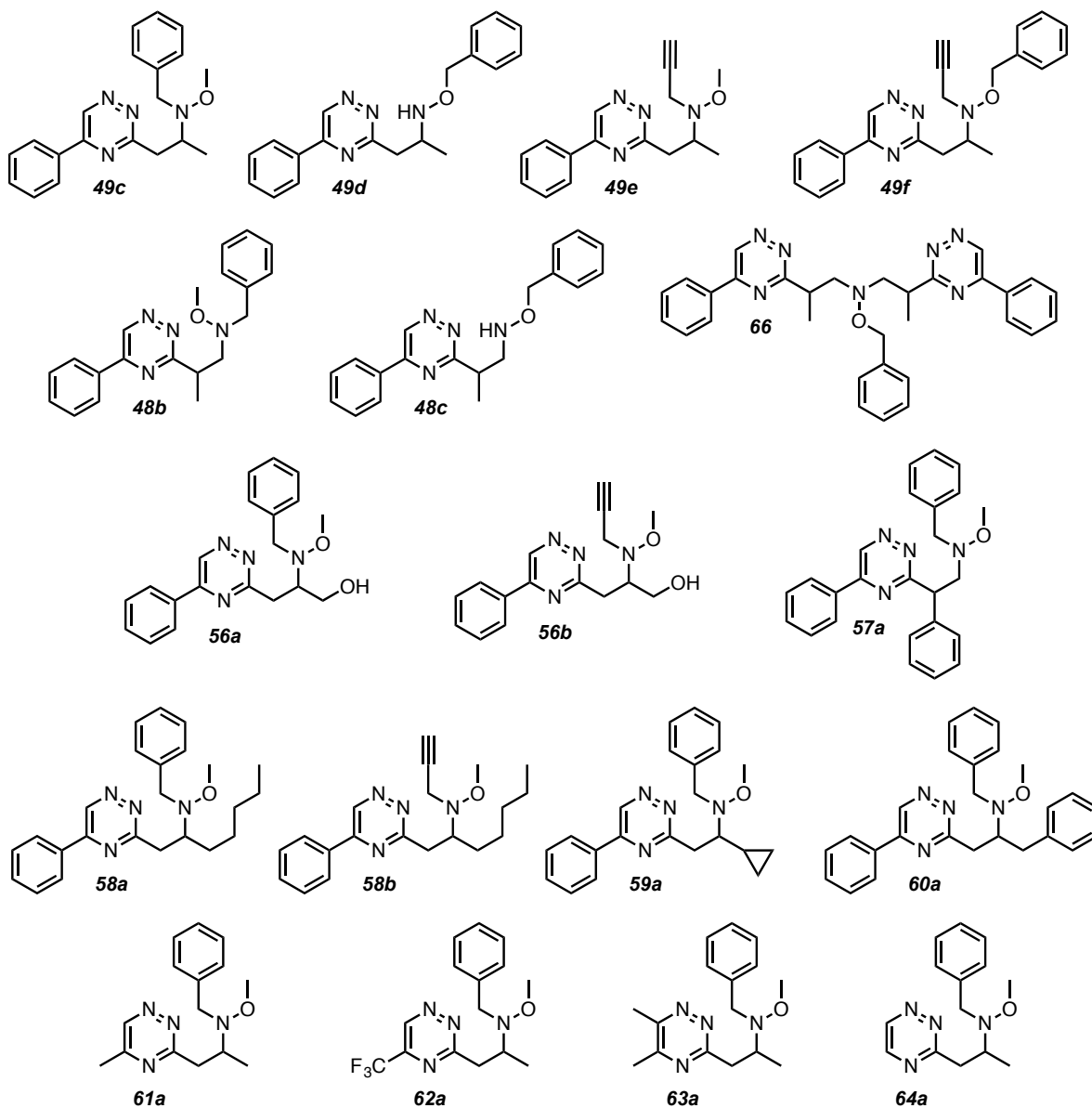


Produits d'addition d'aza-Michael sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines

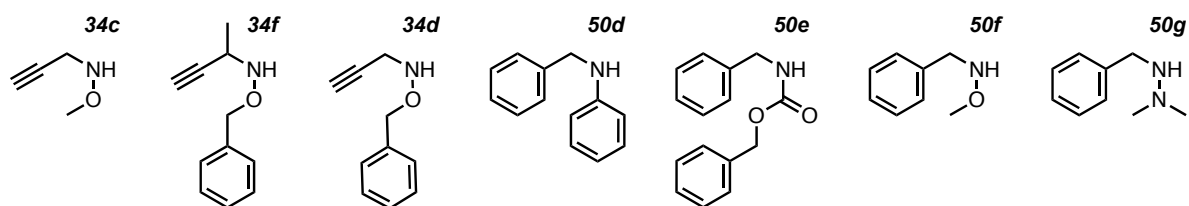
sur la 5-phényl-3-vinyl-1,2,4-triazine



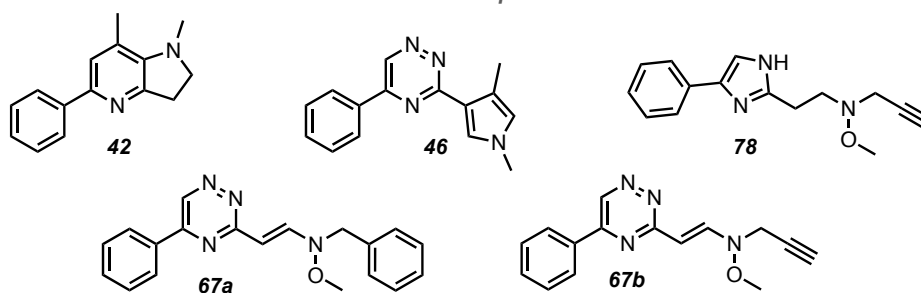
sur les 3-vinyl-1,2,4-triazines substituées



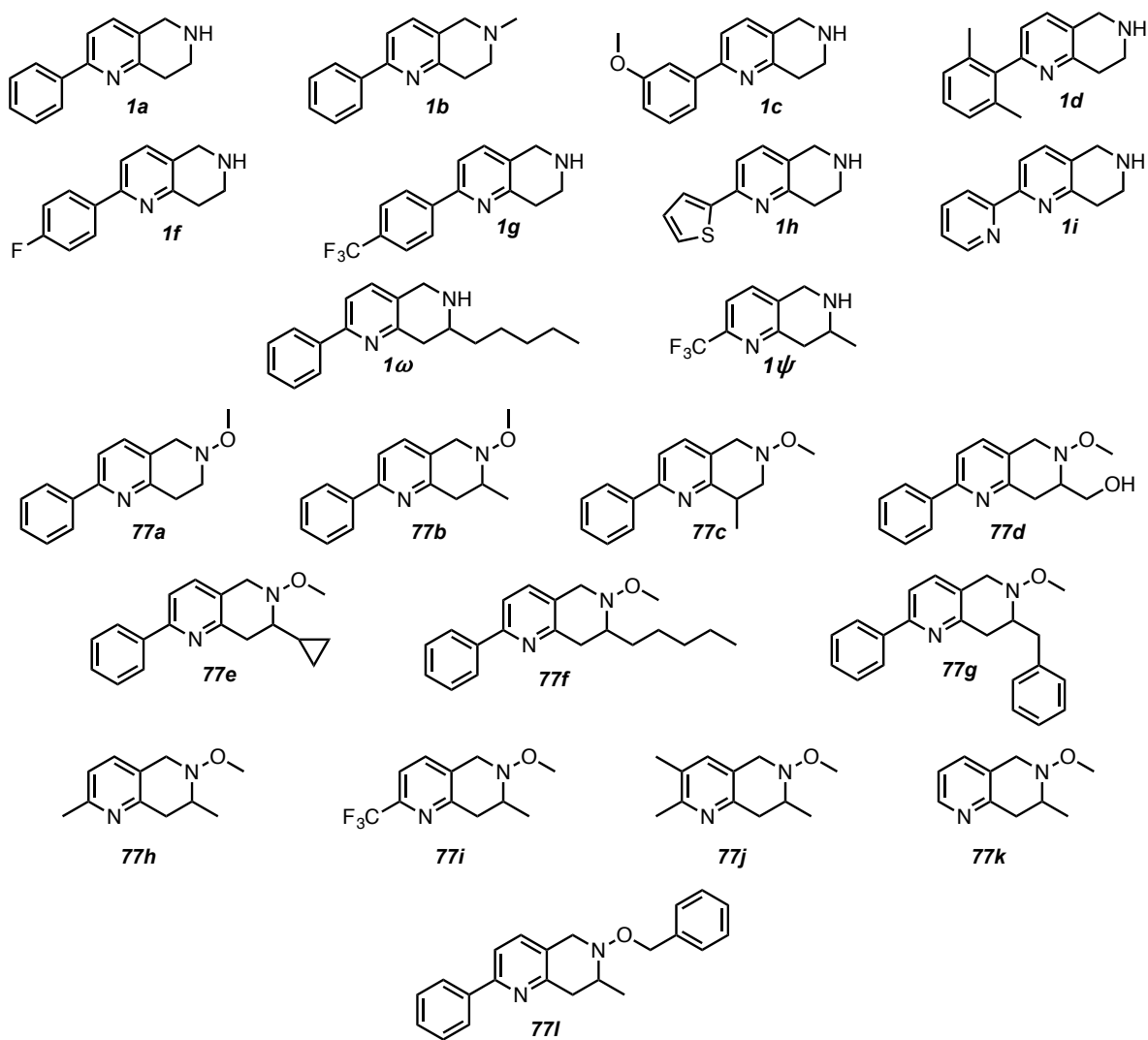
Amines et dérivés azotés nucléophiles



Autres composés



Tétrahydro-[1,6]-naphthyridines



3 Publications

Domino Aza-Michael-ih-Diels–Alder Reaction to Various 3-Vinyl- 1,2,4-triazines: Access to Polysubstituted Tetrahydro-1,6-naphthyridines

J. Jouha, F. Buttard, M. Lorion, C. Berthonneau, M. Khouili, M.-A. Hiebel, G. Guillaumet, J.-F. Brière, F. Suzenet, *Org. Lett.* **2017**, 19, 4770–4773

ABSTRACT: A straightforward domino aza-Michael-inverse-electron-demand-hetero-Diels–Alder/retro-Diels–Alder reaction between primary and secondary propargylamine derivatives and 3-vinyl-1,2,4-triazines is developed highlighting not only the uniqueness of this dual-heterocyclic platform but also a novel and unprecedented path to polysubstituted tetrahydro-1,6-naphthyridine scaffolds.

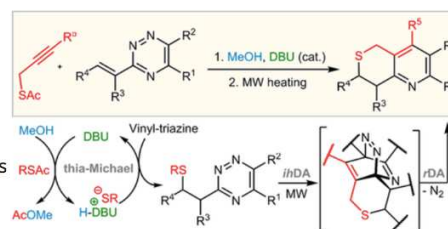


Organocatalyzed Thia-Michael Addition and Sequential Inverse Electron Demanding Diels-Alder Reaction to 3-Vinyl-1,2,4- triazine Platforms

C. Berthonneau, F. Buttard, M.-A. Hiebel, F. Suzenet, J.-F. Brière, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 4106–4110.

Abstract

This work highlights the use of 3-vinyl-1,2,4-triazines as original thia-Michael acceptors and inverse electron demanding Diels-Alder platforms en route to new 7,8-dihydro-5*H*-thiopyrano[4,3-*b*]pyridines. The required but rather unstable propargylthiol nucleophiles were successfully generated *in-situ* upon an innovative DBU-catalyzed methanolysis event of the corresponding propargyl thioacetate derivatives.

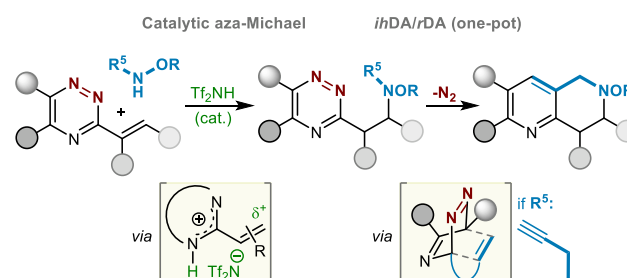


Organocatalytic aza-Michael Reaction to 3-Vinyl-1,2,4-Triazines as a Valuable Bifunctional Platform

F. Buttard, C. Berthonneau, M.-A. Hiebel, J.-F. Brière, F. Suzenet (soumis)

Abstract. An unprecedented catalytic aza-Michael addition to 3-vinyl-1,2,4-triazines, as original bifunctional platforms for domino conjugate addition-*ihDA/rDA* reaction, was achieved using the highly acidic triflimide as organocatalyst. Based on the use of alkoxyamine nucleophiles, this sequence not only highlights a rare example of catalytic aza-Michael reaction to alkenylazaarenes but proved to be useful for the elaboration of an array of biorelevant tetrahydro-[1,6]-naphthyridines.

Keywords: triazine; cycloaddition; synthetic method; aza-Michael; organic catalysis



Domino Aza-Michael-*ih*-Diels–Alder Reaction to Various 3-Vinyl-1,2,4-triazines: Access to Polysubstituted Tetrahydro-1,6-naphthyridines

Jabrane Jouha,^{†,‡,||} Floris Buttard,^{†,||} Magali Lorion,[†] Clément Berthonneau,[§] Mostafa Khouili,[‡] Marie-Aude Hiebel,[†] Gérald Guillaumet,[†] Jean-François Brière,^{*,§} and Franck Suzenet^{*,†,||}

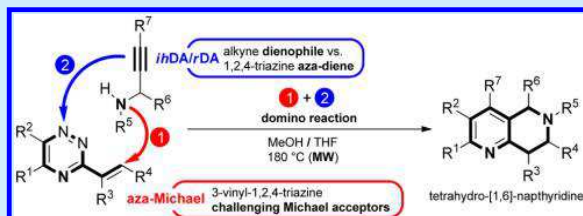
[†]Université d'Orléans, CNRS, ICOA, UMR 7311, 45067 Orléans, France

[‡]Laboratoire de Chimie Organique et Analytique, Université Sultan Moulay Slimane - Faculté des Sciences et Techniques, BP 523, 23000 Beni-Mellal, Morocco

[§]Normandie Univ, INSA Rouen, UNIROUEN, CNRS, COBRA (UMR 6014), 76000 Rouen, France

S Supporting Information

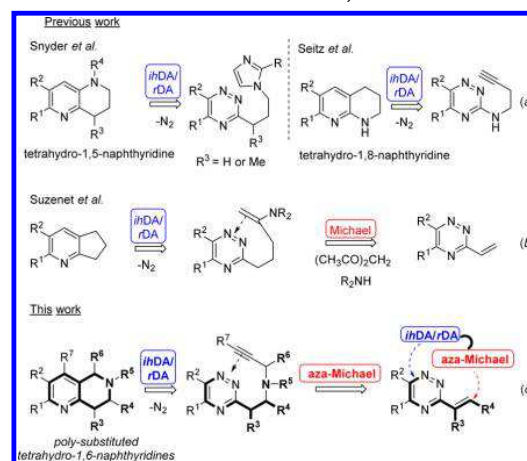
ABSTRACT: A straightforward domino aza-Michael-inverse-electron-demand-hetero-Diels–Alder/retro-Diels–Alder reaction between primary and secondary propargylamine derivatives and 3-vinyl-1,2,4-triazines is developed highlighting not only the uniqueness of this dual-heterocyclic platform but also a novel and unprecedented path to polysubstituted tetrahydro-1,6-naphthyridine scaffolds.



Increasing molecular complexity to extend the exploration of chemical space is a major goal for pharmaceutical industries. After a recognized decline of success in the clinic over the last two decades, recent studies have underlined the importance of architectures possessing saturated bonds.¹ The combination of heteroaromatic and saturated *N*-heterocycles aims to address this current issue,² leading to significant novelty in drug discovery programs.^{3a} In that context, pyridine scaffolds associated with saturated cycles have displayed promising biological activities.³ However, while several paths to polyfunctionalized tetrahydroquinolines and tetrahydroisoquinolines have been developed,⁴ the formation of the valuable tetrahydronaphthyridines in various regioisomeric forms is still tedious and remains a prevalent synthetic challenge.⁵ The fascinating and original reactivity of 1,2,4-triazines, which belong to a versatile group of azines, partially addressed this limitation.⁶ They can indeed act as electron-deficient 4 π -components able to undergo an inverse-electron-demand hetero-Diels–Alder (*ih*DA)/retro-Diels–Alder (*r*DA) sequence.⁷ This powerful strategy enabled a straightforward access to diversely substituted pyridines,⁸ among which some tetrahydro-1,5- and 1,8-naphthyridines bearing only limited substitution patterns were elaborated via an intramolecular *ih*DA/*r*DA sequence (Scheme 1, a).⁹ These previous studies rely on either the well-established *S_NAr* reactivity of the 1,2,4-triazine ring to introduce the dienophile part or a late construction of the aza-arene moiety.

However, the 1,6-isomers remain inaccessible through this useful approach mainly due to the lack of synthetic approaches to construct the required precursors. Recently, 3-vinyl-1,2,4-triazines aroused our interest since this original

Scheme 1. Previous Results and Project Plan



heterocyclic platform is prompted to behave as a Michael acceptor prior to the *ih*DA/*r*DA sequence.¹⁰ This dual reactivity remains nevertheless underexploited and limited to the sole use of acetylacetone as nucleophile on unsubstituted vinyltriazine as Michael acceptors (Scheme 1, b).^{10b} We are pleased to describe herein some breakthroughs toward unprecedented aza-Michael reaction on substituted vinyltriazines. Accordingly, propargylamine derivatives were found

Received: July 12, 2017

Published: August 31, 2017

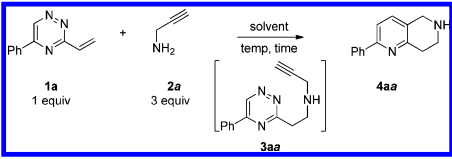
Organic Letters

Letter

to be well suited to carry out a domino heteroconjugated addition-*ih*DA/*r*DA reaction on various 3-vinyl-1,2,4-triazines allowing the straightforward and original formation of variously functionalized tetrahydro-1,6-naphthyridines (Scheme 1, c).

In order to achieve the optimized conditions, the aza-Michael addition was first examined. 5-Phenyl-3-vinyl-1,2,4-triazine **1a** was selected as the model substrate, and the reaction was performed with propargylamine **2a** in various solvents (Table 1). First, methanol was used, and the need for

Table 1. Optimization for the Aza-Michael Reaction and the One-Pot Procedure



entry	temp (°C)	time (h)	solvent	yield (%) ^a	1a/3aa/4aa
1	rt	24	MeOH	0/81 ^b /0	
2	rt	24	THF ^c	100/0/0	
3	180 ^f	3.5	MeOH	0/0/59 (53) ^b	
4	180 ^f	3.5	THF	12/0/18	
5	180 ^f	3.5	THF	-/0/52 ^d	
6	180 ^f	3.5	THF/MeOH ^e	0/0/47, (45) ^b	

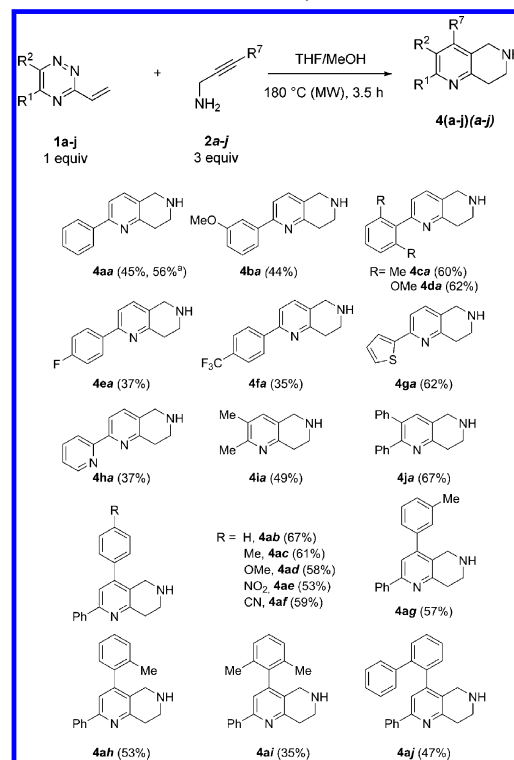
^aNMR yield with Bn₂O as internal standard. ^bIsolated yield. ^cSame issue for PhCl and toluene. ^dResult obtained starting from **3aa**. ^eA mixture of THF/MeOH (1/1) was used. ^fMicrowave irradiations were used.

an excess of amine was rapidly identified since the completion of the reaction was observed with only 3 equiv of propargylamine (entry 1, see the Supporting Information for details). We were pleased to isolate **3aa** in 81% yield, validating 3-vinyl-1,2,4-triazines as efficient Michael acceptors toward primary amines. Other polar and nonpolar aprotic solvents such as THF, toluene, or chlorobenzene, generally preferred for the anticipated *ih*DA/*r*DA sequence, were inappropriate and underlined the crucial need of the protic solvent for the success of the reaction (entry 2, see the SI).

To initiate an *ih*DA/*r*DA reaction with the best solvent in hand for the aza-Michael step, 5-phenyl-3-vinyl-1,2,4-triazine **1a** and propargylamine **2a** were heated under microwave (MW) irradiation in methanol. After 3.5 h at 180 °C, **4aa** was obtained in excellent overall 53% yield, highlighting 3-vinyl-1,2,4-triazine as a competent platform for the aza-Michael addition followed by the domino *ih*DA/*r*DA reaction (entry 3). Next, in order to attain the temperature required for the *ih*DA/*r*DA sequence without facing a critical pressure issue, a more appropriate solvent was used, such as THF (entry 4). However, even at high temperature, the aza-Michael addition remained delicate. This limitation in the absence of protic solvent was confirmed when the aza-Michael adduct **3aa** was directly used as the starting material in THF (entry 5). In this case, **4aa** was formed in 52% yield. Fortunately, an additional amount of methanol in THF enabled us to overcome this lack of reactivity, and the desired product was successfully isolated in 45% yield after column chromatography under reasonable pressure conditions (entry 6). Further attempts to diminish the reaction time or the temperature showed no improvement (see SI).

Having established the reaction conditions, a wide range of 3-vinyl-1,2,4-triazines and propargylamines were examined as displayed in Schemes 2 and 3. The scope is a salient aspect of

Scheme 2. Modification of the Pyridine Part

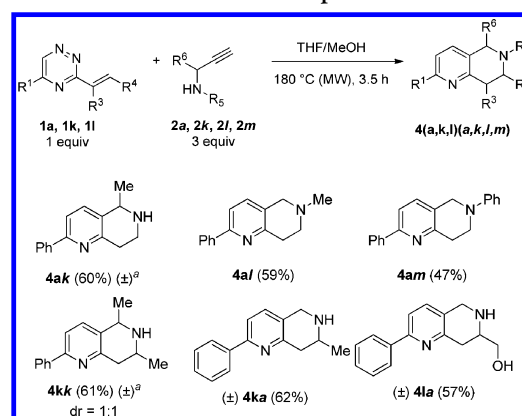


^aReaction performed on a 2 mmol scale.

this methodology since various original polyfunctionalized tetrahydro-1,6-naphthyridines were obtained in good yields over this three-step cascade reaction.

First, 5-aryl-3-vinyltriazines were successfully used, giving access to the corresponding 2-aryl-tetrahydro-1,6-naphthyridines.

Scheme 3. Modification on the Piperidine Part



^aThe propargylamine **2k** was used as the HCl salt, and K₂CO₃ (3 equiv) was added to the solution for the one-pot procedure.

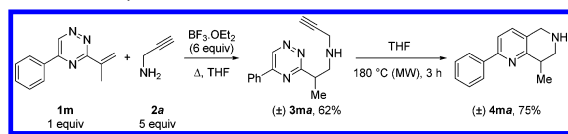
idines bearing substituents in the *meta*- (**4ba**, 44%), di-*ortho*- (**4ca** and **4da**, 60% and 62%, respectively), and *para*- (**4ea** and **4fa**, 37% and 35% respectively) positions of the phenyl ring (Scheme 2). Our method can also be extended to heteroaryl substituents since 2-pyridyl and 2-thienyl were well tolerated (**4ga** and **4ha**). In this series, 3-vinyl-1,2,4-triazine ($R^1 = H$, $R^2 = H$) and 5-methyl-3-vinyl-1,2,4-triazine ($R^1 = Me$, $R^2 = H$) were not evaluated due to their challenging synthesis. Next, the 2,3-dimethyl and 2,3-diphenyl derivatives **4ia** and **4ja** were obtained in 49% and 67% isolated yield, respectively. Then the modification of the propargylamine part was examined. Various 3-arylpropargylamines were submitted to our experimental conditions, and the desired 4-aryl-tetrahydro-1,6-naphthyridines were isolated with overall yields ranging from 35 to 67% (**4ab-aj**). Overall, the reaction tolerates different electron-donating (Me, OMe) and electron-withdrawing groups (NO₂, CN) in the *ortho*, di-*ortho*, *meta*, and *para* positions of the phenyl ring. On the C4 position, our cascade reaction exhibits very little steric effect (**4ah-aj**).

Recently, it has been reported that increasing the number of sp³-hybridized carbons as well as stereogenic carbon contribute to decrease the toxicity.^{1c} Therefore, we turned our attention on introducing substituents on the piperidine part of the tetrahydro-1,6-naphthyridines (Scheme 3). First, C_{sp3}- and N-substituted propargylamines were successfully used as **4ak-am** and **4kk** were efficiently synthesized allowing access to C5- and N-functionalized tetrahydro-1,6-naphthyridines.

Next, the more challenging 3-vinyl-1,2,4-triazines **1k-m** substituted in the α or β positions of the alkenyl moiety were examined. Interestingly, reaction with a methyl or a hydroxymethyl group in the β -position gave the expected products **4ka** and **4la** in 62% and 57% yield, respectively, regardless of steric hindrance.

Nonetheless, with 5-phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-triazine **1m**, the desired bicyclic product **4ma** was not isolated under our original experimental conditions. A slight loss of planarity (and conjugation) between the alkenyl and the triazine parts for steric reasons could explain this lack of reactivity. Therefore, an optimization was carried out on this substrate (see the Supporting Information for details). To overcome this limitation, the reaction was performed in the presence of BF₃·Et₂O (6 equiv) in refluxing THF with a larger excess of **2a** (5 equiv). Under these conditions, **3ma** was isolated in 62% yield and directly engaged in the *ih*DA/rDA sequence (Scheme 4).

Scheme 4. Synthesis of **4ma**



After irradiation, **4ma** was successfully obtained in 75% yield, allowing the efficient introduction of a wide range of functional groups in each position of the tetrahydro-1,6-naphthyridine ring.

In summary, we report herein a novel three-step domino transformation exploiting the versatile reactivity of 3-vinyl-1,2,4-triazines. This α,β -unsaturated 4 π deficient scaffold demonstrated a high synthetic usefulness being at first an efficient aza-Michael acceptor toward primary and secondary

propargylamines allowing afterward a straightforward and unique access to diversely substituted tetrahydro-1,6-naphthyridines thanks to a subsequent *ih*DA/rDA process.

■ ASSOCIATED CONTENT

§ Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02132.

Experimental details and characterization data for all new compounds, table of optimization for the synthesis of **3ma**, and a complete list of compounds synthesized (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

*E-mail: jean-francois.briere@insa-rouen.fr.

*E-mail: franck.suzenet@univ-orleans.fr.

ORCID

Franck Suzenet: 0000-0003-1394-1603

Author Contributions

||J.J. and F.B. contributed equally.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This work was partially supported by Labex SynOrg (ANR-11-LABX-0029), Labex IRON (ANR-11-LABX-0018-01), University of Orleans, region Centre, INSA Rouen, Rouen University, CNRS, EFRD, and region Haute-Normandie.

■ REFERENCES

- (1) (a) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756. (b) Walters, W. P.; Green, J.; Weiss, J. R.; Murcko, M. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6405–6416. (c) Lovering, F. *MedChemComm* **2013**, *4*, 515–519. (d) Schneider, P.; Schneider, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 7971–7974.
- (2) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.
- (3) (a) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859. (b) Palmer, A. M.; Grobbel, B.; Brehm, C.; Zimmermann, P. J.; Buhr, W.; Feth, M. P.; Holst, H. C.; Simon, W. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7647–7660. (c) Catozzi, N.; Edwards, M. G.; Raw, S. A.; Wasnaire, P.; Taylor, R. J. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8343–8354. (d) Basarab, G. S.; Galullo, V.; DeGrace, N.; Hauck, S.; Joubran, C.; Wesolowski, S. S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6456–6459. (e) Glinkerman, C. M.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12408–12413. (f) Murray, C. W.; Rees, D. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 488–492.
- (4) (a) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669–1730. (b) Bracca, A. B. J.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10575–10610. (c) Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menendez, J. C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157–7259. (d) Fochi, M.; Caruana, L.; Bernardi, L. *Synthesis* **2014**, *46*, 135–157. (e) Kotha, S.; Deodhar, D.; Khedkar, P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9054–9091. (f) Munoz, G. D.; Dudley, G. B. *Org. Prep. Proced. Int.* **2015**, *47*, 179–206. (g) Bello Forero, J. S.; Jones, J., Jr.; da Silva, F. M. *Curr. Org. Synth.* **2016**, *13*, 157–175. (h) Singh, I. P.; Shah, P. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2017**, *27*, 17–36.
- (5) (a) Wijtmans, M.; Pratt, D. A.; Valgimigli, L.; DiLabio, G. A.; Pedulli, G. F.; Porter, N. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4370–4373. (b) Nam, T.-g.; Rector, C. L.; Kim, H.-y.; Sonnen, A. F. P.; Meyer, R.; Nau, W. M.; Atkinson, J.; Rintoul, J.; Pratt, D. A.; Porter,

- N. A. J. *Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10211–10219. (c) Zhou, Y.; Porco, J. A., Jr.; Snyder, J. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 393–396. (d) Mailyan, A. K.; Peregodov, A. S.; Dixneuf, P. H.; Bruneau, C.; Osipov, S. N. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8518–8526. (e) Johnson, R. J.; O'Mahony, D. J. R.; Edwards, W. T.; Duncton, M. A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1358–1366. (f) Sirakanyan, S. N.; Spinelli, D.; Geronikaki, A.; Hovakimyan, A. A.; Noravyan, A. S. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8648–8656. (g) Xiong, B.; Li, Y.; Lv, W.; Tan, Z.; Jiang, H.; Zhang, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4054–4057. (h) Wu, Y.; Chen, Y.-Q.; Liu, T.; Eastgate, M. D.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14554–14557. (i) Jackl, M. K.; Kreituss, I.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1713–1715.
- (6) (a) Rätz, R.; Schroeder, H. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1931–1934. (b) Paudler, W. W.; Barton, J. M. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1720–1722. (c) Saraswathi, T. V.; Srinivasan, V. R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2315–2316. (d) Lukin, A.; Vedekhin, T.; Tovpeko, D.; Zhurilo, N.; Krasavin, M. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 57956–57959. (e) Tang, D.; Wang, J.; Wu, P.; Guo, X.; Li, J.-H.; Yang, S.; Chen, B.-H. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 12514–12518. (f) Crespín, L.; Biancalana, L.; Morack, T.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1084–1087.
- (7) (a) Neunhoeffer, H. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1984; Vol. 3, Chapter 2.19, pp 385–456. (b) Boger, D. L. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781–793. (c) Neunhoeffer, H. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; Vol. 6, Chapter 6.11, pp 507–573. (d) Lindsley, C. W.; Layton, M. E. *Sci. Synth.* **2004**, *17*, 357–447. (e) Charushin, V.; Rusinov, V.; Chupakhin, O. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, 2008; Vol. 9, Chapter 9.02, pp 95–196. (f) Foster, R. A.; Willis, M. C. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 63–76.
- (8) (a) Taylor, E. C.; Macor, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2107–2110. (b) Taylor, E. C.; Macor, J. E.; French, L. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1807–1812. (c) Raw, S. A.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **2004**, 508–509. (d) Fernández Sainz, Y.; Raw, S. A.; Taylor, R. J. K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10086–10095. (e) Shi, B.; Lewis, W.; Campbell, I. B.; Moody, C. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3686–3688.
- (9) (a) Neipp, C. E.; Ranslow, P. B.; Wan, Z.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7499–7502. (b) Rickborn, B. The Retro–Diels–Alder Reaction Part II. Dienophiles with One or More Heteroatom. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, 1998; Vol. 53, pp 224–287. (c) Butler, R.; Leblanc, C.; McKeown, S. C.; Charlton, S. J. Ip receptor agonist heterocyclic compounds. WO2014125413A1, Aug 21, 2014; *Chem. Abstr.* **2014**, *161*, 389970. (d) Haenel, F.; John, R.; Seitz, G. *Arch. Pharm.* **1992**, *325*, 349–352. (e) Seitz, G.; Richter, J. *Chem.-Ztg.* **1989**, *113*, 252–254. (f) John, R.; Seitz, G. *Arch. Pharm.* **1989**, *322*, 561–564.
- (10) (a) Badarau, E.; Bugno, R.; Suzenet, F.; Bojarski, A. J.; Finaru, A.-L.; Guillaumet, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1958–1967. (b) Lorion, M.; Guillaumet, G.; Brière, J.-F.; Suzenet, F. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3154–3157.

Organocatalyzed Thia-Michael Addition and Sequential Inverse Electron Demanding Diels-Alder Reaction to 3-Vinyl-1,2,4-triazine Platforms

Clément Berthonneau,^a Floris Buttard,^b Marie-Aude Hiebel,^b Franck Suzenet,^{b,*} and Jean-François Brière^{a,*}

^a Normandie Univ, INSA Rouen, UNIROUEN, CNRS, COBRA (UMR 6014), 76000 Rouen, France

Fax: (+33)-2-3145-2962; phone: (+33)-2-3552-2464; e-mail: jean-francois.briere@insa-rouen.fr

^b Université d'Orléans, CNRS, ICOA, UMR 7311, 45067 Orléans, France

Fax: (+33)-2-3841-7281; phone: (+33)-2-3849-4580; e-mail: franck.suzenet@univ-orleans.fr

Received: June 28, 2017; Revised: September 8, 2017; Published online: September 27, 2017



Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/adsc.201700831>

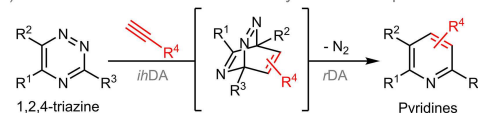
Abstract: This work highlights the use of 3-vinyl-1,2,4-triazines as original thia-Michael acceptors and inverse electron demanding Diels-Alder platforms en route to new 7,8-dihydro-5*H*-thiopyrano [4,3-*b*]pyridines. The required but rather unstable propargylthiol nucleophiles were successfully generated *in-situ* upon an innovative DBU-catalyzed methanolysis event of the corresponding propargyl thioacetate derivatives.

Keywords: Triazine; organic catalysis; conjugate addition; propargylthiol; Diels-Alder reaction

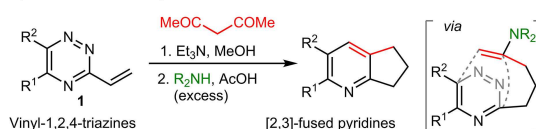
Pyridines are privileged scaffolds in medicinal chemistry ubiquitously represented in pharmaceutical ingredients.^[1] Among the myriad synthetic approaches towards this valuable heterocycle,^[2] the domino *inverse-electron-demand-hetero*-Diels-Alder (*ihDA*)/*retro*-Diels-Alder (*rDA*) reaction between 1,2,4-triazine platforms and 2C-dienophiles such as alkynes has furnished synthetically useful pathways to pyridines displaying various substitution patterns (Scheme 1a).^[3] The intramolecular strategies have also flourished and overcome the lack of reactivity of alkyne partners meanwhile addressing the regioselectivity issues towards the construction of fused non-aromatic/hetero-aromatic bicycles.^[3,4] However, these cyclization approaches necessitate the pre-installation of a tether flanked by the dienophile. On the other hand, vinyl *N*-heterocycles, whose alkene-substituted pyridines are the most representative platforms, emerged as original and useful Michael-acceptors allowing an alternative way to provide substituted azaarenes.^[5] Their unique reactivity markedly depends on the capability of the

electron-poor azaarene moiety to stabilize the developing anionic charge subsequent to the 1,4-addition reaction.^[5] Nonetheless, in this field of research, organocatalytic processes only appeared to be surfacing in recent years.^[6]

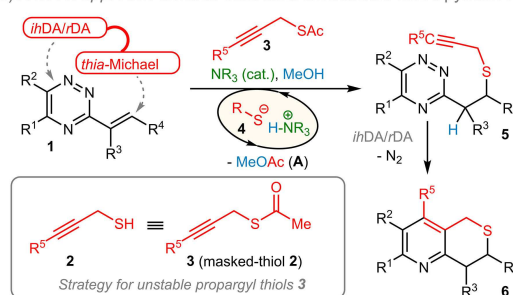
a) Domino *ihDA/rDA* reaction with alkynes as dienophiles



b) First use of 3-vinyl-1,2,4-triazines **1** in Michael and *ihDA/rDA* reactions



c) A novel approach towards saturated/unsaturated fused pyridines **6**



Scheme 1. Context of the methodology.

In quest to merge the best of these two worlds, we recently introduced 3-vinyl-1,2,4-triazine derivatives **1** as a versatile platform able to undergo both a 1,4-

conjugated addition reaction and the subsequent intramolecular *ihDA/rDA* reaction (Scheme 1b).^[7] This novel strategy was initially proven by a Michael reaction of acetylacetone (C–C bond formation) to 3-vinyl-1,2,4-triazines **1** having a unsubstituted vinyl pendant. However, the conjugated addition process required a large amount of triethylamine as a base. Then, the acetyl motif allowed an enamine-based domino *ihDA/rDA*-elimination sequence to give [2,3]-fused pyridines.^[3,7,8] On this background, we undertook to probe the reactivity profile of (1) more substituted vinyl-triazines **1** as (2) unprecedented *hetero*-Michael acceptors for C–S bond formation upon (3) organocatalytic conditions (Scheme 1c). Accordingly, we envisaged the use of propargylthiol derivatives **2** as a dual entities not only allowing a thia-Michael reaction to give product **5** but affording also the opportunity to lead to the subsequent intramolecular *ihDA/rDA* reaction (Scheme 1c).^[9] Additionally, this sequence would provide a novel approach and versatile construction of 7,8-dihydro-5*H*-thiopyrano[4,3-*b*]pyridines **6**, whose very few general synthetic approaches are reported despite the biological relevance of this scaffold.^[10] We are pleased to report herewith the first sequential domino thia-Michael-*ihDA/rDA* reaction to 3-vinyl-1,2,4-triazine derivatives **1**, meanwhile affording an organocatalytic strategy to manipulate unstable propargylthiol **2**.

Due to the known volatility and instability of the propargylthiol **2a** ($R^5=H$, Scheme 1c), Moyano and Pericàs proposed the use of propargyl thioacetate derivative **3a** as stable masked-thiol which was liberated *in-situ* as lithium thiolate species upon treatment by $LiAlH_4$.^[11,12] We postulated that a tertiary-amine as a Brønsted base would promote the deacetylation reaction of **3a** along with the nucleophilic addition of methanol to provide a catalytic amount of the corresponding ammonium propargylthiolate **4** en route to the thia-Michael product **5** (Scheme 1c). At the onset of this hypothesis (Table 1), it was shown that no reaction took place between vinyl-triazine **1a** and acetyl derivative **3a** (1.5 equivalent) in the presence of methanol but without any base (entry 1). To our delight, a screening of organic bases in MeCN (entries 2–4, 20 mol%) revealed that strong guanidine amine bases furnished the expected thia-Michael product **5a** with promising 32–43% of conversion (entries 3–4). The amidine DBU turned to be the optimal organocatalyst giving rise to complete (>99%) and clean transformation of vinyl-triazine **1a** into product **5a** in 3 hours as long as methanol additive is used (entries 5–6). A rapid survey of solvents (entries 7–9) revealed that methanol afforded a slightly faster process allowing a conversion of 99% in 1 hour whereas 70% was obtained in acetonitrile (entries 5 and 7). However, this outcome was also counterbalanced by the apparent decomposition (pre-

cipitation events) of the acetyl compound **3a** used in excess in methanol likely though the rapid concentration of the unstable propargylthiol **2a** and derivatives in the reaction medium. Then, we made use of the stable benzylthiol **7** as a model *S*-nucleophile to probe the thia-Michael reaction into the formation of **8** (Table 1, entries 10–14). It was demonstrated that a base is crucial for the success of the conjugated addition reaction and DBU is a superior organocatalyst than *i*Pr₂EtN in toluene (entries 10–12), although their efficiency was comparable in acetonitrile (entries 13–14). Eventually, the use of sodium methanolate as a base led only to the oxamichael product **9** highlighting the usefulness of the soft DBU/MeOH strategy (entry 15).

An NMR investigation revealed that Hünig base (*i*Pr₂EtN) was unable to achieve the deacetylation reaction of **3a** in the presence of methanol (see ESI). Contrariwise, 20 mol% of DBU allowed the rapid methanolysis reaction leading to the formation of 20% of methyl acetate **A** (¹H NMR ratio **3a**/**A** = 80/20) after one hour (Figure 1). Interestingly, the disappearance of **3a** continued slowly afterwards. However, the obtained products, among which the expected thiolate **4**, were not identified by NMR likely due to instability issue.

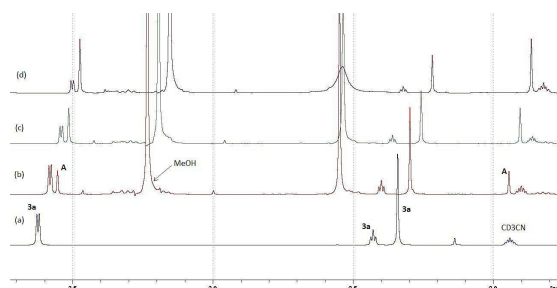
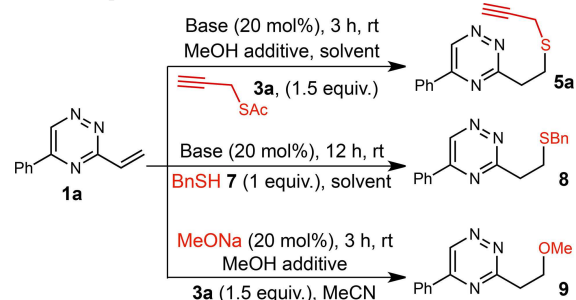


Figure 1. ¹H NMR (CD₃CN) monitoring of the deacetylation event of propargyl thioacetate **3a** furnishing methyl acetate **A**. (a) **3a** (0.15 mmol), in CD₃CN (1 mL), rt. (b) **3a** (0.15 mmol), DBU (0.02 mmol) and MeOH (1 mmol), rt, 1 h (**3a**/**A**: 80/20). (c) After 3 h (**3a**/**A**: 60/40). (d) After 14 h (**3a**/**A**: 42/58).

Most notably, by means of CD₃OD in the presence of propargyl thiobenzoate **3b**, preventing the parasitic hydrogen-deuterium exchanges with acidic protons of **3a** (see ESI), the corresponding deuterated-product **5b** was obtained with 78% yield and 86% D incorporation (Scheme 2). This testifies that: (1) the protonation event mainly takes place at the α -position of the triazine following a thia-Michael-protonation sequence and (2) MeOH is the proton source, likely *via* the formation of thiolate[−]DBUH⁺ ion-pair **4** by methanolysis (Scheme 1c). Accordingly, one can as-

Table 1. Optimization of the thia-Michael reaction.^[a]

Entry	Base	Solvent/Additive	3a or 7	Product (%) ^[b,c]
1	–	MeCN/MeOH	3a	5a, 0
2	DABCO or DMAP or <i>i</i> Pr ₂ EtN	MeCN/MeOH	3a	5a, 0
3	MTBD	MeCN/MeOH	3a	5a, 43
4	TMG	MeCN/MeOH	3a	5a, 32
5	DBU	MeCN/MeOH	3a	5a, >99 (70)
6	DBU	MeCN/–	3a	5a, traces
7	DBU	MeOH/–	3a	5a, >99 (>99)
8	DBU	THF/MeOH	3a	5a, 35
9	DBU	PhCl/MeOH	3a	5a, 95
10	DBU	toluene/–	7	8, >99
11	<i>i</i> Pr ₂ EtN	toluene/–	7	8, 6
12	–	toluene/–	7	8, 0
13	DBU	MeCN/–	7	8, 93
14	<i>i</i> Pr ₂ EtN	MeCN/–	7	8, >99
15	MeONa	MeCN/MeOH	3a	9, 83

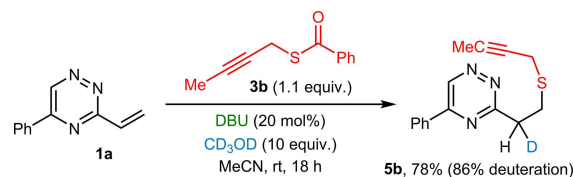
^[a] Reaction conditions: **1a** (0.1 mmol), base (20 mol%), solvent (1 mL, 0.1 M) at rt either in the presence of acetyl propargylthiol **3a** (1.5 equiv.) and MeOH (10 equiv.) for 3 h or BnSH **7** (1 equiv.) for 12 h.

^[b] Conversion with regard to **1a** determined by ¹H NMR of the crude product.

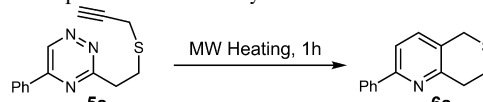
^[c] In bracket outcome after 1 hour. TMG: *N,N,N',N'*-tetramethylguanidine, MTBD: 7-methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene. DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane. DMAP: 4-dimethylaminopyridine. DBU: diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene.

sume that the strong basicity of DBU is well-balanced to allow both the deacylation of propargyl thioacetate derivatives **3** and the 1,4-nucleophilic addition reaction without retarding the subsequent protonation reaction; a prerequisite to regenerate the DBU organocatalyst.

Thereafter, we undertook the investigation of the intramolecular *ihDA/rDA* reaction on the crude propargyl product **5a** (obtained after evaporation) due to the sensitivity of this compound to oxidation upon purification through column chromatography (Table 2).^[13] However, after heating under microwave

**Scheme 2.** Deuteration experiment.

(MW) irradiation at 200 °C in chlorobenzene for 1 hour a low 27% NMR yield was measured (entry 1). It turned out that either the presence of DBU or the excess of propargyl thiol derivatives **2a–3a** elicited side reactions leading to complex mixtures beside the cycloaddition pathway. Pleasingly, by means of an acidic washing of the reaction mixture followed by a solvent exchange, the resulted crude product **5a** underwent a smooth cyclization process to yield the expected fused-pyridine **6a** in 78% yield (entry 2). These results (74–76%) were secured with similar yields on two mmol scale irrespective to the use of MW irradiation heating or conductively heating (entry 2). Importantly, these reaction conditions displayed less than 5% of the retro-thia-Michael product **1a**. It was found that neither lower temperature (175 °C, entry 3) nor other solvents (entries 4–7) surpassed the reaction in chlorobenzene at 200 °C for 1 hour.

Table 2. Optimization of the cycloaddition reaction.^[a]

Entry	T (°C)	Solvent	Product 6a (%) ^[b]
1	200	PhCl	27 ^[c]
2	200	PhCl	78 (74) ^[d] (76) ^[e]
3	175	PhCl	56
4	200	PhCF ₃	74
5	200	Ethylene glycol	42
6	200	NMP	45
7	200	PhNO ₂	59

^[a] Reaction conditions: carried out on the crude product **5a** (0.1 mmol) obtained after acidic-extraction and evaporation of the reaction media, diluted in 2 mL of solvent upon microwave irradiation.

^[b] NMR yield determined by an internal standard over two-steps.

^[c] On the crude product **5a** after evaporation but without work-up.

^[d] Reaction carried out in a conductively heated Monowave 50 reactor.

^[e] 76% of isolated yield when carried out on 2 mmol scale.

Mindful of having a convenient protocol in hands, we carried out a filtration of the crude reaction mixture through a weak acid cation exchange resin (Amberlite IRC86) in order to remove the DBU base (Table 3, conditions A). Then, the intramolecular *ihDA/rDA* reaction was achieved upon MW irradiation after a solvent exchange. Accordingly, we were pleased to observe the formation of the fused-pyridine **6a** in 77% isolated yield over two-steps from the corresponding vinyl-triazine **1a**. This protocol was successfully applied to various 5-substituted vinyl-triazines to synthesize the corresponding pyridines having a *para*- (**6b**-56% and **6c**-85%), *meta*- (**6d**-64%) and even *diortho*-substituted phenyl ring (**6e**-70%) with overall yields ranging from 56 to 70%. A heteroaryl connected to the triazine ring was also tolerated as demonstrated with the elaboration of thienyl **6f** (70%) and pyridine **6g** (64%) derivatives. Next, the formation of 2,3-dimethyl fused-pyridine **6h** was achieved with 39% isolated yield. Interestingly, it was demonstrated that this sequence could be extended to substituted alkynes **3c-d** ($R^5 = \text{Me, Ph}$) which furnished the crude thia-Michael intermediates

5i-j with more than 98% of conversion. However, the corresponding cyclized-products **6i-j** displaying substituents at the 2 and 4 positions were obtained with modest 23–28% yields. These last examples might result from the more challenging cycloaddition events due to steric hindrance issues.

We subsequently tackled the thia-Michael addition reaction to triazines **1** flanked by α - or β -functionalized alkene pendants (Table 3, conditions B). Unfortunately, only traces of the Michael product **5k** was observed by mixing the vinyl-triazine **1i** ($R^4 = \text{Me}$) and propargyl thioacetate **3a** in MeCN in the presence of methanol (conditions A). The 1,4-nucleophilic addition reaction appears to be highly sensitive to steric hindrance at the β -position of the vinyl-pendant of triazine **1**. To our delight, by adding dropwise the thioacetate partner **3a** in methanol, in order to prevent a rapid decomposition of the corresponding thiol intermediate **2a** in this solvent (*vide supra*), we succeeded in the formation of thia-Michael adduct **5k** with 77% isolated yield after a flash column chromatography purification (see SI for more details). Next, the intramolecular *ihDA/rDA* reaction into fused-pyridine **6k** was carried out in 78% yield. These conditions were also successfully achieved to yield β -pentyl **6l** (79 $\times$ 68% yields) and α -methyl **6m** (83 $\times$ 69% yields) pyridine derivatives. The fact that the thia-Michael reaction was never completed (86–95% of conversion into adduct **5k–m**) may be explained by an equilibrated process upon thermodynamic control. Indeed, the cycloaddition reaction into products **6k–m** also gave rise to the formation of 9–17% of vinyl-triazine **1i–k** upon MW irradiation.

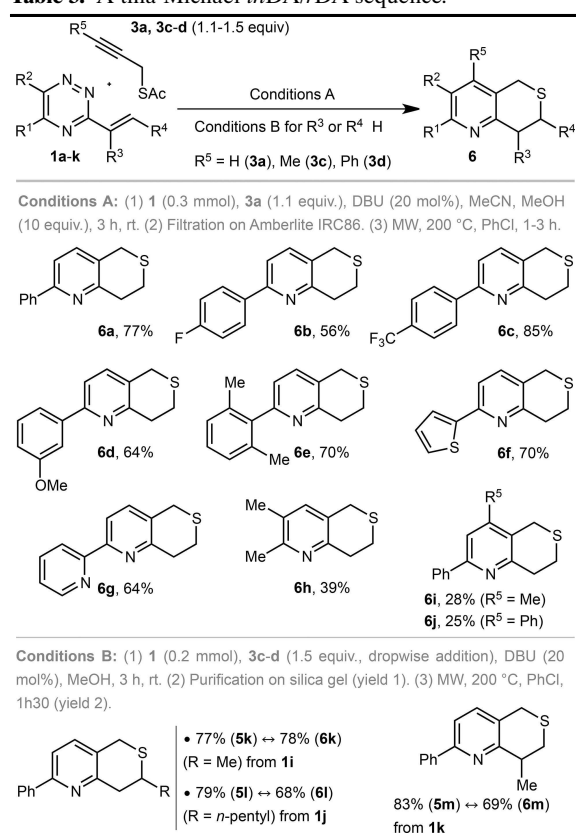
In summary, we have demonstrated that 3-vinyl-1,2,4-triazines are useful platforms for the synthesis of 7,8-dihydro-5*H*-thiopyrano[4,3-*b*]pyridine derivatives *via* an original sequence based on a thia-Michael reaction and the subsequent *ihDA/rDA*-process. This successful outcome was based on the innovative use of propargyl thioacetates, as convenient sources of rather unstable propargylthiol nucleophiles thanks to the organocatalytic DBU-based methanolysis event; a process that might find further application in synthesis.

Experimental Section

General Procedure

To a solution of 3-vinyl-1,2,4-triazine **1a–h** (0.3 mmol, 1 equiv.), the appropriate thioacetate **3a, 3c or 3d** (0.33 mmol, 1.1 equiv.) and methanol (3.0 mmol, 10 equiv.) in acetonitrile (3 mL) was added DBU (9 μL , 0.06 mmol, 20 mol%). The resulting solution was stirred for 3 hours at room temperature and filtered through a AMBERLITE IRC86-H form column. Resin was rinsed with methanol and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Chlorobenzene (6 mL) was added and the resulting mixture was

Table 3. A thia-Michael-*ihDA/rDA* sequence.^[a]



^[a] Isolated yields after silica gel column chromatography.

placed in a microwave vial (30 mL). The vial was sealed and the solution was heated at 200 °C for 1–3 hours under microwave irradiation. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel to yield the desired 7,8-dihydro-5H-thiopyranopyridine **6a-j**.

Acknowledgements

This work has been partially supported by INSA Rouen, Rouen University, Orléans University, CNRS, EFRD and Labex SynOrg (ANR-11-LABX-0029), région Normandie (CRUNCH network) and région Centre-Val de Loire.

References

- [1] E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.
- [2] a) M. D. Hill, *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 12052; b) C. Allais, J.-M. Grassot, J. Rodriguez, T. Constantieux, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10829.
- [3] a) D. L. Boger, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2869; b) S. A. Raw, R. J. K. Taylor, in *Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. Volume 100* (Ed.: R. K. Alan), Academic Press, **2010**, pp. 75; c) R. A. A. Foster, M. C. Willis, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 63.
- [4] For representative examples of intramolecular *ihDA/rDA* reaction with alkynes, see: a) G. Seitz, S. Dietrich, *Archiv der Pharmazie* **1984**, *317*, 379; b) E. C. Taylor, J. E. Macor, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2419; c) E. C. Taylor, J. L. Pont, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 379; d) E. C. Taylor, J. E. Macor, L. G. French, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1807; e) F. Haenel, R. John, G. Seitz, *Archiv der Pharmazie* **1992**, *325*, 349; f) D. Branowska, S. Ostrowski, A. Rykowski, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 463; g) S. Diring, P. Retailleau, R. Ziessel, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10181; h) Y. Hajbi, F. Suzenet, M. Khouili, S. Lazar, G. Guillaumet, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8286; i) I. Akritopoulou-Zanze, Y. Wang, H. Zhao, S. W. Djuric, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5773; j) Y. Hajbi, F. Suzenet, M. Khouili, S. Lazar, G. Guillaumet, *Synthesis* **2010**, 1349; k) Z. Ma, F. Ni, G. H. C. Woo, S. M. Lo, P. M. Roveto, S. E. Schaus, J. K. Snyder, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 829; l) T. Dinh Ngoc, N. Moons, Y. Kim, W. De Borggraeve, A. Mashentseva, G. Andrei, R. Snoeck, J. Balzarini, W. Dehaen, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 3292; m) S. P. J. T. Bachollet, J. F. Vivat, D. C. Cocker, H. Adams, J. P. A. Harrity, *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 12889; n) S. P. J. T. Bachollet, D. Volz, B. Fiser, S. Münch, F. Röncke, J. Carrillo, H. Adams, U. Schepers, E. Gómez-Bengoa, S. Bräse, J. P. A. Harrity, *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 12430.
- [5] For reviews on conjugated addition reaction to alkenyl-azaarenes, see: a) D. A. Klumpp, *Synlett* **2012**, *23*, 1590; b) D. Best, H. W. Lam, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 831.
- [6] For representative examples of organocatalyzed conjugated addition reactions to alkenylazaarene, see: a) S. Wang, X. Li, H. Liu, L. Xu, J. Zhuang, J. Li, H. Li, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2303; b) J. Chen, J. Li, J. Wang, H. Li, W. Wang, Y. Guo, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2214; c) Y.-Y. Wang, K. Kanomata, T. Korenaga, M. Terada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 927; d) H. B. Hepburn, P. Melchiorre, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3520.
- [7] M. Lorion, G. Guillaumet, J.-F. Brière, F. Suzenet, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3154.
- [8] For pioneering enamine-based *ihDA/rDA* reaction to 1,2,4-triazines, see: a) D. L. Boger, J. S. Panek, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2179; b) D. L. Boger, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5745.
- [9] S. A. Vizer, E. S. Sycheva, A. A. A. Al Quntar, N. B. Kurmankulov, K. B. Yerzhanov, V. M. Dembitsky, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1475.
- [10] For selected examples, see: a) M. Adachi, T. Sasatani, N. Chomei, S. Takada, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8871; b) A. Mitchinson, J. R. Attack, P. Blurton, R. W. Carling, J. L. Castro, K. S. Curley, M. G. N. Russell, G. Marshall, R. M. McKernan, K. W. Moore, R. Narquizian, A. Smith, L. J. Street, S.-A. Thompson, K. Wafford, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3441; c) D. Guiadeen, S. Kothandaraman, L. Yang, S. G. Mills, M. MacCoss, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6368; d) J. Liu, Y.-Y. Pan, L.-Y. Xue, W.-J. Hao, J.-P. Zhang, S.-L. Wang, B. Jiang, *J. Heterocyclic Chem.* **2016**, *53*, 1054.
- [11] a) J. Castro, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *Synthesis* **1997**, 1997, 518; b) J. Castro, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3346.
- [12] For stoichiometric generation of propargyl thiol derivatives from the corresponding thioacetates, see: a) B. M. Trost, X. Huang, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 469; b) S. Braverman, M. Cherkinsky, D. Meridor, M. Sprecher, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1925.
- [13] The crude propargyl product **5a** could be stored for weeks at –20 °C without decomposition, despite the sensitivity to oxidation of this intermediate during the column chromatography purification.

Experimental procedures

1	General Information	163
2	Quantitative NMR spectroscopy	163
3	Preparation of 3-vinyl-1,2,4-triazines	165
3.1.	<i>3-methylthio-1,2,4-triazines (2)</i>	165
	• S-methylthiosemicarbazide iodohydrate (4.HI)	165
	• 3-(methylthio)-1,2,4-triazine (2b)	167
	• 5-methyl-3-(methylthio)-1,2,4-triazine (2c)	167
	• 5,6-dimethyl-3-(methylthio)-1,2,4-triazine (2d)	168
	• 5-(3-methoxyphenyl)-3-(methylthio)-1,2,4-triazine (2f)	169
	• 5-(4-fluorophenyl)-3-(methylthio)-1,2,4-triazine (2g)	170
	• 3-(methylthio)-5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-triazine (2h)	171
	• 3-(methylthio)-5-(trifluoromethyl)-1,2,4-triazine (2l)	172
3.2.	<i>3-sulfonyl-1,2,4-triazines (9)</i>	173
	• 3-(methylsulfonyl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (9a)	173
	• 5-(3-methoxyphenyl)-3-(methylsulfonyl)-1,2,4-triazine (9f)	174
	• 5-(4-fluorophenyl)-3-(methylsulfonyl)-1,2,4-triazine (9g)	174
	• 3-(methylsulfonyl)-5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-triazine (9h)	175
3.3.	<i>3-vinyl-1,2,4-triazines</i>	175
	• 5-phenyl-3-vinyl-1,2,4-triazine (10a)	175
	• 5-(3-methoxyphenyl)-3-vinyl-1,2,4-triazine (10f)	176
	• 5-(4-fluorophenyl)-3-vinyl-1,2,4-triazine (10g)	176
	• 5-(thiophen-2-yl)-3-vinyl-1,2,4-triazine (10h)	177
3.4.	<i>Liebeskind-Srogl cross-coupling reactions toward substituted 3-vinyl-1,2,4-triazines</i>	178
	• (<i>E</i>)-3-(hept-1-en-1-yl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18a)	178
	• (<i>E</i>)-5-phenyl-3-(3-phenylprop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18b)	179
	• (<i>E</i>)-5-phenyl-3-styryl-1,2,4-triazine (18c)	180
	• 5-phenyl-3-(1-propen-1-yl)-1,2,4-triazine (18d)	180
	• (<i>E</i>)-3-(2-cyclopropylvinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18e)	181
	• (<i>E</i>)-3-(2-cyclohexylvinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18f)	181
	• (<i>E</i>)-3-(2-ethoxyvinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18g)	182
	• 5-phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-triazine (18h)	182
	• 5-phenyl-3-(1-phenylvinyl)-1,2,4-triazine (18i)	183
	• 3-(cyclohex-1-en-1-yl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18j)	183
	• 3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18k)	184
	• 3-(3-methylbut-2-en-2-yl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18l)	184
	• 3-(2-methylprop-1-en-1-yl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18m)	185
	• (<i>E</i>)-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18n)	185
	• (<i>E</i>)-3-(prop-1-en-1-yl)-5-(trifluoromethyl)-1,2,4-triazine (18o)	186
	• (<i>E</i>)-5-methyl-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18p)	186
	• (<i>E</i>)-5,6-dimethyl-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18q)	187
	• (<i>E</i>)-3-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)prop-2-en-1-ol (18r)	188
3.5.	<i>Cross-coupling partners preparation</i>	189
3.5.1.	Boronic acids and esters synthesis	189
	• (<i>E</i>)-hept-1-en-1-ylboronic acid (16)	189
	• (<i>E</i>)-hept-1-en-1-ylboronic acid pinacol ester (19b)	190
	• (<i>E</i>)-(2-cyclohexylvinyl)boronic acid pinacol ester (19c)	190
3.5.2.	Stannanes synthesis	191
	• (<i>E</i>)-3-(tributylstannyl)prop-2-en-1-ol (24a)	191
	• (<i>E</i>)-tributyl(styryl)stannane (24b)	192

4	Aza-Michael additions	193
4.1.	<i>Aza-Michael additions on 3-vinyl-1,2,4-triazines</i>	193
	• <i>N</i> -(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)prop-2-yn-1-amine (35a)	193
	• <i>N,N</i> -bis(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl) prop-2-yn-1-amine (36)	194
	• <i>N,N</i> -bis(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)but-3-yn-1-amine	194
	• <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)prop-2-yn-1-amine (35b)	195
	• <i>N</i> -benzyl- <i>N</i> -(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)prop-2-yn-1-amine (35e)	195
	• <i>O</i> -methyl- <i>N</i> -(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)- <i>N</i> -(prop-2-yn-1-yl)hydroxylamine (35f)	196
	• <i>N</i> -(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)but-3-yn-1-amine (35g)	197
	• <i>N</i> -benzyl- <i>N</i> -methyl-2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethan-1-amine (35h)	198
4.2.	<i>Ditriflimide catalyzed aza-Michael additions of N-alkoxyamines</i>	198
	• <i>N</i> -benzyl- <i>O</i> -methyl- <i>N</i> -(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propyl)hydroxylamine (48b)	199
	• <i>O</i> -benzyl- <i>N</i> -(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propyl)hydroxylamine (48c)	199
	• <i>N</i> -benzyl- <i>O</i> -methyl- <i>N</i> -(1-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)hydroxylamine (49c)	200
	• <i>O</i> -benzyl- <i>N</i> -(1-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)hydroxylamine (49d)	201
	• <i>O</i> -methyl- <i>N</i> -(1-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)- <i>N</i> -(prop-2-yn-1-yl)hydroxylamine (49e)	201
	• <i>O</i> -benzyl- <i>N</i> -(1-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)- <i>N</i> -(prop-2-yn-1-yl)hydroxylamine (49f)	202
	• 2-(benzyl(methoxy)amino)-3-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-1-ol (56a)	203
	• 2-(methoxy(prop-2-yn-1-yl)amino)-3-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-1-ol (56b)	203
	• <i>N</i> -benzyl- <i>O</i> -methyl- <i>N</i> -(2-phenyl-2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)hydroxylamine (57a)	204
	• <i>N</i> -benzyl- <i>O</i> -methyl- <i>N</i> -(1-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)heptan-2-yl)hydroxylamine (58a)	205
	• <i>O</i> -methyl- <i>N</i> -(1-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)heptan-2-yl)- <i>N</i> -(prop-2-yn-1-yl)hydroxylamine (58b)	205
	• <i>N</i> -benzyl- <i>N</i> -(1-cyclopropyl-2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)- <i>O</i> -methylhydroxylamine (59a)	206
	• <i>N</i> -benzyl- <i>O</i> -methyl- <i>N</i> -(1-phenyl-3-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)hydroxylamine (60a)	207
	• <i>N</i> -benzyl- <i>O</i> -methyl- <i>N</i> -(1-(5-methyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)hydroxylamine (61a)	208
	• <i>N</i> -benzyl- <i>O</i> -methyl- <i>N</i> -(1-(5-(trifluoromethyl)-1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)hydroxylamine (62a)	209
	• <i>N</i> -benzyl- <i>N</i> -(1-(5,6-dimethyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)- <i>O</i> -methylhydroxylamine (63a)	209
	• <i>N</i> -(1-(1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)- <i>N</i> -benzyl- <i>O</i> -methylhydroxylamine (64a)	210
	• <i>O</i> -benzyl- <i>N,N</i> -bis(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propyl)hydroxylamine (66)	211
	• (<i>E</i>)- <i>N</i> -benzyl- <i>O</i> -methyl- <i>N</i> -(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)vinyl)hydroxylamine (67a)	211
	• (<i>E</i>)- <i>O</i> -methyl- <i>N</i> -(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)vinyl)- <i>N</i> -(prop-2-yn-1-yl)hydroxylamine (67b)	212
4.3.	<i>Nucleophiles syntheses</i>	213
	• <i>N</i> -benzyl- <i>O</i> -methylhydroxylamine (50f)	213
	• 2-benzyl-1,1-dimethylhydrazine (50g)	214
	• benzyl <i>N</i> -benzylcarbamate (50e)	215
	• <i>N</i> -benzylpropargylamine	215
	• <i>N</i> -propargylaniline	216
	• <i>N</i> -methoxypropargylamine (34c)	217
	○ <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)méthoxyamine (70)	217
	○ <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>N</i> -(propargyl)méthoxyamine (72)	218
	○ <i>N</i> -methoxypropargylamine hydrochloride (34c.HCl)	219
	○ <i>N</i> -methoxypropargylamine (34c)	219
	• <i>O</i> -benzyl- <i>N</i> -(prop-2-yn-1-yl)hydroxylamine (34d)	220
	○ <i>tert</i> -butyl (benzyloxy)carbamate (73)	220
	○ <i>tert</i> -butyl (benzyloxy)(prop-2-yn-1-yl)carbamate (74)	221
	○ <i>O</i> -benzyl- <i>N</i> -(prop-2-yn-1-yl)hydroxylamine (34d)	222
	• <i>O</i> -benzyl- <i>N</i> -(but-3-yn-2-yl)hydroxylamine (34f)	222
5	Tetrahydro-[1,6]-naphthyridines synthesis	224
5.1.	<i>Domino reactions towards tetrahydro-[1,6]-naphthyridines from 3-vinyl-1,2,4-triazines</i>	224
	• 2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1a)	224
	• 2-(3-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1c)	225
	• 2-(2,6-dimethylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1d)	225
	• 2-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1f)	226
	• 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1g)	227
	• 2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1i)	228

5.2.	<i>One pot synthesis of 6-alkoxy-tetrahydro-[1,6]-naphthyridines from 3-vinyl-1,2,4-triazines</i>	229
•	6-methoxy-7-methyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77b)	232
•	6-methoxy-8-methyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77c)	233
•	(6-methoxy-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridin-7-yl)methanol (77d)	234
•	6-methoxy-7-pentyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77f)	235
•	7-cyclopropyl-6-methoxy-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77e)	236
•	7-benzyl-6-methoxy-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77g)	237
•	6-methoxy-2,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77h)	238
•	6-methoxy-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77i)	239
•	6-methoxy-2,3,7-trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77j)	240
•	6-methoxy-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77k)	241
•	6-(benzyloxy)-7-methyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77l)	242
5.3.	<i>ihDA/rDA cycloadditions</i>	243
•	6-methoxy-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77a)	243
•	6-methyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1b)	244
6	Methoxyl group cleavage from 6-methoxytetrahydro-[1,6]-naphthyridines	245
•	2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1a)	245
•	7-pentyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1w)	246
•	7-methyl-2-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1ψ)	246
7	Other compounds syntheses	247
•	1,7-dimethyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>b</i>]pyridine (42)	
	and 5-phenyl-3-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1,2,4-triazine (35c)	247
•	O-methyl-N-(2-(4-phenyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)ethyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)hydroxylamine (78)	249
8	Organocatalysts syntheses	250
•	<i>N,N</i> -bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thiourea : Schreiner's thiourea (I)	250
•	9-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]thiourea]cinchonine (III)	251
○	9-aminocinchonine	251
○	9-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]thiourea]cinchonine (III)	252
•	9-[(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)squaramide]cinchonine (V)	252
○	3,4-dimethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione	253
○	3-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione	253
○	9-[(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)squaramide]cinchonine (V)	254
•	9-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]thiourea]quinidine (IV)	254
○	9-epi-aminoquinine:	255
○	9-epi-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thiourea)quinine (IV)	256
•	3-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (VI)	257

1 General Information

Unless otherwise noted, all reagent-grade chemicals and solvents commercially available were used without further purification.

The reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) using aluminum sheets coated with silica gel 60 F254. Column chromatography was carried out using silica gel 60 Å (0.04–0.06 mm).

Solvents mentioned as dry were purified with a dry station GT S100 immediately prior to use.

Microwave irradiation experiments were performed with a Monowave 300 single-mode microwave reactor (Anton Paar GmbH) using standard 10 or 30 mL Pyrex vessels (G10 or G30) equipped with Teflon-coated magnetic stir bar and closed with snap cap and silicone septum.

Analyses

Nuclear Magnetic Resonance (**NMR**) spectra were recorded with a 250 MHz (^1H : 250 and ^{13}C : 63 MHz) or 400 MHz (^1H : 400 and ^{13}C : 100.7 MHz) Bruker spectrometer. Chemical shifts are given in parts per million (ppm) from tetramethylsilane (TMS), calibrated to the residual solvent peak. Coupling constants “*J*” are expressed in hertz (multiplicity: s = singlet, br s = broad singlet, d = doublet, dd = double doublet, dt = double triplet, t = triplet, q = quartet, p = pentuplet, h = hexuplet, hept = heptuplet, *etc.*, m = multiplet).

High-resolution accurate mass measurements (**HRAM**) were performed on a *Bruker maXis mass spectrometer* by the "Fédération de Recherche" ICOA/CBM (FR2708) platform; using an electrospray ionization (ESI) source in positive mode and a time-of-flight (TOF) analyzer.

Infrared (**IR**) spectra were recorded on a *FT-IR Thermo Scientific Nicolet iS10* and maximum absorption wavenumbers $\tilde{\nu}$ are given in cm^{-1} .

Melting points (**mp**) were measured in open capillary tubes.

2 Quantitative NMR spectroscopy

During our methodologic studies, we have used a quantitative ^1H NMR spectroscopy technic to afford a quick and accurate analysis of the reactions. This method allows to quantify the species in the reactional medium by using a precise amount of an internal standard which is introduced in the whole mixture prior to NMR analysis.^{171,172} Indeed, NMR spectroscopy is by definition a quantitative spectroscopy method because the signal intensity and the area under each pic are, in appropriate conditions, directly proportional to the number of involved nuclei.

Many compounds can be used as internal standard for quantitative NMR analysis, as soon as they exhibit a strong signal in a free zone of the spectra where they cannot interfere with reactional products signals.¹⁷³

We have used dibenzylether as an internal standard. It gives a distinctive singlet at 4.56 ppm in deuterated chloroform for its four benzylic protons. 0.25 equivalent are introduced in the reactional medium that the

integral of the signal could be equivalent to one proton. Figure 13 shows the NMR spectra of the crude mixture from reaction between triazine **10a** and propargylamine **34a**. Integrate the internal standard signal for a 1.00 consequently gives relative integration values for the signals of compounds present in the mixture.

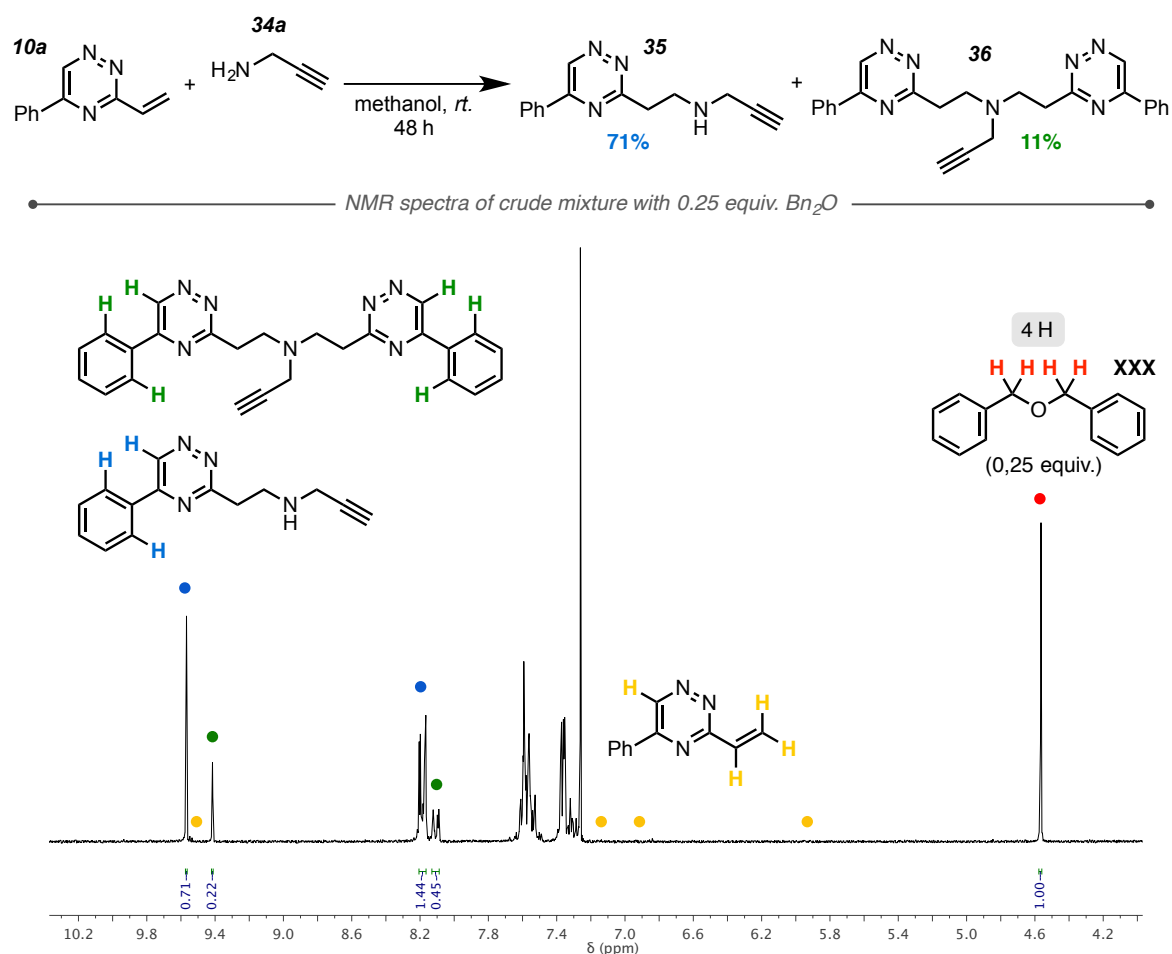


Figure 13

Determining reaction yields with such a method allows time saving and the possibility to quantify the efficiency of a transformation without any purification which might influence the values of isolated yields

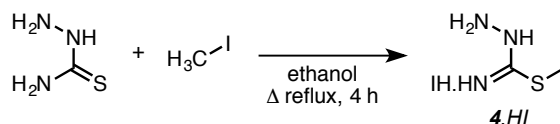
Sample preparation for quantitative NMR spectroscopy with dibenzylether as an internal standard

Dibenzylether (0.25 equiv.) is added with a micro-syringe in the crude mixture which is then diluted with chloroform. An adequate amount of the solution for NMR spectroscopy is then introduced in a round-bottomed flask and concentrated under reduced pressure without heating or with a nitrogen flow. Contents of the flask are then analyzed by NMR spectroscopy.

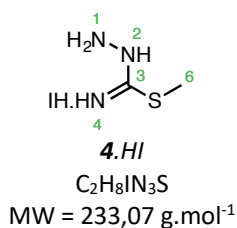
3 Preparation of 3-vinyl-1,2,4-triazines

3.1. 3-methylthio-1,2,4-triazines

- **S-methylthiosemicarbazide iodohydrate (4.HI)**



Thiosemicarbazide (79-19-6, 99%, 40.00 g, 434.5 mmol) and ethanol (400 mL) were charged in a 1 L round bottom flask equipped with a magnetic stirbar and a reflux condenser. **Iodomethane** (74-88-4, 27 mL, 62.0 g, 437 mmol, 1 equiv.) was added and the heterogeneous mixture was vigorously stirred at ethanol reflux (80 °C) and became limpid after a few minutes. Heating and stirring were maintained for 4 hours and the mixture was then allowed to cool down to room temperature and put in freezer overnight (16 h, -20 °C). The resulting white crystals were subsequently isolated by filtration on fritted glass, washed with cold ethanol and dried under vacuum to afford the title compound (87.15 g, 373.9 mmol, **86% yield**) as a white powder.



¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 10.53 (br s, 1H, **H²**), 8.98 (br s, 2H, **H⁴**), 5.25 (br s, 2H, **H¹**), 2.56 (s, 3H, **H⁶**)

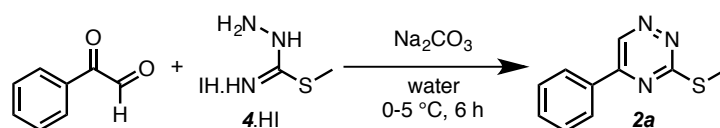
¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 167.75 (**C³**), 13.07 (**C⁶**)

HRAM: *m/z* calculated for [C₂H₈N₃S]⁺ 106.043345, found 106.043597

IR: $\tilde{\nu}$ = 3338, 3293, 3133, 1644, 1608, 1449, 1422

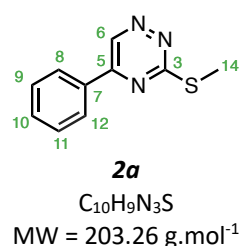
mp = 133 °C

• **3-(methylthio)-5-phenyl-1,2,4-triazine (2a)**



Phenylglyoxal (1075-06-5, 97%, 16.15 g, 103.0 mmol, 1.2 equiv.) and **sodium carbonate** (497-19-8, 10.0 g, 94.4 mmol, 1.1 equiv.) were dissolved in 120 mL of water in an 1 L round bottom flask and cooled down to 0 °C with an ice bath. A solution cooled to 0 °C of **S-methylthiosemicarbazide iodohydrate (4.HI)**, 20.00 g, 85.8 mmol) in 200 mL of water was added into the flask and the mixture was stirred at 0 °C for 6 hours. The aqueous reaction mixture was then extracted with dichloromethane (4 × 100 mL). The organic extracts were combined, dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated on rotary evaporator. Recrystallization from ethanol yielded the title compound (14.93 g, 73.45 mmol, **86% yield**) as a yellow powder.

$R_f = 0.8$ (1:1 petr. eth./EtOAc)



¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.37 (s, 1H, H⁶), 8.16 (d, J = 8 Hz, 2H, H^{8,12}), 7.64 – 7.51 (m, 3H, H^{9,10,11}), 2.73 (s, 3H, H¹⁴)

¹³C NMR (101 MHz chloroform-*d*): δ = 174.0 (C³), 154.7 (C⁵), 142.1 (C⁶), 133.3 (C⁷), 132.8 (C¹⁰), 129.5 (C^{9,11}), 127.9 (C^{8,12}), 14.1 (C¹⁴)

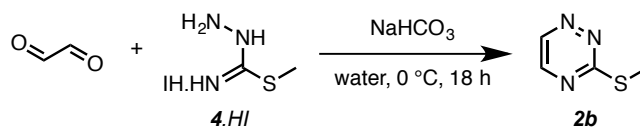
HRAM: m/z calculated for [C₁₀H₁₀N₃S]⁺ ([M+H]⁺) 204.058995, found 204.059093 ; m/z calculated for [C₁₀H₉N₃NaS]⁺ ([M+Na]⁺) 226.040939, found 226.040971

IR: $\tilde{\nu}$ = 1597, 1537, 1500, 1236, 760, 691

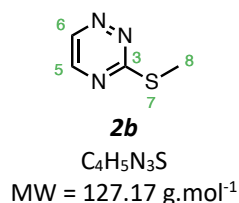
mp = 97 °C

- **3-(methylthio)-1,2,4-triazine (2b)**

The compound was synthesized according to literature procedure.¹⁷⁴



S-methylthiosemicarbazide iodohydrate (4.HI), 10.0 g, 43.0 mmol) and **glyoxal** (107-22-2, 40 %wt aqueous solution, 12.5 mL, 4.99 g, 86.0 mmol) were dissolved in 150 mL of distilled water and the solution was cooled to 0 °C. Sodium bicarbonate (144-55-8, 7.22 g, 86.0 mmol) was then added by small portions over 10 minutes. The mixture was then stirred at 0 °C for 18 hours. The aqueous solution was subsequently extracted with dichloromethane (3 × 150 mL), organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator to afford the spectroscopically pure 3-(methylthio)-1,2,4-triazine **2b** (3.51 g, 27.6 mmol, **64% yield**) as a yellow solid melting below 30 °C.



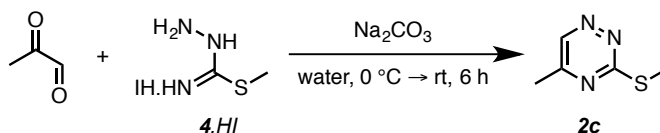
¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H⁶), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H⁵), 2.67 (s, 3H, H⁸)

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 174.8 (C³), 148.2 (C⁵), 145.4 (C⁶), 14.0 (C⁸)

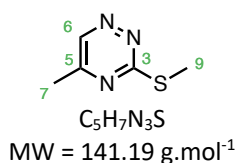
HRAM: m/z calculated for $[C_4H_5N_3S]^+$ ($[M+H]^+$) 128.027695, found 128.027569

IR: $\tilde{\nu}$ = 3086, 3022, 1534, 1518, 1372, 1329, 1223, 1199, 1036, 971, 867, 775

- **5-methyl-3-(methylthio)-1,2,4-triazine (2c)**



A solution of **S-methylthiosemicarbazide iodohydrate (4.HI)**, 11.7 g, 50.2 mmol) in 50 mL of water at 0 °C was added to a stirred solution of **pyruvaldehyde** (78-88-8, 40% in water, 9.2 mL, 11 g, 61 mmol, 1.2 equiv.) and sodium carbonate (497-19-8, 5.8 g, 55 mmol, 1.1 equiv.) at 0 °C. The mixture was then stirred at room temperature for 6 hours. The resulting aqueous media was extracted with dichloromethane (3 × 100 mL) and organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. 3.86 g (27.3 mmol, **55% yield**) of the spectroscopically pure triazine were obtained after recrystallization from a 9:1 isopropanol/heptane mixture as a brown solid.



¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 8.81 (s, 1H, H⁶), 2.67 (s, 3H, H⁹), 2.49 (s, 3H, H⁷)

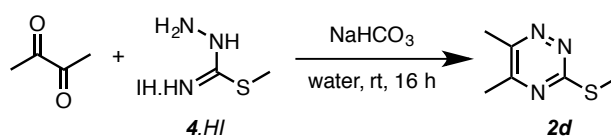
¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ = 173.5 (C³), 159.0 (C⁵), 146.0 (C⁶), 21.8 (C⁷), 14.0 (C⁹)

HRAM: *m/z* calculated for [C₅H₈N₃S]⁺ ([M+H]⁺) 142.043345, found 142.043308

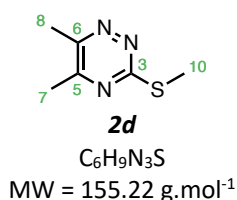
IR: $\tilde{\nu}$ 3006, 2928, 1544, 1422, 1249

mp = 72 °C

• 5,6-dimethyl-3-(methylthio)-1,2,4-triazine (**2d**)



A solution of **S-methylthiosemicarbazide iodohydrate (4.HI)** (5.00 g, 21.5 mmol) in 25 mL of water was slowly added to a solution of freshly distilled **2,3-butanedione** (431-03-8, 2.3 mL, 2.3 mg, 26 mmol, 1.2 equiv.) and **sodium bicarbonate** (144-55-8, 2.0 g, 24 mmol, 1.1 equiv.) in 25 mL of water. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours and the aqueous reactional medium was extracted with dichloromethane (3 × 50 mL). Organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. The title 3-methylthio-1,2,4-triazine was finally obtained as an orange liquid (2.45 g, 15.8 mmol, **61% yield**) after column chromatography on silica gel using a 9:1 petroleum ether/ethyl acetate mixture as eluent (**R_f** = 0.3).



¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ_H = 2.64 (s, 3H, H¹⁰), 2.60 (s, 3H, H⁷), 2.47 (s, 3H, H⁸)

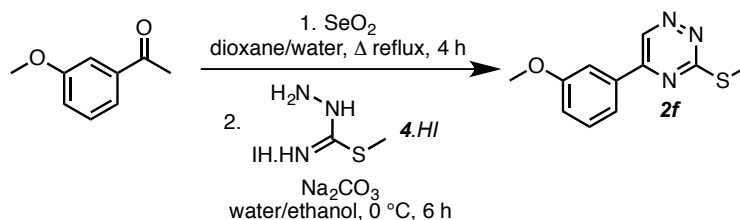
¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ_C = 171.0 (C³), 158.5 (C⁵), 153.5 (C⁶), 21.8 (C⁸), 19.2 (C⁷), 14.0 (C¹⁰)

HRAM: *m/z* calculated for [C₈H₁₂N₃S]⁺ ([M+H]⁺) 150.102574, found 150.102505

IR: $\tilde{\nu}$ = 3418, 2997, 2929, 1383, 1294, 1168, 982, 752

• **5-(3-methoxyphenyl)-3-(methylthio)-1,2,4-triazine (2f)**

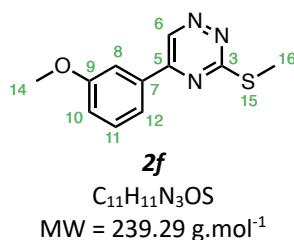
The compound was synthesized with slight modifications of the literature procedure.⁹⁷



In a 250 mL round bottomed flask, **selenium dioxide** (231-194-7, 98%, 4.9 g, 43 mmol, 1.1 eq.) was dissolved in a dioxane/water mixture (38 mL of dioxane and 2 mL of distilled water) at 60°C. **3'-methoxyacetophenone** (586-37-8, 97%, 5.5 mL, 6.0 g, 39 mmol) was then added and the mixture was refluxed for 4 hours. Once cooled down to room temperature, the mixture was filtered through a diatomaceous earth pad – prepared with acetone – which was then rinsed with acetone. The resulting filtrate was concentrated under reduced pressure.

The obtained oil was dissolved in a mixture of 200 mL of distilled water and 100 mL of ethanol. The solution was cooled down to 0 °C before **S-methylsemithiocarbazine iodohydrate (4.HI)**, 6.0 g, 26 mmol, 0.66 equiv.) and **sodium carbonate** (497-19-8, 3.0 g, 29 mmol, 0.73 equiv.) were added. After 6 hours, the reaction mixture was partially evaporated on rotary evaporator to remove ethanol and was filtered on fritted glass to afford 6.3 g (26 mmol, **quantitative yield**) of the desired 3-methylthio-1,2,4-triazine as a yellow solid, which was afterwards used without further purification.

$R_f = 0.8$ (1:1 petr. eth./EtOAc)



¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.35 (s, 1H, **H⁶**), 7.73 – 7.68 (m, 2H, **H^{11,12}**), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H, **H⁸**), 7.14 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.0 Hz, 1H, **H¹⁰**), 3.91 (s, 3H, **H¹⁴**), 2.73 (s, 3H, **H¹⁶**)

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 173.9 (**C³**), 160.5 (**C⁹**), 154.5 (**C⁵**), 142.2 (**C⁶**), 134.7 (**C⁷**), 130.6 (**C⁸**), 120.1 (**C¹¹**), 118.7 (**C¹⁰**), 112.9 (**C¹²**), 55.7 (**C¹⁴**), 14.1 (**C¹⁶**)

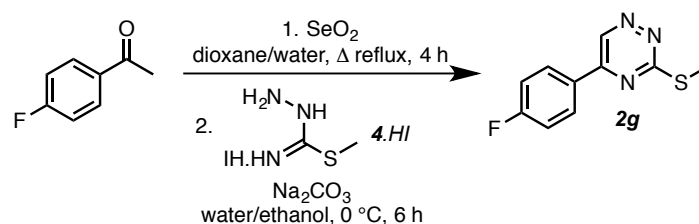
HRAM: m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OS}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 234.069559, found 234.069641 ; m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaOS}^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 256.051504, found 256.051709

IR: $\tilde{\nu}$ = 2953, 2829, 1596, 1536, 1504, 1487, 1459, 1417, 1288, 1243, 1227, 1158, 1033, 868, 790, 688

mp = 91 °C

• **5-(4-fluorophenyl)-3-(methylthio)-1,2,4-triazine (2g)**

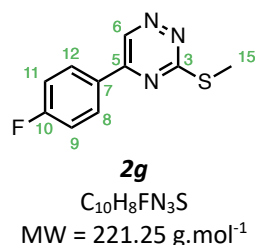
The compound was synthesized with slight modifications of the literature procedure.⁹⁷



In a 250 mL round bottomed flask, **selenium dioxide** (231-194-7, 98%, 2.4 g, 21 mmol, 1.1 equiv.) was dissolved in a dioxane/water mixture (19 mL of dioxane and 1 mL of distilled water) at 60°C . **4'-fluoroacetophenone** (403-42-9, 99%, 2.4 mL, 2.7 g, 19 mmol) was then added and the mixture was refluxed for 4 hours. Once cooled down to room temperature, the mixture was filtered through a diatomaceous earth pad – prepared with acetone – which was then rinsed with acetone. The resulting filtrate was concentrated under reduced pressure.

The obtained oil was dissolved in a mixture of 100 mL of distilled water and 10 mL of ethanol. The solution was cooled down to 0°C before **S-methylsemithiocarbazide iodohydrate (4.HI)**, 3.0 g, 13 mmol, 0.66 equiv.) and **sodium bicarbonate** (497-19-8, 1.5 g, 14 mmol, 0.73 equiv.) were added. The reactional mixture was stirred at 0°C for 6 hours and subsequently filtered on fritted glass to afford a brown solid. This solid was next dissolved in chloroform and filtered through a Büchner funnel to remove the insoluble red solid. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford 2.678 g (12.10 mmol, **93%**) of the expected 3-methylthio-1,2,4-triazine as a light brown solid.

$R_f = 0.8$ (1:1 petroleum ether/ethyl acetate)



^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.35 (s, 1H, H^6), 8.19 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, $^4J_{\text{H-F}} = 5.4$ Hz, 2H, $\text{H}^{8,12}$), 7.28 – 7.21 (t, $J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 7.9$ Hz, 2H, $\text{H}^{9,11}$), 2.73 (s, 3H, H^{15})

^{13}C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 173.9 (C^3), 165.8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 255.0$ Hz, C^{10}), 153.6 (C^5), 141.7 (C^6), 130.1 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 9.1$ Hz, $\text{C}^{8,12}$), 129.5 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz, C^7), 116.8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.1$ Hz, $\text{C}^{9,11}$), 14.1 (C^{15})

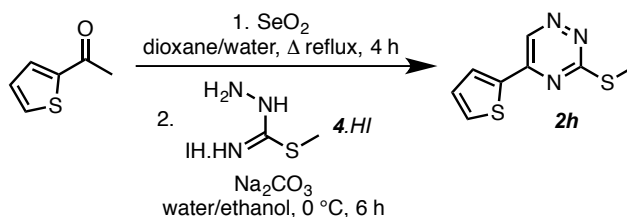
HRAM: m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FN}_3\text{S}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 222.049573, found 222.049762

IR: $\tilde{\nu}$ = 3053, 2929, 1598, 1505, 1489, 1233

mp = 140°C

• **3-(methylthio)-5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-triazine (2h)**

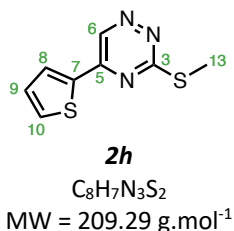
The compound was synthesized with slight modifications of the literature procedure.⁹⁴



In a 250 mL round bottomed flask, **selenium dioxide** (231-194-7, 98%, 5.66 g, 50.0 mmol, 1.5 equiv.) was dissolved in a dioxane/water mixture (38 mL of dioxane and 2 mL of distilled water) at 60°C. **2-acetylthiophene** (88-15-3, 98%, 5.5 mL, 6.4 g, 50 mmol, 1.5 equiv.) was then added and the mixture was refluxed for 4 hours – meanwhile the solution became yellow and then turned dark orange over a few minutes. Once cooled down to room temperature, the mixture was filtered through a diatomaceous earth pad – prepared with acetone – which was then rinsed with acetone. The resulting filtrate was concentrated on rotary evaporator to afford a dark green solid.

This crude compound was dissolved in mixture of 350 mL of distilled water and 15 mL of ethanol. The solution was cooled down to 0 °C before **S-methylsemithiocarbazine iodohydrate (4.HI)**, 7.74 g, 33.3 mmol) and **sodium hydrogen carbonate** (144-55-8, 3.08 g, 36.6 mmol, 1.1 equiv.) were added. The reaction mixture was then stirred at 0 °C for 6 hours and filtered on fritted glass. The solid was subsequently dissolved in chloroform and filtered through a Büchner funnel to remove the insoluble dark red sediment. The filtrate was concentrated on rotary evaporator and dried under vacuum to afford 5.702 g (27.25 mmol, **82% yield**) of the desired triazine as a dark green solid.

$R_f = 0.7$ (1:1 petroleum ether/ethyl acetate)



¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.19 (s, 1H), 7.91 (d, J = 4 Hz, 1H, H^{10}), 7.68 (d, J = 5 Hz, 1H, H^8), 7.22 (dd, J = 4, 5 Hz, 1H, H^9), 2.69 (s, 3H, H^{13})

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 173.8 (C^3), 150.4 (C^5), 140.7 (C^6), 138.8 (C^7), 133.3 (C^8), 130.3 (C^{10}), 129.2 (C^9), 14.0 (C^{13})

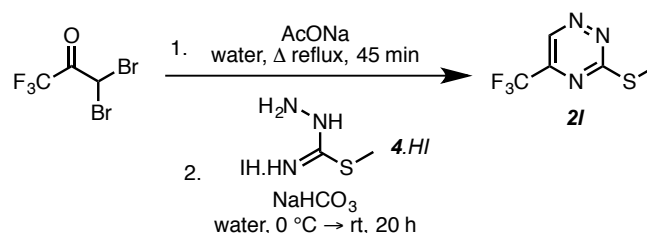
HRAM: m/z calculated for $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3\text{S}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 210.0154, found 210.0155

IR: $\tilde{\nu}$ = 1543, 1485, 1351, 1315, 1286, 1224, 1165

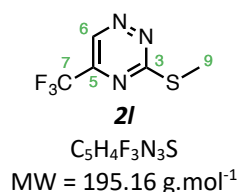
mp = 107 °C

• **3-(methylthio)-5-(trifluoromethyl)-1,2,4-triazine (2I)**

The compound was synthesized with slight modifications of literature procedure.¹⁷⁵



1,1-dibromo-3,3,3-trifluoroacetone (431-67-4, 95%, 5.00 g, 17.6 mmol), **sodium acetate** (127-09-3, 4.50 g, 35.2 mmol, 2 equiv.) and 50 mL of water were introduced in a 250 mL round bottomed flask and the mixture was refluxed for 45 minutes. The reaction medium was subsequently cooled down to $0\text{ }^\circ\text{C}$ before adding 4.40 g of **sodium bicarbonate** (144-55-8, 52.8 mmol, 3 equiv.) and then a solution of **S-methylthiosemicarbazide iodohydrate (4.HI)**, 4.10 g, 17.6 mmol, 1 equiv.) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ in 50 mL of water. The mixture was stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 4 hours and then at room temperature for 16 hours. The aqueous medium was extracted with diethyl ether ($3 \times 50\text{ mL}$), organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. ^1H NMR analysis of crude mixture showed the formation of the 5-trifluoromethyl-1,2,4-triazine and 6-trifluoromethyl-1,2,4-triazine in 84:16 proportions. 1.499 g (7.681 mmol, **44% yield**) of the pure 5-trifluoromethyl isomer could be obtained as a bright yellow liquid after long path column chromatography on silica gel (eluent = dichloromethane, $R_f = 0.8$)



^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.27 (s, 1H, **H⁶**), 2.72 (s, 3H, **H⁹**)

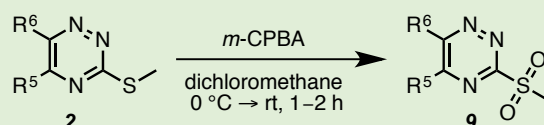
^{13}C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 175.5 (**C³**), 146.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38.0\text{ Hz}$, **C⁵**), 140.2 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.5\text{ Hz}$, **C⁶**), 119.9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 276.3\text{ Hz}$, **C⁷**), 14.1 (**C⁹**)

HRAM: m/z calculated for $[\text{C}_5\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_3\text{S}]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 196.015079, found 196.014893 ; m/z calculated for $[\text{C}_6\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}]^+$ ($[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{OH}]^+$) 228.041294, found 228.041118

IR: $\tilde{\nu}$ = 3101 (weak), 2935 (weak), 1252, 1139, 1031

3.2. 3-sulfonyl-1,2,4-triazines

General procedure A for 3-methylthiotriazines oxidation into 3-sulfonyl-1,2,4-triazines

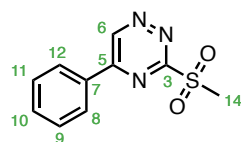


3-(methylthio)-1,2,4-triazine 2 was dissolved under argon atmosphere in dry dichloromethane (0.125 mol.L⁻¹) and the solution was subsequently cooled down to 0 °C. *meta*-chloroperoxybenzoic acid (937-14-4, ≤77%, 2 equiv.) was then added by small portions over 5 minutes and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred under argon atmosphere until TLC monitoring (eluent = 1:1 petroleum ether/ethyl acetate) showed complete conversion (1–2 hours). The white precipitate formed during the reaction was removed by filtration on a Büchner funnel. The filtrate was then washed twice with a sodium bicarbonate saturated aqueous solution and twice with a sodium thiosulfate saturated aqueous solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. The crude solid was finally triturated on fritted glass with hot ethanol and dried under vacuum to get the spectroscopically pure sulfone (**9**) with yields ranging from 49 to 79%.

- **3-(methylsulfonyl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (9a)**

Following the general procedure **A** from 5.00 g (24.6 mmol) of **3-(methylthio)-5-phenyl-1,2,4-triazine (2a)**, 4.22 g (17.9 mmol, **79% yield**) of the title sulfone were obtained as a pale-yellow solid.

R_f = 0.2 (1:1 petroleum ether/ethyl acetate)



9a

C₁₀H₉N₃O₂S

MW = 235.26 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 10.44 – 10.28 (s, 1H, H⁶), 8.53 – 8.35 (m, 2H, H^{8,12}), 7.84 – 7.59 (m, 3H, H^{9,10,11}), 3.68 – 3.55 (s, 3H, H¹⁴)

¹³C NMR (101 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 166.0 (C³), 156.5 (C⁵), 149.0 (C⁶), 133.8 (C¹⁰), 131.8 (C⁷), 129.5 (C^{9,11}), 128.5 (C^{8,12}), 39.5 (C¹⁴)

HRAM: *m/z* calculated for [C₁₀H₁₀N₃O₂S]⁺ ([M+H]⁺) 236.048824, found 236.048701 ; *m/z* calculated for [C₁₀H₁₃N₄O₂S]⁺ ([M+NH₂]⁺) 253.075373, found 253.075333 ; *m/z* calculated for [C₁₀H₉N₃NaO₂S]⁺ ([M+Na]⁺) 258.030768, found 258.030673

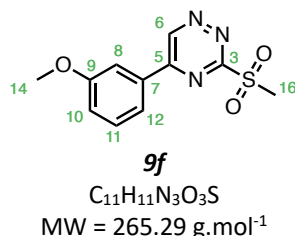
IR: $\tilde{\nu}$ = 3139, 3019, 1651, 1586, 1313, 1136, 770, 697

mp = 125 °C

• **5-(3-methoxyphenyl)-3-(methylsulfonyl)-1,2,4-triazine (9f)**

Following the general procedure **A** from 2.00 g (8.57 mmol) of **5-(3-methoxyphenyl)-3-(methylthio)-1,2,4-triazine (2f)**, 1.06 g (4.96 mmol, **58% yield**) of the title sulfone were obtained as a yellow solid.

$R_f = 0.1$ (1:1 petroleum ether/ethyl acetate)



¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.82 (s, 1H, H^6), 7.82 (ddd, J = 5, 2.5, 1 Hz, 2H, $H^{11,12}$), 7.54 – 7.49 (m, 1H, H^8), 7.22 (ddd, J = 8, 2.5, 1 Hz, 1H, H^{10}), 3.93 (s, 3H, H^{14}), 3.55 (s, 3H, H^{16})

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 167.0 (C^3), 160.9 (C^9), 157.7 (C^5), 148.2 (C^6), 132.9 (C^7), 131.0 (C^8), 120.9 (C^{11}), 120.6 (C^{10}), 113.4 (C^{12}), 55.9 (C^{14}), 39.9 (C^{16})

HRAM: m/z calculated for $[C_{11}H_{12}N_3O_3S]^+$ ($[M+H]^+$) 266.059389, found 266.059355 ; m/z calculated for $[C_{11}H_{11}N_3NaO_3S]^+$ ($[M+Na]^+$) 288.041333, found 288.041346

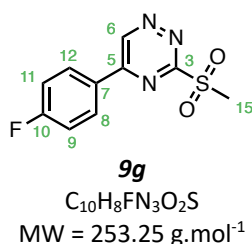
IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3041, 3007, 2930, 1599, 1544, 1497, 1306, 1244, 1135, 1039, 756, 691

mp = 130 °C

• **5-(4-fluorophenyl)-3-(methylsulfonyl)-1,2,4-triazine (9g)**

Following the general procedure **A** from 1.00 g (4.52 mmol) of **5-(4-fluorophenyl)-3-(methylthio)-1,2,4-triazine (2g)**, 558 mg (2.20 mmol, **49% yield**) of the title sulfone were obtained as a yellow solid.

$R_f = 0.2$ (1:1 petroleum ether/ethyl acetate)



¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 8.74 (s, 1H, H^6), 8.39 – 8.25 (m, 2H, $H^{8,12}$), 7.52 – 7.36 (m, 2H, $H^{9,11}$), 2.55 (s, 3H, H^{15})

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 165.3 (d, $^1J_{C-F}$ = 252.7 Hz, C^{10}), 163.5 (C^3), 153.99 (C^5), 131.4 (d, $^3J_{C-F}$ = 9.4 Hz, $C^{8,12}$), 131.1 (C^6), 129.9 (d, $^4J_{C-F}$ = 2.9 Hz, C^7), 116.5 (d, $^2J_{C-F}$ = 22.0 Hz, $C^{9,11}$), 39.8 (C^{15})

HRAM: m/z calculated for $[C_{10}H_9FN_3O_2S]^+$ ($[M+H]^+$) 254.039402, found 254.039305 ; m/z calculated for $[C_{10}H_8FN_3NaO_2S]^+$ ($[M+Na]^+$) 276.021346, found 276.021310

IR: $\tilde{\nu}$ = 3478 (broad), 3109, 3068, 3030, 1599, 1508, 1232, 1160, 838

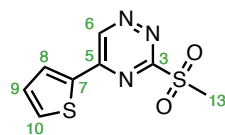
mp = 142 °C

- **3-(methylsulfonyl)-5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-triazine (9h)**

Following the general procedure **A** from 3.00 g (14.3 mmol) of **3-(methylthio)-5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-triazine (2h)**, 2.079 g (8.617 mmol, **60% yield**) of the title sulfone were obtained as a yellow solid.

$R_f = 0.4$ (1:1 petroleum ether/ethyl acetate)

N.B.: the initial dark green solution quickly turned to yellow after the addition of *m*-CPBA.



9h

$C_8H_7N_3O_2S_2$

MW = 241.28 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 10.19 (s, 1H, **H⁶**), 8.50 (dd, *J* = 3.9, 1.1 Hz, 1H, **H¹⁰**), 8.20 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H, **H⁸**), 7.42 (dd, *J* = 5.0, 3.9 Hz, 1H, **H⁹**), 3.54 (s, 3H, **H¹³**)

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 165.8 (**C³**), 152.5 (**C⁵**), 147.6 (**C⁶**), 137.2 (**C⁷**), 136.7 (**C⁸**), 134.2 (**C¹⁰**), 130.0 (**C⁹**), 39.5 (**C¹³**)

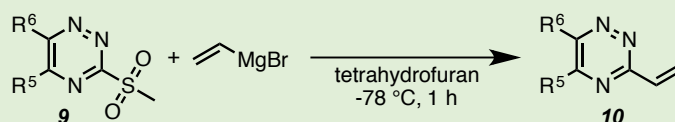
HRAM: *m/z* calculated for $C_8H_8N_3O_2S_2^+$ ($[M+H]^+$) 242.005245, found 242.005220 ; *m/z* calculated for $C_8H_7N_3NaO_2S_2^+$ ($[M+Na]^+$) 262.987189, found 263.986989

IR: $\tilde{\nu}$ = 1674, 1583, 1476, 1349, 1312, 1280, 1231, 1134

mp = 153 °C

3.3. 3-vinyl-1,2,4-triazines

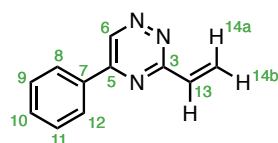
General procedure B for 3-vinyl-1,2,4-triazine synthesis



Vinylmagnesium bromide (1826-67-1, 1 mol.L⁻¹ in tetrahydrofuran, 1 equiv.) was added to a 0.1 mol.L⁻¹ solution of **3-(methylsulfonyl)-1,2,4-triazine 9** in dry tetrahydrofuran at -78 °C under argon atmosphere. The mixture was stirred at -78 °C for 1 hour. Brine and ethyl acetate were then added into the flask. After return to room temperature and layers separation, aqueous phase was extracted with ethyl acetate (4 times). Organic layers were gathered, dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. Crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the 3-vinyl-1,2,4-triazine **10** with 30–61% yields.

- **5-phenyl-3-vinyl-1,2,4-triazine (10a)**

Following the general procedure **B** from 4.21 g (17.9 mmol) of **3-(methylsulfonyl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (9a)**, 2.00 g (10.9 mmol, 10.92 mmol, **61% yield**) of the title 3-vinyl-1,2,4-triazine were obtained as a yellow solid after purification by column chromatography (dry loading, eluent = 9:1 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.2).

**10a**C₁₁H₉N₃MW = 183.21 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.53 (s, 1H, H⁶), 8.27 – 8.16 (m, 2H, H^{8,12}), 7.68 – 7.50 (m, 3H, H^{9,10,11}), 7.15 (dd, *J* = 17.5, 10.5 Hz, 1H, H¹³), 6.90 (dd, *J* = 17.5, 1.5 Hz, 1H, H^{14a}), 5.93 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H, H^{14b})

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 163.4 (C³), 155.3 (C⁵), 144.6 (C⁶), 134.1 (C¹³), 133.8 (C⁷), 132.6 (C¹⁰), 129.6 (C^{9,11}), 127.8 (C^{8,12}), 126.1 (C¹⁴)

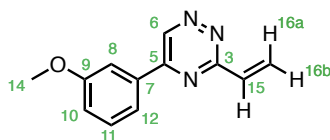
HRAM: *m/z* calculated for [C₁₁H₉N₃]⁺ ([M+H]⁺) 184.086924, found 184.087048

IR: $\tilde{\nu}$ = 3075, 3029, 1542, 1508, 941, 770, 682

mp = 86 °C

• **5-(3-methoxyphenyl)-3-vinyl-1,2,4-triazine (10f)**

Following the general procedure **B** from 1.30 g (4.90 mmol) of **5-(3-methoxyphenyl)-3-(methylsulfonyl)-1,2,4-triazine (9f)**, 335 mg (1.57 mmol, **32% yield**) of the title 3-vinyl-1,2,4-triazine were obtained as a yellow solid after purification by column chromatography (dry loading, eluent = 9:1 petroleum ether/ethyl acetate, **R_f** = 0.3).

**10f**C₁₂H₁₁N₃OMW = 213.24 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.51 (s, 1H, H⁶), 7.78 (dd, *J* = 2.5, 1.5 Hz, 1H, H⁸), 7.74 (ddd, *J* = 7.5, 1.5, 1.0 Hz, 1H, H¹²), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H¹¹), 7.20 – 7.09 (m, 2H, H^{10,15}), 6.89 (dd, *J* = 17.5, 1.5 Hz, 1H, H^{16a}), 5.93 (dd, *J* = 11.0, 1.5 Hz, 1H, H^{16b}), 3.92 (s, 3H, H¹⁴)

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 163.1 (C³), 160.4 (C⁹), 154.9 (C⁵), 144.5 (C⁶), 135.0 (C⁷), 133.9 (C¹⁵), 130.4 (C¹¹), 125.9 (C¹⁶), 119.9 (C¹²), 118.3 (C¹⁰), 112.7 (C⁸), 55.5 (C¹⁴)

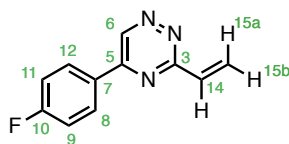
HRAM: *m/z* calculated for [C₁₂H₁₁N₃O]⁺ ([M+H]⁺) 214.097488, found 214.097459

IR: $\tilde{\nu}$ = 3002, 1603, 1508, 1243, 1000, 944, 789, 678

mp = 84 °C

• **5-(4-fluorophenyl)-3-vinyl-1,2,4-triazine (10g)**

Following the general procedure **B** from 0.50 g (4.9 mmol) of **5-(4-fluorophenyl)-3-(methylsulfonyl)-1,2,4-triazine (9g)**, 183 mg (0.91 mmol, **46% yield**) of the title 3-vinyl-1,2,4-triazine were obtained as a yellow solid after purification by column chromatography (dry loading, eluent = 8:2 petroleum ether/ethyl acetate, **R_f** = 0.3).

**10g** $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FN}_3$ MW = 201.20 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.50 (s, 1H, H⁶), 8.24 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 2H, H^{8,12}), 7.26 (m, J = 16.9 Hz, 2H, H^{9,11}), 7.14 (dd, J = 17.4, 10.6 Hz, 1H, H¹⁴), 6.88 (dd, J = 17.4, 1.6 Hz, 1H, H^{15a}), 5.94 (dd, J = 10.6, 1.6 Hz, 1H, H^{15b})

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 165.6 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 254.5 Hz, C¹⁰), 163.1 (C³), 154.0 (C⁵), 144.0 (C⁶), 133.9 (C¹⁴), 129.9 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 9.0 Hz, C^{8,12}), 129.8 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3.2 Hz, C⁷), 126.0 (C¹⁵), 116.7 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 22.0 Hz, C^{9,11})

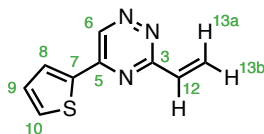
HRAM: m/z calculated for $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FN}_3]^+$ ([M+H]⁺) 202.077502, found 202.077475

IR: $\tilde{\nu}$ = 3110, 3081, 3030, 1600, 1507, 1320, 1233, 979, 839

mp = 131 °C

• **5-(thiophen-2-yl)-3-vinyl-1,2,4-triazine (10h)**

Following the general procedure **B** from 600 mg (2.49 mmol) of **3-(methylsulfonyl)-5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-triazine (9h)**, 143 mg (0.756 mmol, **30% yield**) of the title 3-vinyl-1,2,4-triazine were obtained as a yellow solid after purification by column chromatography (dry loading, eluent = 8:2 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.3).

**10h** $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$ MW = 189.24 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.35 (s, 1H, H⁶), 7.94 (dd, J = 3.8, 1.1 Hz, 1H, H¹⁰), 7.68 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H, H⁸), 7.24 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H, H⁹), 7.07 (dd, J = 17.4, 10.6 Hz, 1H, H¹²), 6.84 (dd, J = 17.4, 1.6 Hz, 1H, H^{13a}), 5.91 (dd, J = 10.6, 1.6 Hz, 1H, H^{13b})

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 163.3 (C³), 151.0 (C⁵), 143.1 (C⁶), 139.3 (C⁷), 133.8 (C¹²), 132.9 (C⁸), 129.9 (C¹⁰), 129.1 (C⁹), 126.3 (C¹³)

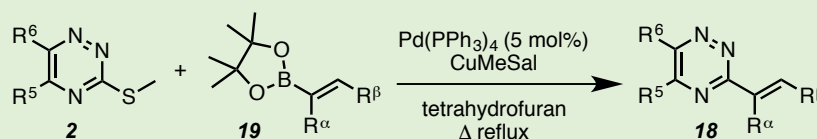
HRAM: m/z calculated for $[\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{S}]^+$ 190.043345, found 190.043293

IR: $\tilde{\nu}$ = 3026, 1727, 1633, 1580, 1494, 1177, 1064, 815

mp = 104 °C

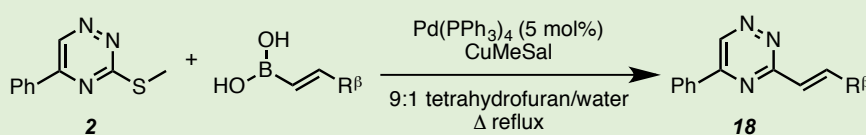
3.4. Liebeskind-Srogl cross-coupling reactions toward substituted 3-vinyl-1,2,4-triazines

General procedure C for Liebeskind-Srogl cross coupling reactions with boronic acid pinacol esters



3-methylthio-1,2,4-triazine 2, **copper(I) 3-methylsalicylate** (CuMeSal, 326477-70-7, 2.2 equiv.) and **vinylboronic acid pinacol ester 19** (2.2 equiv.) were dissolved in dry and degassed tetrahydrofuran (0.1 mol.L⁻¹ of triazine) under argon atmosphere. The solution was degassed by argon bubbling for 15 minutes before **tetrakis(triphenylphosphine)palladium** (14221-01-3, 99%, 5 mol%) was added. The mixture was subjected to argon bubbling for extra 15 minutes and subsequently heated up to reflux during 20 to 42 hours. Once cooled down to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of diatomaceous earth which was rinsed with dichloromethane. A 0.3 mol.L⁻¹ aqueous solution of sodium bicarbonate was then added to the filtrate and the mixture was extracted with dichloromethane (three times). Gathered organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. The expected substituted 3-vinyl-1,2,4-triazine was finally obtained with 16–95% yields after column chromatography.

General procedure D for Liebeskind-Srogl cross coupling reactions with boronic acids

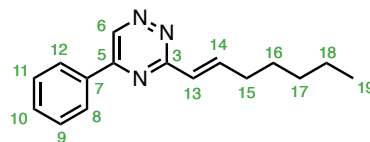


3-methylthio-1,2,4-triazine 2, **copper(I) 3-methylsalicylate** (CuMeSal, 326477-70-7, 2.2 equiv.) and **vinylboronic acid** (2.2 equiv.) were dissolved in a degassed 9:1 tetrahydrofuran/water mixture (0.1 mol.L⁻¹ of triazine) under argon atmosphere. The solution was degassed by argon bubbling for 15 minutes before **tetrakis(triphenylphosphine)palladium** (14221-01-3, 99%, 5 mol%) was added. The mixture was subjected to argon bubbling for extra 15 minutes and subsequently heated up to reflux during 20 to 48 hours. Once cooled down to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of diatomaceous earth which was rinsed with dichloromethane. A 0.3 mol.L⁻¹ aqueous solution of sodium bicarbonate was then added to the filtrate and the mixture was extracted with dichloromethane (three times). Gathered organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. The expected substituted 3-vinyl-1,2,4-triazine was finally isolated by flash column chromatography on silica gel.

- **(E)-3-(hept-1-en-1-yl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18a)**

Following the general procedure **C** from **5-phenyl-1,2,4-triazine 2a** (500 mg, 2.46 mmol) and **hept-1-en-1-ylboronic acid pinacol ester 19b** (1.22 g, 5.41 mmol, 2.2 equiv.) for 24 hours, the title compound (429 mg, 1.69 mmol, **69% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 9:1 petroleum ether/ethyl acetate, **R_f** = 0.2).

Following the general procedure **D** from **5-phenyl-1,2,4-triazine 2a** (450 mg, 2.21 mmol) and **(hept-1-en-1-yl)boronic acid 16** (691 mg, 4.87 mmol, 2.2 equiv.) in 26 hours, the title compound (348 mg, 1.37 mmol, **62% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 9:1 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.2).

**18a** $C_{16}H_{19}N_3$ MW = 253.35 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.46 (s, 1H, H^6), 8.23 – 8.16 (m, 2H, $H^{8,12}$), 7.63 – 7.53 (m, 3H, $H^{9,10,11}$), 7.46 (dt, J = 15.6, 7.0 Hz, 1H, H^{14}), 6.82 (dt, J = 15.7, 1.5 Hz, 1H, H^{13}), 2.39 (qd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H, H^{15}), 1.65 – 1.53 (m, 2H, H^{16}), 1.43 – 1.34 (m, 4H, $H^{17,18}$), 0.98 – 0.85 (m, 3H, H^{19})

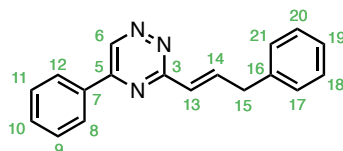
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 163.7 (C^3), 155.0 (C^5), 144.9 (C^{14}), 143.9 (C^6), 134.0 (C^7), 132.4 (C^{10}), 129.5 ($C^{9,11}$), 127.7 ($C^{8,12}$), 127.0 (C^{13}), 33.1 (C^{15}), 31.6 (C^{17}), 28.4 (C^{16}), 22.7 (C^{18}), 14.2 (C^{19})

HRAM: m/z calculated for $[C_{16}H_{20}N_3]^+$ ($[M+H]^+$) 254.165174, found 254.165147

IR: $\tilde{\nu}$ = 2955, 2927, 2856, 1538, 1501, 1366, 765, 689

• **(E)-5-phenyl-3-(3-phenylprop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18b)**

Following the general procedure **D** from **5-phenyl-1,2,4-triazine 2a** (553 mg, 2.72 mmol) and **(3-phenylprop-1-en-1-yl)boronic acid** (129423-29-6, 95%, 1.00 g, 5.99 mmol, 2.2 equiv.) for 36 hours, the title compound (119 mg, 0.44 mmol, **16% yield**) was obtained as a yellow solid after purification by column chromatography (eluent = 9:1 pentane/ethyl acetate, R_f = 0.4).

**18b** $C_{18}H_{15}N_3$ MW = 273.34 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.48 (s, 1H, H^6), 8.23 – 8.08 (m, 2H, $H^{8,12}$), 7.68 – 7.44 (m, 4H, $H^{9,10,11,14}$), 7.38 – 7.23 (m, 5H, H^{17-21}), 6.86 (dt, J = 15.5, 1.6 Hz, 1H, H^{13}), 3.73 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 2H, H^{15})

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 163.6 (C^3), 155.0 (C^5), 144.0 (C^6), 142.6 (C^{14}), 138.7 (C^{16}), 133.9 (C^7), 132.5 (C^{10}), 129.5 ($C^{9,11}$), 129.1 ($C^{17,21}$ or $C^{18,20}$), 128.8 ($C^{17,21}$ or $C^{18,20}$), 128.1 (C^{13}), 127.7 ($C^{8,12}$), 126.7 (C^{19}), 39.4 (C^{15})

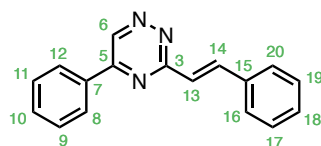
HRAM: m/z calculated for $[C_{18}H_{16}N_3]^+$ ($[M+H]^+$) 274.133874, found 274.133688

IR: $\tilde{\nu}$ = 3053, 2911, 1539, 1508, 1316, 974, 693

mp = 63 °C

• **(E)-5-phenyl-3-styryl-1,2,4-triazine (18c)**

Following the general procedure **D** from **5-phenyl-1,2,4-triazine 2a** (203 mg, 1.00 mmol) and **styrylboronic acid** (6783-05-7, 97%, 326 mg, 2.2 mmol, 2.2 equiv.) for 48 hours, the title compound (71 mg, 0.27 mmol, **27% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 9:1 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.2).



18c

$C_{17}H_{13}N_3$

MW = 259.31 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.50 (s, 1H, H^6), 8.29 – 8.19 (m, 3H, $H^{8,12,14}$), 7.73 – 7.67 (m, 2H, $H^{16,20}$), 7.65 – 7.56 (m, 3H, $H^{9,10,11}$), 7.49 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H^{13}), 7.49 – 7.37 (m, 3H, $H^{17,18,19}$)

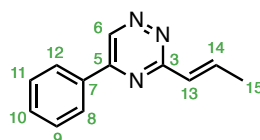
¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ = 164.1 (C^3), 155.1 (C^5), 143.9 (C^6), 140.1 (C^{14}), 135.8 (C^{15}), 134.0 (C^7), 132.5 (C^{10}), 129.8 (C^{18}), 129.5 ($C^{9,11}$), 129.1 ($C^{17,19}$), 128.1 ($C^{16,20}$), 127.8 ($C^{8,12}$), 124.7 (C^{13})

HRAM: m/z calculated for $[C_{17}H_{14}N_3]^+$ ($[M+H]^+$) 260.118224, found 260.118214

IR: $\tilde{\nu}$ = 3056, 1636, 1537, 1505, 1451, 973, 767, 681

• **5-phenyl-3-(1-propen-1-yl)-1,2,4-triazine (18d)**

Following the general procedure **C** from **5-phenyl-1,2,4-triazine 2a** (587 mg, 2.39 mmol) and **trans-1-propenylboronic acid pinacol ester** (83947-58-4, 97%, 1.00 g, 5.77 mmol, 2.2 equiv.) for 24 hours, the title compound (447 mg, 2.27 mmol, **95% yield**) was obtained as a yellow crystalline solid after purification by column chromatography (eluent = dichloromethane, R_f = 0.2).



18d

$C_{12}H_{11}N_3$

MW = 197.24 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.46 (s, 1H, H^6), 8.18 (dd, J = 7.5, 2 Hz, 2H, $H^{8,12}$), 7.62 – 7.52 (m, 3H, $H^{9,10,11}$), 7.46 (dq, J = 15.6, 7.0 Hz, 1H, H^{14}), 6.83 (dq, J = 15.6, 2.0 Hz, 1H, H^{13}), 2.06 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 3H, H^{15})

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 163.6 (C^3), 155.0 (C^5), 143.9 (C^6), 139.7 (C^{14}), 134.0 (C^7), 132.5 (C^{10}), 129.5 ($C^{9,11}$), 128.4 (C^{13}), 127.7 ($C^{8,12}$), 18.8 (C^{15})

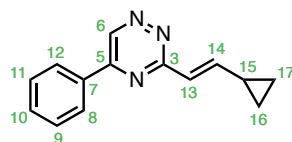
HRAM: m/z calculated for $[C_{12}H_{12}N_3]^+$ ($[M+H]^+$) 198.102574, found 198.102523 ; m/z calculated for $[C_{12}H_{11}N_3Na]^+$ ($[M+Na]^+$) 220.084518, found 220.084288

IR: $\tilde{\nu}$ = 3062, 2914, 1659, 1538, 1507, 1364, 970, 682, 669

mp = 77°C

• **(E)-3-(2-cyclopropylvinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18e)**

Following the general procedure **C** from **5-phenyl-1,2,4-triazine 2a** (456 mg, 2.25 mmol) and **2-cyclopropylvinylboronic acid pinacol ester** (849061-99-0, 96%, 1.00 g, 4.95 mmol, 2.2 equiv.) for 24 hours, the title compound (315 mg, 1.41 mmol, **63% yield**) was obtained as yellow solid after purification by column chromatography (eluent = 8:2 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.4).



18e

$C_{14}H_{13}N_3$

MW = 223.28 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.42 (s, 1H, H⁶), 8.22 – 8.12 (m, 2H, H^{8,12}), 7.63 – 7.50 (m, 3H, H^{9,10,11}), 6.99 – 6.83 (m, 2H, H^{13,14}), 1.85 – 1.71 (m, 1H, H¹⁵), 1.06 – 0.94 (m, 2H, H^{16,17}), 0.79 – 0.68 (m, 2H, H^{16,17})

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 163.6 (C³), 154.9 (C⁵), 149.1 (C¹³), 143.6 (C⁶), 134.0 (C⁷), 132.3 (C¹⁰), 129.4 (C^{9,11}), 127.6 (C^{8,12}), 124.2 (C¹⁴), 15.4 (C¹⁵), 8.8 (C^{16,17})

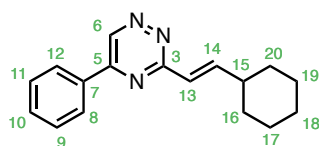
HRAM: m/z calculated for $[C_{14}H_{14}N_3]^+$ ($[M+H]^+$) 224.118224, found 224.117939

IR: $\tilde{\nu}$ = 3057, 3010, 2926, 1645, 1537, 1508, 1283, 944, 761, 687

mp = 65 °C

• **(E)-3-(2-cyclohexylvinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18f)**

Following the general procedure **C** from **5-phenyl-1,2,4-triazine 2a** (781 mg, 3.84 mmol) and **(2-cyclohexylvinyl)boronic acid pinacol ester** (2.00 g, 8.45 mmol, 2.2 equiv.) for 24 hours, the title compound (164 mg, 0.62 mmol, **16% yield**) was obtained as a orange oil after purification by column chromatography (eluent = dichloromethane, R_f = 0.2).



18f

$C_{17}H_{19}N_3$

MW = 265.36 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.46 (s, 1H, H⁶), 8.26 – 8.04 (m, 2H, H^{8,12}), 7.61 – 7.52 (m, 3H, H^{9,10,11}), 7.41 (dd, J = 16.0, 6.9 Hz, 1H, H¹⁴), 6.77 (dd, J = 16.0, 1.5 Hz, 1H, H¹³), 2.39 – 2.26 (m, 1H, H¹⁵), 1.95 – 1.86 (m, 2H, H^{16,20}), 1.86 – 1.77 (m, 2H, H^{17,19}), 1.76 – 1.68 (m, 1H, H¹⁸), 1.40 – 1.20 (m, 5H, H^{16,17,18,19,20}).

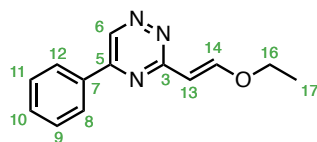
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 164.0 (C³), 155.1 (C⁵), 149.8 (C¹⁴), 143.8 (C⁶), 134.0 (C⁷), 132.4 (C¹⁰), 129.4 (C^{9,11}), 127.7 (C^{8,12}), 124.7 (C¹³), 41.3 (C¹⁵), 32.3 (C^{16,20}), 26.2 (C¹⁸), 26.1 (C^{17,19})

HRAM: m/z calculated for $[C_{17}H_{20}N_3]^+$ ($[M+H]^+$) 266.165174, found 266.165352

IR: $\tilde{\nu}$ = 2923, 2850, 1537, 1503, 1360, 1282, 977, 689

• **(E)-3-(2-ethoxyvinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18g)**

Following the general procedure **C** from **5-phenyl-1,2,4-triazine 2a** (443 mg, 2.18 mmol) and **2-ethoxyvinylboronic acid pinacol ester** (1201905-61-4, 95%, 1.00 g, 4.80 mmol, 2.2 equiv.) for 24 hours, the title compound (224 g, 0.99 mmol, **45% yield**) was obtained as a yellow solid after purification by column chromatography (eluent = 7:3 dichloromethane/diethyl ether, R_f = 0.3).



18g

$C_{13}H_{13}N_3O$

MW = 227.27 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.36 (s, 1H, H⁶), 8.17 – 8.09 (m, 3H, H^{8,12,14}), 7.62 – 7.50 (m, 3H, H^{9,10,11}), 6.17 (d, J = 12.6 Hz, 1H, H¹³), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H¹⁶), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H¹⁷)

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 165.2 (C³), 158.7 (C¹⁴), 154.7 (C⁵), 143.0 (C⁶), 134.2 (C⁷), 132.3 (C¹⁰), 129.4 (C^{9,11}), 127.6 (C^{8,12}), 102.6 (C¹³), 66.7 (C¹⁶), 14.8 (C¹⁷)

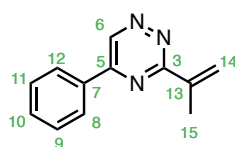
HRAM: m/z calculated for $[C_{13}H_{14}N_3O]^+$ ([M+H]⁺) 228.113139, found 228.113162

IR: $\tilde{\nu}$ = 3057, 2982, 2873, 2832, 1629, 1537, 1216, 1130

mp = 101 °C

• **5-phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-triazine (18h)**

Following the general procedure **C** from **5-phenyl-1,2,4-triazine 2a** (818 mg, 4.02 mmol) and **isopropenylboronic acid pinacol ester** (126726-62-3, 95%, 2.00 g, 2.13 mL, 8.85 mmol, 2.2 equiv.) for 24 hours, the title compound (552 g, 2.80 mol, **70% yield**) was obtained as a yellow crystallin solid after purification by column chromatography (eluent = 85:15 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.3).



18h

$C_{12}H_{11}N_3$

MW = 197.24 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.53 (s, 1H, H⁶), 8.20 (m, 2H, H^{8,12}), 7.61 – 7.50 (m, 3H, H^{9,10,11}), 6.71 (s, 1H, H¹⁴), 5.70 (s, 1H, H¹⁴), 2.40 (s, 3H, H¹⁵)

¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ = 164.3 (C³), 154.6 (C⁵), 144.2 (C⁶), 140.7 (C¹³), 133.9 (C⁷), 132.4 (C¹⁰), 129.4 (C^{9,11}), 127.6 (C^{8,12}), 122.5 (C¹⁴), 19.6 (C¹⁵)

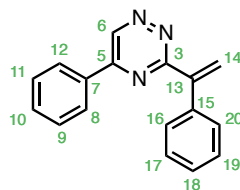
HRAM: m/z calculated for $[C_{12}H_{12}N_3]^+$ ([M+H]⁺) 198.102574, found 198.102757

IR: $\tilde{\nu}$ = 3051, 2980, 2925, 1541, 1508, 1316, 922, 773, 689.

mp = 53 °C

• **5-phenyl-3-(1-phenylvinyl)-1,2,4-triazine (18i)**

Following the general procedure **C** from **5-phenyl-1,2,4-triazine 2a** (579 mg, 2.85 mmol) and **1-phenylvinylboronic acid pinacol ester** (143825-84-7, 96%, 1.50 g, 6.26 mmol, 2.2 equiv.) for 26 hours, the title compound (197 mg, 0.76 mmol, **27% yield**) was isolated after purification by column chromatography (eluent = 9:1 pentane/ethyl acetate, R_f = 0.3). The yellow oil quickly turned dark green and no trace of the compound can be found after 12 hours.



18i

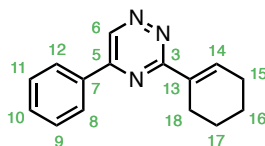
$C_{17}H_{13}N_3$

MW = 259,31 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.58 (s, 1H, H^6), 8.22 – 8.09 (m, 2H, $H^{8,12}$), 7.61 – 7.46 (m, 5H, H^{16-20}), 7.45 – 7.33 (m, 3H, $H^{9,10,11}$), 6.75 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H^{14}), 5.99 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H^{14})

• **3-(cyclohex-1-en-1-yl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18j)**

Following the general procedure **C** from **5-phenyl-1,2,4-triazine 2a** (447 mg, 2.20 mmol) and **1-cyclohexen-1-ylboronic acid pinacol ester** (141091-37-4, 1.00 g, 4.81 mmol, 2.2 equiv.) for 48 hours, the title compound (227 mg, 0.96 mmol, **43% yield**) was obtained as a reddish solid after purification by column chromatography (eluent = 9:1 petroleum ether/diethyl ether, R_f = 0.3).



18j

$C_{15}H_{15}N_3$

MW = 237.31 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.47 (s, 1H, H^6), 8.22 – 8.14 (m, 2H, $H^{8,12}$), 7.61 – 7.48 (m, 4H, $H^{9,10,11,14}$), 2.79 – 2.70 (m, 2H H^{18}), 2.42 – 2.32 (m, 2H H^{15}), 1.89 – 1.79 (m, 2H, H^{17}), 1.78 – 1.68 (m, 2H, H^{16})

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 164.2 (C^3), 154.4 (C^5), 143.7 (C^6), 136.3 (C^{14}), 134.4 (C^{13}), 134.1 (C^7), 132.2 (C^{10}), 129.3 ($C^{9,11}$), 127.5 ($C^{8,12}$), 26.4 (C^{15}), 25.1 (C^{18}), 22.7 (C^{17}), 22.1 (C^{16})

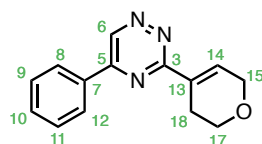
HRAM: m/z calculated for $[C_{15}H_{15}N_3]^+$ ($[M+H]^+$) 238.133874, found 238.134074

IR: $\tilde{\nu}$ = 2935, 2861, 1640, 1538, 1513, 1075, 767, 692

mp = 107 °C

• **3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18k)**

Following the general procedure **C** from **5-phenyl-1,2,4-triazine 2a** (427 g, 2.10 mmol) and **3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic acid pinacol ester** (287944-16-5, 97%, 1 g, 4.62 mmol, 2.2 equiv.) for 42 hours, the title compound (261 mg, 1.09 mmol, **52% yield**) was obtained as a pale yellow solid after purification by column chromatography (eluent = 9:1 dichloromethane/ethyl acetate, R_f = 0.3).



18k

$C_{14}H_{13}N_3O$

MW = 239.28 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.51 (s, 1H, H^6), 8.25 – 8.12 (m, 2H, $H^{8,12}$), 7.61 – 7.52 (m, 3H, $H^{9,10,11}$), 7.51 (dq, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H, H^{14}), 4.46 (q, J = 3.0 Hz, 2H, H^{15}), 3.98 (t, J = 5.5 Hz, 2H, H^{17}), 2.87 (ttd, J = 5.5, 3.0, 1.5 Hz, 2H, H^{18})

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 162.7 (C^3), 154.7 (C^5), 144.2 (C^6), 133.8 (C^7), 133.6 (C^{14}), 132.5 (C^{10}), 132.2 (C^{13}), 129.4 ($C^{9,11}$), 127.6 ($C^{8,12}$), 66.0 (C^{15}), 64.5 (C^{17}), 25.3 (C^{18})

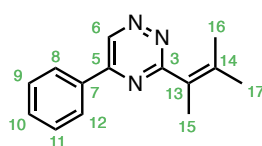
HRAM: m/z calculated for $[C_{14}H_{14}N_3O]^+$ ($[M+H]^+$) 240.113139, found 240.113002 ; m/z calculated for $[C_{14}H_{13}N_3NaO]^+$ ($[M+Na]^+$) 262.095083, found 262.094949

IR: $\tilde{\nu}$ = 2925, 2873, 1712, 1540, 1507, 1275, 1129, 691

mp = 138 °C

• **3-(3-methylbut-2-en-2-yl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18l)**

Following the general procedure **C** from **5-phenyl-1,2,4-triazine 2a** (447 mg, 2.20 mmol) and **3-methyl-2-buten-2-ylboronic acid pinacol ester** (219488-99-0, 95%, 1.00 g, 4.84 mmol, 2.2 equiv.) for 24 hours, the title compound (96 mg, 0.43 mmol, **19% yield**) was obtained as a bright yellow oil after purification by column chromatography (eluent = dichloromethane, R_f = 0.1).



18l

$C_{14}H_{15}N_3$

MW = 225.30 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.50 (s, 1H, H^6), 8.26 – 8.11 (m, 2H, $H^{8,12}$), 7.64 – 7.48 (m, 3H, $H^{9,10,11}$), 2.24 (m, 3H, H^{15}), 1.98 (q, J = 1.0 Hz, 3H, H^{16} or H^{17}), 1.96 (q, J = 1.5 Hz, 3H, H^{16} or H^{17})

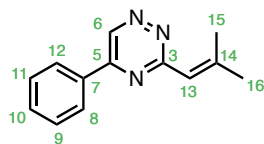
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 169.0 (C^3), 154.5 (C^5), 143.1 (C^6), 138.2 (C^{14}), 134.1 (C^7), 132.4 (C^{10}), 129.5 ($C^{9,11}$), 127.7 ($C^{8,12}$), 126.5 (C^{13}), 22.7 (C^{16} or C^{17}), 22.3 (C^{16} or C^{17}), 18.3 (C^{15})

HRAM: m/z calculated for $[C_{14}H_{15}N_3]^+$ ($[M+H]^+$) 226.133874, found 226.133723

IR: $\tilde{\nu}$ = 2913, 1537, 1502, 1442, 1315, 1076, 768, 690

• **3-(2-methylprop-1-en-1-yl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18m)**

Following the general procedure **C** from **5-phenyl-1,2,4-triazine 2a** (492 mg, 2.42 mmol) and **(2-methylprop-1-en-1-yl)boronic acid pinacol ester** (126689-00-7, 97%, 1.00 g, 5.33 mmol, 2.2 equiv.) for 40 hours, the title compound (221 mg, 1.05 mmol, **43% yield**) was obtained as a yellow solid after purification by column chromatography (eluent = 95:5 dichloromethane/ethyl acetate, R_f = 0.4).



18m

$C_{13}H_{13}N_3$

MW = 211.27 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.46 (br s, 1H, H^6), 8.26 – 8.09 (m, 2H, $H^{8,12}$), 7.65 – 7.48 (m, 3H, $H^{9,10,11}$), 6.69 (s, 1H, H^{13}), 2.41 (s, 3H, H^{15} or H^{16}), 2.10 (s, 3H, H^{15} or H^{16})

¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ = 154.6 (C^5), 150.9 (C^{14}), 142.3 (C^6), 134.2 (C^7), 132.3 (C^{10}), 129.4 ($C^{9,11}$), 127.6 ($C^{8,12}$), 122.1 (C^{13}), 28.6 (C^{15} or C^{16}), 21.0 (C^{15} or C^{16}), no signal for C^3

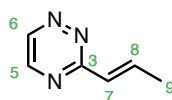
HRAM: m/z calculated for $[C_{13}H_{14}N_3]^+$ ($[M+H]^+$) 212.118224, found 212.118141

IR: $\tilde{\nu}$ = 3067, 2912, 1647, 1537, 1504, 1315, 684

mp = 73 °C

• **(E)-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18n)**

Following the general procedure **C** from **1,2,4-triazine 2b** (333 mg, 2.62 mmol) and **trans-1-propenylboronic acid pinacol ester** (83947-58-4, 97%, 1.00 g, 5.77 mmol, 2.2 equiv.) for 20 hours, the title compound (172 mg, 1.42 mol, **54% yield**) was obtained as yellow crystals after purification by column chromatography (eluent = 4:1 pentane/ethyl acetate, R_f = 0.4).



18n

$C_6H_7N_3$

MW = 121.14 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H^6), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H^5), 7.34 (dq, J = 15.6, 6.9 Hz, 1H, H^8), 6.77 (dq, J = 15.6, 1.7 Hz, 1H, H^7), 2.03 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 3H, H^9)

¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ = 164.4 (C^3), 148.6 (C^5), 147.2 (C^6), 140.1 (C^8), 128.1 (C^7), 18.8 (C^9)

HRAM: m/z calculated for $[C_6H_8N_3]^+$ ($[M+H]^+$) 122.071274, found 122.071296

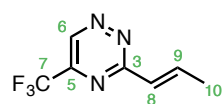
IR: $\tilde{\nu}$ = 3050, 3034, 2966, 2943, 2915, 1655, 1550, 1527, 1432, 1409, 1553

mp = 67 °C

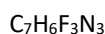
- **(E)-3-(prop-1-en-1-yl)-5-(trifluoromethyl)-1,2,4-triazine (18o)**

Following the general procedure **C** from **5-trifluoromethyl-1,2,4-triazine 2l** (512 mg, 2.62 mmol) and **trans-1-propenylboronic acid pinacol ester** (83947-58-4, 97%, 1.00 g, 5.77 mmol, 2.2 equiv.) for 24 hours, the title compound (349 mg, 1.76 mmol, **67% yield**) was obtained as volatile bright-yellow liquid after purification by column chromatography (dry loading, eluent = gradient from pentane to 95:5 pentane/diethyl ether, R_f (95:5 petr. eth./Et₂O) = 0.5).

N.B.: the solution obtained after column chromatography should not be heated on rotary evaporator for concentration (volatile compound).



18o



MW = 189.14 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.37 (s, 1H, H⁶), 7.52 (dq, *J* = 15.6, 7.0 Hz, 1H, H⁹), 6.89 (dq, *J* = 15.6, 1.8 Hz, 1H, H⁸), 2.09 (dd, *J* = 7.0, 1.8 Hz, 3H, H¹⁰)

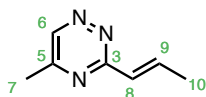
¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ = 163.9 (C³), 147.3 (q, ²*J*_{C-F} = 37.6 Hz, C⁵), 143.1 (C⁹), 142.1 (q, ³*J*_{C-F} = 2.5 Hz, C⁶), 126.8 (C⁸), 120.1 (q, ¹*J*_{C-F} = 276.2 Hz, C⁷), 18.8 (C¹⁰)

HRAM: *m/z* calculated for [C₇H₇F₃N₃]⁺ ([M+H]⁺) 190.058658, found 190.058495 ; *m/z* calculated for [C₇H₉F₃N₃O]⁺ ([M+H+H₂O]⁺) 208.069223, found 208.068915

IR: $\tilde{\nu}$ = 3050 (weak), 2973 (weak), 2858 (weak), 1418, 1199, 1144

- **(E)-5-methyl-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18p)**

Following the general procedure **C** from **5-methyl-1,2,4-triazine 2c** (370 mg, 2.62 mmol) and **trans-1-propenylboronic acid pinacol ester** (83947-58-4, 97%, 1.00 g, 5.77 mmol, 2.2 equiv.) for 24 hours, the title compound (57 mg, 0.42 mmol, **16% yield**) was obtained as a light yellow solid after purification by column chromatography (eluent = gradient from dichloromethane to 9:1 dichloromethane/ethyl acetate, R_f (9:1 CH₂Cl₂/EtOAc) = 0.4).

**18p**C₇H₉N₃MW = 135.17 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 8.89 (s, 1H, H⁶), 7.31 (dq, *J* = 15.6, 6.9 Hz, 1H, H⁹), 6.72 (dq, *J* = 15.6, 1.7 Hz, 1H, H⁸), 2.52 (s, 3H, H⁷), 2.01 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 3H, H¹⁰)

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 163.3 (C³), 159.0 (C⁵), 147.7 (C⁶), 139.4 (C⁹), 128.2 (C⁸), 22.0 (C⁷), 18.7 (C¹⁰)

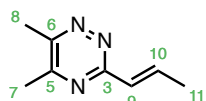
HRAM: *m/z* calculated for [C₇H₁₀N₃]⁺ ([M+H]⁺) 136.086924, found 136.086793 ; *m/z* calculated for [C₁₄H₁₉N₆]⁺ ([2M+H]⁺) 271.166571, found 271.166668

IR: $\tilde{\nu}$ = 3043, 2917, 1655, 1548, 1356, 1283, 965

mp = 78 °C

• **(E)-5,6-dimethyl-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18q)**

Following the general procedure **C** from **5,6-dimethyl-1,2,4-triazine 2d** (407 mg, 2.62 mmol) and **trans-1-propenylboronic acid pinacol ester** (83947-58-4, 97%, 1.00 g, 5.77 mmol, 2.2 equiv.) for 20 hours, the title compound (373 mg, 2.50 mmol, **95% yield**) was obtained as a beige solid after purification by column chromatography (eluent = 4:1 pentane/ethyl acetate, *R_f* = 0.3).

**18q**C₈H₁₁N₃MW = 149.20 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.23 (dq, *J* = 15.6, 7.0 Hz, 1H, H¹⁰), 6.69 (dq, *J* = 15.6, 1.7 Hz, 1H, H⁹), 2.63 (s, 3H, H⁷), 2.49 (s, 3H, H⁸), 1.99 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 3H, H¹¹)

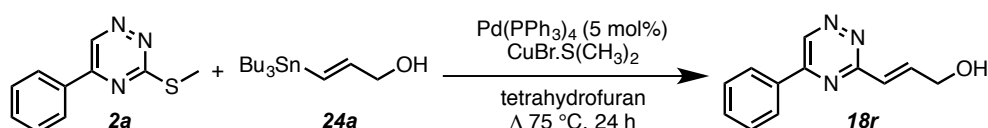
¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ = 162.2 (C³), 158.3 (C⁵), 155.1 (C⁶), 137.8 (C¹⁰), 128.2 (C⁹), 22.0 (C⁸), 19.6 (C⁷), 18.6 (C¹¹)

HRAM: *m/z* calculated for [C₈H₁₂N₃]⁺ ([M+H]⁺) 150.102574, found 150.102505

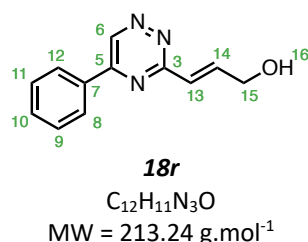
IR: $\tilde{\nu}$ = 3012, 2935, 2858, 1653, 1541, 1517, 995

mp = 41 °C

• **(E)-3-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)prop-2-en-1-ol (18r)**



3-(methylthio)-5-phenyl-1,2,4-triazine (2a, 400 mg, 1.96 mmol) and **copper bromide dimethylsulfide complex** (CuBr.S(CH₃)₂, 54678-23-8, 99%, 897 mg, 4.32 mmol, 2.2 equiv.) were introduced in a 20 mL vial with 15 mL of dry and degassed tetrahydrofuran under argon atmosphere. **3-(tributylstannyl)prop-2-en-1-ol (24a**, 1.50 g, 4.32 mmol, 2.2 equiv.) was then added and the mixture was degassed by argon bubbling for 15 minutes. **Tetrakis(triphenylphosphine)palladium** (14221-01-3, 99%, 117 mg, 0.10 mmol, 5 mol%) was then added under argon atmosphere, the vial was sealed and the mixture was heated up to 75°C. After 24 hours, the reaction was controlled complete by TLC. The mixture was allowed to cool down to room temperature, was filtered through a pad of diatomaceous earth, and 20 mL of an ammonium chloride saturated aqueous solution were added to the filtrate. Phases were separated, aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 × 25 mL). Organic layers were gathered, dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. The crude mixture was then purified by column chromatography (dry load, eluent = hexanes, then gradient from 95:5 hexanes/ethyl acetate to pure ethyl acetate) to afford the 3-allylic alcohol substituted triazine as a light-yellow solid (155.9 mg, 0.73 mmol, **37% yield**).



¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 9.90 (s, 1H, H⁶), 8.40 – 8.34 (m, 2H, H^{8,12}), 7.69 – 7.58 (m, 3H, H^{9,10,11}), 7.46 (dt, *J* = 16.0, 4.0 Hz, 1H, H¹⁴), 6.93 (dt, *J* = 16.0, 2.0 Hz, 1H, H¹³), 5.18 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H¹⁶), 4.32 (ddd, *J* = 5.5, 4.0, 2.0 Hz, 2H, H¹⁵)

¹³C NMR (101 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 162.5 (C³), 154.2 (C⁵), 144.6 (C⁶), 143.9 (C¹⁴), 133.3 (C⁷), 132.5 (C¹⁰), 129.3 (C^{9,11}), 127.7 (C^{8,12}), 124.3 (C¹³), 60.8 (C¹⁵)

HRAM: *m/z* calculated for [C₁₂H₁₂N₃O]⁺ ([M+H]⁺) 214.097488, found 214.097815

IR: $\tilde{\nu}$ = 3262 (O–H stretching), 3056, 2843, 1544, 1514, 1319, 1094, 1075, 1046, 1029, 960, 830, 683

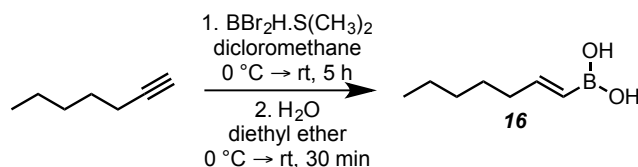
mp = 162 °C

3.5. Cross-coupling partners preparation

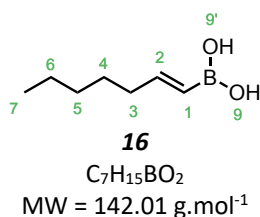
3.5.1. Boronic acids and esters synthesis

- **(E)-hept-1-en-1-ylboronic acid (16)**

The compound was synthesized according to literature procedure.¹⁰³



To a solution of **1-heptyne** (628-71-7, 98%, 4 mL, 2.9 g, 30 mmol) in dry dichloromethane (15 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under argon atmosphere was added **dibromoborane dimethyl sulfide complex** (55671-55-1, 1 mol.L⁻¹ solution in dichloromethane, 30 mL, 30 mmol, 1 equiv.). After being stirred at room temperature for 5 hours, the solution was added to a mixture of diethyl ether (20 mL) and distilled water (8 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ *via* a double ended needle. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes before the aqueous phase was removed. The organic phase was washed with cold water (30 mL) and brine (30 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. The compound was purified by recrystallization from *n*-hexane to afford 3.13 g (22.0 mmol, **73%**) of the expected boronic acid as a white solid.



¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 7.44 (br s, 2H, $\text{H}^{9,9'}$), 6.42 (dt, J = 17.8, 6.5 Hz, 1H, H^2), 5.30 (dt, J = 17.8, 1.5 Hz, 1H, H^1), 2.06 (qd, J = 6.5, 1.5 Hz, 2H, H^3), 1.45 – 1.15 (m, 6H, $\text{H}^{4,5,6}$), 0.86 (t, J = 6.3 Hz, 3H, H^7)

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 150.4 (C^2), 125.3 (br, C^1), 35.4 (C^3), 31.3 (C^5), 28.2 (C^4), 22.4 (C^6), 14.3 (C^7)

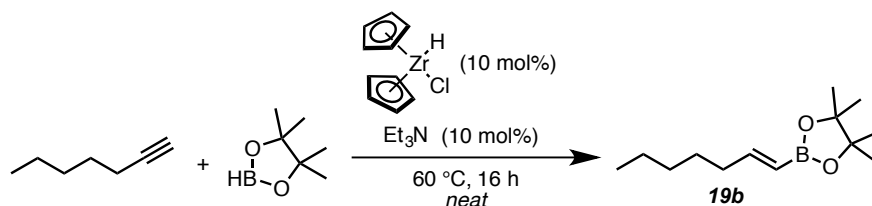
HRAM: m/z calculated for $[\text{C}_7\text{H}_{16}\text{BO}_2]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 143.123787, found 143.124029

IR: $\tilde{\nu}$ = 3212 (broad), 2954, 2927, 2870, 2859, 1631, 1345, 1158, 996, 834

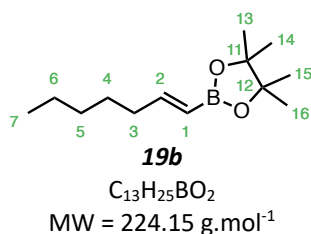
mp = 85 $^\circ\text{C}$

- **(E)-hept-1-en-1-ylboronic acid pinacol ester (19b)**

The compound was synthesized according to literature procedure.¹⁰⁴



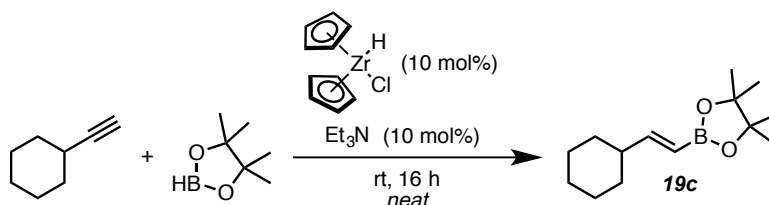
Schwartz' reagent (37342-97-5, 95%, 268 mg, 1.04 mmol, 10 mol%) and then freshly distilled **triethylamine** (0.15 mL, 0.11 g, 1.09 mmol, 10 mol%) were added to a mixture of **1-heptyne** (628-71-7, 98%, 1.36 mL, 1.00 g, 10.2 mmol) and **pinacolborane** (25025-63-8, 97%, 1.7 mL, 1.5 g, 11.5 mmol, 1.1 equiv.). The reactional medium was heated up to 60 °C for 16 hours and subsequently diluted with petroleum ether (5 mL) before filtration through a short pad of silica. Concentration on rotary evaporator afforded the expected boronic acid pinacol ester as colorless oil (2.40 g, 10.2 mmol, **quantitative yield**).



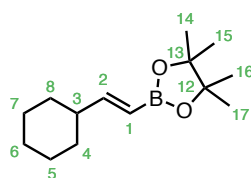
¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 6.64 (dt, *J* = 18.0, 6.4 Hz, 1H, H²), 5.42 (dt, *J* = 18.0, 1.6 Hz, 1H, H¹), 2.20 – 2.07 (m, 2H, H³), 1.49 – 1.20 (m, 6H, H^{4,5,6}), 1.26 (s, 12H, H^{13–16}), 0.90 – 0.84 (m, 3H, H³)
Spectroscopic data are in accordance with literature description.¹⁷⁶

- **(E)-(2-cyclohexylvinyl)boronic acid pinacol ester (19c)**

The compound was synthesized according to literature procedure.¹⁰⁴



Schwartz' reagent (37342-97-5, 95%, 271 mg, 1.00 mmol, 10 mol%) and then freshly distilled **triethylamine** (0.14 mL, 0.10 g, 1.0 mmol, 10 mol%) were added to a mixture of **cyclohexylacetylene** (931-48-6, 98%, 1.33 mL, 1.10 g, 10.0 mmol) and **pinacolborane** (25025-63-8, 97%, 1.6 mL, 1.4 g, 10.6 mmol, 1.1 equiv.). The reactional medium was stirred at room temperature for 16 hours and subsequently diluted with petroleum ether (5 mL) before filtration through a short pad of silica. Concentration on rotary evaporator afforded the expected boronic acid pinacol ester as colorless oil (2.39 g, 10.0 mmol, **quantitative yield**).

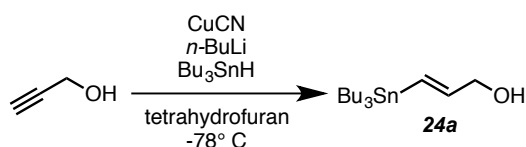
**19c**C₁₄H₂₅BO₂MW = 236.16 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 6.58 (dd, J = 18.2, 6.2 Hz, 1H, H²), 5.37 (dd, J = 18.2, 1.5 Hz, 1H, H¹), 2.11 – 1.94 (m, 1H, H³), 1.82 – 1.68 (m, 4H, H^{CyH}), 1.70 – 1.56 (m, 1H, H^{CyH}), 1.26 (s, 12H, H¹⁴⁻¹⁷), 1.25 – 0.98 (m, 5H, H^{CyH})

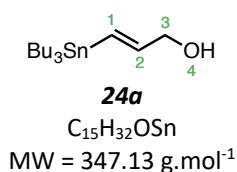
Spectroscopic data are in accordance with literature description.¹⁷⁷

3.5.2. Stannanes synthesis

- **(*E*)-3-(tributylstannyl)prop-2-en-1-ol (24a)**



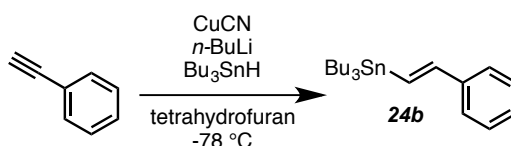
In an oven dried tricol round bottom flask, **copper cyanide** (544-92-3, 1.61 g, 18.0 mmol, 2 equiv.) was dried by heating under vacuum with a heating gun for 5 minutes and was put under argon atmosphere. Once cooled to room temperature, 50 mL of dried and degassed tetrahydrofuran were added and the mixture was stirred, cooled down to -78 °C and degassed by argon bubbling. ***n*-butyllithium** (109-72-8, 2.5 mol.L⁻¹ in hexane, 14.5 mL, 36.3 mmol, 4 equiv.) was added dropwise and the mixture was allowed to warm up until it became homogeneous (-60 °C maximum). The content of the flask was once again cooled to -78 °C, **tributyltin hydride** (688-73-3, 97%, 10 mL, 10 mg, 36 mmol, 4 equiv.) was added dropwise and the mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes. **Propargylalcohol** (107-19-7, 99%, 0.53 mL, 0.51 g, 9.0 mmol) was then added dropwise and the mixture was stirred at -78 °C for 20 minutes. The reaction was then quenched with 25 mL of ammonium chloride saturated aqueous solution. Once warmed to room temperature, phases were separated and aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 × 35 mL). Gathered organic extracts were then dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. The crude mixture was finally purified by flash chromatography on silica gel (eluent = gradient from petroleum ether to 9:1 petroleum ether/ethyl acetate) to afford 3.1 g (8.9 mmol, **99% yield**) of the expected tributylstannane as a colorless liquid.



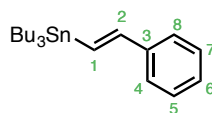
¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 6.00 (m, 2H, $\text{H}^{1,2}$), 4.09 (s, 2H, H^3), 2.68 (brs, 1H, H^4), 1.22-1.52 (m, 12H, H^{Bu}) 0.82-1.20 (m, 15H, H^{Bu})

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 147.0 (C^1), 128.3 (C^2), 66.4 (C^3), 29.1 (C^{Bu}), 27.3 (C^{Bu}), 13.7 (C^{Bu}), 9.4 (C^{Bu})
 Spectroscopic data are in accordance with literature description.¹⁷⁸

• **(*E*)-tributyl(styryl)stannane (24b)**



Copper cyanide (544-92-3, 0.27 g, 3.0 mmol, 1.1 equiv.) was introduced in a 100 mL bicol flask and activated by heating (with a heating gun) under reduced pressure on stirring. The flask was put under argon atmosphere and let cool down to room temperature. 10 mL of dry tetrahydrofuran were then added under argon atmosphere and this heterogeneous mixture was cooled to -78 °C. ***n*-butyllithium** (109-72-8, 2.5 mol.L⁻¹ solution in hexane, 2.4 mL, 6.0 mmol, 2.2 equiv.) was added and the suspension was allowed to warm up until the mixture became homogeneous (-60 °C maximum) and cooled back to -78 °C. **Tributyltin hydride** (688-73-3, 97%, 1.7 mL, 1.8 g, 6.0 mmol, 2.2 equiv.) was then added and the mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes. **Phenylacetylene** (536-74-3, 98%, 0.3 mL, 0.28 g, 2.7 mmol) was introduced dropwise (the mixture turned bright orange) and the mixture was stirred at -78 °C for 15 minutes. 10 mL of an ammonium chloride saturated aqueous solution were then added to quench the reaction. The flask was let warm up to room temperature and 10 mL of ethyl acetate were added. The phases were separated and aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 × 10 mL). Organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. The crude mixture was finally purified by column chromatography on silica gel (silica neutralized with a 95:5 pentane/triethylamine mixture, dry load, eluent = pentane, repeated three times) to afford 1.5 g (2.7 mmol, **quantitative yield**) of tributyl(styryl)stannane as a colorless oil.

**24b**C₂₀H₃₄SnMW = 393.20 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.37 (m, 5H, H⁴⁻⁸), 6.87 (s br, 2H, H^{1,2}), 1.65-1.21 (m, 12H, H^{Bu}), 1.02 – 0.74 (m, 15H, H^{Bu})

¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ = 146.2 (C²), 138.9 (C³), 129.7 (C¹), 128.6 (C^{5,7}), 127.6 (C⁶), 126.1 (C^{4,8}), 29.3 (C^{Bu}), 27.5 (C^{Bu}), 13.8 (C^{Bu}), 9.7 (C^{Bu})

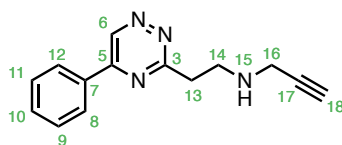
Spectroscopic data are in accordance with literature description.¹⁷⁹

4 Aza-Michael additions

4.1. Aza-Michael additions on 3-vinyl-1,2,4-triazines

- N*-(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)prop-2-yn-1-amine (35a)**

Propargylamine (2450-71-7, 98%, 49 μL, 42 mg, 0.75 mmol, 3 equiv.) was added to a solution of **5-phenyl-3-vinyl-1,2,4-triazine (10a)**, 46 mg, 0.25 mmol) in 1 mL of methanol, and the mixture was stirred at room temperature for 22 hours and subsequently concentrated on rotary evaporator. The expected adduct (49 mg, 0.21 mmol, **84% yield**) was obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent = 1:9 petroleum ether/ethyl acetate, *R_f* (EtOAc) = 0.4).

**35a**C₁₄H₁₄N₄MW = 238.29 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.56 (s, 1H, H⁶), 8.21 – 8.15 (m, 2H, H^{8,12}), 7.61 – 7.53 (m, 3H, H^{9,10,11}), 3.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, H¹⁶), 3.43 – 3.30 (m, 4H, H^{13,14}), 2.21 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H¹⁸)

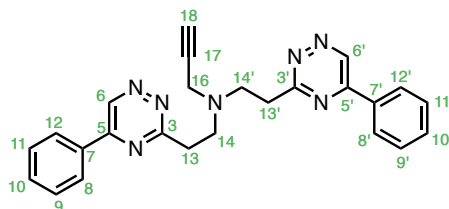
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 168.4 (C³), 155.2 (C⁵), 144.3 (C⁶), 133.5 (C⁷), 132.5 (C¹⁰), 129.4 (C^{9,11}), 127.6 (C^{8,12}), 82.0 (C¹⁷), 71.5 (C¹⁸), 46.4 (C¹⁴), 38.1 (C¹⁶), 37.3 (C¹³)

HRAM: *m/z* calculated for [C₁₄H₁₅N₄]⁺ ([M+H]⁺) 239.129123, found 239.129173

IR: $\tilde{\nu}$ = 3292, 2912, 2847, 1544, 1508, 1320, 1280, 1116, 754, 690

• ***N,N*-bis(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl) prop-2-yn-1-amine (36)**

Propargylamine (2450-71-7, 98%, 49 μ L, 42 mg, 0.75 mmol, 3 equiv.) was added to a solution of **5-phenyl-3-vinyl-1,2,4-triazine (10a)**, 46 mg, 0.25 mmol) in 1 mL of methanol, and the mixture was stirred at room temperature for 22 hours and subsequently concentrated on rotary evaporator. The “double addition” product (8.5 mg, 0.02 mmol, **16% yield**) was obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent = 1:1 petroleum ether/ethyl acetate, R_f (EtOAc) = 0.6).



36

$C_{25}H_{23}N_7$

MW = 421.51 g/mol

1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.41 (s, 2H, $H^{6,6'}$), 8.14 – 8.07 (m, 4H, $H^{8,8',12,12'}$), 7.61 – 7.49 (m, 6H, $H^{9,9',10,10',11,11'}$), 3.63 (d, J = 2.5 Hz, 2H, H^{16}), 3.32 – 3.22 (m, 8H, $H^{13,13',14,14'}$), 2.21 (t, J = 2.5 Hz, 1H, H^{18})

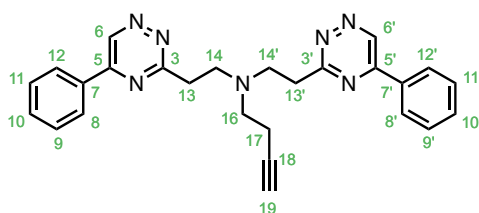
^{13}C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 168.42 ($C^{3,3'}$), 154.88 ($C^{5,5'}$), 144.06 ($C^{6,6'}$), 133.63 (C^7), 132.29 ($C^{10,10'}$), 129.31 ($C^{9,9',11,11'}$), 127.54 ($C^{8,8',12,12'}$), 78.48 (C^{17}), 73.16 (C^{18}), 51.79 ($C^{14,14'}$), 41.59 (C^{16}), 35.52 ($C^{13,13'}$)

HRAM: m/z calculated for $[C_{25}H_{24}N_7]^+$ ($[M+H]^+$) 422.208770, found 422.208332

IR: $\tilde{\nu}$ = 3292, 3059, 2826, 1548, 1510, 1446, 1317, 1281, 761, 748, 687, 632

• ***N,N*-bis(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)but-3-yn-1-amine**

1-amino-3-butyne (14044-63-4, 95%, 130 μ L, 104 mg, 1.50 mmol, 1.5 equiv.) was added into a solution of **5-phenyl-3-vinyl-1,2,4-triazine (10a)**, 183 mg, 1.00 mmol) in 10 mL of methanol, and the mixture was stirred at room temperature for 48 hours and subsequently concentrated on rotary evaporator. The “double addition” product (12 mg, 0.03 mmol, **6% yield**) was obtained as a bright-yellow oil after column chromatography (eluent = ethyl acetate, R_f (EtOAc) = 0.4).



$C_{26}H_{25}N_7$

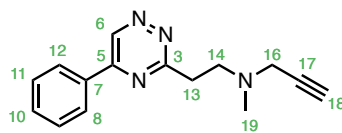
MW = 435.54 g.mol⁻¹

1H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.46 (s, 2H, $H^{6,6'}$), 8.17 – 8.06 (m, 4H, $H^{8,8',12,12'}$), 7.63 – 7.41 (m, 8H, $H^{9,9',10,10',11,11'}$), 3.37 – 3.15 (m, 8H, $H^{13,13',14,14'}$), 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H^{16}), 2.29 (td, J = 7.4, 2.7 Hz, 2H, H^{17}), 1.85 (t, J = 2.6 Hz, 1H, H^{19})

HRAM: m/z calculated for $[C_{26}H_{26}N_7]^+$ ($[M+H]^+$) 436.224420, found 436.224466

- ***N*-methyl-*N*-(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)prop-2-yn-1-amine (35b)**

***N*-methylpropargylamine** (35161-71-8, 95%, 1.4 mL, 1.1 g, 16 mmol, 3 equiv.) was added into a solution of **5-phenyl-3-vinyl-1,2,4-triazine (10a)**, 1.00 g, 5.46 mmol) in 30 mL of methanol. The mixture was stirred at room temperature for 28 hours, concentrated on rotary evaporator, and purified by column chromatography (eluent = 1:4 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.5) to afford the title compound (1.36 g, 5.39 mmol, **99% yield**) as a yellow oil.



35b

$C_{15}H_{16}N_4$

MW = 252.32 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.54 (s, 1H, H^6), 8.26 – 8.10 (m, 2H, $H^{8,12}$), 7.68 – 7.47 (m, 3H, $H^{9,10,11}$), 3.45 (d, J = 2.5 Hz, 2H, H^{16}), 3.34 (t, J = 7 Hz, 2H, H^{14}), 3.11 (t, J = 7 Hz, 2H, H^{13}), 2.40 (s, 3H, H^{19}), 2.22 (t, J = 2.5 Hz, 1H, H^{18})

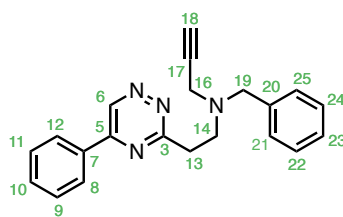
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 168.61 (C^3), 155.28 (C^5), 144.38 (C^6), 133.83 (C^7), 132.50 (C^{10}), 129.48 ($C^{9,11}$), 127.73 ($C^{8,12}$), 78.53 (C^{17}), 73.38 (C^{18}), 53.83 (C^{13}), 45.60 (C^{16}), 41.83 (C^{19}), 35.73 (C^{14})

HRAM: m/z calculated for $[C_{15}H_{17}N_4]^+$ ($[M+H]^+$) 253.144773, found 253.144816

IR: $\tilde{\nu}$ = 218, 3062, 2941, 2833, 2786, 1547, 1511, 1316, 1281, 1018, 1006, 756, 690, 631

- ***N*-benzyl-*N*-(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)prop-2-yn-1-amine (35e)**

***N*-benzylpropargylamine** (55 mg, 0.38 mmol, 1.5 equiv.) was added into a solution of **5-phenyl-3-vinyl-1,2,4-triazine (10a)**, 46 mg, 0.25 mmol) in 3 mL of methanol. The mixture was stirred at room temperature for 48 hours, concentrated on rotary evaporator and purified by column chromatography (eluent = dichloromethane, R_f = 0.2) to afford the title compound (50 mg, 0.15 mmol, **60% yield**) as a yellow oil.

**35e**C₂₁H₂₀N₄MW = 328.42 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.56 (s, 1H, H⁶), 8.17 – 8.11 (m, 2H, H^{8,12}), 7.64 – 7.52 (m, 3H, H^{9,10,11}), 7.21 – 7.13 (m, 5H, H^{21–25}), 3.72 (s, 2H, H¹⁹), 3.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, H¹⁶), 3.39 (t, *J* = 7 Hz, 2H, H¹⁴), 3.23 (t, *J* = 7 Hz, 2H, H¹³), 2.24 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H¹⁸)

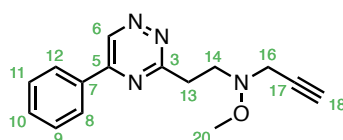
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 168.7 (C³), 155.1 (C⁵), 144.1 (C⁶), 138.5 (C²⁰), 133.7 (C⁷), 132.3 (C¹⁰), 129.3 (C^{9,11}), 129.0 (C^{21,25}), 128.2 (C^{22,24}), 127.6 (C^{8,12}), 127.1 (C²³), 78.4 (C¹⁷), 73.3 (C¹⁸), 57.7 (C¹⁹), 51.5 (C¹³), 41.4 (C¹⁶), 35.6 (C¹⁴)

HRAM: *m/z* calculated for [C₂₁H₂₁N₄]⁺ ([M+H]⁺) 329.176073, found 329.176014

IR: $\tilde{\nu}$ = 3200, 3030, 2850, 1548, 1518, 1496, 1366, 1317, 1267, 781, 728, 688

• ***O*-methyl-*N*-(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)hydroxylamine (35f)**

***N*-methoxypropargylamine hydrochloride (34c.HCl**, 845 mg, 6.96 mmol, 1.5 equiv.) was added into a mixture of **5-phenyl-3-vinyl-1,2,4-triazine (10a**, 850 mg, 4.64 mmol) and sodium bicarbonate (144-55-8, 585 mg, 6.96 mmol, 1.5 equiv.) in 50 mL of tetrahydrofuran. The mixture was stirred at room temperature for 24 hours (it turned brown after a few hours). 50 mL of a 0.3 mol.L⁻¹ sodium bicarbonate aqueous solution were then added, and the mixture was extracted with dichloromethane (3 × 50 mL). Gathered organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. Purification by chromatography (eluent = 4:1 petroleum ether/ethyl acetate, *R_f* = 0.3) afforded the title compound (960 mg, 3.58 mmol, **77% yield**) as a dark yellow solid.

**35f**C₁₅H₁₆N₄OMW = 268.32 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.55 (s, 1H, H⁶), 8.21 – 8.16 (m, 2H, H^{8,12}), 7.63 – 7.52 (m, 3H, H^{9,10,11}), 3.64 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, H¹⁶), 3.56 (s, 3H, H²⁰), 3.48 – 3.44 (m, 4H, H^{13,14}), 2.25 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H¹⁸)

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 168.42 (C³), 155.03 (C⁵), 144.20 (C⁶), 133.64 (C⁷), 132.39 (C¹⁰), 129.35 (C^{9,11}), 127.57 (C^{8,12}), 78.36 (C¹⁷), 72.99 (C¹⁸), 61.06 (C²⁰), 55.37 (C¹⁴), 46.45 (C¹⁶), 35.27 (C¹³)

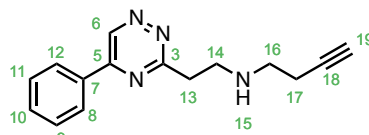
HRAM: *m/z* calcd for [C₁₅H₁₇N₄O]⁺ ([M+H]⁺) 269.139688, found 269.139649 ; *m/z* calcd for [C₁₅H₁₆N₄NaO]⁺ ([M+Na]⁺) 291.121632, found 291.121608

IR: $\tilde{\nu}$ = 3263, 2931, 2859, 1552, 1517, 1319, 1044, 1032, 1000, 686, 667

mp = 58 °C

• ***N*-(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)but-3-yn-1-amine (35g)**

1-amino-3-butyne (14044-63-4, 95%, 130 μL, 104 mg, 1.50 mmol, 1.5 equiv.) was added into a solution of **5-phenyl-3-vinyl-1,2,4-triazine (10a)**, 183 mg, 1.00 mmol) in 10 mL of methanol, and the mixture was stirred at room temperature for 48 hours and subsequently concentrated on rotary evaporator. The expected adduct (222 mg, 0.88 mmol, **88% yield**) was obtained as a bright-yellow oil after column chromatography (eluent = 9:1 ethyl acetate/ethanol, *R_f* (EtOAc) = 0.1).

**35g**C₁₅H₁₆N₄MW = 252.32 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.56 (s, 1H, H⁶), 8.21 – 8.15 (m, 2H, H^{8,12}), 7.58 (td, *J* = 8.8, 6.3, 2.8, 1.6 Hz, 3H, H^{9,10,11}), 3.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H¹⁴), 3.27 (td, *J* = 6.6, 0.9 Hz, 2H, H¹³), 2.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H¹⁶), 2.41 (td, *J* = 6.6, 2.6 Hz, 2H, H¹⁷), 1.93 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H¹⁹)

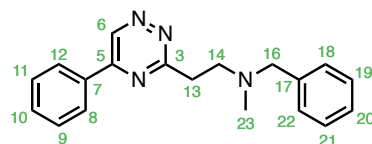
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 168.6 (C³), 155.4 (C⁵), 144.4 (C⁶), 133.7 (C⁷), 132.6 (C¹⁰), 129.5 (C^{9,11}), 127.8 (C^{8,12}), 82.6 (C¹⁸), 69.6 (C¹⁹), 47.9 (C¹⁶), 47.4 (C¹³), 37.7 (C¹⁴), 19.7 (C¹⁷)

HRAM: *m/z* calculated for [C₁₅H₁₇N₄]⁺ ([M+H]⁺) 253.144773, found 253.145181 ; *m/z* calculated for [C₁₅H₁₆N₄Na]⁺ ([M+Na]⁺) 275.126717, found 275.127138

IR: $\tilde{\nu}$ = 3295, 2911, 2831, 1544, 1508, 1319, 690

• ***N*-benzyl-*N*-methyl-2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethan-1-amine (35h)**

N-methybenzylamine (103-67-3, 97%, 20 μ L, 18.8 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) was added into a solution of **5-phenyl-3-vinyl-1,2,4-triazine (10a)**, 18.3 mg, 0.10 mmol) in 1 mL of methanol. The mixture was stirred at 30 °C for 24 hours, concentrated on rotary evaporator and purified by column chromatography (eluent = 1:4 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.3) to afford the tittle product (31 mg, 0.10 mmol, **quantitative yield**) as a yellow oil.



35h

$C_{19}H_{20}N_4$

MW = 304.40 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.55 (s, 1H, H⁶), 8.17 – 8.10 (m, 2H, H^{8,12}), 7.63 – 7.51 (m, 3H, H^{9,10,11}), 7.24 – 7.15 (m, 5H, H^{18–22}), 3.59 (s, 2H, H¹⁶), 3.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H¹⁴), 3.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H¹³), 2.32 (s, 3H, H²³)

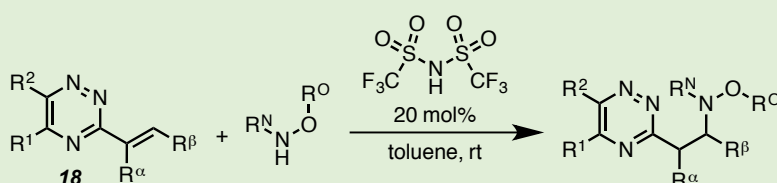
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*) δ = 169.0 (C³), 155.2 (C⁵), 144.3 (C⁶), 139.1 (C¹⁷), 133.8 (C⁷), 132.5 (C¹⁰), 129.5 (C^{9,11}), 129.1 (C^{18,22}), 128.3 (C^{19,21}), 127.8 (C^{8,12}), 127.0 (C²⁰), 62.2 (C¹⁶), 55.7 (C¹³), 42.2 (C²³), 35.5 (C¹⁴)

HRAM: m/z calculated for $[C_{19}H_{21}N_4]^+$ ([M+H]⁺) 305.176073, found 305.176150

IR: $\tilde{\nu}$ = 3058, 3027, 2788, 1601, 1544, 1508, 1495, 1445, 1319, 1075, 1046, 738, 690

4.2. Ditriflimide catalyzed aza-Michael additions of *N*-alkoxyamines

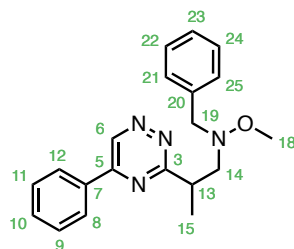
General procedure E for Tf₂NH catalyzed aza-Michael additions of *N*-alkoxyamines on substituted 3-vinyl-1,2,4-triazines



The ***N*-oxy amine** (1.5 equiv.) was added to a solution of **3-vinyl-1,2,4-triazine** and **trifluoromethanesulfonimide** (82113-65-3, 95%, 20 mol%) in toluene (conc. in triazine = 0.1 mol.L⁻¹). The mixture was stirred at room temperature until TLC control revealed complete consumption of starting 3-vinyl-1,2,4-triazine. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was then added and the mixture was extracted twice with dichloromethane. Gathered organic extracts were dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. The expected adduct was finally isolated by column chromatography with yields ranging from 39 to 97%.

• ***N*-benzyl-*O*-methyl-*N*-(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propyl)hydroxylamine (**48b**)**

Following the general procedure E from **5-phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-triazine (18h)**, 19.7 g, 0.10 mmol) and ***N*-methoxybenzylamine (50f)**, 19.8 μ L, 20.6 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in 24 hours, the title compound (25.9 g, 77 μ mol, **77% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography (eluent = pentane/ethyl acetate, R_f = 0.3).



48b

$C_{20}H_{22}N_4O$
MW = 334.42 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.55 (s, 1H, H^6), 8.14 – 8.01 (m, 2H, $H^{8,12}$), 7.64 – 7.48 (m, 3H, $H^{9,10,11}$), 7.19 – 7.14 (m, 5H, H^{21-25}), 3.93 (d, J = 12.8 Hz, 1H, H^{19}), 3.84 – 3.75 (m, 1H, H^{13}), 3.77 (d, 12.8 Hz, 1H, H^{19}), 3.37 (dd, J = 12.9, 9.5 Hz, 1H, H^{14}), 3.33 (s, 3H, H^{18}), 2.93 (dd, J = 12.7, 5.1 Hz, 1H, H^{14}), 1.41 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H^{15})

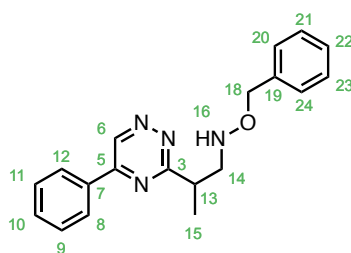
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 172.7 (C^3), 155.2 (C^5), 144.3 (C^6), 137.4 (C^{20}), 134.0 (C^7), 132.4 (C^{10}), 129.5 ($C^{21,25}$), 129.4 ($C^{9,11}$), 128.2 ($C^{22,24}$), 127.7 ($C^{8,12}$), 127.3 (C^{23}), 63.3 (C^{14}), 62.9 (C^{19}), 61.0 (C^{18}), 40.0 (C^{13}), 18.6 (C^{15})

HRAM: m/z calculated for $[C_{20}H_{23}N_4O]^+$ ($[M+H]^+$) 335.186638, found 335.186299

IR: $\tilde{\nu}$ = 3060, 2971, 2934, 1542, 1508, 1319, 1049, 769, 692

• ***O*-benzyl-*N*-(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propyl)hydroxylamine (**48c**)**

Following the general procedure E from **5-phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-triazine (18h)**, 99 mg, 0.50 mmol) and ***O*-benzylhydroxylamine (65a)**, 622-33-3, 97%, 80 μ L, 95 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.) in 24 hours, the title compound (67 mg, 0.21 mmol, **42% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 4:1 pentane/ethyl acetate, R_f = 0.2).

**48c**C₁₉H₂₀N₄OMW = 320.40 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.52 (s, 1H, H⁶), 8.24 – 8.06 (m, 2H, H^{8,12}), 7.64 – 7.51 (m, 3H, H^{9,10,11}), 7.34 – 7.16 (m, 5H, H^{20–24}), 5.89 (s, 1H, H¹⁶), 4.65 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H, H¹⁸), 3.76 (dq, *J* = 8.7, 7.0, 5.2 Hz, 1H, H¹³), 3.56 (dd, *J* = 12.9, 8.6 Hz, 1H, H¹⁴), 3.33 (dd, *J* = 12.9, 5.2 Hz, 1H, H¹⁴), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H¹⁵)

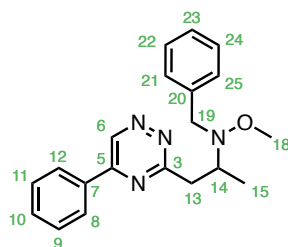
¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ = 172.0 (C³), 155.2 (C⁵), 144.4 (C⁶), 138.0 (C¹⁹), 133.8 (C⁷), 132.5 (C¹⁰), 129.4 (C^{9,11}), 128.4 (C²³ or C²⁴), 128.4 (C²³ or C²⁴), 127.8 (C²²), 127.7 (C^{8,12}), 76.2 (C¹⁸), 56.9 (C¹⁴), 39.6 (C¹³), 18.2 (C¹⁵)

HRAM: *m/z* calculated for [C₁₉H₂₁N₄O]⁺ ([M+H]⁺) 321.170988, found 321.171285

IR: $\tilde{\nu}$ = 2967, 2918, 2854, 1542, 1508

• ***N*-benzyl-*O*-methyl-*N*-(1-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)hydroxylamine (49c)**

Following the general procedure E from **5-phenyl-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18d)**, 19.7 mg, 0.10 mmol) and ***N*-methoxybenzylamine (50f)**, 19.8 μL, 20.6 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in 24 hours, the title compound (32.4 mg, 97 μmol, **97% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 9:1 pentane/ethyl acetate, *R_f* = 0.3)

**49c**C₂₀H₂₂N₄OMW = 334.42 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.55 (s, 1H, H⁶), 8.16 – 8.08 (m, 2H, H^{8,12}), 7.64 – 7.51 (m, 3H, H^{9,10,11}), 7.26 – 7.16 (m, 5H, H^{21–25}), 3.98 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H¹⁹), 3.83 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H¹⁹), 3.76 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H, H¹⁴), 3.61 (dd, *J* = 6.8, 13.8 Hz, 1H, H¹³), 3.28 (s, 3H, H¹⁸), 3.22 (dd, *J* = 6.8, 13.8 Hz, 1H, H¹³), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H¹⁵)

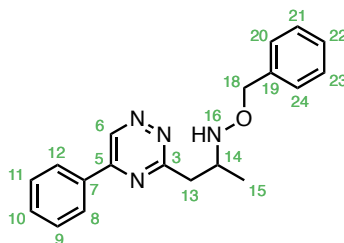
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 169.0 (C³), 155.0 (C⁵), 144.1 (C⁶), 138.2 (C²⁰), 133.8 (C⁷), 132.5 (C¹⁰), 129.6 (C^{21,25}), 129.5 (C^{9,11}), 128.2 (C^{22,24}), 127.7 (C^{8,12}), 127.2 (C²³), 61.7 (C¹⁸), 59.3 (C¹⁴), 58.0 (C¹⁹), 41.5 (C¹³), 14.6 (C¹⁵)

HRAM: *m/z* calculated for [C₂₀H₂₃N₄O]⁺ ([M+H]⁺) 335.186638, found 335.186339

IR: $\tilde{\nu}$ = 2968, 2929, 2853, 1729, 1544, 1508, 1445, 1317, 1049, 762, 732, 691

• ***O*-benzyl-*N*-(1-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)hydroxylamine (49d)**

Following the general procedure E from **5-phenyl-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18d)**, 19.7 mg, 0.10 mmol) and ***O*-benzylhydroxylamine (65a)**, 622-33-3, 97%, 16 μ L, 19 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in 24 hours, the title compound (29.1 mg, 91 μ mol, **91% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 65:35 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.3).



49d

$C_{19}H_{20}N_4O$
MW = 320.40 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.52 (s, 1H, H^6), 8.22 – 8.09 (m, 2H, $H^{8,12}$), 7.65 – 7.50 (m, 3H, $H^{9,10,11}$), 7.39 – 7.20 (m, 5H, H^{20-24}), 4.71 (s, 2H, H^{18}), 3.87 – 3.74 (m, 1H, H^{14}), 3.43 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 1H, H^{13}), 3.24 (dd, J = 14.5, 5.5 Hz, 1H, H^{13}), 1.24 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H^{15})

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 168.3 (C^3), 155.1 (C^5), 144.3 (C^6), 138.0 (C^{19}), 133.7 (C^7), 132.6 (C^{10}), 129.5 ($C^{9,11}$), 128.40 ($C^{20,24}$ or $C^{21,23}$), 128.39 ($C^{20,24}$ or $C^{21,23}$), 127.8 (C^{22}), 127.7 ($C^{8,12}$), 76.7 (C^{18}), 55.5 (C^{14}), 41.8 (C^{13}), 18.5 (C^{15})

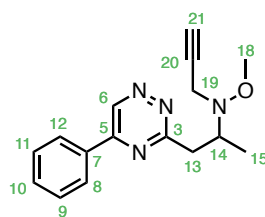
HRAM: m/z calculated for $[C_{19}H_{21}N_4O]^+$ ($[M+H]^+$) 321.170988, found 321.171098

IR: $\tilde{\nu}$ = 2968, 2910, 1601, 1544, 1508

• ***O*-methyl-*N*-(1-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)hydroxylamine (49e)**

Following the general procedure E from **5-phenyl-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18d)**, 99 mg, 0.5 mmol) and ***N*-methoxypropargylamine (34c)**, 67 μ L, 64 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.) in 24 hours, the title compound (127 mg, 0.45 mmol, **89% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 4:1 pentane/ethyl acetate, R_f = 0.25).

Following the general procedure E from **5-phenyl-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18d)**, 215 mg, 1.09 mmol) and ***N*-methoxypropargylamine (34c)**, 150 μ L, 143 mg, 1.69 mmol, 1.5 equiv.) in 24 hours, the title compound (270 mg, 0.96 mmol, **88% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography.

**49e**C₁₆H₁₈N₄OMW = 282.35 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.54 (s, 1H, H⁶), 8.21 – 8.17 (m, 2H, H^{8,12}), 7.62 – 7.51 (m, 3H, H^{9,10,11}), 3.88 (h, *J* = 7 Hz, 1H, H¹⁴), 3.77 (dd, *J* = 17, 2.5 Hz, 1H, H¹⁹), 3.62 (dd, *J* = 17, 2.5 Hz, 1H, H¹⁹), 3.57 (s, 3H, H¹⁸), 3.57 (dd, *J* = 14, 7 Hz, 1H, H¹³), 3.21 (dd, *J* = 14, 7 Hz, 1H, H¹³), 2.20 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H²¹), 1.19 (d, *J* = 7 Hz, 3H, H¹⁵)

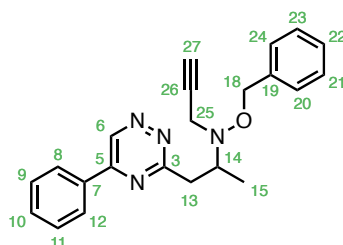
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 168.5 (C³), 155.0 (C⁵), 144.2 (C⁶), 133.8 (C⁷), 132.5 (C¹⁰), 129.5 (C^{9,11}), 127.7 (C^{8,12}), 79.1 (C²⁰), 72.4 (C²¹), 61.6 (C¹⁸), 59.1 (C¹⁴), 43.2 (C¹⁹), 41.6 (C¹³), 15.7 (C¹⁵)

HRAM: *m/z* calculated for [C₁₆H₁₉N₄O]⁺ ([M+H]⁺) 283.155338, found 283.155508

IR: $\tilde{\nu}$ = 3291 (C²¹-H²¹ stretching), 2935, 1508, 1041, 690

• ***O*-benzyl-*N*-(1-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)hydroxylamine (49f)**

Following the general procedure E from **5-phenyl-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18d)**, 19.7 mg, 0.10 mmol and ***O*-benzyl-*N*-propargylhydroxylamine (34d)**, 24 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in 24 hours, the title compound (29.2 mg, 81 μmol, **81% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 4:1 pentane/ethyl acetate, *R_f* = 0.3).

**49f**C₂₂H₂₂N₄OMW = 358.45 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.51 (s, 1H, H⁶), 8.17 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 2H, H^{8,12}), 7.64 – 7.49 (m, 3H, H^{9,10,11}), 7.38 – 7.24 (m, 5H, H²⁰⁻²⁴), 4.83 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H¹⁸), 4.78 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H¹⁸), 3.94 (h, *J* = 7 Hz, 1H, H¹⁴), 3.76 (dd, *J* = 16.7, 2.5 Hz, 1H, H²⁵), 3.65 (dd, *J* = 16.7, 2.5 Hz, 1H, H²⁵), 3.60 (dd, *J* = 14.0, 7 Hz, 1H, H¹³), 3.25 (dd, *J* = 14.0, 7 Hz, 1H, H¹³), 2.20 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H²⁷), 1.23 (d, *J* = 7 Hz, 3H, H¹⁵)

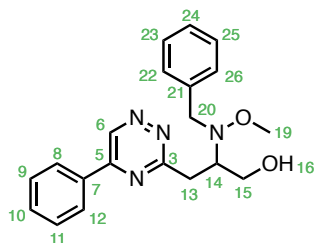
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 168.6 (C³), 155.0 (C⁵), 144.1 (C⁶), 137.3 (C¹⁹), 133.8 (C⁷), 132.5 (C¹⁰), 129.4 (C^{9,11}), 128.9 (C^{20,24}), 128.4 (C^{21,23}), 128.0 (C²²), 127.7 (C^{8,12}), 79.5 (C²⁶), 76.3 (C¹⁸), 72.4 (C²⁷), 59.5 (C¹⁴), 43.8 (C²⁵), 41.4 (C¹³), 15.7 (C¹⁵)

HRAM: *m/z* calculated for [C₂₂H₂₃N₄O]⁺ ([M+H]⁺) 359.186638, found 359.186831

IR: $\tilde{\nu}$ = 3293 (C²⁷-H²⁷ stretching), 2973, 2875, 1601, 1544, 1508, 691

• **2-(benzyl(methoxy)amino)-3-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-1-ol (56a)**

Following the general procedure E from **3-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)prop-2-en-1-ol 18r** (21.3 mg, 0.10 mmol) and **N-methoxybenzylamine (50f)**, 19.8 μ L, 20.6 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in 24 hours, the title compound (29.8 mg, 85 μ mol, **85% yield**) was obtained as a dark-yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 1:1 pentane/ethyl acetate, R_f = 0.4).



56a

$C_{20}H_{22}N_4O_2$

MW = 350.42 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.56 (s, 1H, H⁶), 8.16 – 8.07 (m, 2H, H^{8,12}), 7.65 – 7.51 (m, 3H, H^{9,10,11}), 7.32 – 7.20 (m, 5H, H²²⁻²⁶), 4.11 (d, J = 13 Hz, 1H, H²⁰), 4.02 (d, J = 13 Hz, 1H, H²⁰), 3.91 – 3.78 (m, 2H, H¹⁵), 3.71 (dd, J = 14, 5.5 Hz, 1H, H¹³), 3.68 – 3.60 (m, 1H, H¹⁴), 3.37 (s, 3H, H¹⁹), 3.29 (dd, J = 14, 7 Hz, 1H, H¹³), 2.91 (br s, 1H, H¹⁶)

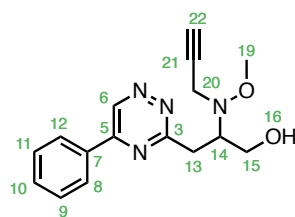
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 168.6 (C³), 155.2 (C⁵), 144.2 (C⁶), 137.2 (C²¹), 133.5 (C⁷), 132.7 (C¹⁰), 129.7 (C^{22,26}), 129.5 (C^{9,11}), 128.4 (C^{23,25}), 127.7 (C^{8,12}), 127.6 (C²⁴), 64.6 (C¹⁴), 62.3 (C¹⁵), 62.2 (C¹⁹), 58.9 (C²⁰), 34.7 (C¹³)

HRAM: m/z calculated for $[C_{20}H_{23}N_4O_2]^+$ ($[M+H]^+$) 351.181552, found 351.181459

IR: $\tilde{\nu}$ = 3381 (broad), 3061, 3030, 2934, 2891, 1545, 1509, 1445, 1319, 1039, 1002, 907, 734, 691

• **2-(methoxy(prop-2-yn-1-yl)amino)-3-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-1-ol (56b)**

Following the general procedure E from **3-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)prop-2-en-1-ol (18r)**, 21.3 mg, 0.10 mmol) and **N-methoxypropargylamine (34c)**, 13.5 μ L, 13 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in acetonitrile in 6 hours, the title compound (20 mg, 67 μ mol, **67% yield**) was obtained as a brown solid after purification by column chromatography (eluent = 90:7:3 toluene/triethylamine/ethanol, R_f = 0.4).

**56b**C₁₆H₁₈N₄O₂MW = 298.35 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.56 (s, 1H, H⁶), 8.22 – 8.13 (m, 2H, H^{8,12}), 7.65 – 7.51 (m, 3H, H^{9,10,11}), 3.91 – 3.76 (m, 5H, H^{14,15,20}), 3.61 (s, 3H, H¹⁹), 3.59 (dd, *J* = 14.6, 4.3 Hz, 1H, H¹³), 3.35 (dd, *J* = 14.6, 6.3 Hz, 1H, H¹³), 2.93 (br s, 1H, H¹⁶), 2.22 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H²²).

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 168.1 (C³), 155.2 (C⁵), 144.3 (C⁶), 133.5 (C⁷), 132.7 (C¹⁰), 129.6 (C^{9,11}), 127.8 (C^{8,12}), 78.8 (C²¹), 73.0 (C²²), 64.6 (C¹⁴), 62.2 (C¹⁵), 62.0 (C¹⁹), 43.8 (C²⁰), 35.2 (C¹³)

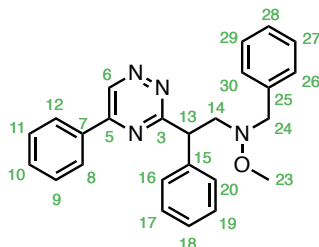
HRAM: *m/z* calculated for [C₁₆H₁₉N₄O₂]⁺ ([M+H]⁺) 299.150252, found 299.150229

IR: $\tilde{\nu}$ = 3370 (broad, O-H stretching), 3292 (C²²-H²² stretching), 2937, 1545, 1509

mp = 88 °C

• ***N*-benzyl-*O*-methyl-*N*-(2-phenyl-2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)hydroxylamine (57a)**

Following the general procedure E from **5-phenyl-3-(1-phenylvinyl)-1,2,4-triazine (18i)**, 25.9 mg, 0.10 mmol) and ***N*-methoxybenzylamine (50f)**, 19.8 μL, 20.6 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in 24 hours, the title compound (21.2 mg, 57 μmol, **57% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography (eluent = gradient from pentane to 4:1 pentane/ethyl acetate, *R_f* (4:1 petr. ether./EtOAc = 0.5).

**57a**C₂₅H₂₄N₄OMW = 396.49 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.53 (s, 1H, H⁶), 8.11 – 7.99 (m, 2H, H^{8,12}), 7.62 – 7.48 (m, 5H, H^{16–20}), 7.33 – 7.16 (m, 3H, H^{9,10,11}), 7.15 (s, 5H, H^{26–30}), 5.02 (dd, *J* = 10.6, 4.6 Hz, 1H, H¹⁴), 4.00 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H²⁴), 3.92 (dd, *J* = 12.7, 10.6 Hz, 1H, H¹⁴), 3.79 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H²⁴), 3.35 (s, 3H, H²³), 3.24 (dd, *J* = 12.7, 4.6 Hz, 1H, H¹³)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.3 (C³), 155.1 (C⁵), 144.3 (C⁶), 140.0 (C¹⁵), 137.1 (C²⁵), 133.8 (C⁷), 132.4 (C¹⁸), 129.5 (2 C^{Ar}), 129.4 (2 C^{Ar}), 128.7 (2 C^{Ar}), 128.5 (2 C^{Ar}), 128.2 (2 C^{Ar}), 127.7 (2 C^{Ar}), 127.30 (C¹⁰ or C²⁸), 127.29 (C¹⁰ or C²⁸), 62.9 (C²⁴), 62.3 (C¹³), 61.0 (C²³), 51.3 (C¹⁴)

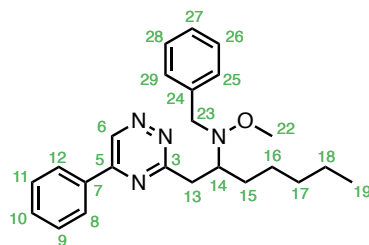
[C^{Ar} = C⁸, C⁹, C¹¹, C¹², C¹⁶, C¹⁷, C¹⁹, C²⁰, C²⁶, C²⁷, C²⁹ or C³⁰]

HRAM: *m/z* calculated for [C₂₅H₂₅N₄O]⁺ ([M+H]⁺) 397.202288, found 397.201870

IR: $\tilde{\nu}$ = 3029, 2938, 2842, 1543, 1509, 1320, 1046, 692

• ***N*-benzyl-*O*-methyl-*N*-(1-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)heptan-2-yl)hydroxylamine (58a)**

Following the general procedure E from **3-(hept-1-en-1-yl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18a)**, 25.3 mg, 0.10 mmol) ***N*-methoxybenzylamine (50f)**, 19.8 μ L, 20.6 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in 72 hours, the title compound (31 mg, 79 μ mol, **79% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 9:1 pentane/ethyl acetate, R_f (8:2 petr. eth./EtOAc) = 0.6).



58a

$C_{24}H_{30}N_4O$

MW = 390.53 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.54 (s, 1H, **H⁶**), 8.15 – 8.11 (m, 2H, **H^{8,12}**), 7.63 – 7.51 (m, 3H, **H^{9,10,11}**), 7.27 – 7.15 (m, 5H, **H²⁵⁻²⁹**), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 1H, **H²³**), 3.91 (d, J = 13.2 Hz, 1H, **H²³**), 3.66 – 3.51 (m, 2H, **H^{13,14}**), 3.27 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H, **H¹³**), 3.24 (s, 3H, **H²²**), 1.89 – 1.74 (m, 1H, **H¹⁵**), 1.59 – 1.47 (m, 2H, **H^{15,16}**), 1.47 – 1.38 (m, 1H, **H¹⁶**), 1.28 (m, 4H, **H^{17,18}**), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H, **H¹⁹**)

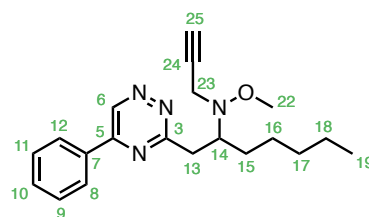
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 169.6 (**C³**), 154.9 (**C⁵**), 143.9 (**C⁶**), 138.5 (**C²⁴**), 133.9 (**C⁷**), 132.4 (**C¹⁰**), 129.5 (**C^{25,29}**), 129.4 (**C^{9,11}**), 128.1 (**C^{26,28}**), 127.7 (**C^{8,12}**), 127.1 (**C²⁷**), 63.7 (**C¹⁴**), 61.3 (**C²²**), 57.4 (**C²³**), 38.3 (**C¹³**), 32.0 (**C¹⁷** or **C¹⁸**), 30.4 (**C¹⁵**), 26.7 (**C¹⁶**), 22.7 (**C¹⁷** or **C¹⁸**), 14.2 (**C¹⁹**)

HRAM: m/z calculated for $[C_{24}H_{31}N_4O]^+$ ($[M+H]^+$) 391.249238, found 391.249002

IR: $\tilde{\nu}$ = 2930, 2857, 1544, 1508, 1496, 1318, 1047, 1001, 907, 758, 731, 690

• ***O*-methyl-*N*-(1-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)heptan-2-yl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)hydroxylamine (58b)**

Following the general procedure E from **3-(hept-1-en-1-yl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18a)**, 127 mg, 0.50 mmol) and ***N*-methoxypropargylamine (34c)**, 67 μ L, 64 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.) in 72 hours, the title compound (148 mg, 0.44 mmol, **88% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 85:15 pentane/ethyl acetate, R_f (8:2 petr. eth./EtOAc) = 0.6).

**58b**C₂₀H₂₆N₄OMW = 338.46 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.56 (s, 1H, H⁶), 8.33 – 8.06 (m, 2H, H^{8,12}), 7.69 – 7.52 (m, 3H, H^{9,10,11}), 3.80 – 3.77 (m, 1H, H¹⁴), 3.76 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H, H²³), 3.68 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H, H²³), 3.56 (s, 3H, H²²), 3.51 (dd, *J* = 14.3, 6.6 Hz, 1H, H¹³), 3.30 (dd, *J* = 14.3, 6.2 Hz, 1H, H¹³), 2.18 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H²⁵), 1.78 – 1.62 (m, 1H, H¹⁵), 1.58 – 1.42 (m, 3H, H^{15,16}), 1.32 (dq, *J* = 7.6, 3.9 Hz, 4H, H^{17,18}), 0.96 – 0.82 (m, 3H, H¹⁹).

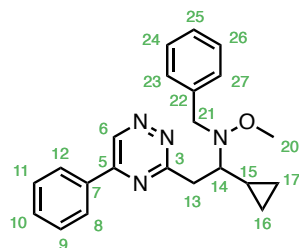
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 169.2 (C³), 154.9 (C⁵), 144.0 (C⁶), 133.9 (C⁷), 132.5 (C¹⁰), 129.5 (C^{9,11}), 127.7 (C^{8,12}), 79.6 (C²⁴), 72.1 (C²⁵), 63.7 (C¹⁴), 61.5 (C²²), 43.1 (C²³), 38.3 (C¹³), 32.1 (C¹⁷ or C¹⁸), 30.6 (C⁵), 26.0 (C¹⁶), 22.7 (C¹⁷ or C¹⁸), 14.2 (C¹⁹)

HRAM: *m/z* calculated for [C₂₀H₂₇N₄O]⁺ ([M+H]⁺) 339.217938, found 339.217727

IR: $\tilde{\nu}$ = 3305 (C²⁵-H²⁵ stretching), 2930, 2857, 1508, 690

• ***N*-benzyl-*N*-(1-cyclopropyl-2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)-*O*-methylhydroxylamine (59a)**

Following the general procedure E from **3-(2-cyclopropylvinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18e)**, 22 mg, 0.10 mmol) and ***N*-methoxybenzylamine (50f)**, 19.8 μL, 20.6 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in 48 hours, the title compound (17 mg, 47 μmol, **46% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 95:5 dichloromethane/ethyl acetate, *R_f* = 0.4).

**59a**C₂₂H₂₄N₄OMW = 360.46 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.55 (s, 1H, H⁶), 8.23 – 8.03 (m, 2H, H^{8,12}), 7.63 – 7.52 (m, 3H, H^{9,10,11}), 7.25 – 7.15 (m, 5H, H²³⁻²⁷), 4.13 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, H²¹), 4.01 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, H²¹), 3.71 (dd, *J* = 13.7, 8.3 Hz, 1H, H¹³), 3.44 (dd, *J* = 13.7, 6.1 Hz, 1H, H¹³), 3.24 (s, 3H), 2.90 (ddd, *J* = 9.7, 8.3, 6.1 Hz, 1H, H¹⁴), 1.28 – 1.15 (m, 1H, H¹⁵), 0.69 (m, 1H, H¹⁶), 0.48 (m, 1H, H¹⁶), 0.41 (m, 1H, H¹⁷), -0.05 – -0.14 (m, 1H, H¹⁷)

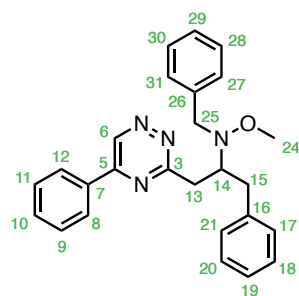
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 169.2 (C³), 154.8 (C⁵), 143.9 (C⁶), 138.5 (C²²), 133.9 (C⁷), 132.4 (C¹⁰), 129.44 (C^{9,11}), 129.39 (C^{23,27}), 128.1 (C^{24,26}), 127.7 (C^{8,12}), 127.0 (C²⁵), 69.4 (C¹⁴), 61.6 (C²⁰), 58.5 (C²¹), 40.3 (C¹³), 11.6 (C¹⁵), 5.8 (C¹⁶), 2.8 (C¹⁷)

HRAM: *m/z* calculated for [C₂₂H₂₅N₄O]⁺ ([M+H]⁺) 361.202288, found 361.202518

IR: $\tilde{\nu}$ = 3030, 2939, 2895, 1543, 1507, 1319, 1027, 691

• ***N*-benzyl-*O*-methyl-*N*-(1-phenyl-3-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)hydroxylamine (60a)**

Following the general procedure E from **5-phenyl-3-(3-phenylprop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18b)**, 27 mg, 0.10 mmol) and ***N*-methoxybenzylamine (50f)**, 19.8 μL, 20.6 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in 96 hours, the title compound (15.9 mg, 39 μmol, **39% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 95:5 dichloromethane/ethyl acetate, *R_f* = 0.3).

**60a**C₂₆H₂₆N₄OMW = 410.52 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.47 (s, 1H, H⁶), 8.08 – 8.01 (m, 2H, H^{8,12}), 7.62 – 7.49 (m, 3H, H^{9,10,11}), 7.25 – 7.18 (m, 4H, H^{Ar}), 7.15 (s, 5H, H^{Ar}), 7.15 – 7.10 (m, 1H, H^{Ar}), 4.06 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, H²⁵), 4.02 – 3.92 (m, 1H, H¹⁴), 3.95 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, H²⁵), 3.55 (dd, *J* = 14.2, 8.3 Hz, 1H, H¹³), 3.34 (dd, *J* = 13.7, 4.9 Hz, 1H, H¹⁵), 3.30 (s, 3H, H²⁴), 3.27 (dd, *J* = 14.2, 5.8 Hz, 1H, H¹³), 2.85 (dd, *J* = 13.7, 9.1 Hz, 1H, H¹⁵)

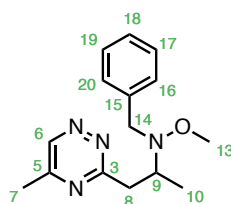
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 169.1 (C³), 154.7 (C⁵), 143.9 (C⁶), 139.8 (C^{Ar}), 138.0 (C^{Ar}), 133.8 (C⁷), 132.4 (C^{ArH}), 129.44 (2 C^{ArH}), 129.42 (2 C^{ArH}), 129.37 (2 C^{ArH}), 128.5 (2 C^{ArH}), 128.2 (2 C^{ArH}), 127.7 (C^{8,12}), 127.2 (C^{ArH}), 126.1 (C^{ArH}), 65.1 (C¹⁴), 61.4 (C²⁴), 57.7 (C²⁵), 38.7 (C¹³), 35.7 (C¹⁵)

HRAM: *m/z* calculated for [C₂₆H₂₇N₄O]⁺ ([M+H]⁺) 411.217938, found 411.218212

IR: $\tilde{\nu}$ = 3028, 2939, 2179, 1544, 1508, 691

• ***N*-benzyl-*O*-methyl-*N*-(1-(5-methyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)hydroxylamine (61a)**

Following the general procedure E from **5-methyl-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18p)**, 13.5 mg, 0.10 mmol) and ***N*-methoxybenzylamine (50f)**, 19.8 μL, 20.6 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in 30 hours, the title compound (19.9 mg, 73 μmol, **73% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 1:1 pentane/ethyl acetate, *R_f* = 0.4). N.B.: the mixture turned from yellow to dark brown after 1–2 hours.

**61a**C₁₅H₂₀N₄OMW = 272.35 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 8.98 (s, 1H, H⁶), 7.29 – 7.19 (m, 5H, H^{16–20}), 3.94 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H¹⁴), 3.79 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H¹⁴), 3.66 (h, *J* = 7.0 Hz, 1H, H⁹), 3.50 (dd, *J* = 13.8, 7.0 Hz, 1H, H⁸), 3.24 (s, 3H, H¹³), 3.10 (dd, *J* = 13.8, 7.0 Hz, 1H, H⁸), 2.50 (s, 3H, H⁷), 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H¹⁰)

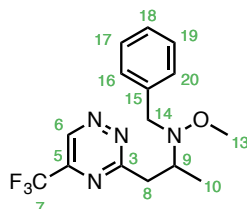
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 168.6 (C³), 159.0 (C⁵), 147.9 (C⁶), 138.3 (C¹⁵), 129.6 (C^{16,20}), 128.1 (C^{17,19}), 127.1 (C¹⁸), 61.7 (C¹³), 59.4 (C⁹), 58.0 (C¹⁴), 41.3 (C⁸), 21.9 (C⁷), 14.4 (C¹⁰)

HRAM: *m/z* calculated for [C₁₅H₂₁N₄O]⁺ ([M+H]⁺) 273.170988, found 273.171000

IR: $\tilde{\nu}$ = 2971, 2937, 2895, 1604, 1548, 1530, 1359, 1035

• ***N*-benzyl-*O*-methyl-*N*-(1-(5-(trifluoromethyl)-1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)hydroxylamine (62a)**

Following the general procedure E from **5-trifluoromethyl-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18o)**, 18.9 mg, 0.10 mmol) and ***N*-methoxybenzylamine (50f)**, 19.8 μ L, 20.6 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in 96 hours, the title compound (26 mg, 79 μ mol, **79% yield**) was obtained as a bright-yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 95:05 pentane/diethyl ether, R_f = 0.3).



62a

$C_{15}H_{17}F_3N_4O$

MW = 326.32 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.47 (s, 1H, **H⁶**), 7.25 – 7.12 (m, 5H, **H^{16–20}**), 3.95 (d, J = 13.0 Hz, 1H, **H¹⁴**), 3.76 (d, J = 13.0 Hz, 1H, **H¹⁴**), 3.76 – 3.60 (m, 2H, **H^{8,9}**), 3.35 – 3.25 (m, 1H, **H⁸**), 3.19 (s, 3H, **H¹³**), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H, **H¹⁰**)

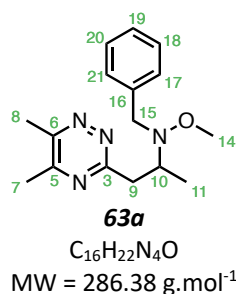
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 170.1 (**C³**), 147.3 (q, $^2J_{C-F}$ = 37.7 Hz, **C⁵**), 142.7 (q, $^3J_{C-F}$ = 2.6 Hz, **C⁶**), 137.8 (**C¹⁵**), 129.4 (**C^{16,20}**), 128.2 (**C^{17,19}**), 127.3 (**C¹⁸**), 120.2 (q, $^1J_{C-F}$ = 276.0 Hz, **C⁷**), 61.3 (**C¹³**), 59.3 (**C⁹**), 57.8 (**C¹⁴**), 41.4 (**C⁸**), 14.4 (**C¹⁰**)

HRAM: m/z calculated for $[C_{15}H_{18}F_3N_4O]^+$ ($[M+H]^+$) 327.142722, found 327.142697

IR: $\tilde{\nu}$ = 2976, 2937, 1334, 1199, 1143, 1036, 697

• ***N*-benzyl-*N*-(1-(5,6-dimethyl-1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)-*O*-methylhydroxylamine (63a)**

Following the general procedure E from **5,6-dimethyl-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18q)**, 14.9 mg, 0.10 mmol) and ***N*-methoxybenzylamine (50f)**, 19.8 μ L, 20.6 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in 72 hours, the title compound (25 mg, 87 μ mol, **87% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 4:1 dichloromethane/ethyl acetate, R_f = 0.3)



¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.28 – 7.21 (m, 5H, H^{17-21}), 3.94 (d, J = 13.0 Hz, 1H, H^{15}), 3.80 (d, J = 13 Hz, 1H, H^{15}), 3.63 (h, J = 7 Hz, 1H, H^{10}), 3.46 (dd, J = 14, 7 Hz, 1H, H^9), 3.26 (s, 3H, H^{14}), 3.05 (dd, J = 14, 7 Hz, 1H, H^9), 2.66 (s, 3H, H^7), 2.47 (s, 3H, H^8), 1.20 (d, J = 7 Hz, 3H, H^{11})

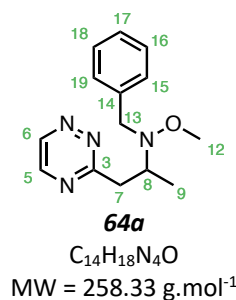
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 166.8 (C^3), 158.4 (C^5), 155.3 (C^6), 138.4 (C^{16}), 129.6 ($C^{17,21}$), 128.1 ($C^{18,20}$), 127.1 (C^{19}), 61.8 (C^{14}), 59.4 (C^{10}), 58.1 (C^{15}), 40.8 (C^9), 21.8 (C^7), 19.5 (C^8), 14.5 (C^{11})

HRAM: m/z calculated for $[C_{16}H_{23}N_4O]^+$ ($[M+H]^+$) 287.186638, found 287.186558

IR: $\tilde{\nu}$ = 3297, 2972, 2935, 2899, 1398, 1039, 735, 698

• ***N*-(1-(1,2,4-triazin-3-yl)propan-2-yl)-*N*-benzyl-*O*-methylhydroxylamine (64a)**

Following the general procedure **E** from **3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18n)**, 12.1 mg, 0.10 mmol) and ***N*-methoxybenzylamine (50f)**, 19.8 μ L, 20.6 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in 72 hours, the title compound (10 mg, 39 μ mol, **39% yield**) was obtained as a light-yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 4:1 pentane/ethyl acetate, R_f = 0.3).



¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H^6), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H^5), 7.27 – 7.22 (m, 5H, H^{15-19}), 3.95 (d, J = 13.1 Hz, 1H, H^{13}), 3.79 (d, J = 13.1 Hz, 1H, H^{13}), 3.68 (h, J = 7 Hz, 1H, H^8), 3.56 (dd, J = 13.8, 7 Hz, 1H, H^7), 3.23 (s, 3H, H^{12}), 3.19 (dd, J = 13.8, 7 Hz, 1H, H^7), 1.23 (d, J = 7 Hz, 3H, H^9)

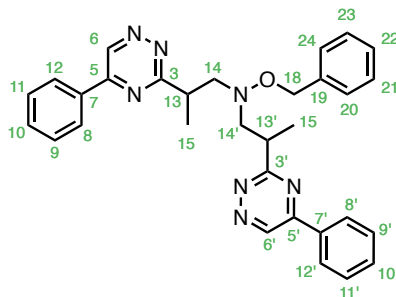
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 169.9 (C^3), 148.5 (C^5), 147.6 (C^6), 138.2 (C^{14}), 129.6 ($C^{15,19}$), 128.2 ($C^{16,18}$), 127.2 (C^{17}), 61.7 (C^{12}), 59.6 (C^8), 58.1 (C^{13}), 41.4 (C^7), 14.7 (C^9)

HRAM: m/z calculated for $[C_{14}H_{19}N_4O]^+$ ($[M+H]^+$) 259.155338, found 259.155307

IR: $\tilde{\nu}$ = 3406, 2971, 2935, 2899, 1410, 1045, 735, 698

• ***O*-benzyl-*N,N*-bis(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)propyl)hydroxylamine (66)**

Following the general procedure E from **5-phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-triazine (18h)**, 99 mg, 0.50 mmol) and ***O*-benzylhydroxylamine (65a)**, 622-33-3, 97%, 80 μ L, 95 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.) in 24 hours, the title compound (23 mg, 0.04 mmol, **18% yield**) was obtained as a bright-yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 1:1 pentane/ethyl acetate, R_f (4:1 petr. eth./EtOAc) < 0.1).



66

$C_{31}H_{31}N_7O$
MW = 517.64 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.40 (s, 1H, H^6), 9.37 (s, 1H, $H^{6'}$), 8.14 – 8.07 (m, 4H, $H^{8,8',12,12'}$), 7.62 – 7.45 (m, 6H, $H^{9,9',10,10',11,11'}$), 7.22 (d, J = 1.8 Hz, 5H, H^{20-24}), 4.63 (d, J = 10.5 Hz, 1H, H^{18}), 4.48 (d, J = 10.5 Hz, 1H, H^{18}), 3.78 – 3.41 (m, 4H, $H^{14,14'}$), 3.27 – 3.01 (m, 2H, $H^{13,13'}$), 1.39 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H^{15}), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 3H, $H^{15'}$)

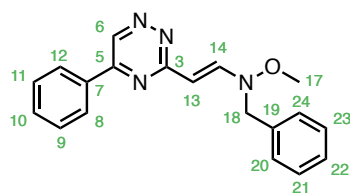
¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ = 172.5 (C^3), 172.3 ($C^{3'}$), 155.0 (C^5), 155.0 ($C^{5'}$), 144.3 (C^6), 144.2 ($C^{6'}$), 137.3 (C^{19}), 134.0 (C^7), 133.9 ($C^{7'}$), 132.4 (C^{10}), 132.3 ($C^{10'}$), 129.42 ($C^{9,11}$), 129.38 ($C^{9',11'}$), 128.8 ($C^{20,24}$ ou $C^{21,23}$), 128.6 ($C^{20,24}$ ou $C^{21,23}$), 128.3 (C^{22}), 127.7 ($C^{8,12}$), 127.6 ($C^{8',12'}$), 75.2 (C^{18}), 64.3 (C^{13}), 64.1 ($C^{13'}$), 39.9 (C^{14}), 39.8 ($C^{14'}$), 18.64 (C^{15}), 18.55 ($C^{15'}$)

HRAM: m/z calculated for $[C_{31}H_{32}N_7O]^+$ ($[M+H]^+$) 518.266285, found 518.266252

IR: $\tilde{\nu}$ = 3058, 2970, 1542, 1508, 1319, 768, 690

• ***(E)*-*N*-benzyl-*O*-methyl-*N*-(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)vinyl)hydroxylamine (67a)**

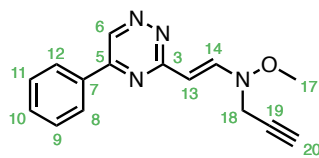
Following the general procedure E from ***(E)*-3-(2-ethoxyvinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18g)**, 22,7 mg, 0.10 mmol) and ***N*-methoxybenzylamine (50f)**, 19.8 μ L, 20.6 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in a 1:1 toluene/acetonitrile mixture in 24 hours, the title compound (11.5 mg, 36 μ mol, **36% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 1:1 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.3). The compound quickly deteriorates in solution. Only a ¹H NMR spectrum could be obtained.

**67a**C₁₉H₁₈N₄OMW = 318,38 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.25 (s, 1H, H⁶), 8.21 – 8.07 (m, 2H, H^{8,12}), 7.97 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H¹⁴), 7.58 – 7.49 (m, 3H, H^{9,10,11}), 7.41 – 7.34 (m, 5H, H^{20–24}), 6.13 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H¹³), 4.50 (s, 2H, H¹⁸), 3.64 (s, 3H, H¹⁷)

• **(*E*)-O-methyl-*N*-(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)vinyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)hydroxylamine (67b)**

Following the general procedure E from (*E*)-3-(2-ethoxyvinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (**18g**, 22,7 mg, 0.10 mmol) and *N*-methoxypropargylamine (**34c**, 13.5 μL, 13 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in acetonitrile in 3 hours, the title compound (20.8 mg, 78 μmol, **78% yield**) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography (eluent = 1:1 petroleum ether/ethyl acetate, *R_f* = 0.4).

**67b**C₁₅H₁₄N₄OMW = 266,30 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.31 (s, 1H, H⁶), 8.20 – 8.09 (m, 2H, H^{8,12}), 7.83 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H¹⁴), 7.62 – 7.48 (m, 3H, H^{9,10,11}), 6.30 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H¹³), 4.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, H¹⁸), 3.82 (s, 3H, H¹⁷), 2.36 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H²⁰)

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 165.1 (C³), 154.7 (C⁵), 144.8 (C¹⁴), 142.4 (C⁶), 134.3 (C⁷), 132.2 (C¹⁰), 129.4 (C^{9,11}), 127.6 (C^{8,12}), 102.5 (C¹³), 77.6 (C¹⁹), 73.5 (C²⁰), 61.7 (C¹⁷), 44.4 (C¹⁸)

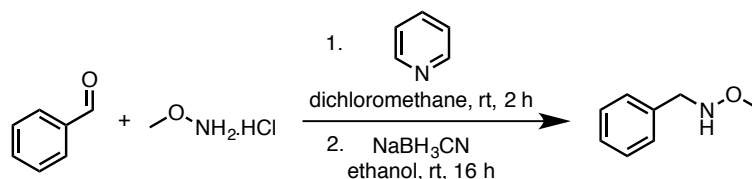
HRAM: *m/z* calculated for [C₁₅H₁₄N₄O]⁺ ([M+H]⁺) 267.124038, found 267.124050

IR: $\tilde{\nu}$ = 3286, 2930, 1631, 1502, 765, 690

4.3. Nucleophiles syntheses

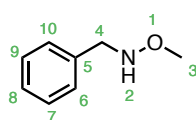
- ***N*-benzyl-*O*-methylhydroxylamine (50f)**

N-benzyl-*O*-methylhydroxylamine was synthesized with slight modifications of literature procedure.¹⁸⁰



Benzaldehyde (100-52-7, 2.54 mL, 2.65 g, 25.0 mmol) was dissolved in 30 mL of dichloromethane before **methoxyamine hydrochloride** (593-56-6, 98%, 2.98 g, 35.0 mmol, 1.4 equiv.) and then **pyridine** (110-86-1, 4.44 mL, 4.34 g, 55.0 mmol, 2.2 equiv.) were added. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours when TLC monitoring showed complete conversion (eluent = 1:1 petroleum ether/dichloromethane). The reaction mixture was subsequently washed with a 5% aqueous solution of hydrochloric acid (3 × 50 mL) and brine (2 × 50 mL). Organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator to afford a colorless oil.

This crude mixture was then diluted in 90 mL of ethanol and the solution was cooled down to 0 °C. **Sodium cyanoborohydride** (25895-60-7, 95%, 5.00 g, 75.6 mmol, 3 equiv.) was added and the mixture was stirred at 0 °C for 20 minutes. 50 mL of a 10% aqueous solution of hydrochloric acid were subsequently added dropwise over 10 min and the solution was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was then quenched by the addition of solid sodium carbonate until the gas release stopped and concentrated on rotary evaporator. 30 mL of dichloromethane were then added, the mixture was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (2 × 50 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. The crude mixture was finally purified by column chromatography on silica gel (eluent = 1:1 petroleum ether/dichloromethane) to afford 2.489 g (18.14 mmol, **73% yield**) of the expected methoxyamine as colorless oil.



50f

C₈H₁₁NO

MW = 137.18 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.38 – 7.27 (m, 5H, H⁶⁻¹⁰), 5.72 (s, 1H, H²), 4.06 (s, 2H, H⁴), 3.52 (s, 3H, H³)

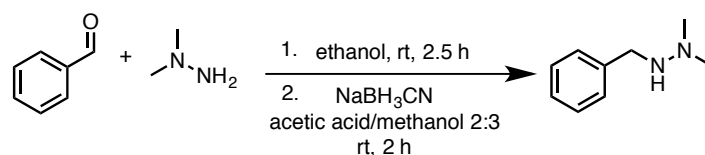
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 137.7 (C⁵), 129.0 (C^{7,9}), 128.6 (C^{6,10}), 127.6 (C⁸), 62.0 (C³), 56.4 (C⁴)

HRAM: *m/z* calculated for [C₈H₁₂NO]⁺ ([M+H]⁺) 138.091340, found 138.091264

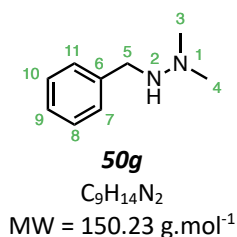
Spectroscopic data are in accordance with literature description.¹⁸⁰

• **2-benzyl-1,1-dimethylhydrazine (50g)**

2-benzyl-1,1-dimethylhydrazine was synthesized according to literature procedure.¹⁸¹



Benzaldehyde (100-52-7, 1.52 mL, 1.59 g, 15.0 mmol) and ***N,N*-dimethylhydrazine** (57-14-7, 3.4 mL, 2.7 g, 45 mmol, 3 equiv.) were dissolved in 30 mL of ethanol and the solution was stirred at room temperature for 2.5 hours when TLC monitoring showed complete conversion (eluent = dichloromethane). The reaction was subsequently quenched by pouring the mixture into 30 mL of distilled water, and the mixture was extracted with dichloromethane (3 × 30 mL). Organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. The oil was subsequently dissolved in 30 mL of methanol and 20 mL of acetic acid and **sodium cyanoborohydride** (25895-60-7, 95%, 4.96 g, 75.0 mmol, 5 equiv.) was added (an immediate gas release occurred). The reactional mixture was stirred at room temperature for 3 hours and most of the solvent was then evaporated on rotary evaporator. The solution was basified to pH = 8 by adding a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and an 1 mol.L⁻¹ sodium hydroxide aqueous solution. The mixture was extracted with dichloromethane (3 × 30 mL), organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent = 1:1 petroleum ether/ethyl acetate) afforded the expected hydrazine (1.53 g, 10.2 mmol, **68% yield**) as a colorless oil.



¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.37 – 7.25 (m, 5H, H⁷⁻¹¹), 3.94 (s, 2H, H⁵), 2.51 – 2.47 (s, 6H, H^{3,4})

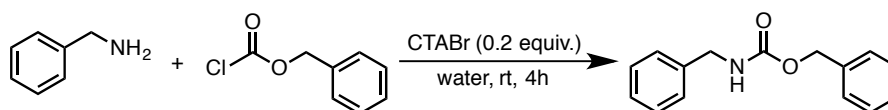
¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ = 132.7 (C⁶), 128.3 (C^{8,10}), 127.3 (C^{7,11}), 127.0 (C⁹), 52.9 (C⁵), 47.6 (C^{3,4})

HRAM: *m/z* calculated for [C₈H₁₅N₂]⁺ ([M+H]⁺) 151.122975, found 151.122951

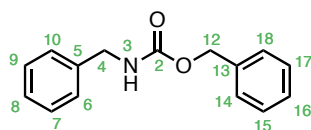
Spectroscopic data are in accordance with literature description.¹⁸¹

- **benzyl *N*-benzylcarbamate (50e)**

Benzyl *N*-benzylcarbamate was synthesized according to literature procedure.¹⁸²



Benzylamine (100-46-9, 99%, 276 μL , 271 mg, 2.53 mmol) was added to a stirred mixture of **cetyltrimethylammonium bromide** (CTABr, 57-09-0, 98%, 0.19 g, 0.52 mmol, 0.2 equiv.) and 10 mL of distilled water. The mixture immediately became limpid. After 15 minutes, **benzylchloroformate** (501-53-1, 98%, 363 μL , 435 mg, 2.50 mmol, 1 equiv.) was added and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours before being filtered on fritted glass to afford the expected carbamate (225 mg, 0.932 mmol, **37% yield**) as a white solid.



50e

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

MW = 241.29 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

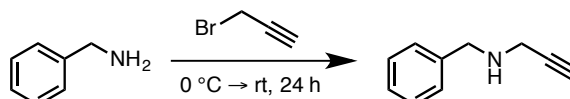
^1H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.39 – 7.27 (m, 10H, $\text{H}^{6-10,14-18}$), 5.15 (s, 2H, H^{12}), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H, H^4)

^{13}C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ = 156.5 (C^2), 138.5 (C^5), 136.6 (C^{13}), 128.8 (C^{Ar}), 128.7 (C^{Ar}), 128.3 (C^{Ar}), 127.7 (C^{Ar}), 67.0 (C^{12}), 45.3 (C^4)

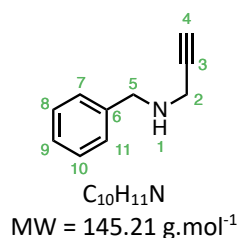
HRAM: m/z calculated for $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_2]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 242.117555, found 242.117577; m/z calculated for $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 264.099499, found 264.099406

Spectroscopic data are in accordance with literature description.¹⁸³

- ***N*-benzylpropargylamine**



Propargylbromide (106-96-7, 80% in toluene, 3.6 mL, 4.8 g, 32 mmol) was added dropwise over 30 minutes to **benzylamine** (100-46-9, 99%, 22 mL, 22 g, 0.20 mol, 6 equiv.) at 0 °C. The mixture was then stirred at room temperature for 24 hours. 25 mL of distilled water were added into the flask. Aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 $\times$ 30 mL). Organic extracts were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. The crude mixture was purified by chromatography (eluent = 3:7 ethyl acetate/hexanes) to afford 3.18 g (21.9 mmol, **68% yield**) of the expected propargylamine as a light-yellow liquid.



¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.45 – 7.24 (m, 5H, H^{7-11}), 3.89 (s, 2H, H^5), 3.43 (d, J = 2.4 Hz, 2H, H^2), 2.26 (t, J = 2.4 Hz, 1H, H^4), 1.49 (br s, 1H, H^1)

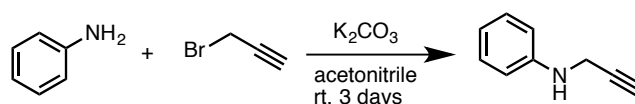
¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ = 139.5 (C^6), 128.54 ($\text{C}^{7,11}$ or $\text{C}^{8,10}$), 128.50 ($\text{C}^{7,11}$ or $\text{C}^{8,10}$), 127.3 (C^9), 82.2 (C^3), 71.6 (C^4), 52.4 (C^5), 37.5 (C^2)

HRAM: m/z calculated for $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 146.096426, found 146.096252

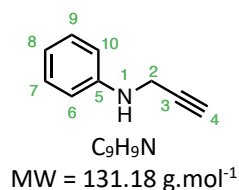
Spectroscopic data are in accordance with literature description.¹⁸⁴

• *N*-propargylaniline

N-propargylaniline was synthesized according to literature procedure.¹⁸⁵



Propargylbromide (106-96-7, 80% in toluene, 431 μL , 595 mg, 4.00 mmol), **potassium carbonate** (584-08-7, 1.11 g, 8.03 mmol, 2 equiv.) and **aniline** (62-53-3, 1.5 mL, 1.5 g, 16 mmol, 4 equiv.) were successively added into 4 mL of acetonitrile in a 25 mL round bottom flask under argon atmosphere and the mixture was stirred at room temperature for 3 days. The reaction mixture was then filtered through fritted glass and the filtrate was concentrated on rotary evaporator. The residue was purified by chromatography (eluent = 1:1 petroleum ether/ethyl acetate 1:1) to afford 466 mg (3.55 mmol, **89% yield**) of the desired amine as a pale-yellow liquid.



¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.26 (td, J = 7.2, 1.8 Hz, 2H, $\text{H}^{7,9}$), 6.88 – 6.78 (m, 1H, H^8), 6.77 – 6.69 (m, 2H, $\text{H}^{6,10}$), 3.97 (d, J = 2.3 Hz, 2H, H^2), 3.90 (br s, 1H, H^1), 2.25 (t, J = 2.3 Hz, 1H, H^4)

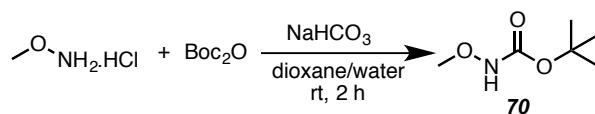
¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*) δ = 147.0 (C^5), 129.4 ($\text{C}^{7,9}$), 118.8 (C^8), 113.7 ($\text{C}^{6,10}$), 81.2 (C^3), 71.4 (C^4), 33.8 (C^2)

HRAM: m/z calculated for $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 132.080776, found 132.080789

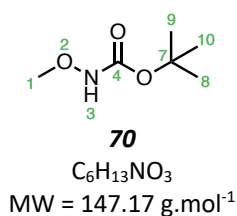
Spectroscopic data are in accordance with literature description.¹⁸⁶

- **N-methoxypropargylamine (34c)**

- *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)méthoxyamine (**70**)



Methoxyamine hydrochloride (593-56-6, 98%, 10.0 g, 117 mmol) was added to a stirred solution of **di-*tert*-butyl dicarbonate** (24424-99-5, 98%, 26.2 g, 117 mmol, 1 equiv.) in 200 mL of dioxane. 120 mL of a 1 mol.L⁻¹ sodium bicarbonate aqueous solution (9.9 g, 117 mmol, 1 equiv.) were then added and the resulting heterogeneous mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was partially evaporated under reduced pressure to remove dioxane, and aqueous residue was extracted with dichloromethane (2 × 80 mL). Gathered organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator to afford 18.7 g (117 mmol, **quantitative yield**) of the desired compound as a colorless liquid.



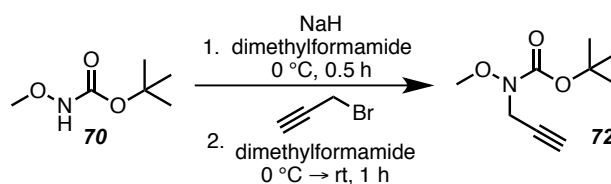
¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.15 (s, 1H, **H³**), 3.71 (s, 3H, **H¹**), 1.49 (s, 9H, **H^{8,9,10}**)

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 156.99 (**C⁴**), 81.93 (**C⁷**), 64.65 (**C¹**), 28.41 (**C^{8,9,10}**)

HRAM: *m/z* calculated for C₆H₁₃NNaO₃⁺ ([M+Na]⁺) 170.078764, found 170.079054

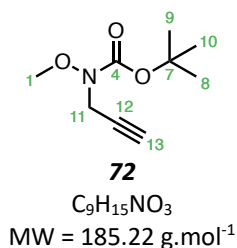
IR: $\tilde{\nu}$ = 3285 (broad), 2979, 2936, 1716, 1368, 1250, 1167, 1114

○ N-(*tert*-butoxycarbonyl)-N-(propargyl)méthoxyamine (**72**)



Sodium hydride (7646-69-7, 60% suspension in mineral oil, 5.16 g, 130 mmol, 1.1 equiv.) was washed with 250 mL of petroleum ether (stirred 10 min under argon atmosphere and petroleum ether subsequently removed through a double ended needle). 250 mL of dry *N,N*-dimethylformamide were then added and the mixture was stirred at 0 °C under argon. To this suspension was added dropwise through a double ended needle a solution of **N-(*tert*-butoxycarbonyl)méthoxyamine (70)**, 18.5 g, 117 mmol) in 100 mL of dry *N,N*-dimethylformamide cooled to 0 °C. When the addition was complete, the mixture was stirred 30 minutes at this temperature and propargylbromide (106-96-7, 80% in toluene, 14.5 mL, 19.3 g, 130 mmol, 1.1 equiv.) was added. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours (it became dark brown after a few minutes) and was then diluted with distilled water (300 mL) and was extracted with ethyl acetate (300 mL). Organic layer was washed with distilled water (3 × 200 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. The crude mixture was finally purified by column chromatography on silica gel (eluent = 95:5 petroleum ether/ethyl acetate) yielding to 21.8 g (117 mmol, **quantitative yield**) of the title compound as a limpid yellow liquid.

R_f (ethyl acetate) = 0.8



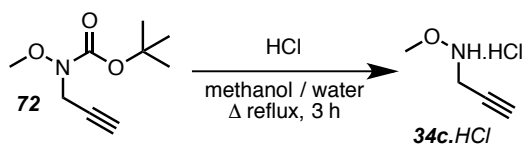
¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 4.18 (d, J = 2.4 Hz, 2H, **H¹¹**), 3.77 (s, 3H, **H¹**), 2.23 (t, J = 2.4 Hz, 1H, **H¹³**), 1.51 (s, 9H, **H^{8,9,10}**)

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 156.4 (**C⁴**), 82.3 (**C⁷**), 78.4 (**C¹²**), 71.6 (**C¹³**), 63.1 (**C¹**), 39.6 (**C¹¹**), 28.2 (**C^{8,9,10}**)

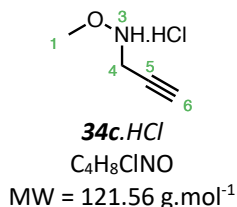
HRAM: m/z calculated for $[C_9H_{16}NO_3]^+$ ($[M+H]^+$) 186.112470, found 186.112695

IR: $\tilde{\nu}$ = 3284, 2978, 2937, 2899, 1705, 1368, 1239, 1159, 1092

○ *N*-methoxypropargylamine hydrochloride (**34c.HCl**)



240 mL of a 5 mol.L⁻¹ hydrochloric acid solution (1.2 mol, 10 equiv.) in a water/methanol mixture, obtained by mixing 100 mL of a 37% aqueous hydrochloric acid solution and 140 mL of methanol, were added to stirred **N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(propargyl)methoxyamine (72)**, 21.5 g, 116 mmol). The mixture was subsequently refluxed for 3 hours (TLC monitoring using ethyl acetate as eluent). Once cooled down to room temperature, reactional mixture was diluted with 150 mL of distilled water and 150 mL of dichloromethane. Layers were separated, aqueous layer was washed with dichloromethane (1 × 150 mL) and ethyl acetate (1 × 150 mL) and finally evaporated on rotatory evaporator and dried under vacuum. The title ammonium salt was obtained as a white crystalline solid (8.710 g, 71.65 mmol, **61% yield**).



¹H NMR (400 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 4.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, **H⁴**), 3.80 (s, 3H, **H¹**), 3.54 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, **H⁶**)

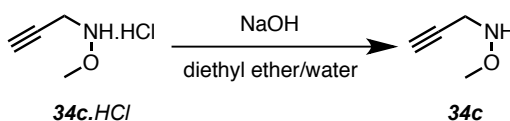
¹³C NMR (101 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 78.72 (**C⁵**), 75.45 (**C⁶**), 61.29 (**C¹**), 38.34 (**C⁴**)

HRAM: couldn't be detected

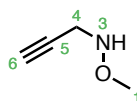
IR: $\tilde{\nu}$ = 3234 (C⁶-H⁶ stretching), 2566, 2135 (C⁵-C⁶ stretching), 1483, 1010, 908, 703

mp = 114 °C

○ *N*-methoxypropargylamine (**34c**)



N-methoxypropargylamine hydrochloride (34c.HCl), 4.95 g, 40.7 mmol) was introduced in a 250 mL round bottom flask with 125 mL of diethyl ether. 90 mL (90 mmol, 2.2 equiv.) of a 1 mol.L⁻¹ **sodium hydroxide** aqueous solution were then added and the biphasic mixture was vigorously stirred for 15 minutes. Layers were separated, aqueous phase was extracted with diethyl ether (2 × 50 mL). Gathered organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator in a 0–5 °C cold bath. 3.28 g (38.6 mmol, **95% yield**) of the expected *N*-methoxypropargylamine were obtained as a colorless liquid.

**34c**C₄H₇NOMW = 85.11 g.mol⁻¹

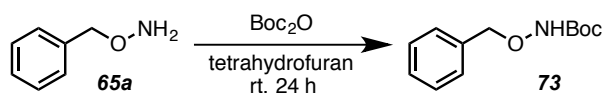
¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 5.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H³), 3.67 (dd, *J* = 6.8, 2.5 Hz, 2H, H⁴), 3.58 (s, 3H, H¹), 2.25 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H⁶)

¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ = 80.3 (C⁵), 71.9 (C⁶), 62.1 (C¹), 41.1 (C⁴)

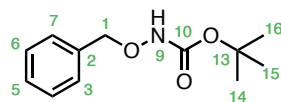
HRAM: the compound is too volatile to be detected.

• ***O*-benzyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)hydroxylamine (34d)**

- tert-butyl (benzyloxy)carbamate (**73**)



***O*-benzylhydroxylamine (65a)**, 622-33-3, 2.1 mL, 2.5 g, 20 mmol) was added into a solution of **di-*tert*-butyl dicarbonate** (24424-99-5, 99%, 4.41 g, 20.0 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours (TLC monitoring, eluent = 9:1 petroleum ether/ethyl acetate, *R_f* = 0.4). The reactional media was then concentrated on rotary evaporator and column chromatography (eluent = 9:1 petroleum ether/ethyl acetate) afforded the expected carbamate as a colorless liquid (3.74 g, 16.8 mmol, **84% yield**).

**73**C₁₂H₁₇NO₃MW = 223,27 g.mol⁻¹

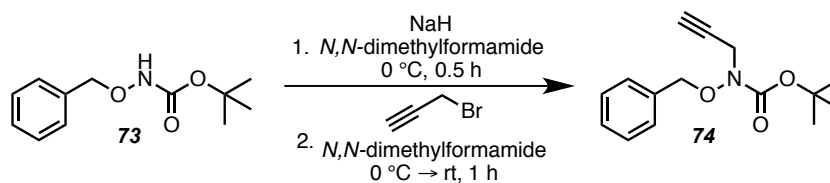
¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.42 – 7.32 (m, 5H, H³⁻⁷), 7.07 (br s, 1H, H⁹), 4.86 (s, 2H, H¹), 1.48 (s, 9H, H^{14,15,16}).

¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ = 156.8 (C¹⁰), 135.9 (C²), 129.3 (C^{3,7}), 128.6 (C^{4,5,6}), 81.9 (C¹³), 78.6 (C¹), 28.4 (C^{14,15,16})

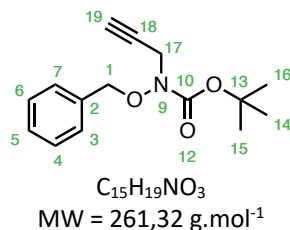
HRAM: *m/z* calculated for [C₁₂H₁₈NO₃]⁺ ([M+H]⁺) 224.128120, found 224.127803

IR: $\tilde{\nu}$ = 3289 (broad), 2978, 2933, 1716 (strong), 1367, 1247, 1163, 1104

○ *tert*-butyl (benzyloxy)(prop-2-yn-1-yl)carbamate (**74**)



A solution of **tert**-butyl (benzyloxy)carbamate (**73**, 2.00 g, 8.96 mmol) in 5 mL of dry *N,N*-dimethylformamide was added to a stirred suspension of sodium hydride (7646-69-7, 60% in mineral oil, 0.40 g, 10 mmol, 1.1 equiv.) in 10 mL of dry *N,N*-dimethylformamide at 0 °C via a double ended needle (rinse with 2 × 2.5 mL of dry *N,N*-dimethylformamide). The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes and propargylbromide (106-97-7, 80% in toluene, 1.10 mL, 1.47 g, 9.9 mmol, 1.1 equiv.) was then added dropwise at 0 °C (the mixture turned dark brown after a few minutes). The mixture was subsequently stirred at room temperature for 3 hours (TLC monitoring, eluent = 95:5 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.6). 25 mL of distilled water and 50 mL of ethyl acetate were then added. Organic layer was washed with water (4 × 25 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. The crude compound was finally purified by column chromatography (eluent = 95:5 petroleum ether/diethyl ether) to afford the tittle product (2.43 g, 8.96 mmol, **quantitative yield**) as a colorless liquid.



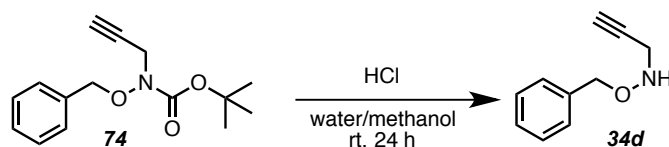
¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.48 – 7.31 (m, 5H, H^{3-7}), 4.94 (s, 2H, H^1), 4.13 (d, J = 2.4 Hz, 2H, H^{17}), 2.24 (t, J = 2.4 Hz, 1H, H^{19}), 1.51 (s, 9H, H^{14-16})

¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ = 156.7 (C^{10}), 135.7 (C^2), 129.7 ($C^{4,6}$), 128.7 (C^5), 128.6 ($C^{3,7}$), 82.5 (C^{13}), 78.7 (C^{18}), 77.95 (C^1), 71.9 (C^{19}), 40.4 (C^{17}), 28.4 ($C^{14,15,16}$)

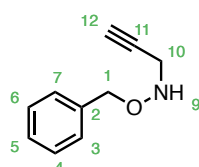
HRAM: m/z calculated for $[C_{15}H_{20}NO_3]^+$ ($[M+H]^+$) 262.143770, found 262.143349

IR: $\tilde{\nu}$ = 3290, 2978, 2935, 1704 (strong), 1393, 1158

○ *O*-benzyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)hydroxylamine (**34d**)



A 5 mol.L⁻¹ **hydrochloric acid** solution in a water/methanol mixture (obtained by diluting 3.2 mL of 37% aqueous hydrochloric acid in 4.4 mL of methanol, 7.6 mL, 38 mmol, 10 equiv.) was slowly added to **tert-butyl (benzyloxy)(prop-2-yn-1-yl)carbamate (74, 1.00 g, 3.83 mmol)** and the mixture was stirred 24 hours at room temperature (TLC monitoring, eluent = 9:1 petroleum ether/ethyl acetate, potassium permanganate stained, $R_f = 0.5$). 15 mL of dichloromethane were then added into the flask. After 15 minutes stirring, phases were separated, and aqueous layer was washed with 25 mL of dichloromethane. 25 mL of sodium bicarbonate saturated aqueous solution were added to the aqueous phase which was subsequently extracted with dichloromethane (2 × 25 mL). Organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator (without heating), affording the spectroscopically pure propargylamine (455 mg, 2.82 mmol, **74% yield**).



C₁₀H₁₁NO
MW = 161,20 g.mol⁻¹

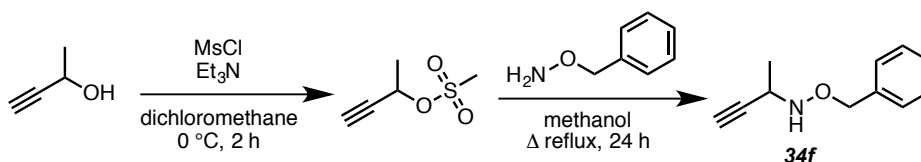
¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.44 – 7.25 (m, 5H, **H³⁻⁷**), 5.52 (br s, 1H, **H⁹**), 4.77 (s, 2H, **H¹**), 3.66 (d, J = 2.5 Hz, 2H, **H¹⁰**), 2.25 (t, J = 2.5 Hz, 1H, **H¹²**)

¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ = 137.8 (**C²**), 128.6 (**C^{3,7}** or **C^{4,6}**), 128.61 (**C^{3,7}** or **C^{4,6}**), 128.55 (**C⁵**), 80.3 (**C¹¹**), 76.5 (**C¹**), 72.0 (**C¹²**), 41.5 (**C¹⁰**)

HRAM: m/z calculated for [C₁₀H₁₂NO]⁺ ([M+H]⁺) 162.091340, found 162.091115

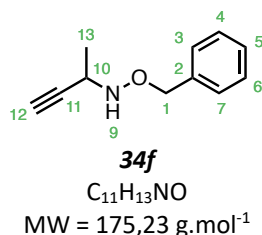
IR: $\tilde{\nu}$ = 3288 (strong), 2915, 2859, 1545, 697, 636

• *O*-benzyl-*N*-(but-3-yn-2-yl)hydroxylamine (**34f**)



Triethylamine (121-44-8, 15 mL, 11 g, 0.11 mol, 1.6 equiv.) was added to a solution of **but-3-yn-2-ol** (2028-63-9, 98%, 5.6 mL, 5.0 g, 70 mmol) in 50 mL of dichloromethane at 0 °C. **Methanesulfonyl chloride** (124-63-0, 99.5%, 6 mL, 9 g, 0.08 mol, 1.1 equiv.) was then added dropwise over 15 minutes and the mixture was stirred at 0 °C for 3 hours. The reactional medium was subsequently diluted with 50 mL of distilled water and then allowed to warm up to room temperature. Aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 × 30 mL), organic extracts

were dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator to afford the crude mesylate compound as an orange liquid (9.9 g, 67 mmol, **94% yield**) which was used in the next step without purification. **O-benzylhydroxylamine (65a**, 622-33-3, 1.7 mL 2.02 g, 16.4 mmol, 5 equiv.) was added into a solution of **3-butynyl mesylate** (490 mg, 3.31 mmol) in 10 mL of methanol. The mixture was heated up at solvent reflux for 24 hours (TLC monitoring, eluent = 9:1 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.6) and subsequently concentrated on rotary evaporator. The crude mixture was finally purified by column chromatography (eluent = gradient from pentane to 9:1 pentane/ethyl acetate) to afford 312 mg (1.78 mmol, **54% yield**) of the expected propargylamine as a light-yellow liquid.



¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.44 – 7.25 (m, 5H, H^{3-7}), 5.43 (br s, 1H, H^9), 4.78 (s, 2H, H^1), 3.84 (qd, J = 6.8, 2.2 Hz, 1H, H^{10}), 2.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H^{12}), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H^{13})

¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*) δ = 138.0 (C^2), 128.8 ($C^{3,7}$ or $C^{4,6}$), 128.6 ($C^{3,7}$ or $C^{4,6}$), 128.1 (C^5), 84.9 (C^{11}), 77.2 (C^1), 71.2 (C^{12}), 48.3 (C^{10}), 19.2 (C^{13})

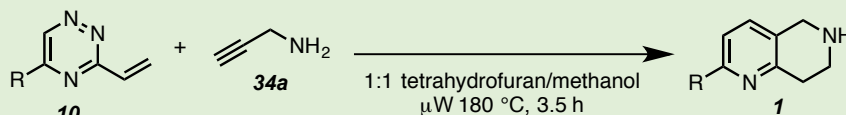
HRAM: m/z calculated for $[C_{11}H_{14}NO]^+$ ($[M+H]^+$) 176.106990, found 176.106948

IR: $\tilde{\nu}$ = 3288 (strong), 2983, 2936, 2869, 1454, 697, 646

5 Tetrahydro-[1,6]-naphthyridines syntheses

5.1. Domino reactions towards tetrahydro-[1,6]-naphthyridines from 3-vinyl-1,2,4-triazines

General procedure F for domino synthesis of tetrahydro-[1,6]-naphthyridines

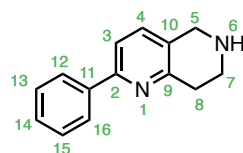


Propargylamine (34a, 2450-71-7, 3 equiv.) was added to a solution of **3-vinyl-1,2,4-triazine 10** in a 1:1 (v/v) tetrahydrofuran/methanol mixture in a 10 mL or 30 mL vial. The reactional mixture was heated under microwave irradiation with a gradient temperature from room temperature to 180 °C over 5 minutes, then the temperature was maintained at 180 °C for 3.5 hours. The crude mixture was then concentrated on rotary evaporator and purified by column chromatography on silica gel (9:1 dichloromethane/methanol mixture, R_f = 0.2–0.3, compounds stained intense yellow or orange on TLC with ninhydrin-based chemical stain) to afford the corresponding 5,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine.

Information: Reactions under microwave activation were managed on an Anton Paar Monowave 300 microwave synthesis reactor in 10 mL (G10) or 30 mL (G30) borosilicate vials. It must be noticed that the pressure which is reached in the vials during these reactions often exceeds 30 bars and consequently requires the use of tubes and reactor able to support these conditions.

- **2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1a)**

Following the general procedure **F** from a 20 mL solution (10 mL of tetrahydrofuran and 10 mL of methanol) of **5-phenyl-3-vinyl-1,2,4-triazine (10a**, 366 mg, 1.99 mmol) in a 30 mL vial, the title compound was obtained as a brown oil (237 mg, 1.13 mmol, **57% yield**).



1a

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2$

MW = 210.28 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.95 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, $\text{H}^{12,16}$), 7.51–7.34 (m, 5H, $\text{H}^{3,4,13,14,15}$), 4.05 (s, 2H, H^5), 3.26 (t, J = 5.8 Hz, 2H, H^7), 3.03 (t, J = 5.8 Hz, 2H, H^8), 1.99 (br s, 1H, H^6)

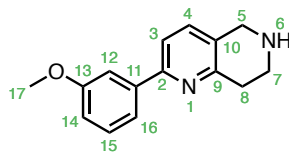
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 155.4 (C^9), 155.0 (C^2), 139.6 (C^{11}), 134.6 (C^4), 129.6 (C^4), 128.6 ($\text{C}^{12,16}$), 128.5 (C^{14}), 126.8 ($\text{C}^{13,15}$), 118.1 (C^3), 46.9 (C^5), 43.7 (C^7), 32.3 (C^8)

HRAM: m/z calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 211.122975; found 211.122710

IR $\tilde{\nu}$ = 3367, 3036, 2926, 1636, 1588, 1253, 1025, 831, 773, 738

• **2-(3-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1c)**

Following the general procedure F from a 3 mL solution of **5-(3-methoxyphenyl)-3-vinyl-1,2,4-triazine (10f)**, 64 mg, 0.27 mmol) and in a 10 mL vial, the title compound was obtained as a brown oil (32 mg, 0.13 mmol, **44% yield**).



1c

$C_{15}H_{16}N_2O$

MW = 240.31 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.55 – 7.46 (m, 3H, $H^{3,12,16}$), 7.39 – 7.32 (m, 2H, $H^{4,15}$), 6.97 – 6.91 (m, 1H, H^{14}), 4.08 (s, 2H, H^5), 3.88 (s, 3H, H^{17}), 3.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H^7), 3.06 (t, J = 6.0 Hz, 3H, H^8)

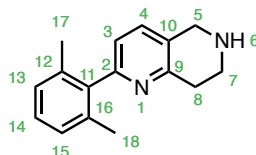
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 160.0 (C^{13}), 155.3 (C^2), 154.7 (C^9), 141.1 (C^{11}), 134.7 (C^{15}), 129.7 (C^4), 129.1 (C^{10}), 119.3 (C^3 or C^{12}), 118.4 (C^3 or C^{12}), 114.5 (C^{14}), 112.2 (C^{16}), 55.4 (C^{17}), 47.2 (C^5), 43.9 (C^7), 32.6 (C^8)

HRAM: m/z calculated for $[C_{15}H_{17}N_2O]^+$ ($[M+H]^+$) 241.133540, found 241.133421; m/z calculated for $[C_{15}H_{18}N_2O]^{2+}$ ($[M+2H]^{2+}$) 121.070408, found 121.070768

IR: $\tilde{\nu}$ = 3391 (broad, N-H stretching), 2930, 1567, 1458, 1214, 1032, 780

• **2-(2,6-dimethylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1d)**

Following the general procedure F from a 3 mL solution of **5-(2,6-dimethylphenyl)-3-vinyl-1,2,4-triazine (10j)**, 63.4 mg, 0.3 mmol) in a 10 mL vial, the title compound was obtained as a brown oil (43 mg, 0.18 mmol, **60% yield**)



1d

$C_{16}H_{18}N_2$

MW = 238.33 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H^3), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H^{14}), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 2H, $H^{13,15}$), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H^4), 4.07 (s, 2H, H^5), 3.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H^7), 3.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H^8), 2.04 (s, 6H, $H^{17,18}$)

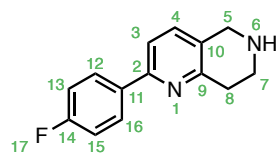
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 157.6 (C^2), 155.0 (C^9), 140.5 (C^{11}), 135.9 ($C^{12,16}$), 134.3 (C^3), 129.1 (C^{10}), 127.7 (C^{14}), 127.5 ($C^{13,15}$), 121.7 (C^4), 47.7 (C^5), 44.1 (C^7), 32.7 (C^8), 20.3 ($C^{17,18}$)

HRAM: m/z calculated for $[C_{16}H_{19}N_2]^+$ ($[M+H]^+$) 239.154275, found 239.154079; m/z calculated for $[C_{15}H_{16}N]^+$ ($[M-CH_3N]^+$) 210.127726, found 210.127740; m/z calculated for $[C_{16}H_{20}N_2]^{2+}$ ($[M+2H]^{2+}$) 120.080776, found 120.081066

IR: $\tilde{\nu}$ = 3275 (broad), 2923, 1586, 1566, 1459, 769

• **2-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1f)**

Following the general procedure F from a 3 mL solution of **5-(4-fluorophenyl)-3-vinyl-1,2,4-triazine (10g)**, 60.4 mg, 0.3 mmol) and in a 10 mL vial, the title compound was obtained as a yellow oil (22 mg, 0.11 mmol, **37% yield**).



1g

$C_{14}H_{13}FN_2$

MW = 228.27 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.97 – 7.90 (m, 2H, **H^{12,16}**), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H³**), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H⁴**), 7.17 – 7.08 (m, 2H, **H^{13,15}**), 4.05 (s, 2H, **H⁵**), 3.26 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, **H⁷**), 3.01 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, **H⁸**)

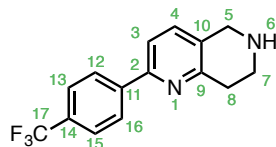
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 163.5 (d, *J* = 247.7 Hz, **C¹⁴**), 155.3 (**C⁹**), 154.5 (**C¹⁰**), 136.0 (**C¹¹**), 134.9 (**C⁴**), 129.8 (**C²**), 128.7 (d, *J* = 8.3 Hz, **C^{12,16}**), 117.9 (**C³**), 115.7 (d, *J* = 21.6 Hz, **C^{13,15}**), 47.7 (**C⁵**), 44.2 (**C⁷**), 33.1 (**C⁸**)

HRAM: *m/z* calculated for $[C_{14}H_{15}FN_2]^{2+}$ ($[M+2H]^{2+}$) 115.060415, found 115.060553 ; *m/z* calculated for $[C_{13}H_{11}FN]^{+}$ ($[M-CH_3N]^{+}$) 200.087004, found 200.086895 ; *m/z* calculated for $[C_{14}H_{14}FN_2]^{+}$ ($[M+H]^{+}$) 229.113553, found 229.113522

IR: $\tilde{\nu}$ = 2924, 1599, 1510, 1460, 1419, 1217, 1157, 819, 808, 569

• **2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1g)**

Following the general procedure **F** from a 3 mL solution of **5-(4-trifluoromethylphenyl)-3-vinyl-1,2,4-triazine (10i)**, 46 mg, 0.18 mmol) in a 10 mL vial, the title compound was obtained as a yellow oil (17 mg, 0.063 mmol, **35% yield**).



1g

$C_{15}H_{13}F_3N_2$

MW = 278.28 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H^{12,16}), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H^{13,15}), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H³), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H⁴), 4.08 (s, 2H, H⁵), 3.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H⁷), 3.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H⁸)

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 155.63 (C⁹), 153.9 (C²), 143.1 (C¹¹), 135.0 (C⁴), 130.7 (C¹⁰), 130.6 (q, $^2J_{C-F}$ = 32.0 Hz, C¹⁴), 127.3 (C^{12,16}), 125.8 (q, $^3J_{C-F}$ = 3.7 Hz, C^{13,15}), 124.4 (q, $^1J_{C-F}$ = 268.0 Hz, C¹⁷), 118.5 (C³), 47.6 (C⁵), 44.1 (C⁷), 33.0 (C⁸)

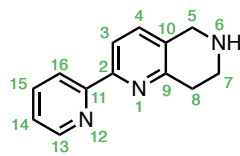
HRAM: m/z calculated for $[C_{15}H_{14}F_3N_2]^+$ ($[M+H]^+$) 279.110360, found 279.110491; m/z calculated for $[C_{15}H_{15}F_3N_2]^{2+}$ ($[M+2H]^{2+}$) 140.058818, found 140.058993

IR: $\tilde{\nu}$ = 3247, 2922, 1568, 1459, 1321, 1171, 1122, 1070, 820

mp = 112°C

• **2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1i)**

Following the general procedure **F** from a 3 mL solution of **5-(pyridin-2-yl)-3-vinyl-1,2,4-triazine (10k)**, 45.0 mg, 0.24 mmol) and in a 10 mL vial, the title compound was obtained as an orange oil (19 mg, 0.089 mmol, **37% yield**).



1i

$C_{13}H_{13}N_3$

MW = 211.27 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 8.66 (m, 1H, **H¹⁶**), 8.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H¹³**), 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H³**), 7.79 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, **H¹⁴**), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H⁴**), 7.31 – 7.26 (m, 1H, **H¹⁵**), 4.09 (s, 2H, **H⁵**), 3.29 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, **H⁷**), 3.05 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, **H⁸**)

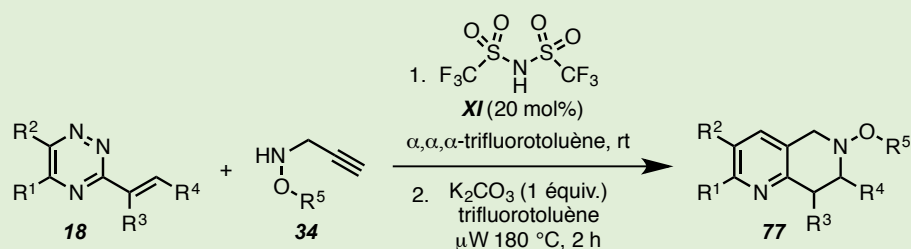
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 156.54 (**C¹¹**), 154.71 (**C⁹**), 154.27 (**C¹⁰**), 149.29 (**C¹⁶**), 136.98 (**C¹⁴**), 134.97 (**C⁴**), 131.30 (**C²**), 123.55 (**C¹⁵**), 121.19 (**C¹³**), 118.82 (**C³**), 47.66 (**C⁵**), 44.13 (**C⁷**), 32.93 (**C⁸**)

HRAM: *m/z* calculated for $[C_{13}H_{14}N_3]^+$ ($[M+H]^+$) 212.118224, found 212.118120 ; *m/z* calculated for $[C_{13}H_{15}N_3]^{2+}$ ($[M+2H]^{2+}$) 106.562750, found 106.563082

IR: $\tilde{\nu}$ = 3301 (broad), 2925, 1578, 1558, 1555, 1433, 789, 730

5.2. One pot synthesis of 6-alkoxy-tetrahydro-[1,6]-naphthyridines from 3-vinyl-1,2,4-triazines

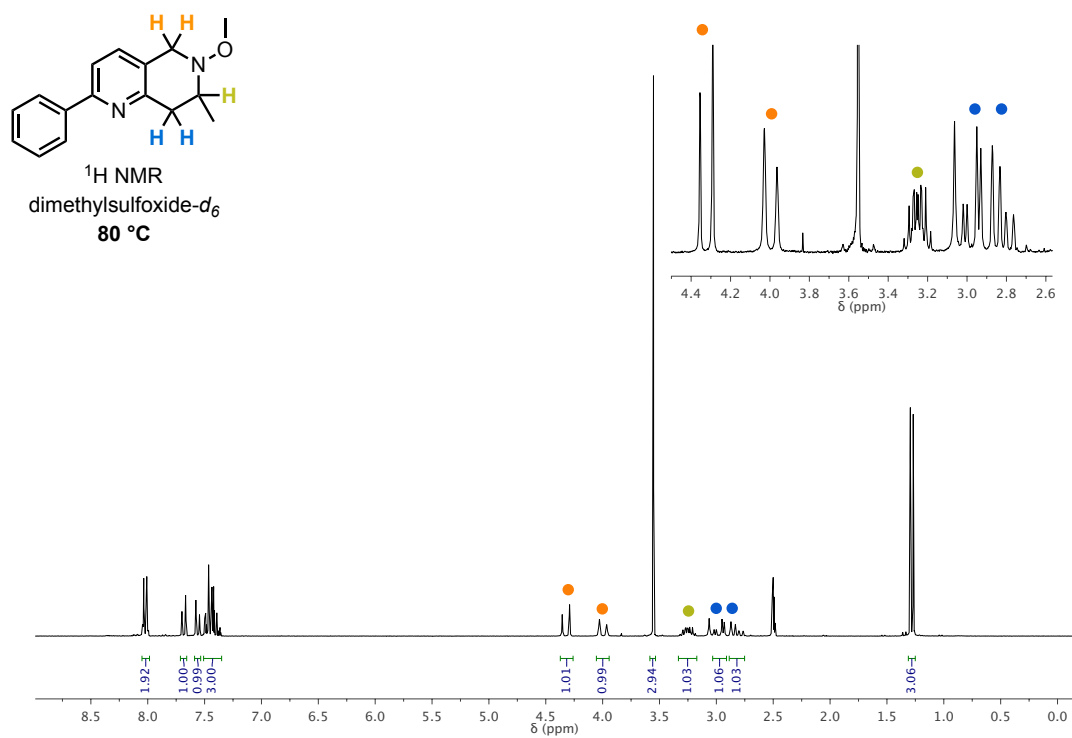
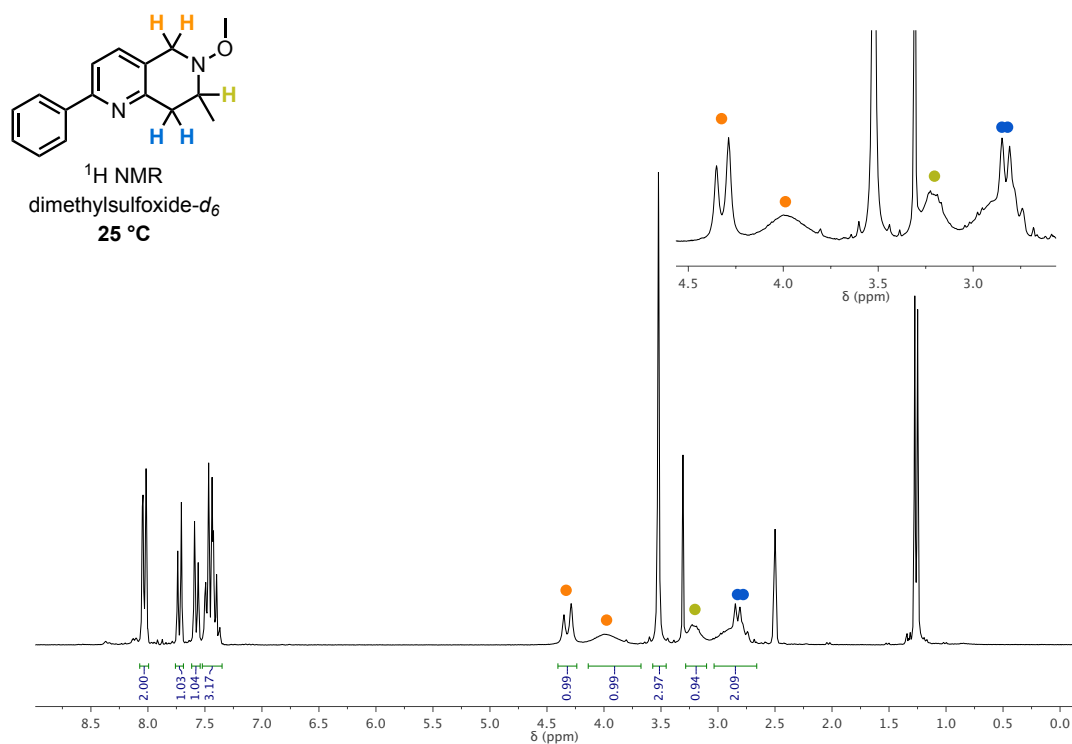
General procedure G for the one pot synthesis of 6-alkoxy-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridines



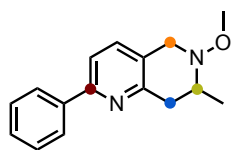
N-alkoxypropargylamine (**34**, 1.5 equiv.) was added into a solution of **3-vinyl-1,2,4-triazine 18** and trifluoromethanesulfonimide (**XI**, 82113-65-3, 95%, 20 mol%) in α,α,α-trifluorotoluene (concentration in triazine: 0.1 mol.L⁻¹) in a microwaves-reactor-compatible vial. The mixture was stirred at room temperature until TLC monitoring revealed completed consumption of starting vinyltriazine. **Potassium carbonate** (584-08-7, 1 equiv.) was then added and the vial was heated up to 180 °C under microwaves irradiation (gradient temperature from room temperature to 180 °C over 5 minutes) for 2 hours. Reaction medium was subsequently filtered through cotton and purified by column chromatography to afford the expected tetrahydronaphthyridine with yields ranging from **27** to **93%**.

NMR spectra for 6-alkoxy-tetrahydro-[1,6]-naphthyridines were also performed at 80 °C in dimethylsulfoxide-*d*₆ to overcome the broad and poorly resolute ¹H and ¹³C signals observed for atoms on the aliphatic cycle at room temperature. We considered the difference of chemical shifts values for tetramethylsilane between 25 and 80 °C insignificant.^{187,188} Chemical shifts were consequently calibrated on dimethylsulfoxide-*d*₅ signals (δ = 2.50 ppm for ¹H and δ = 39.52 ppm for ¹³C).

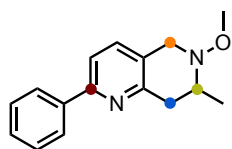
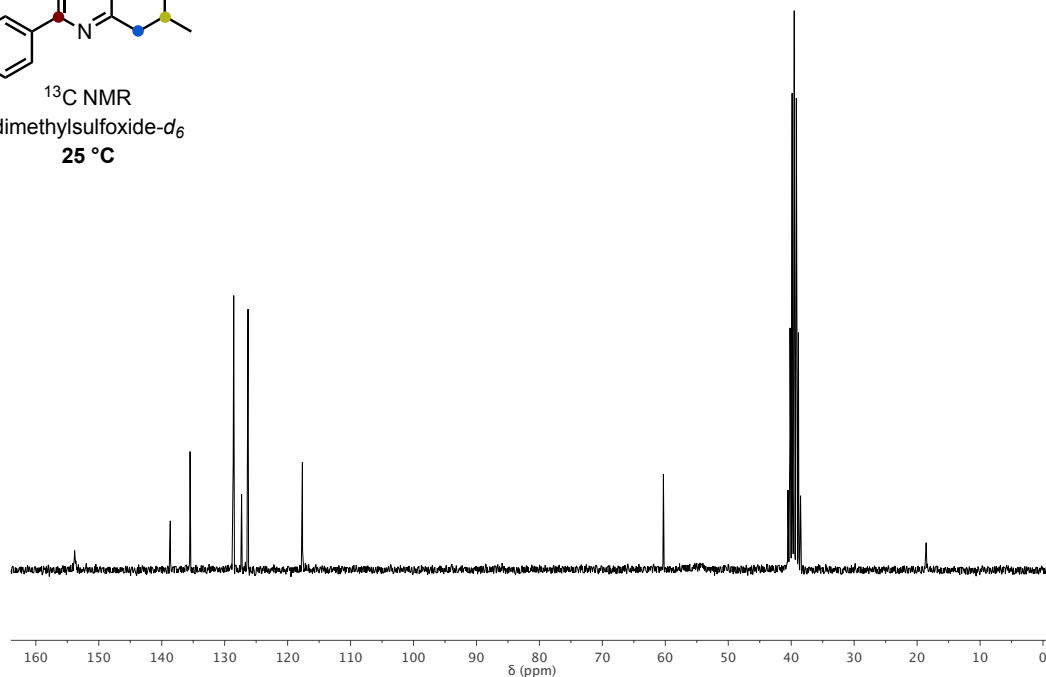
— ^1H NMR of 6-methoxytetrahydro-[1,6]-naphthyridine **77b** at 25 and 80 °C —



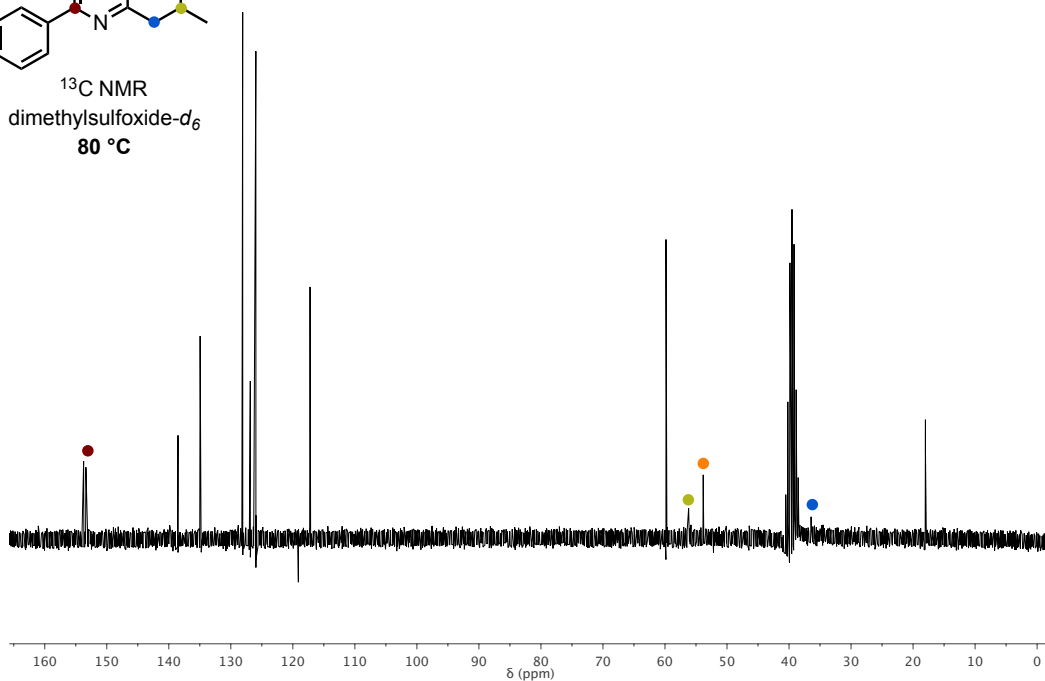
• ^{13}C NMR of 6-methoxytetrahydro-[1,6]-naphthyridine **77b** at 25 and 80 °C •



^{13}C NMR
dimethylsulfoxide- d_6
25 °C

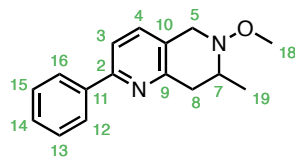


^{13}C NMR
dimethylsulfoxide- d_6
80 °C



• **6-methoxy-7-methyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77b)**

Following the general procedure **G** from **5-phenyl-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18d)**, 59 mg, 0.30 mmol) and **N-methoxypropargylamine (34c)**, 40 μ L, 38 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) with a 24 hours aza-Michael step (TLC monitoring in 8:2 petroleum ether/ethyl acetate), the title compound was obtained as a yellow solid (71 mg, 0.28 mmol, **93% yield**) after column chromatography (eluent = 8:2 pentane/ethyl acetate, R_f = 0.3).



77b

$C_{16}H_{18}N_2O$

MW = 254.33 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 8.09 – 7.97 (m, 2H, $H^{12,16}$), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H^3), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H^4), 7.54 – 7.36 (m, 3H, $H^{13,14,15}$), 4.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H^5), 3.90 (br s, 1H, H^5), 3.52 (s, 3H, H^{18}), 3.28 – 3.09 (br m, 1H, H^7), 2.84 (br m, 2H, H^8), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H^{19})

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 8.05 – 7.96 (m, 2H, $H^{12,16}$), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H^3), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H^4), 7.51 – 7.39 (m, 3H, $H^{13,14,15}$), 4.32 (d, J = 16 Hz, 1H, H^5), 4.00 (d, J = 16 Hz, 1H, H^5), 3.55 (s, 3H, H^{18}), 3.25 (dq, J = 9.6, 6.3, 4.9 Hz, 1H, H^7), 2.97 (dd, J = 17.2, 4.9 Hz, 1H, H^8), 2.82 (dd, J = 17.2, 9.6 Hz, 1H, H^8), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H^{19})

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 153.8 (C^9), 138.6 (C^{11}), 135.5 (C^4), 128.7 (C^{14}), 128.6 ($C^{13,15}$), 127.3 (C^{10}), 126.3 ($C^{12,16}$), 117.7 (C^3), 60.3 (C^{18}), 18.6 (C^{19}), no signal for C^2 , C^7 , C^5 and C^8

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 153.7 (C^9), 153.4 (C^2), 138.5 (C^{11}), 135.0 (C^4), 128.1 (C^{14}), 128.1 ($C^{13,15}$), 126.9 (C^{10}), 126.0 ($C^{12,16}$), 117.2 (C^3), 59.8 (C^{18}), 56.2 (C^7), 53.8 (C^5), 36.4 (C^8), 18.0 (C^{19})

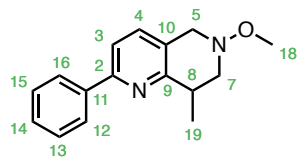
HRAM: m/z calculated for $[C_{16}H_{19}N_2O]^+$ ($[M+H]^+$) 255.149190, found 255.149401

IR: $\tilde{\nu}$ = 2981, 2941, 2843, 1463, 1449, 1028, 776, 695

mp = 65 °C

• **6-methoxy-8-methyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77c)**

Following the general procedure **G** from **5-phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-triazine (18h)**, 59 mg, 0.30 mmol) and **N-methoxypropargylamine (34c)**, 40 μ L, 38 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) with a 24 hours aza-Michael step (TLC monitoring in 4:1 petroleum ether/ethyl acetate), the title compound was obtained as a brown oil (49 mg, 0.19 mmol, **64% yield**) after column chromatography (eluent = 4:1 petroleum ether/diethyl ether, R_f = 0.2).



77c

$C_{16}H_{18}N_2O$

MW = 254.33 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 8.10 – 8.03 (m, 2H, ^{12,16}H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ³H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ⁴H), 7.54 – 7.35 (m, 3H, ^{13,14,15}H), 4.07 (br s, 2H, ⁵H), 3.53 (s, 3H, ¹⁸H), 3.39 (br m, 1H, ⁷H), 3.19 (m, 1H, ⁸H), 3.09 – 2.76 (m, 1H, ⁷H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, ¹⁹H)

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 8.12 – 7.99 (m, 2H, ^{12,16}H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ³H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz 1H, ⁴H), 7.55 – 7.35 (m, 3H, ^{13,14,15}H), 4.13 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, ⁵H), 4.04 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, ⁵H), 3.55 (s, 3H, ¹⁸H), 3.43 (dd, *J* = 11.0, 5.5 Hz, 1H, ⁷H), 3.31 – 3.10 (m, 1H, ⁸H), 2.90 (dd, *J* = 11.0, 7.7 Hz, 1H, ⁷H), 1.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, ¹⁹H)

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 157.2 (⁹C), 153.9 (²C), 138.7 (¹¹C), 135.8 (⁴C), 128.7 (¹⁴C), 128.6 (^{13,15}C), 126.8 (¹⁰C), 126.3 (^{12,16}C), 117.6 (³C), 58.7 (¹⁸C), 56.4 (⁵C), no signal for ⁷C, ⁸C and ¹⁹C

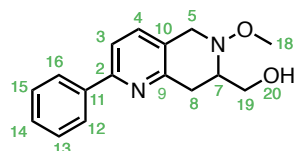
¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 157.0 (⁹C), 153.8 (²C), 138.5 (¹¹C), 135.3 (⁴C), 128.2 (¹⁴C), 128.1 (^{13,15}C), 126.4 (¹⁰C), 125.9 (^{12,16}C), 117.2 (³C), 59.0 (⁷C), 58.2 (¹⁸C), 56.03 (⁵C), 34.5 (⁸C), 18.1 (¹⁹C)

HRAM: *m/z* calculated for [$C_{16}H_{19}N_2O$]⁺ ([M+H]⁺) 255.149190, found 255.149032

IR: $\tilde{\nu}$ = 2931, 2809, 1458, 1048, 762, 692

• **(6-methoxy-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridin-7-yl)methanol (77d)**

Following the general procedure **G** from **3-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)prop-2-en-1-ol (18r)**, 64 mg, 0.30 mmol) and **N-methoxypropargylamine (34c)**, 40 μ L, 38 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) with a 24 hours aza-Michael step (TLC monitoring in 1:1 petroleum ether/ethyl acetate, N.B.: the mixture initially heterogeneous became limpid after 4 hours), the title compound was obtained as a brown solid (62 mg, 0.23 mmol, **76% yield**) after column chromatography (eluent = 1:4 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.2)



77d

$C_{16}H_{18}N_2O_2$

MW = 270,33 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 8.07 – 8.00 (m, 2H, H^{12,16}), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H³), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H⁴), 7.52 – 7.35 (m, 3H, H^{13,14,15}), 4.70 – 4.58 (br m, 1H, H²⁰), 4.32 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H⁵), 4.03 (br d, J = 16.5 Hz, 1H, H⁵), 3.84 – 3.68 (m, 1H, H¹⁹), 3.60 – 3.52 (m, 1H, H¹⁹), 3.50 (s, 3H, H¹⁸), 3.27 – 3.13 (m, 1H, H⁷), 3.02 – 2.76 (m, 2H, H⁸)

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 8.09 – 7.96 (m, 2H, H^{12,16}), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H³), 7.55 (dt, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H, H⁴), 7.51 – 7.35 (m, 3H, H^{13,14,15}), 4.35 (br s, 1H, H²⁰), 4.33 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H⁵), 4.04 (dd, J = 16.4, 0.8 Hz, 1H, H⁵), 3.80 (dd, J = 10.7, 5.3 Hz, 1H, H¹⁹), 3.65 – 3.53 (m, 1H, H¹⁹), 3.53 (s, 3H, H¹⁸), 3.27 – 3.14 (m, 1H, H⁷), 3.09 – 2.82 (m, 2H, H⁸)

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 153.9 (C⁹), 153.8 (C²), 138.7 (C¹¹), 135.6 (C⁴), 128.7 (C¹⁴), 128.6 (C^{13,15}), 127.5 (C¹⁰), 126.3 (C^{12,16}), 117.7 (C³), 62.7 (C⁷), 62.3 (C¹⁹), 56.0 (C¹⁸), 54.3 (C⁵), no signal for C⁸

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 153.7 (C⁹), 153.6 (C²), 138.6 (C¹¹), 135.0 (C⁴), 128.1 (C¹⁴), 128.1 (C^{13,15}), 127.0 (C¹⁰), 126.0 (C^{12,16}), 117.2 (C³), 62.5 (C⁷), 62.1 (C¹⁹), 59.5 (C¹⁸), 54.0 (C⁵), 31.1 (C⁸)

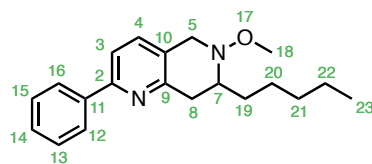
HRAM: m/z calculated for $[C_{16}H_{19}N_2O_2]^+$ ($[M+H]^+$) 271.144104, found 271.144071

IR: $\tilde{\nu}$ = 3250 (broad), 2937, 2360, 1459, 1071, 1037, 770, 687

mp = 110 °C

• **6-methoxy-7-pentyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77f)**

Following the general procedure **G** from **3-(hept-1-en-1-yl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18a)**, 76 mg, 0.30 mmol) and **N-methoxypropargylamine (34c)**, 40 μ L, 38 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) with a 96 hours aza-Michael step (TLC monitoring in 9:1 petroleum ether/ethyl acetate), the title compound was obtained as a light-brown solid (77 mg, 0.25 mmol, **83% yield**) after column chromatography (eluent = 95:05 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.3).



77f

$C_{20}H_{26}N_2O$

MW = 310,44 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 8.07 – 7.99 (m, 2H, ^{12,16}H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ³H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ⁴H), 7.50 – 7.34 (m, 3H ¹³⁻¹⁵), 4.30 (d, J = 17.0 Hz, 1H, ⁵H), 4.02 (br d, J = 17.0 Hz, 1H, ⁵H), 3.48 (s, 3H, ¹⁸H), 3.16 – 2.68 (m, 3H, ^{7,8}H), 1.82 – 1.61 (m, 1H, ¹⁹H), 1.44 (dt, J = 10.6, 7.7 Hz, 3H, ^{19,20}H), 1.30 (dq, J = 7.3, 3.7 Hz, 4H, ^{21,22}H), 0.95 – 0.77 (m, 3H, ²³H).

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 8.08 – 7.96 (m, 2H, ^{12,16}H), 7.68 (d, J = 7.99, 1H, ³H), 7.55 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H, ⁴H), 7.54 – 7.32 (m, 3H, ¹³⁻¹⁵H), 4.32 (d, J = 16.8 Hz, 1H, ⁵H), 4.05 (dd, J = 16.8, 1.0 Hz, 1H, ⁵H), 3.52 (s, 3H, ¹⁸H), 3.16 – 3.04 (m, 2H, ^{8,7}H), 3.00 – 2.69 (m, 2H, ^{8,19}H), 1.86 – 1.70 (m, 1H, ¹⁹H), 1.50 (m, 2H, ²⁰H), 1.45 – 1.21 (m, 4H, ^{21,22}H), 0.98 – 0.83 (m, 3H, ²³H)

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 154.0 (⁹C), 153.6 (²C), 138.7 (¹¹C), 135.4 (⁴C), 128.5 (¹⁴C), 128.5 (^{13,15}C), 127.4 (¹⁰C), 126.3 (^{12,16}C), 60.3 (⁷C), 59.9 (¹⁸C), 53.9 (⁵C), 32.5 (¹⁹C), 31.4 (²²C), 25.2 (²⁰C), 22.1 (²¹C), 13.8 (²³C), no signal for ⁸C

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 153.7 (⁹C), 153.6 (²C), 138.6 (¹¹C), 134.9 (⁴C), 128.1 (¹⁴C), 128.0 (^{13,15}C), 127.0 (¹⁰C), 125.9 (^{12,16}C), 117.2 (³C), 60.3 (⁷C), 59.4 (¹⁸C), 53.6 (⁵C), 33.3 (⁸C), 32.1 (¹⁹C), 31.0 (²²C), 24.8 (²⁰C), 21.6 (²¹C), 13.3 (²³C)

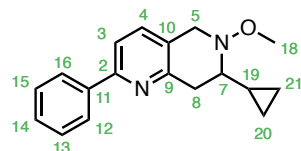
HRAM: m/z calculated for $[C_{20}H_{27}N_2O]^+$ ($[M+H]^+$) 311.211790, found 311.211662

IR: $\tilde{\nu}$ = 2931, 2809, 2359, 1586, 1458, 1048, 762, 692

mp = 46 °C

• **7-cyclopropyl-6-methoxy-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77e)**

Following the general procedure **G** from **3-(2-cyclopropylvinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (18e)**, 67 mg, 0.30 mmol) and **N-methoxypropargylamine (34c)**, 40 μ L, 38 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) with a 96 hours aza-Michael step (TLC monitoring in 4:1 petroleum ether/ethyl acetate), the title compound was obtained as a light-brown solid (67 mg, 0.24 mmol, **80% yield**) after column chromatography (eluent = 9:1 pentane/ethyl acetate, R_f = 0.3).



77e

$C_{18}H_{20}N_2O$

MW = 280,37 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 8.09 – 7.98 (m, 2H, $H^{12,16}$), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H^3), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H^4), 7.51 – 7.38 (m, 3H, $H^{13,14,15}$), 4.33 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H^5), 3.99 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H^5), 3.56 (s, 3H, H^{18}), 3.02 – 2.85 (br m, 2H H^8), 2.51 – 2.34 (br m, 1H H^7), 1.12 – 0.90 (m, 1H, H^{19}), 0.66 – 0.45 (m, 2H, $H^{20,21}$), 0.50 – 0.32 (m, 1H, H^{20}), 0.33 – 0.16 (m, 1H, H^{21}).

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 8.02 – 7.94 (m, 2H, $H^{12,16}$), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H^3), 7.50 (dt, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H, H^4), 7.47 – 7.30 (m, 3H, $H^{13,14,15}$), 4.30 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H^5), 3.97 (dd, J = 16.5, 0.8 Hz, 1H, H^5), 3.55 (s, 3H, H^{18}), 2.93 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H^8), 2.54 – 2.37 (m, 1H, H^7), 1.06 – 0.91 (m, 1H, H^{19}), 0.60 – 0.45 (m, 2H, $H^{20,21}$), 0.45 – 0.34 (m, 1H, H^{20}), 0.28 – 0.16 (m, 1H, H^{21})

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 153.8 (C^9), 153.7 (C^2), 138.7 (C^{11}), 135.4 (C^4), 128.6 (C^{14}), 128.6 ($C^{13,15}$), 127.4 (C^{10}), 126.3 ($C^{12,16}$), 117.6 (C^3), 65.1 (C^7), 60.1 (C^{18}), 54.2 (C^5), 14.1 (C^{19}), 3.9 (C^{20}), 2.1 (C^{21})

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 153.7 (C^9), 153.5 (C^2), 138.5 (C^{11}), 134.9 (C^4), 128.12 (C^{14}), 128.07 ($C^{13,15}$), 127.0 (C^{10}), 125.9 ($C^{12,16}$), 117.2 (C^3), 64.7 (C^7), 59.6 (C^{18}), 53.9 (C^5), 33.4 (C^8), 13.6 (C^{19}), 3.6 (C^{20}), 1.7 (C^{21})

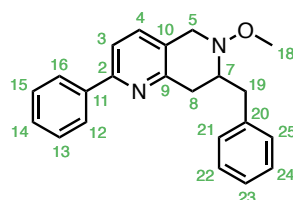
HRAM: m/z calculated for $[C_{18}H_{21}N_2O]^+$ ($[M+H]^+$) 281.164840, found 281.164805

IR: $\tilde{\nu}$ = 3068, 2926, 2906, 1567, 1456, 1423, 1036, 769, 689

mp = 86 °C

• **7-benzyl-6-methoxy-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77g)**

Following the general procedure **G** from **5-phenyl-3-(3-phenylprop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18b**, 82 mg, 0.3 mmol) and **N-methoxypropargylamine (34c**, 40 μ L, 38 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) with a 65 hours aza-Michael step (TLC monitoring in 4:1 petroleum ether/ethyl acetate), the title compound was obtained as a brown solid (77 mg, 0.23 mmol, **78% yield**) after column chromatography (eluent = 9:1 pentane/ethyl acetate, R_f = 0.5).



77g

$C_{22}H_{22}N_2O$

MW = 330,43 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 8.05 – 7.95 (m, 2H, $H^{12,16}$), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H^3), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H^4), 7.49 – 7.37 (m, 3H, $H^{13,14,15}$), 7.32 (d, J = 4.0 Hz, 4H, $H^{21,22,24,25}$), 7.27 – 7.18 (m, 1H, H^{23}), 4.36 (d, J = 17 Hz, 1H, H^5), 4.07 (br d, J = 17 Hz, 1H, H^5), 3.55 (s, 3H, H^{18}), 3.45 (br m, 1H, H^7), 3.17 (br m, 1H, H^8), 2.98 – 2.54 (m, 3H, $H^{8,19}$)

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 8.03 – 7.95 (m, 2H, $H^{12,16}$), 7.68 (d, J = 8.0, 1H, H^3), 7.57 (d, J = 8.0, 1H, H^4), 7.50 – 7.35 (m, 3H, $H^{13,14,15}$), 7.35 – 7.29 (m, 4H, $H^{21,22,24,25}$), 7.28 – 7.14 (m, 1H, H^{23}), 4.37 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H^5), 4.09 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H^5), 3.58 (s, 3H, H^{18}), 3.47 (ddt, J = 9.9, 8.3, 5.5 Hz, 1H, H^7), 3.22 (dd, J = 13.5, 5.5 Hz, 1H, H^8), 2.91 (dd, J = 17, 9.9 Hz, 1H, H^{19}), 2.76 (dd, J = 13.5, 8.3 Hz, 1H, H^8), 2.72 (dd, J = 17, 5.5 Hz, 1H, H^{19})

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 153.7 (C^9), 139.1 (C^{11} or C^{20}), 138.6 (C^{11} or C^{20}), 135.6 (C^4), 129.2 ($C^{13,15}$ or $C^{21,25}$ or $C^{22,24}$), 128.6 (C^{14}), 128.6 ($C^{13,15}$ or $C^{21,25}$ or $C^{22,24}$), 128.2 ($C^{13,15}$ or $C^{21,25}$ or $C^{22,24}$), 127.4 (C^{10}), 126.3 ($C^{12,16}$), 126.0 (C^{23}), 117.8 (C^3), 59.9 (C^{18}), 54.0 (C^5), no signal for C^2 , C^7 , C^{18} and C^{19}

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 153.7 (C^9), 153.4 (C^2), 138.8 (C^{11} or C^{20}), 138.5 (C^{11} or C^{20}), 135.0 (C^4), 128.7 ($C^{13,15}$ or $C^{21,25}$ or $C^{22,24}$), 128.11 (C^{14}), 128.06 ($C^{13,15}$ or $C^{21,25}$ or $C^{22,24}$), 127.8 ($C^{13,15}$ or $C^{21,25}$ or $C^{22,24}$), 126.8 (C^{10}), 126.0 ($C^{12,16}$), 125.5 (C^{23}), 117.3 (C^3), 61.8 (C^7), 59.5 (C^{18}), 53.6 (C^5), 38.4 (C^8), 33.1 (C^{19})

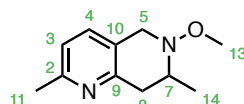
HRAM: m/z calculated for $[C_{22}H_{23}N_2O]^+$ ($[M+H]^+$) 331.180490, found 331.181164

IR: $\tilde{\nu}$ = 2926 (strong), 1716, 1586, 1570, 1457, 995

mp = 114 °C

• **6-methoxy-2,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77h)**

Following the general procedure **G** from **5-methyl-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18p)**, 28 mg, 0.2 mmol) and **N-methoxypropargylamine (34c)**, 27 μ L, 26 mg, 0.31 mmol, 1.5 equiv.) with a 48 hours aza-Michael step (TLC monitoring in 7:3 petroleum ether/ethyl acetate), the title compound was obtained as a brown oil (21 mg, 0.11 mmol, **55% yield**) after column chromatography (eluent = 1:1 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.2).



77h

$C_{11}H_{16}N_2O$

MW = 192,26 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H³**), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H⁴**), 4.22 (d, J = 15.6 Hz, 1H, **H⁵**), 4.07 – 3.74 (br s, 1H, **H⁵**), 3.49 (s, 3H, **H¹³**), 3.17 (br s, 1H, **H⁷**), 2.93 – 2.55 (br m, 2H, **H⁸**), 2.38 (s, 3H, **H¹¹**), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H, **H¹⁴**)

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H³**), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H⁴**), 4.22 (d, J = 15.7 Hz, 1H, **H⁵**), 3.89 (d, J = 15.7 Hz, 1H, **H⁵**), 3.52 (s, 3H, **H¹³**), 3.27 – 3.02 (m, 1H, **H⁷**), 2.84 (dd, J = 17.3, 5.0 Hz, 1H, **H⁸**), 2.68 (dd, J = 17.3, 9.5 Hz, 1H, **H⁸**), 2.39 (s, 3H, **H¹¹**), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H, **H¹⁴**).

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 155.4 (**C⁹**), 134.7 (**C³**), 125.2 (**C¹⁰**), 120.5 (**C⁴**), 60.3 (**C¹³**), 23.6 (**C¹¹**), 18.6 (**C¹⁴**), no signal for **C²**, **C⁵**, **C⁷** and **C⁸**

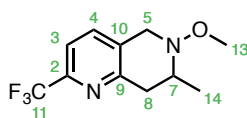
¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 155.0 (**C⁹**), 152.6 (**C²**), 134.2 (**C³**), 124.8 (**C¹⁰**), 120.0 (**C⁴**), 59.8 (**C¹³**), 56.2 (**C⁵**), 53.8 (**C⁷**), 36.4 (**C⁸**), 23.2 (**C¹¹**), 17.9 (**C¹⁴**)

HRAM: m/z calculated for $[C_{11}H_{17}N_2O]^+$ ($[M+H]^+$) 193.133540, found 193.133203

IR: $\tilde{\nu}$ = 2935, 2810, 2359, 1470, 1033

• **6-methoxy-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77i)**

Following the general procedure **G** from **3-(prop-1-en-1-yl)-5-(trifluoromethyl)-1,2,4-triazine (18o)**, 57 mg, 0.30 mmol) and **N-methoxypropargylamine (34c)**, 40 μ L, 38 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) with a 48 hours aza-Michael step (TLC monitoring in 95:5 petroleum ether/ethyl acetate), the title compound was obtained as a brown oil (69 mg, 0.28 mmol, **93% yield**) after column chromatography (eluent = gradient from 9:1 to 4:1 pentane/ethyl acetate, R_f (4:1 petr. eth./EtOAc) = 0.5).



77i

$C_{11}H_{13}F_3N_2O$

MW = 246,23 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H, **H⁴**), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H, **H⁴**), 4.39 (d, J = 16.8 Hz, 1H, **H⁵**), 4.09 (br s, 1H, **H⁵**), 3.50 (s, 3H, **H¹³**), 3.25 (br s, 1H, **H⁷**), 2.83 (br m 2H, **H⁸**), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 3H, **H¹⁴**)

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H, **H⁴**), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H, **H³**), 4.39 (d, J = 16.8 Hz, 1H, **H⁵**), 4.08 (d, J = 16.8 Hz, 1H, **H⁵**), 3.53 (s, 3H, **H¹³**), 3.29 (dq, J = 9.7, 6.4, 5.1 Hz, 1H, **H⁷**), 2.95 (dd, J = 17.5, 5.1 Hz, 1H, **H⁸**), 2.80 (dd, J = 17.5, 9.7 Hz, 1H, **H⁸**), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 3H, **H¹⁴**)

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 155.4 (**C⁹**), 144.5 (q, J = 33.6 Hz, **C²**), 136.5 (**C⁴**), 133.0 (**C¹⁰**), 121.7 (q, J = 273.9 Hz, **C¹¹**), 118.0 (q, J = 2.9 Hz, **C³**), 60.3 (**C¹³**), 54.0 (**C⁵**), 18.5 (**C¹⁴**), no signal for **C⁷** and **C⁸**

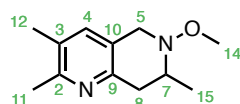
¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 155.0 (**C⁹**), 144.13 (q, J = 33.6 Hz, **C²**), 135.6 (**C⁴**), 132.5 (q, J = 1.2 Hz, **C¹⁰**), 121.3 (q, $^1J_{C-F}$ = 274.0 Hz, **C¹¹**), 117.5 (q, $^3J_{C-F}$ = 2.9 Hz, **C³**), 60.0 (**C¹³**), 55.6 (**C⁷**), 53.6 (**C⁵**), 35.1 (**C⁸**), 18.0 (**C¹⁴**)

HRAM: m/z calculated for $[C_{11}H_{14}F_3N_2O]^+$ ($[M+H]^+$) 247.105274, found 247.105466

IR: $\tilde{\nu}$ = 3187, 3085, 2974, 2359, 1686, 1340, 1127

• **6-methoxy-2,3,7-trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77j)**

Following the general procedure **G** from **5,6-dimethyl-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18q)**, 45 mg, 0.30 mmol) and **N-methoxypropargylamine (34c)**, 40 μ L, 38 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) with a 72 hours aza-Michael step (TLC monitoring in 1:1 petroleum ether/ethyl acetate), the title compound was obtained as a brown solid (52 mg, 0.25 mmol, **83% yield**) after column chromatography (eluent = 1:1 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.2).



77j

$C_{12}H_{18}N_2O$

MW = 206,29 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 7.18 (s, 1H, **H⁴**), 4.18 (d, J = 15.6 Hz, 1H, **H⁵**), 3.81 (br s, 1H, **H⁵**), 3.49 (s, 3H, **H¹⁴**), 3.37 (br s, 1H, **H⁷**), 3.10 (br s, 1H, **H⁷**), 2.85 – 2.55 (br m, 2H, **H⁸**), 2.33 (s, 3H, **H¹¹**), 2.17 (s, 3H, **H¹²**), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H, **H¹⁵**)

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 7.16 (s, 1H, **H⁴**), 4.18 (d, J = 15.6 Hz, 1H, **H⁵**), 3.86 (d, J = 15.6 Hz, 1H, **H⁵**), 3.52 (s, 3H, **H¹⁴**), 3.14 (dq, J = 9.5, 6.3, 5.0 Hz, 1H, **H⁷**), 2.80 (dd, J = 17.2, 5.0 Hz, 1H, **H⁸**), 2.64 (dd, J = 17.2, 9.5 Hz, 1H, **H⁸**), 2.35 (s, 3H, **H¹¹**), 2.19 (s, 3H, **H¹²**), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H, **H¹⁵**)

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 154.1 (**C⁹**), 149.9 (**C²**), 135.1 (**C⁴**), 128.2 (**C³**), 125.5 (**C¹⁰**), 60.2 (**C¹⁴**), 54.2 (**C⁵**), 21.8 (**C¹¹**), 18.5 (**C¹⁵**), 18.1 (**C¹²**), no signal for **C⁷** and **C⁸**

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 153.7 (**C⁹**), 149.6 (**C²**), 134.7 (**C⁴**), 127.8 (**C³**), 125.1 (**C¹⁰**), 59.8 (**C¹⁴**), 56.4 (**C⁷**), 53.6 (**C⁵**), 36.0 (**C⁸**), 21.3 (**C¹¹**), 17.9 (**C¹⁵**), 17.6 (**C¹²**)

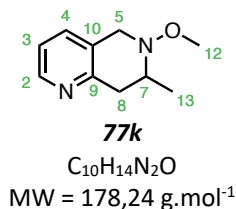
HRAM: m/z calculated for $[C_{12}H_{19}N_2O]^+$ ($[M+H]^+$) 207.149190, found 207.148912

IR: $\tilde{\nu}$ = 2971, 2931, 2897, 1443, 1195, 1042

mp = 65 °C

• **6-methoxy-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77k)**

Following the general procedure **G** from **3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18n)**, 36 mg, 0.30 mmol) and **N-methoxypropargylamine (34c)**, 40 μ L, 38 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) with a 5 days aza-Michael step (TLC monitoring in 7:3 petroleum ether/ethyl acetate), the title compound was obtained as a light-yellow oil (15 mg, 0.08 mmol, **27% yield**) after column chromatography (eluent = 1:1 pentane/ethyl acetate, R_f = 0.3).



¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 8.38 – 8.30 (m, 1H, **H²**), 7.54 – 7.45 (m, 1H, **H³**), 7.21 – 7.10 (m, 1H, **H⁴**), 4.27 (br d, *J* = 16.0 Hz, 1H, **H⁵**), 3.93 (br s, 1H, **H⁵**), 3.50 (s, 3H, **H¹²**), 3.23 – 3.03 (br m, 1H, **H⁷**), 2.96 – 2.65 (br m, 2H, **H⁸**), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, **H¹³**)

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 8.38 – 8.28 (m, 2H, **H²**), 7.53 – 7.41 (m, 1H, **H³**), 7.20 – 7.07 (m, 1H, **H⁴**), 4.27 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, **H⁵**), 3.96 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, **H⁵**), 3.53 (s, 3H, **H¹²**), 3.20 (ddd, *J* = 9.6, 6.3, 5.0 Hz, 1H, **H⁷**), 2.89 (dd, *J* = 17.4, 5.0 Hz, 1H, **H⁸**), 2.74 (dd, *J* = 17.4, 9.6 Hz, 1H, **H⁸**), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, **H¹³**)

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 134.4 (**C³**), 121.2 (**C⁴**), 60.3 (**C¹²**), 18.6 (**C¹³**)

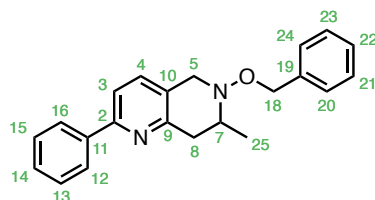
¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 153.6 (**C⁹**), 146.9 (**C²**), 133.8 (**C³**), 128.0 (**C¹⁰**), 120.7 (**C⁴**), 59.8 (**C¹²**), 54.0 (**C⁷**), 18.0 (**C¹³**), no signal for **C⁸**

HRAM: *m/z* calculated for [C₁₀H₁₅N₂O]⁺ ([M+H]⁺) 179.117890, found 179.117741

IR: $\tilde{\nu}$ = 2969, 2934, 2896, 2360, 1446, 1032

• **6-(benzyloxy)-7-methyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (77I)**

Following the general procedure **G** from **5-phenyl-3-(prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazine (18d)**, 59 mg, 0.30 mmol) and **O-benzyl-N-propargylhydroxylamine (34d)**, 73 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) with a 19 hours aza-Michael step (TLC monitoring in 4:1 petroleum ether/ethyl acetate), the title compound was obtained as a beige solid (30 mg, 0.09 mmol, **30% yield**) after column chromatography (dry loading, eluent = 9:1 pentane/ethyl acetate, $R_f = 0.3$).



77I

$C_{22}H_{22}N_2O$

MW = 330,43 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 8.06 – 7.98 (m, 2H, $H^{12,16}$), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H^3), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H^4), 7.51 – 7.24 (m, 8H, $H^{13,14,15,20-24}$), 4.75 (s, 2H, H^{18}), 4.31 (br d, J = 16.0 Hz, 1H, H^5), 4.04 (br s, 1H, H^5), 3.23 (br s, 1H, H^7), 3.05 – 2.64 (br m, 2H, H^8), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H^{25})

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 8.08 – 7.95 (m, 2H, $H^{12,16}$), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H^3), 7.55 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H, H^4), 7.51 – 7.24 (m, 8H, $H^{13,14,15,20-24}$), 4.78 (s, 2H, H^{18}), 4.31 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H^5), 4.05 (dd, J = 16.2, 0.9 Hz, 1H, H^5), 3.40 – 3.21 (m, 1H, H^7), 3.00 (dd, J = 17.5, 5.1 Hz, 1H, H^8), 2.84 (dd, J = 17.5, 9.5 Hz, 1H, H^8), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H^{25})

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 153.9 (C^9), 138.6 (C^{11}), 137.5 (C^{19}), 135.5 (C^4), 128.7 (C^{10}), 128.6 (2 C^{Ar}), 128.6 (2 C^{Ar}), 128.1 (2 C^{Ar}), 127.7 (C^{Ar}), 127.4 (C^{Ar}), 126.3 ($C^{12,16}$), 117.7 (C^3), 74.8 (C^{18}), 18.6 (C^{25}), no signal for C^2 , C^7 , C^5 and C^8

¹³C NMR (63 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, **80 °C**): δ = 153.8 (C^9), 153.3 (C^2), 138.5 (C^{11}), 137.4 (C^{19}), 134.9 (C^4), 128.2 (C^{10}), 128.10 (2 C^{Ar}), 128.08 (2 C^{Ar}), 127.7 (2 C^{Ar}), 127.2 (C^{Ar}), 126.9 (C^{Ar}), 126.0 ($C^{12,16}$), 117.3 (C^3), 74.5 (C^{18}), 56.4 (C^7), 54.5 (C^5), 38.5 (C^8), 18.0 (C^{25})

[$C^{Ar} = C^{13,15}, C^{14}, C^{20,24}, C^{21,23}$ or C^{22}]

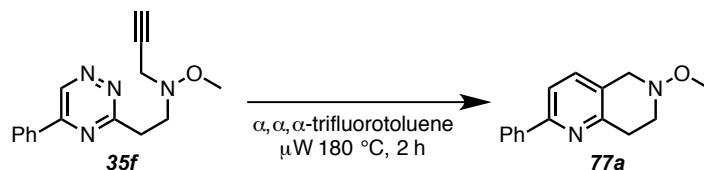
HRAM: m/z calculated for $[C_{22}H_{23}N_2O]^+$ ($[M+H]^+$) 331.180490, found 331.180870

IR: $\tilde{\nu}$ = 3060, 2933, 2872, 1451, 1023, 694

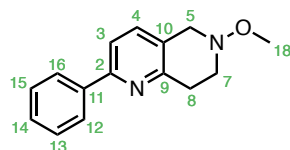
mp = 89 °C

5.3. *ihDA/rDA* cycloadditions

- 6-methoxy-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (**77a**)



A solution of **aza-Michael adduct 35f** (440 mg, 1.64 mmol) in 16 mL of trifluorotoluene was heated up to 180 °C under microwaves irradiation for 2 hours. The mixture was then concentrated and purified by column chromatography (eluent = 4:1 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.4) to afford the expected tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (320 mg, 1.33 mmol, **81% yield**) as a beige solid.



$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$
 MW = 240.31 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 8.08 – 8.00 (m, 2H, ^H12,16), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ^H3), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ^H4), 7.50 – 7.44 (m, 2H, ^H13,15), 7.43 – 7.38 (m, 1H, ^H14), 4.09 (br m, 2H, ^H5), 3.53 (s, 3H, ^H18), 3.33 (br m, 2H, ^H7), 3.03 (m, 2H, ^H8)

¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆, 80 °C): δ = 8.08 – 7.96 (m, 2H, ^H12,16), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ^H3), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ^H4), 7.54 – 7.35 (m, 3H, ^H13,14,15), 4.10 (s, 2H, ^H5), 3.55 (d, J = 0.4 Hz, 3H, ^H18), 3.30 (t, J = 6.2 Hz, 2H, ^H7), 3.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H, ^H8)

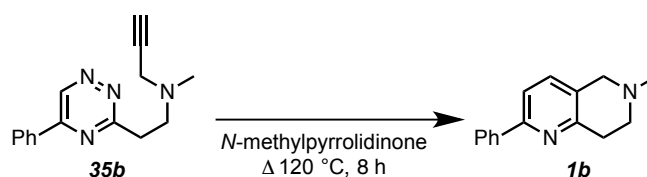
¹³C NMR (101 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 153.9 (^C9), 153.5 (^C2), 138.6 (^C11), 135.9 (^C4), 128.7 (^C14), 128.6 (^C13,15), 127.4 (^C10), 126.4 (^C12,16), 117.7 (^C3), 58.7 (^C18), 55.4 (^C7), 51.4 (^C5), 30.1 (^C8)

HRAM: m/z calculated for [$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$]⁺ ([M+H]⁺) 241.133540, found 241.133561

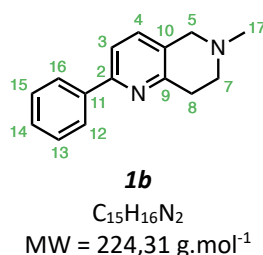
IR: $\tilde{\nu}$ = 2969, 2933, 2888, 2831, 2809, 1568, 1458, 1038, 774, 735, 694

mp = 63 °C

• 6-methyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (**1b**)



A solution of *N*-methyl-*N*-(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)prop-2-yn-1-amine (**35b**, 63 mg, 0.25 mmol) in 0.5 mL of *N*-methylpyrrolidinone in a sealed vial was heated to 120 °C under microwaves irradiation for 8 hours. The mixture was then diluted in ethyl acetate (5 mL) and washed with water (5 × 10 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, concentrated on rotary evaporator and purified by column chromatography (eluent = 9:1 ethyl acetate/methanol, R_f = 0.1) to afford the expected tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (31.6 mg, 0.15 mmol, **60% yield**) as a beige solid.



¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 8.03 – 7.88 (m, 2H, $\text{H}^{12,16}$), 7.50 – 7.37 (m, 5H, $\text{H}^{3,4,13,14,15}$), 3.63 (s, 2H, H^5), 3.15 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H^7), 2.84 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H^8), 2.51 (s, 3H, H^{17})

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 155.7 (C^2), 154.5 (C^9), 139.8 (C^{11}), 135.0 (C^4), 128.8 ($\text{C}^{13,15}$), 128.7 (C^{14}), 128.4 (C^{10}), 127.0 ($\text{C}^{12,16}$), 118.1 (C^3), 57.2 (C^5), 53.2 (C^8), 46.1 (C^{17}), 32.8 (C^7)

HRAM: m/z calculated for $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 225.138625, found 225.138531

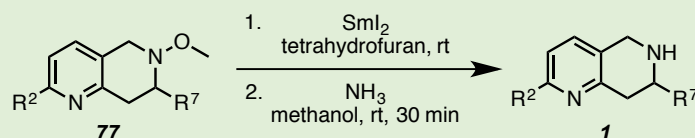
IR: $\tilde{\nu}$ = 3250, 2924, 1600, 1561, 1436, 1232, 1174, 976, 772, 745

mp = 87 °C

6 Methoxyl group cleavage from 6-methoxytetrahydro-[1,6]-naphthyridines

General procedure H for samarium-promoted cleavage of the methoxyl group on 6-methoxy-tetrahydro-[1,6]-naphthyridines

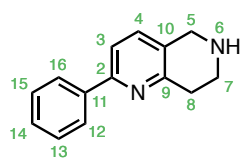
Nitrogen-oxygen bond on 6-methoxytetrahydro-1,6-naphthyridines was cleaved according to Brandi's reduction of isoxazolidines procedure.¹⁶¹



Samarium iodide (32248-43-4, 0.1 mol.L⁻¹ solution in tetrahydrofuran, 3.5 equiv.) was added to the **6-methoxytetrahydro-1,6-naphthyridine 77** under argon atmosphere. The dark-blue mixture was stirred at room temperature until complete conversion (TLC monitoring, *N*-H-tetrahydro-1,6-naphthyridines stain intense yellow or orange with ninhydrin-based chemical stain) and an **ammonia** solution in methanol (1 mol.L⁻¹, 20 equiv.) was added. After 30 minutes, the reaction medium was diluted with water and saturated with solid sodium thiosulfate. The mixture was subsequently extracted with diethyl ether, organic extracts were then dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator and the expected tetrahydro-1,6-naphthyridine was isolated by chromatography.

- **2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1a)**

Following the general procedure H from **6-methoxy-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine (77a)**, 120 mg, 0.5 mmol) for 4 hours, the title compound was obtained as a light-yellow oil (88 mg, 0.42 mmol, **84% yield**) after column chromatography (eluent = 4:1 ethyl acetate/ethanol, *R_f* = 0.2).



1a

C₁₄H₁₄N₂

MW = 210.28 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 8.04 – 7.81 (m, 2H, H^{12,16}), 7.53 – 7.34 (m, 5H, H^{3,4,13,14,15}), 4.05 (s, 2H, H⁵), 3.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H⁷), 3.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H⁸), 2.28 (br s, 1H, H⁶)

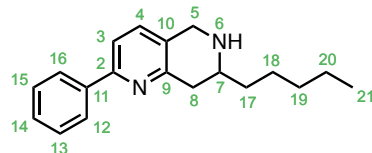
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 155.5 (C⁹), 155.1 (C²), 139.8 (C¹¹), 134.8 (C⁴), 129.8 (C¹⁰), 128.8 (C^{13,15}), 128.7 (C¹⁴), 127.0 (C^{12,16}), 118.3 (C³), 47.6 (C⁵), 44.2 (C⁷), 33.0 (C⁸)

HRAM: *m/z* calculated for [C₁₄H₁₅N₂]⁺ ([M+H]⁺) 211.122975, found 211.122710

IR: $\tilde{\nu}$ = 3367, 3036, 2926, 1636, 1588, 1253, 1025, 831, 773, 738

• **7-pentyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1ω)**

Following the general procedure **H** from **6-methoxy-7-pentyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine (77f)**, 93 mg, 0.5 mmol) for 10 hours, the title compound was obtained as a light-orange oil (65 mg, 0.23 mmol, **78% yield**) after column chromatography (eluent = ethyl acetate, $R_f = 0.2$).



1ω

$C_{19}H_{24}N_2$

MW = 280.42 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.99 – 7.90 (m, 2H, $H^{12,16}$), 7.51 – 7.40 (m, 3H, $H^{3,4,14}$), 7.42 – 7.33 (m, 2H, $H^{13,15}$), 4.10 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H^5), 4.06 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H^5), 3.09 (dd, J = 16.9, 4.0 Hz, 1H, H^8), 2.98 (ddd, J = 10.5, 6.6, 4.0 Hz, 1H, H^7), 2.69 (dd, J = 16.9, 10.5 Hz, 1H, H^8), 1.83 (s, 1H, H^6), 1.64 – 1.54 (m, 2H, H^{17}), 1.48 (m, 2H, H^{18}), 1.35 (m, 4H, $H^{19,20}$), 0.97 – 0.87 (m, 3H, H^{21})

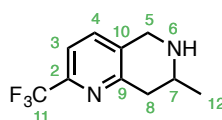
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 155.5 (C^9), 155.4 (C^2), 139.8 (C^{11}), 134.5 (C^4), 129.4 (C^{10}), 128.8 ($C^{13,15}$), 128.7 (C^{14}), 127.0 ($C^{12,16}$), 118.2 (C^3), 54.2 (C^7), 47.6 (C^5), 39.3 (C^8), 36.8 (C^{17}), 32.1 (C^{19} or C^{20}), 25.7 (C^{18}), 22.8 (C^{19} or C^{20}), 14.2 (C^{21})

HRAM: m/z calculated for $[C_{19}H_{25}N_2]^+$ ($[M+H]^+$) 281.201225, found 281.201334

IR: $\tilde{\nu}$ = 2954, 2925, 2855, 2360, 1587, 1458, 692

• **7-methyl-2-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naphthyridine (1ψ)**

Following the general procedure **H** from **6-methoxy-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine (77i)**, 62 mg, 0.25 mmol) for 8 hours, the title compound was obtained as a yellow oil (38 mg, 0.18 mmol, **70% yield**) after column chromatography (eluent = 4:1 ethyl acetate/ethanol, $R_f = 0.2$).



1ψ

$C_{10}H_{11}F_3N_2$

MW = 216.21 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H^4), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H^3), 4.16 (d, J = 17.5 Hz, 1H, H^5), 4.08 (d, J = 17.5 Hz, 1H, H^5), 3.17 – 3.08 (m, 1H, H^7), 3.05 (dd, J = 17.4, 3.9 Hz, 1H, H^8), 2.67 (dd, J = 17.4, 10.6 Hz, 1H, H^8), 1.80 (s, 1H, H^6), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H^{12})

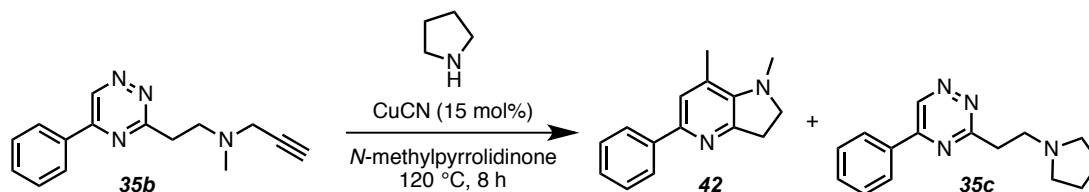
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 156.6 (C^9), 146.1 (q, $^2J_{C-F}$ = 34.3 Hz, C^2), 134.9 (C^4), 134.1 (C^{10}), 121.7 (q, $^1J_{C-F}$ = 274.0 Hz, C^{11}), 117.8 (q, $^3J_{C-F}$ = 2.8 Hz, C^3), 49.4 (C^7), 47.6 (C^5), 40.5 (C^8), 22.3 (C^{12})

HRAM: m/z calculated for $[C_{10}H_{12}F_3N_2]^+$ ($[M+H]^+$) 217.094709, found 217.094581

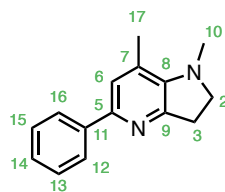
IR: $\tilde{\nu}$ = 3400 (broad), 3297, 2965, 2932, 1340, 1128, 1110

7 Other compounds syntheses

- **1,7-dimethyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine (42) and 5-phenyl-3-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1,2,4-triazine (35c)**



Copper cyanide (544-92-3, 6.7 mg, 75 μmol , 15 mol%) was activated in a 0.5-2 mL vial by heating with a heating gun under vacuum for a few minutes. After having put the vial under argon, a solution of **N-methyl-N-(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)prop-2-yn-1-amine (35b)**, 126 mg, 0.50 mmol) in 0.5 mL of *N*-methylpyrrolidinone was added, followed by the addition of **pyrrolidine** (123-75-1, 0.21 mL, 0.18 g, 2.5 mmol, 5 equiv.). The vial was sealed with a Teflon septum-containing cap and put under stirring at 120 °C for 8 hours. The mixture was then diluted with ethyl acetate (5 mL) and a sodium carbonate saturated aqueous solution (5 mL) was added. The organic layer was washed with distilled water (5 $\times$ 25 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated on rotary evaporator. The crude mixture was then purified by column chromatography to afford 1,7-dimethyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine **42** (eluent = 4:1 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.4) as a brown oil (47 mg, 0.21 mmol, **42% yield**) and 5-phenyl-3-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1,2,4-triazine **35c** (eluent = 4:1 ethyl acetate/methanol to get 5-phenyl-3-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1,2,4-triazine **35c**, R_f < 0.1) as a dark-brown oil (38 mg, 0.15 mmol, **30% yield**).

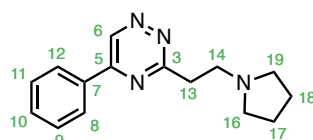
**42** $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$ MW = 224,31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 2H, $\text{H}^{12,16}$), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 2H, $\text{H}^{13,15}$), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H^{14}), 7.16 (s, 1H, H^6), 3.39 (t, J = 8.6 Hz, 2H, H^2), 3.13 (t, J = 8.6 Hz, 2H, H^3), 2.99 (s, 3H, H^{10}), 2.41 (s, 3H, H^{17})

^{13}C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 153.5 (C^9), 147.9 (C^5), 144.6 (C^8), 139.9 (C^{11}), 128.7 ($\text{C}^{13,15}$), 127.4 (C^{14}), 126.9 (C^7), 126.2 ($\text{C}^{12,16}$), 122.6 (C^6), 55.4 (C^2), 39.7 (C^{10}), 31.1 (C^3), 19.1 (C^{17})

HRAM: m/z calculated for $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 225.138625, found 225,138582 ; m/z calculated for $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2]^+$ ($[\text{M}-\text{H}_2+\text{H}]^+$) 223.122975, found 223.122930

IR: $\tilde{\nu}$ = 3361 (broad), 2961, 1441, 1070, 767, 693

**35c**C₁₅H₁₈N₄MW = 254,34 g.mol⁻¹

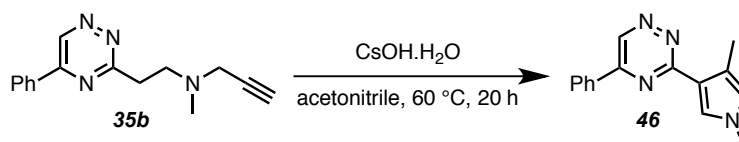
¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.54 (s, 1H, H⁶), 8.25 – 8.04 (m, 2H, H^{8,12}), 7.66 – 7.44 (m, 3H, H^{9,10,11}), 3.51 – 3.35 (m, 2H, H¹⁴), 3.24 – 3.05 (m, 2H, H¹³), 2.78 – 2.53 (m, 4H, H^{16,18}), 1.90 – 1.72 (m, 4H, H^{17,18})

¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*): δ = 168.4 (C³), 155.3 (C⁵), 144.4 (C⁶), 133.8 (C⁷), 132.5 (C¹⁰), 129.5 (C^{9,11}), 127.7 (C^{8,12}), 54.4 (C¹³), 54.2 (C^{16,19}), 36.8 (C¹⁴), 23.7 (C^{17,18})

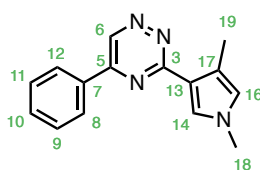
HRAM: *m/z* calculated for [C₁₅H₁₉N₄]⁺ ([M+H]⁺) 255.160423, found 255.160397

IR: $\tilde{\nu}$ = 3401 (broad), 2975, 2792, 1548, 1511, 1316, 691

3-(1,4-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-5-phenyl-1,2,4-triazine (**46**)



Cesium hydroxide monohydrate (35103-79-8, 99.95%, 68 mg, 0.40 mmol, 2 equiv.) was added into a solution of **N-methyl-N-(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)prop-2-yn-1-amine (35b)**, 50 mg, 0.20 mmol) in acetonitrile (2 mL) and the mixture was stirred at 60 °C for 20 h (TLC monitoring, eluent = 1:1 petroleum ether/ethyl acetate, R_f = 0.5). Reaction medium was diluted with water (5 mL) and extracted with ethyl acetate (3 × 5 mL). Organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. Column chromatography purification (dry loading, eluent = gradient from petroleum ether to 4:1 petroleum ether/ethyl acetate) afforded the 3-pyrrole-1,2,4-triazine (50 mg, 0.2 mmol, **quantitative yield**) as a dark-yellow crystalline solid.

**46**C₁₅H₁₄N₄MW = 250.31 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 9.37 (s, 1H, H⁶), 8.25 – 8.17 (m, 2H, H^{8,12}), 7.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H¹⁴), 7.61 – 7.51 (m, 3H, H^{9,10,11}), 6.49 (dd, *J* = 2.5, 1.2 Hz, 1H, H¹⁶), 3.69 (s, 3H, H¹⁸), 2.53 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, H¹⁹)

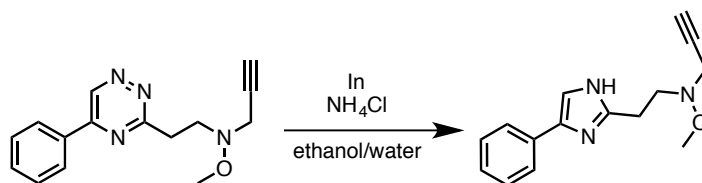
¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 163.9 (C³), 154.4 (C⁵), 141.9 (C⁶), 134.7 (C⁷), 132.0 (C¹⁰), 129.4 (C^{9,11}), 127.6 (C^{8,12}), 126.5 (C¹⁴), 122.5 (C¹⁶), 121.1 (C¹³), 119.4 (C¹⁷), 36.6 (C¹⁸), 13.3 (C¹⁹)

HRAM: *m/z* calculated for [C₁₅H₁₅N₄]⁺ ([M+H]⁺) 251.129123, found 251.129012

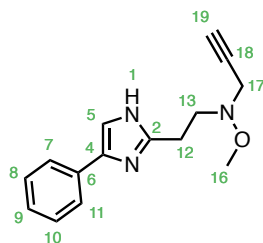
IR: $\tilde{\nu}$ = 3130, 2917, 1536, 1506, 1371, 1277, 764, 680

mp = 114 °C

- **O-methyl-N-(2-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)hydroxylamine (78)**



5 mL of a 2:1 ethanol/aqueous ammonium chloride (half saturated) mixture were added to **O-methyl-N-(2-(5-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)ethyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)hydroxylamine (35f)**, 134 mg, 0.5 mmol) and the mixture was sonicated for 5 minutes to help the difficult dissolution of the triazine. Indium (powder, 200 mg, 1.75 mmol, 3.5 equiv.) was then added and the reaction medium was heated at reflux for 5 hours. The mixture was subsequently filtered through a pad of diatomaceous earth and the filtrate was concentrated on rotary evaporator. 10 mL of a sodium carbonate saturated aqueous solution were added and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 × 15 mL). Organic extracts were dried over magnesium sulfate, concentrate don rotary evaporator and purified by column chromatography (eluent = 1:4 petroleum ether/ethyl acetate, R_f (1:1 petr. eth./EtOAc) < 0.1) to afford the title imidazole (77 mg, 0.3 mmol, **60% yield**) as a light-brown oil.

**78**

$C_{15}H_{17}N_3O$
MW = 255.32 g.mol⁻¹

¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 7.74 – 7.58 (m, 2H, $H^{7,11}$), 7.43 – 7.28 (m, 2H, $H^{8,10}$), 7.25 – 7.18 (m, 2H, $H^{5,9}$), 3.65 (d, J = 2.5 Hz, 2H, H^{17}), 3.62 (s, 3H, H^{16}), 3.19 – 3.12 (m, 2H, H^{13}), 3.12 – 3.05 (m, 2H, H^{12}), 2.28 (t, J = 2.5 Hz, 1H, H^{19})

¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*): δ = 148.2 (C^2), 138.0 (C^4), 133.2 (C^6), 128.8 ($C^{8,10}$), 126.8 (C^9), 124.8 ($C^{7,11}$), 115.0 (C^5), 78.1 (C^{18}), 73.6 (C^{19}), 61.5 (C^{16}), 55.6 (C^{13}), 46.7 (C^{17}), 26.0 (C^{12})

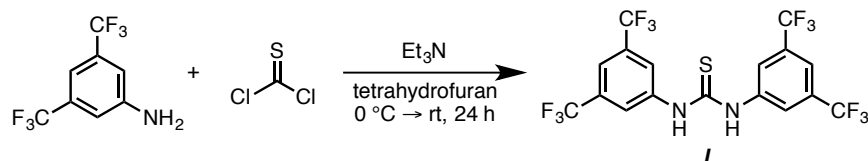
HRAM: m/z calculated for $[C_{15}H_{18}N_3O]^+$ ($[M+H]^+$) 256.144439, found 256.144448

IR: $\tilde{\nu}$ = 3290, 2937, 1457, 1046, 754

8 Organocatalysts syntheses

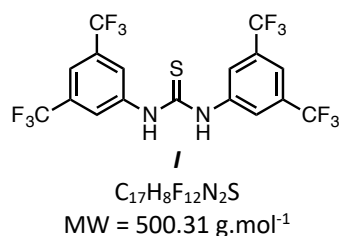
- ***N,N*-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thiourea: Schreiner's thiourea (*I*)**

Schreiner's thiourea was synthesized according to literature procedure.¹⁸⁹



3,5-bis(trifluoromethyl)aniline (328-74-5, 97%, 5.5 mL, 8.1 g, 35 mmol, 2.3 equiv.) and freshly distilled **triethylamine** (121-44-8, 5.9 mL, 4.3 g, 42 mmol, 2.8 eq.) were introduced in a 500 mL round-bottomed flask with 250 mL of dry tetrahydrofuran under argon atmosphere. The mixture was cooled down to 0 °C with an ice bath and **thiophosgene** (463-71-8, 1.15 mL, 1.72 g, 15.0 mmol), in solution in 25 mL of dry tetrahydrofuran, was added dropwise *via* a dropping funnel (a white precipitate occurred during the addition). The mixture was then stirred 1 hour at 0 °C, and 24 hours at room temperature.

The heterogeneous mixture was then concentrated on rotary evaporator. 100 mL of distilled water were added, and aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 × 50 mL). Gathered organic layers were washed with brine (100 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. The crude product was then purified by recrystallization from chloroform. The light-yellow solid which was obtained was dissolved in a minimum amount of diethyl ether and the product is made precipitate by hexane addition. The desired thiourea is isolated through filtration on fritted glass as a white solid (3.45 g, 6.90 mmol, **46% yield**).



¹H NMR (400 MHz, methanol-*d*₄): δ = 8.24 – 8.19 (m, 4H), 7.73 (d, *J* = 2 Hz, 2H)

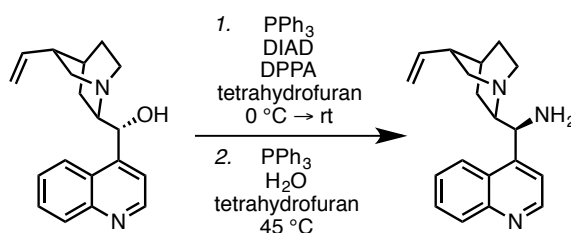
HRAM: *m/z* calculated for [C₁₇H₈F₁₂N₂S]⁺ ([M+H]⁺) 501.028934, found 501.029032

Spectroscopic data are in accordance with literature description.¹⁸⁹

• **9-[3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thiourea]cinchonine (III)**

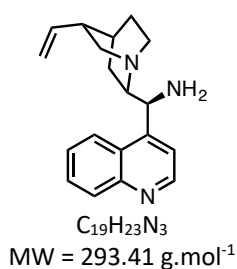
The compound was synthesized with slight modifications of literature procedure.¹⁹⁰

○ 9-aminocinchonine



Cinchonidine (485-71-2, 96%, 4.72 g, 15.4 mmol) and **triphenylphosphine** (603-35-0, 99%, 4.85 g, 18.3 mmol, 1.2 equiv.) were dissolved in 60 mL of dry tetrahydrofuran in a 250 mL round-bottom flask equipped with a refrigerant under argon atmosphere. The solution was cooled down to 0 °C and **diisopropylazodicarboxylate** (DIAD, 2446-83-5, 98%, 3.64 mL, 3.74 g, 18.3 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise, followed by the addition of **diphenyl phosphoryl azide** (DPPA, 26386-88-9, 97%, 4.1 mL, 5.2 g, 19 mmol, 1.2 equiv.) 5 minutes later. Temperature (0 °C) was maintained for 20 minutes and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours, and subsequently heated up to 45 °C. 4.85 g (603-35-0, 99%, 18.3 mmol, 1.2 equiv.) of **triphenylphosphine** were added and the temperature was maintained for 2 hours. 2.7 mL (2.7 g, 0.15 mol, 10 equiv.) of distilled **water** were then added into the flask and the mixture was kept on stirring at 45 °C overnight (17 hours).

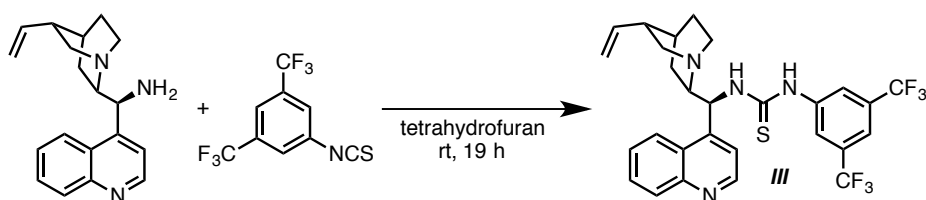
Reactional mixture was next concentrated on rotary evaporator, dichloromethane (80 mL) and a 2 mol.L⁻¹ hydrochloric acid aqueous solution (80 mL) were added and the whole was stirred for 15 minutes. Aqueous phase was washed with dichloromethane (2 × 50 mL), treated with 150 mL of a 2 mol.L⁻¹ sodium hydroxide aqueous solution and extracted with dichloromethane (4 × 50 mL). Organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated on rotary evaporator. The product was purified by column chromatography on silica gel (eluent = 150:10:5 ethyl acetate/methanol/trimethylamine, then 100:10:5) to afford the title compound as a light brown oil (3.974 g, 13.54 mmol, **88% yield**).



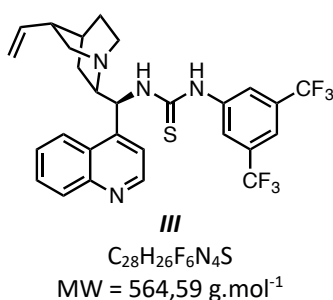
¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*) : δ = 8.87 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (ddd, *J* = 8.5, 1.5, 0.5 Hz, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 8.5, 7, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.5, 7, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.77 (ddd, *J* = 17, 10.5, 7.5 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 5.05 – 4.89 (m, 2H), 4.68 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3.34 – 2.96 (m, 4H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.35 – 2.17 (m, 1H), 1.65 – 1.47 (m, 4H), 0.71 (ddt, *J* = 14, 7.5, 2 Hz, 1H).

Spectroscopic data are in accordance with literature description.¹⁹⁰

○ 9-[3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thiourea]cinchonine (**III**)



9-aminocinchonine (1.00 g, 3.41 mmol) was dissolved in 10 mL of dry tetrahydrofuran and **[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]isothiocyanate** (23165-29-9, 98%, 0.63 mL, 0.94 g, 3.4 mmol, 1 equiv.) was added. The mixture was stirred at room temperature for 19 hours, concentrated on rotary evaporator and purified by column chromatography on silica gel (eluent = ethyl acetate + 1% $\text{NH}_3_{(\text{aq. } 28\%)}$) then 89:10:1 ethyl acetate/methanol/ $\text{NH}_3_{(\text{aq. } 28\%)}$). 1.50 g (2.66 mmol, **78% yield**) of the desired thiourea were obtained as a beige solid.



^1H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 8.90 – 8.75 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 – 7.56 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 5.68 (ddd, J = 17.5, 10.5, 7 Hz, 2H), 5.07 – 4.87 (m, 2H), 3.41 – 3.04 (m, 3H), 2.79 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.69 (d, J = 5 Hz, 3H), 1.44 – 1.26 (m, 1H), 0.90 (d, J = 10 Hz, 1H)

HRAM: m/z calculated for $[\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{N}_4\text{S}]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 565.185514, found 565.185789 ; m/z calculated for $[\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_4\text{S}]^{2+}$ ($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$) 283.096395, found 283.096753

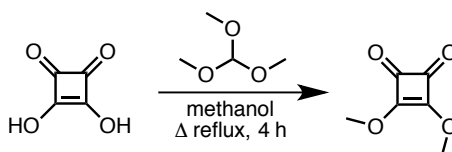
Spectroscopic data are in accordance with literature description.¹⁹⁰

• 9-[(2-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]cinchonine (**V**)

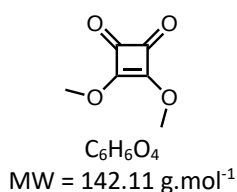
The compound was synthesized according to literature procedure.¹⁹¹

○ 3,4-dimethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione

The compound was synthesized according to literature procedure.¹⁹²



A 100 mL round-bottomed flask was charged with **3,4-dihydroxy-3-cyclobutene-1,2-dione** (2892-51-5, 99%, 2.50 g, 21.7 mmol), **trimethyl orthoformate** (149-73-5, 99%, 5.2 mL, 5.04 g, 47.1 mmol, 2.2 equiv.) and methanol (20 mL). The mixture was refluxed for 4 hours. Almost 50 mL of the solvent were then removed through a short path distillation over 2 hours. Remaining contents were then refluxed overnight (18 hours). The mixture was subsequently cooled down to room temperature and concentrated on rotary evaporator. The crude mixture was then purified by column chromatography on silica gel (eluent = 6:4 hexanes/ethyl acetate) to afford the desired compound as white crystals (2.473 g, 17.4 mmol, **99% yield**).

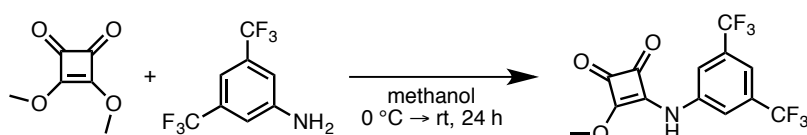


¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 4.35 (s, 6H)

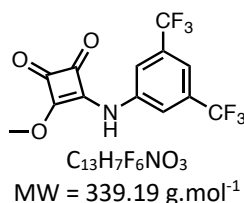
Spectroscopic data are in accordance with literature description.¹⁹²

○ 3-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione

The compound was synthesized according to literature procedure.¹⁹¹



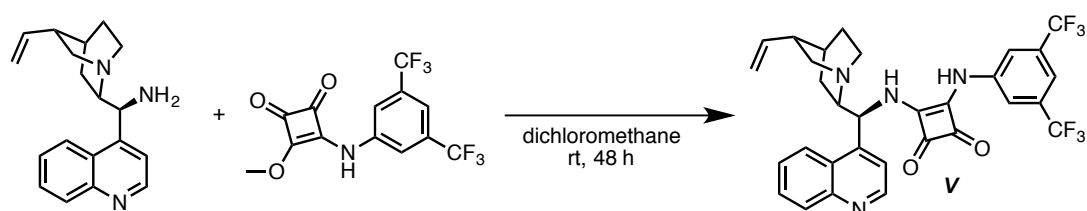
Dimethylsquarate (711 mg, 5.00 mmol) was dissolved in 20 mL of methanol. This solution was stirred and cooled down to 0 °C and **3,5-bis(trifluoromethyl)aniline** (328-74-5, 97%, 0.70 mL, 1.0 g, 4.2 mmol, 0.9 equiv.) was then added dropwise. Temperature was maintained for 12 hours and the mixture was allowed to warm up to room temperature overnight. Reactional mixture was then concentrated on rotary evaporator. Chloroform (20 mL) was added and the insoluble solid was isolated by filtration on fritted glass (969 mg, 2.86 mmol, **68% yield**).



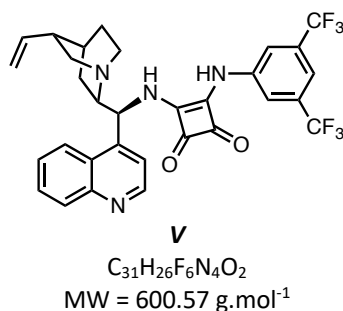
¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆): δ = 11.17 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 4.41 (s, 3H)

Spectroscopic data are in accordance with literature description.¹⁹¹

○ 9-[(2-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]cinchonine (**V**)



9-aminocinchonine (865 mg, 2.95 mmol) was dissolved in 15 mL of dichloromethane, **3-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione** (1.00 g, 2.95 mmol, 1 equiv.) was added and the mixture was stirred at room temperature for 48 hours. Desired compound was isolated through filtration on fritted glass as a white solid (1.07 g, 1.78 mmol, **60% yield**).



¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 10.24 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.53 – 8.33 (m, 2H), 8.08 (dd, *J* = 8, 1.5 Hz, 1H), 7.90 – 7.57 (m, 6H), 6.15 – 5.83 (m, 1H), 5.18 – 4.88 (m, 2H), 3.55 – 3.07 (m, 5H), 2.71 (d, *J* = 16 Hz, 2H), 2.28 (s, 1H), 1.58 (s, 2H), 1.37 (s, 1H), 0.72 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H)

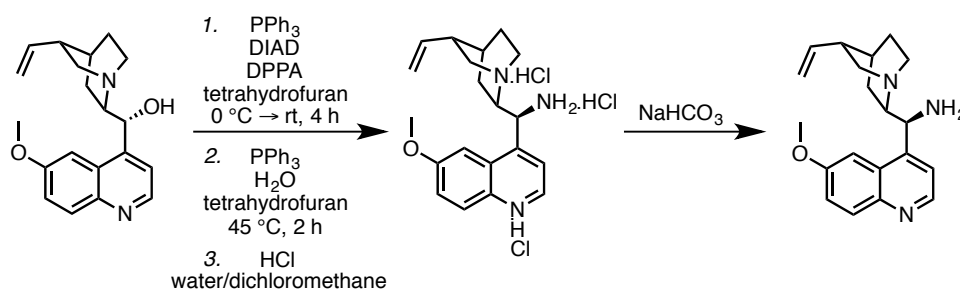
HRAM: *m/z* calculated for [C₃₁H₂₇F₆N₄O₂]⁺ ([M+H]⁺) 601.203272, found 601.202557 ; *m/z* calculated for [C₃₁H₂₈F₆N₄O₂]²⁺ ([M+2H]²⁺) 301.105274, found 301.105505

Spectroscopic data are in accordance with literature description.¹⁹¹

• **9-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]thiourea]quinidine (**IV**)**

The compound was synthesized with slight modifications of literature procedure.¹⁹⁰

○ 9-epi-aminoquinine:

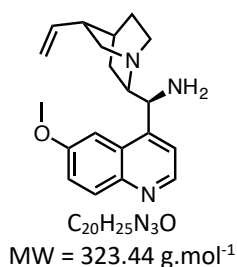


Quinine (130-95-0, 90%, 5.55 g, 15.4 mmol) and **triphenylphosphine** (603-35-0, 99%, 4.90 g, 18.5 mmol, 1.2 equiv.) were dissolved in 60 mL of dry tetrahydrofuran in a 250 mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stirbar and a refrigerant under argon atmosphere. The mixture was cooled down to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and **diisopropyl azodicarboxylate (DIAD)**, 2446-83-5, 98%, 3.75 mL, 3.85 g, 18.48 mmol, 1.2 equiv.) was added. After 5 minutes, **diphenyl phosphoryl azide (DPPA)**, 26386-88-9, 97%, 4.10 mL, 5.24 g, 18.7 mmol, 1.2 equiv.) was added and the temperature ($0\text{ }^\circ\text{C}$) was maintained for 15 minutes. Reactional mixture was then stirred at room temperature for 4 hours (the white precipitated formed disappeared after 2-3 hours) and subsequently heated up to $45\text{ }^\circ\text{C}$. **Triphenylphosphine** (603-35-0, 99%, 4.90 g, 18.5 mmol, 1.2 equiv.) were then added (a gas release was observed) and the temperature ($45\text{ }^\circ\text{C}$) was maintained for 2 hours. 3.50 mL of distilled water (3.50 g, 194 mmol, 10.5 eq.) were added and the reaction was left overnight (14 hours) at $45\text{ }^\circ\text{C}$.

Reactional mixture was then concentrated and 80 mL of dichloromethane and 80 mL of a 2 mol.L^{-1} hydrochloric acid aqueous solution were introduced into the flask and the mixture was stirred for 15 min. Aqueous phase was washed with dichloromethane ($3 \times 50\text{ mL}$) and evaporated on rotary evaporator to afford the crude product as a yellow crystalline solid.

40 mL of methanol were then added into the flask and the solution was heated up to reflux. Methanol was added until complete dissolution (almost 100 mL). Ethyl acetate was then slowly added until the solution turned blurry. The mixture was allowed to cool down to room temperature (a light-yellow precipitate occurred) and then put to $-18\text{ }^\circ\text{C}$ overnight. The so formed precipitated was finally filtered on fritted glass to afford 5,068 g (11.71 mmol, **76% yield**) of the expected salt.

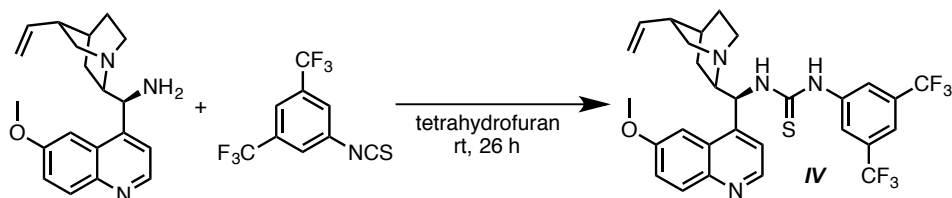
25 mL of a sodium bicarbonate saturated aqueous solution was added to 1 g (2.31 mmol) of the previously obtained salt. Aqueous phase was extracted with $3 \times 50\text{ mL}$ of dichloromethane. Organic extracts were gathered, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to afford the desired compound as a colorless oil (735.2 mg, 2.27 mmol, **98% yield**).



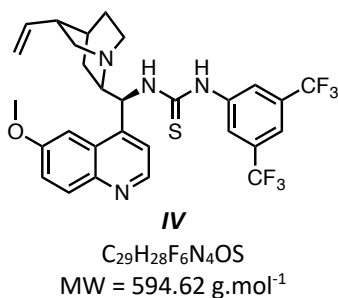
¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*): δ = 8.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 5.81 (ddd, J = 17.5, 10.2, 7.5 Hz, 1H), 5.10 – 4.91 (m, 2H), 4.60 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.41 – 2.96 (m, 3H), 2.92 – 2.71 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.72 – 1.50 (m, 3H), 1.50 – 1.35 (m, 1H), 0.90 – 0.68

Spectroscopic data are in accordance with literature description.¹⁹⁰

○ 9-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]thiourea]quinidine (**IV**)



9-*epi*-aminoquinine (735 mg, 2.27 mmol) was introduced in a 100 mL round-bottomed flask with 10 mL of dry tetrahydrofuran. **[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]isothiocyanate** (23165-29-9, 98%, 423 μ L, 628 mg, 2.27 mmol, 1 equiv.) was then added and the mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 26 hours. Reactional mixture was then directly purified by column chromatography on silica gel (eluent = ethyl acetate + 1% NH_{3(aq,28%)}) to afford the title compound as a light yellow solid (1.237 g, 2.080 mmol, **92% yield**)



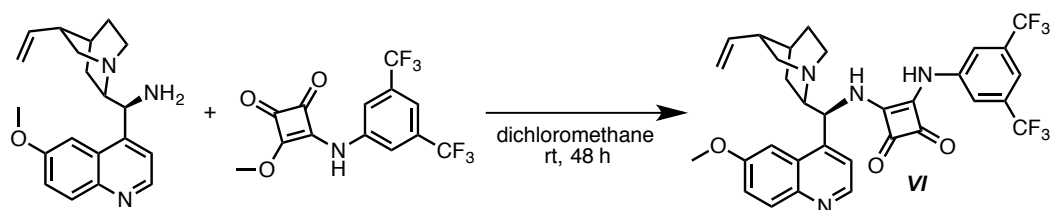
¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ = 8.40 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 9, 2.5 Hz, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.69 (ddd, J = 17.5, 10.5, 7 Hz, 1H), 5.06 – 4.91 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.45 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.18 – 3.05 (m, 1H), 2.87 – 2.66 (m, 2H), 2.32 (q, J = 7, 6.5 Hz, 1H), 1.75 – 1.56 (m, 3H), 1.39 (ddt, J = 13, 10, 3 Hz, 1H), 0.97 – 0.78 (m, 1H)

HRAM: m/z calculated for [C₂₉H₂₉F₆N₄OS]⁺ ([M+H]⁺) 595.196078, found 595.196058 ; m/z calculated for [C₂₉H₃₀F₆N₄OS]²⁺ ([M+2H]²⁺) 298.101677, found 298.101772

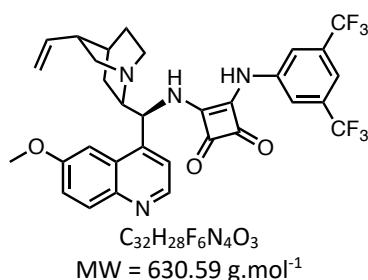
Spectroscopic data are in accordance with literature description.¹⁹⁰

• **9-[(2-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]quinidine (VI)**

The compound was synthesized according to literature procedure.¹⁹¹



9-epi-aminoquinine (0.927 g, 2.86 mmol) was dissolved in 15 mL of dichloromethane. The **cyclobutenedione** partner (0.971 g, 2.86 mmol, 1 equiv.) was then added and the mixture was stirred at room temperature for 48 hours. The expected squaramide product was then isolated through filtration on a Büchner funnel as a white solid (1.075 g, 1.68 mmol, **57% yield**).



¹H NMR (250 MHz, dimethylsulfoxide-*d*₆) : δ = 10.19 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 9, 2.5 Hz, 1H), 5.96 (dd, *J* = 18.5, 10.2 Hz, 2H), 5.10 – 4.93 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.20 (dd, *J* = 13.5, 10.2 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 16 Hz, 3H), 2.29 (s, 1H), 1.65 – 1.43 (m, 4H), 0.68 (s, 1H).

HRAM: *m/z* calculated for [C₃₂H₂₉F₆N₄O₃]⁺ ([M+H]⁺) 631.213837, found 631.213349 ; *m/z* calculated for [C₃₂H₃₀F₆N₄O₃]²⁺ ([M+2H]²⁺) 316.110557, found 316.110166

Spectroscopic data are in accordance with literature description.¹⁹¹

Références

- (1) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274
- (2) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. Rings in Drugs. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859
- (3) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756
- (4) Lovering, F. Escape from Flatland 2: Complexity and Promiscuity. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 515–519
- (5) Murray, C. W.; Rees, D. C. Opportunity Knocks: Organic Chemistry for Fragment-Based Drug Discovery (FBDD). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 488–492
- (6) Hoegenauer, K.; Soldermann, N.; Zécari, F.; Strang, R. S.; Graveleau, N.; Wolf, R. M.; Cooke, N. G.; Smith, A. B.; Hollingworth, G. J.; Blanz, J.; et al. Discovery of CDZ173 (Leniolisib), Representing a Structurally Novel Class of PI3K Delta-Selective Inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 975–980
- (7) Dandapani, S.; Marcaurelle, L. A. Grand Challenge Commentary: Accessing New Chemical Space for “undruggable” Targets. *Nature Chemical Biology* **2010**, *6*, 861–863
- (8) Hussenether, T.; Troschütz, R. Synthesis of 5-Phenyl-5,6,7,8-Tetrahydro-1,6-Naphthyridines and 5-Phenyl-6,7,8,9-Tetrahydro-5H-Pyrido[3,2-c]Azepines as Potential D1 Receptor Ligands. *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 857–865
- (9) Jackl, M. K.; Kreituss, I.; Bode, J. W. Synthesis of Tetrahydronaphthyridines from Aldehydes and HARP Reagents via Radical Pictet–Spengler Reactions. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1713–1715
- (10) Vanlaer, S.; Voet, A.; Gielens, C.; De Maeyer, M.; Compennolle, F. Bridged 5,6,7,8-Tetrahydro-1,6-Naphthyridines, Analogues of Huperzine A: Synthesis, Modelling Studies and Evaluation as Inhibitors of Acetylcholinesterase. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 643–654
- (11) Hantzsch, A. Ueber Die Synthese Pyridinartiger Verbindungen Aus Acetessigäther Und Aldehydammoniak. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1–82
- (12) Bohlmann, F.; Rahtz, D. Über Eine Neue Pyridinsynthese. *Chem. Ber.* **1957**, *90* (10), 2265–2272
- (13) Vatsadze, S. Z.; Kostochka, M. L.; Lezina, V. P.; Vinokurov, V. G.; Klodt, P. M.; Zyk, N. V. Synthesis of New Derivatives of 5,6,7,8-Tetrahydro-1,6-Naphthyridines and Their Pharmacological Properties. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 257–258
- (14) Johnson, R. J.; O’Mahony, D. J. R.; Edwards, W. T.; Dunston, M. A. J. A Concise One-Pot Synthesis of Trifluoromethyl-Containing 2,6-Disubstituted 5,6,7,8-Tetrahydroquinolines and 5,6,7,8-Tetrahydronaphthyridines. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1358–1366
- (15) Tohda, Y.; Eiraku, M.; Nakagawa, T.; Usami, Y.; Ariga, M.; Kawashima, T.; Tani, K.; Watanabe, H.; Mori, Y. Nucleophilic Reaction upon Electron-Deficient Pyridone Derivatives. X. One-Pot Synthesis of 3-Nitropyridines by Ring Transformation of 1-Methyl-3,5-Dinitro-2-Pyridone with Ketones or Aldehydes in the Presence of Ammonia. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1990**, *63*, 2820–2827
- (16) Harling, J. D.; Harrington, F. P.; Thompson, M. A Facile Synthesis of the 3-Amino-5,6,7,8-Tetrahydro[1,6]Naphthyridine System and Some Alkylated and Polycyclic Homologues. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 787–797
- (17) Strauss, M. J. Anionic Sigma Complexes. *Chemical Reviews* **1970**, *70*, 667–712
- (18) Paudler, W. W.; Kress, T. J. The Syntheses and Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Some Methyl-naphthyridines. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3055–3057
- (19) Paudler, W. W.; Kress, T. J. Naphthyridine Chemistry. V. One-Step Synthesis of 1,8-Naphthyridines. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 832–833
- (20) Kress, T. J.; Paudler, W. W. A One-Step Synthesis of 1,6-Naphthyridine. *Chem. Commun. (London)* **1967**, No. 1, 3–4
- (21) Gao, Y.; Han, B.; Xu, Y.; Caldwell, T., M.; Xie, L. Piperazinyl Oxoalkyl Tetrahydroisoquinolines and Related Analogues. WO 2007/106349 A2, **2007**
- (22) Lawton, G. Potassium Ion Channel Modulators and Uses Thereof. WO 2008/149163 A2, **2008**
- (23) Kotha, S.; Brahmachary, E.; Lahiri, K. Transition Metal Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition and Application in Organic Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4741–4767

- (24) Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C. Synthesis of Annelated Substituted Bipyridines and Terpyridines by Cobalt(I)-Catalyzed [2 + 2 + 2] Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4189–4192
- (25) Fatland, A. W.; Eaton, B. E. Cobalt-Catalyzed Alkyne–Nitrile Cyclotrimerization To Form Pyridines in Aqueous Solution. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3131–3133
- (26) Henry, G. D. De Novo Synthesis of Substituted Pyridines. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6043–6061
- (27) Ramsay, W. XXXIV. On Picoline and Its Derivatives. *Philosophical Magazine Series 5* **1876**, *2*, 269–281
- (28) Zhou, Y.; Porco, J. A.; Snyder, J. K. Synthesis of 5,6,7,8-Tetrahydro-1,6-Naphthyridines and Related Heterocycles by Cobalt-Catalyzed [2 + 2 + 2] Cyclizations. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 393–396
- (29) Zhou, Y.; Beeler, A. B.; Cho, S.; Wang, Y.; Franzblau, S. G.; Snyder, J. K. Library Synthesis Using 5,6,7,8-Tetrahydro-1,6-Naphthyridines as Scaffolds. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 534–540
- (30) Joshel, L. M.; Butz, L. W. The Synthesis of Condensed Ring Compounds. VII. The Successful Use of Ethylene in the Diels–Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 3350–3351
- (31) Fleming, I. Thermal Pericyclic Reactions. In *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*; John Wiley & Sons, Ltd, **2010**; pp 253–368
- (32) Foster, R. A. A.; Willis, M. C. Tandem Inverse-Electron-Demand Hetero-/Retro-Diels–Alder Reactions for Aromatic Nitrogen Heterocycle Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *42*, 63–76
- (33) Boger, D. L. Diels–Alder Reactions of Heterocyclic Aza Dienes. Scope and Applications. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781–793
- (34) Raw, S. A.; Taylor, R. J. K. Recent Advances in the Chemistry of 1,2,4-Triazines. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Elsevier, **2010**; Vol. 100, pp 75–100
- (35) Taylor, E. C. Novel Cycloaddition Routes to Fused Heterocycles. *Bull. Soc. Chem. Belg.* **1988**, *97*, 599–614
- (36) Li, J. H.; Snyder, J. K. Pyrrole as a Dienophile in Intramolecular Inverse Electron-Demand Diels–Alder Reactions with 1,2,4-Triazines. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 516–519
- (37) Seitz, G.; Görg, L.; Dietrich, S. Intramolekulare Diels–Alder-Reaktionen Mit Substituierten 1,2,4,5-Tetrazinen Und 1,2,4-Triazinen. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4355–4358
- (38) Taylor, E. C.; Pont, J. L.; Warner, J. C. Heterodienophilic Intramolecular Diels–Alder Reactions of 1,2,4-Triazines: Synthesis of Novel Polycyclic Condensed Pyrazines and Lumazines. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5159–5168
- (39) Seitz, G.; Dietrich, S. Intramolecular [4+2]-Cycloadditions of Substituted Triazines with Inverse Electron Demand. *Arch. Pharm.* **1984**, *317*, 379–381
- (40) Haenel, F.; John, R.; Seitz, G. Trifluormethyl-substituierte, heterocyclisch anellierte Pyridine durch intramolekulare Diels–Alder–Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf. *Arch. Pharm.* **1991**, *325*, 349–352
- (41) Ibrahim, Y. A.; Al-Saleh, B.; Mahmoud, A. A. A. Intramolecular 4+2 Cycloaddition of Thieno[2,3-e][1,2,4]Triazines: Routes towards Condensed Thieno[2,3-b]Pyridines. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8489–8498
- (42) Hajbi, Y.; Suzenet, F.; Khouili, M.; Lazar, S.; Guillaumet, G. General Synthetic Approach to 4-Substituted 2,3-Dihydrofuro[2,3-b]Pyridines and 5-Substituted 3,4-Dihydro-2H-Pyrano[2,3-b]Pyridines. *Synlett* **2009**, *2009*, 92–96
- (43) Fadel, S.; Hajbi, Y.; Khouili, M.; Lazar, S.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. Synthesis of 3,4-Dihydro-1,8-Naphthyridin-2(1H)-Ones via Microwave-Activated Inverse Electron-Demand Diels–Alder Reactions. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 282–286
- (44) Taylor, E. C.; Pont, J. L. Further Intramolecular Diels–Alder Reactions of 1,2,4-Triazines. Synthesis of Dihydropyrrolo[2,3-b]Pyridines. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 379–382
- (45) Badarau, E.; Suzenet, F.; Fînar, A.-L.; Guillaumet, G. Synthesis of 3-Amino-8-Azachromans and 3-Amino-7-Azabenzofurans via Inverse Electron Demand Diels–Alder Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 3619–3627
- (46) Hajbi, Y.; Suzenet, F.; Khouili, M.; Lazar, S.; Guillaumet, G. Polysubstituted 2,3-Dihydrofuro[2,3-b]Pyridines and 3,4-Dihydro-2H-Pyrano[2,3-b]Pyridines via Microwave-Activated Inverse Electron Demand Diels–Alder Reactions. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8286–8297
- (47) Ma, Z.; Ni, F.; Woo, G. H. C.; Lo, S.-M.; Roveto, P. M.; Schaus, S. E.; Snyder, J. K. An Intramolecular Inverse Electron Demand Diels–Alder Approach to Annulated α -Carbolines. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 829–840
- (48) Taylor, E. C.; Macor, J. E. Novel Intramolecular Diels–Alder Reactions with Alkynylthio Derivatives of 1,2,4-Triazines. New Routes to Thieno[2,3-b]Pyridines and Thieno[2,3-c]Pyridines. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2419–2422

- (49) Taylor, E. C.; Pont, J. L.; Warner, J. C. Diels-Alder Reactions of 7-Azalumazines. Synthesis of Condensed Lumazines and 8-Deazalumazines. *The Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53*, 3568–3572
- (50) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. CXIX.—The Formation and Stability of Spiro-Compounds. Part I. Spiro-Compounds from Cyclohexane. *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107*, 1080–1106
- (51) Taylor, E. C.; Macor, J. E. Intramolecular Diels-Alder Reactions of 1,2,4-Triazines: Exploitation of the Thorpe-Ingold Effect for the Synthesis of 2,3-Cyclopentenopyridines and 5,6,7,8-Tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2107–2110
- (52) Branowska, D. Application of Intramolecular Cycloaddition/Retro Cycloaddition Reactions for the Synthesis of Unsymmetrical 2,2'-Bipyridine and 2-Benzofuropyrizin-2-ylpyridine Analogues. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6021–6027
- (53) S. Ray, P.; L. Smith, K. Synthesis of 2,4-Dimethylthiobenzo[c][2,7]Naphthyridin-5(6H)-One: A Potentially Useful Intermediate for the Synthesis of Pyridoacridine Alkaloids. *HETEROCYCLES* **1997**, *45*, 11
- (54) Boger, D. L.; Panek, J. S. Formal Total Synthesis of Streptonigrin. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 621–623
- (55) Boger, D. L.; Panek, J. S.; Meier, M. M. Diels-Alder Reaction of Heterocyclic Azadienes. 2. "Catalytic" Diels-Alder Reaction of in Situ Generated Enamines with 1,2,4-Triazines: General Pyridine Annulation. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 895–897
- (56) Boger, D. L.; Panek, J. S. Pyridine Construction via Thermal Cycloaddition of 1,2,4-Triazines with Enamines: Studies on the Preparation of the Biaryl CD Rings of Streptonigrin. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3763–3765
- (57) Boger, D. L.; Panek, J. S. Diels-Alder Reaction of Heterocyclic Azadienes. I. Thermal Cycloaddition of 1,2,4-Triazine with Enamines: Simple Preparation of Substituted Pyridines. *The Journal of Organic Chemistry* **1981**, *46*, 2179–2182
- (58) Taylor, E. C.; Macor, J. E. Intramolecular Diels-Alder Reactions of 1,2,4-Triazines. A Facile Synthesis of Thieno[2,3-b]Pyridines and 3,4-Dihydro-2H-Thiopyrano[2,3-b]Pyridines. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4280–4287
- (59) Benson, S. C.; Li, J. H.; Snyder, J. K. Indole as a Dienophile in Inverse Electron Demand Diels-Alder Reactions. 3. Intramolecular Reactions with 1,2,4-Triazines to Access the Canthine Skeleton. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5285–5287
- (60) Wan, Z.-K.; Snyder, J. K. Inverse Electron Demand Diels-Alder Reactions of Indole. VI. A Fully Removable Tether for Intramolecular Reactions with 1,2,4-Triazines. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2487–2490.
- (61) Taylor, E. C.; Pont, J. L. Intramolecular Diels-Alder Reactions of 1,2,4-Triazines. Synthesis of Condensed Pyrimidines. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4287–4292
- (62) Charushin, V. N.; van Veldhuizen, B.; van der Plas, H. C.; Stam, C. H. Reactivity of 3-Alkynylthio-1-Ethyl-1,2,4-Triazinium Salts in Intramolecular Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6499–6510.
- (63) Michael, A. Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren. *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349–356
- (64) Doering, W. E.; Weil, R. A. N. Electrophilic Reactions of 2- and 4-Vinylpyridines. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2461–2466
- (65) Klumpp, D. Conjugate Additions to Vinyl-Substituted Aromatic N-Heterocycles. *Synlett* **2012**, *23*, 1590–1604
- (66) Best, D.; Lam, H. W. C=N-Containing Azaarenes as Activating Groups in Enantioselective Catalysis. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 831–845
- (67) Reich, H. E.; Levine, R. The Pyridylethylation of Active Hydrogen Compounds. IV. The Acid-Catalyzed Pyridylethylation of Primary Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5434–5436
- (68) Reich, H. E.; Levine, R. The Pyridylethylation of Active Hydrogen Compounds. III. The Reaction of 2-Vinylpyridine with Secondary Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4913–4915
- (69) Cliffe, I. A.; Ifill, A. D.; Mansell, H. L.; Todd, R. S.; White, A. C. 7-Amino-5,6,7,8-Tetrahydroquinolines. Preparation from 5,6-Dihydroquinoline and Nitrogen Nucleophiles. *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 6789–6792
- (70) Han, X.; Civiello, R. L.; Mercer, S. E.; Macor, J. E.; Dubowchik, G. M. Syntheses of Aza and Fluorine-Substituted 3-(Piperidin-4-yl)-4,5-Dihydro-1H-Benzo[d][1,3]Diazepin-2(3H)-Ones. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 386–388
- (71) Taylor, E. C.; Martin, S. F. Facile Synthesis of Quinine and Related Cinchona Alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6218–6220
- (72) Kennedy, S. H.; Klumpp, D. A. Michael Additions Involving Amino Acid Esters with Alkenyl N-Heterocycles. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10219–10225

- (73) Burns, A. R.; Kerr, J. H.; Kerr, W. J.; Passmore, J.; Paterson, L. C.; Watson, A. J. B. Tuned Methods for Conjugate Addition to a Vinyl Oxadiazole; Synthesis of Pharmaceutically Important Motifs. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2777–2783
- (74) Macor, J. E.; Ordway, T.; Smith, R. L.; Verhoest, P. R.; Mack, R. A. Synthesis and Use of 5-Vinyl-1,2,4-Oxadiazoles as Michael Acceptors. A Rapid Synthesis of the Potent Muscarinic Agonist L-670,548. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3228–3229
- (75) MacMillan, D. W. C. The Advent and Development of Organocatalysis. *Nature* **2008**, *455*, 304–308
- (76) Yin, Y.; Dai, Y.; Jia, H.; Li, J.; Bu, L.; Qiao, B.; Zhao, X.; Jiang, Z. Conjugate Addition–Enantioselective Protonation of *N*-Aryl Glycines to α -Branched 2-Vinylazaarenes via Cooperative Photoredox and Asymmetric Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6083–6087
- (77) Hepburn, H. B.; Melchiorre, P. Brønsted Acid-Catalysed Conjugate Addition of Photochemically Generated α -Amino Radicals to Alkenylpyridines. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3520–3523
- (78) Wang, S.; Li, X.; Liu, H.; Xu, L.; Zhuang, J.; Li, J.; Li, H.; Wang, W. Organocatalytic Enantioselective Direct Additions of Aldehydes to 4-Vinylpyridines and Electron-Deficient Vinylarenes and Their Synthetic Applications. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2303–2310
- (79) Baschieri, A.; Bernardi, L.; Ricci, A.; Suresh, S.; Adamo, M. F. A. Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Nitroalkanes to 4-Nitro-5-Styrylisoxazoles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9342–9345.
- (80) Sun, H.-W.; Liao, Y.-H.; Wu, Z.-J.; Wang, H.-Y.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. Enantioselective 1,6-Michael Addition of Anthrone to 3-Methyl-4-Nitro-5-Alkenyl-Isloxazoles Catalyzed by Bifunctional Thiourea-Tertiary Amines. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3991–3996
- (81) Pei, Q.-L.; Sun, H.-W.; Wu, Z.-J.; Du, X.-L.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. Catalytic Asymmetric 1,6-Michael Addition of Arylthiols to 3-Methyl-4-Nitro-5-Alkenyl-Isloxazoles with Bifunctional Catalysts. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 7849–7859
- (82) Samaritoni, J. G.; Babbitt, G. E. Synthesis of 2-(4-Quinazolinyl)Ethyl Sulfides via Addition of Thiols to 4-Vinylquinazolines. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1263–1266
- (83) Bauer, L.; Gardella, L. A. Addition of Thiourea to 2- and 4-Vinylpyridines. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 82–85
- (84) Halimehjani, A. Z.; Martens, J.; Schlüter, T. A One-Pot Three-Component Synthesis of Dithiocarbamates Starting from Vinyl Pyridines and Vinyl Pyrazine under Solvent- and Catalyst-Free Conditions. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3958–3965
- (85) Formica, M.; Sorin, G.; Farley, A.; Álvarez, J. D.; Paton, R. S.; Dixon, D. Bifunctional Iminophosphorane Catalysed Enantioselective Sulfa-Michael Addition of Alkyl Thiols to Alkenyl Benzimidazoles. *Chem. Sci.* **2018**
- (86) Farley, A. J. M.; Jakubec, P.; Goldys, A. M.; Dixon, D. J. Bifunctional Iminophosphorane Superbases: Potent Organocatalysts for Enantio- and Diastereoselective Michael Addition Reactions. *Tetrahedron* **2018**
- (87) Wang, Y.-Y.; Kanomata, K.; Korenaga, T.; Terada, M. Enantioselective Aza Michael-Type Addition to Alkenyl Benzimidazoles Catalyzed by a Chiral Phosphoric Acid. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 927–931
- (88) Xu, C.; Muir, C. W.; Leach, A. G.; Kennedy, A. R.; Watson, A. J. B. Catalytic Enantioselective Synthesis of α -Chiral Azaheteroaryl Ethylamines by Asymmetric Protonation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11374–11377
- (89) Badarau, E.; Bugno, R.; Suzenet, F.; Bojarski, A. J.; Finaru, A.-L.; Guillaumet, G. SAR Studies on New Bis-Aryls 5-HT₇ Ligands: Synthesis and Molecular Modeling. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1958–1967
- (90) Alphonse, F.-A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebre, B.; Guillaumet, G. Copper(I)-Promoted Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Unsaturated Tri-*n*-Butylstannane with Heteroaromatic Thioether. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803–805
- (91) Garnier, E.; Audoux, J.; Pasquinet, E.; Suzenet, F.; Poullain, D.; Lebre, B.; Guillaumet, G. Easy Access to 3- or 5-Heteroaryl-amino-1,2,4-Triazines by SNAr, SNH, and Palladium-Catalyzed N-Heteroarylations. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7809–7815
- (92) Alphonse, F.-A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebre, B.; Guillaumet, G. Palladium-Catalyzed 3-Thiomethyltriazine-Boronic Acid Cross Coupling: Easy Access to 3-Substituted-1,2,4-Triazines. *Synlett* **2002**, *2002*, 447–450
- (93) Alphonse, F.-A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebre, B.; Guillaumet, G. A General Approach to Selective Functionalization of 1,2,4-Triazines Using Organometallics in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling and Addition Reactions. *Synthesis* **2004**, 2893–2899

- (94) Lorion, M.; Guillaumet, G.; Brière, J.-F.; Suzenet, F. Sequential Michael Addition and Enamine-Promoted Inverse Electron Demanding Diels–Alder Reaction upon 3-Vinyl-1,2,4-Triazine Platforms. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3154–3157
- (95) Neunhoeffer, H. 6.11 - 1,2,4-Triazines and Their Benzo Derivatives. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, **1996**; pp 507–573
- (96) Riley, H. L.; Morley, J. F.; Friend, N. A. C. 255. Selenium Dioxide, a New Oxidising Agent. Part I. Its Reaction with Aldehydes and Ketones. *J. Chem. Soc.* **1932**, 1875–1883
- (97) Pellegatti, L.; Vedrenne, E.; Leger, J.-M.; Jarry, C.; Routier, S. New Heteroaromatic Aminations on 5-Aryl-1,2,4-Triazines and 1,2,4,5-Tetrazines by Palladium Catalysis. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4383–4389
- (98) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. Thiol Ester–Boronic Acid Coupling. A Mechanistically Unprecedented and General Ketone Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (45), 11260–11261
- (99) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. Heteroaromatic Thioether–Boronic Acid Cross-Coupling under Neutral Reaction Conditions. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979–981
- (100) Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483
- (101) Pearson, R. G. Hard and Soft Acids and Bases. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533–3539
- (102) Musaev, D. G.; Liebeskind, L. S. On the Mechanism of Palladium(0) Catalyzed, Copper(I) Carboxylate Mediated Thioorganic–Boronic Acid Desulfative Coupling. A Noninnocent Role for the Carboxylate Ligand. *Organometallics* **2009**, *28*, 4639–4642
- (103) Brown, H. C.; Bhat, N. G.; Somayaji, V. Organoboranes. 30. Convenient Procedures for the Synthesis of Alkyl- and Alkenylboronic Acids and Esters. *Organometallics* **1983**, *2* (10), 1311–1316
- (104) Wang, Y. D.; Kimball, G.; Prashad, A. S.; Wang, Y. Zr-Mediated Hydroboration: Stereoselective Synthesis of Vinyl Boronic Esters. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (50), 8777–8780
- (105) Wittenberg, R.; Srogl, J.; Egi, M.; Liebeskind, L. S. Ketone Synthesis under Neutral Conditions. Cu(I) Diphenylphosphinate-Mediated, Palladium-Catalyzed Coupling of Thiol Esters and Organostannanes. *Org. Lett.* **2003**, *5* (17), 3033–3035
- (106) Li, H.; Yang, H.; Liebeskind, L. S. Synthesis of High Enantiopurity N-Protected α -Amino Ketones by Thiol Ester–Organostannane Cross-Coupling Using PH-Neutral Conditions. *Org. Lett.* **2008**, *10* (19), 4375–4378
- (107) Prokopcová, H.; Kappe, C. O. The Liebeskind–Srogl C–C Cross-Coupling Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2276–2286
- (108) Cheng, H.-G.; Chen, H.; Liu, Y.; Zhou, Q. The Liebeskind–Srogl Cross-Coupling Reaction and Its Synthetic Applications. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 490–508
- (109) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. A General Model for Selectivity in Olefin Cross Metathesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370
- (110) Prunet, J.; Grimaud, L. Cross-Metathesis in Natural Products Synthesis. In *Metathesis in Natural Product Synthesis*; Wiley-Blackwell, **2010**; pp 287–312
- (111) Lafaye, K.; Bosset, C.; Nicolas, L.; Guérinot, A.; Cossy, J. Beyond Catalyst Deactivation: Cross-Metathesis Involving Olefins Containing N-Heteroaromatics. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2015**, *11*, 2223–2241
- (112) Hsu, M. C.; Junia, A. J.; Haight, A. R.; Zhang, W. Synthesis of Erythromycin Derivatives via the Olefin Cross-Metathesis Reaction. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3907–3911
- (113) Storvick, J. M.; Ankoudinova, E.; King, B. R.; Van Epps, H.; O’Neil, G. W. Total Synthesis of Haminol A: An Analysis of Vinylpyridine Metathesis Reactivity. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5858–5861
- (114) Lafaye, K.; Nicolas, L.; Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. Lewis Basicity Modulation of N-Heterocycles: A Key for Successful Cross-Metathesis. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4972–4975
- (115) Bisai, A.; West, S. P.; Sarpong, R. Unified Strategy for the Synthesis of the “Miscellaneous” *Lycopodium* Alkaloids: Total Synthesis of ($\pm$)-Lyconadin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7222–7223
- (116) Hunter, L.; Condie, G. C.; Harding, M. M. Reversible Aqueous Metathesis Reactions for Potential Application in Dynamic Combinatorial Chemistry. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5064–5067
- (117) Bessières, M.; Sari, O.; Roy, V.; Warszycki, D.; Bojarski, A. J.; Nolan, S. P.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Schinazi, R. F.; Agrofoglio, L. A. Sonication-Assisted Synthesis of (E)-2-Methyl-but-2-Enyl Nucleoside Phosphonate Prodrugs. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 3108–3113
- (118) Jouha, J. Conception, synthèse et évaluation biologique de nouveaux ligands sérotoninergiques 5-HT7, Université d’Orléans, **2017**
- (119) *Introduction to Microwave Sample Preparation: Theory and Practice*, 1 edition.; Kingston, H. M., Jassie, L. B., Eds.; American Chemical Society: Washington, DC, **1988**

- (120) Kremsner, J. M.; Stadler, A. *A Chemist's Guide to Microwave Synthesis - 3rd Edition*; Anton Paar, **2018**
- (121) Bahri, J.; Blicek, R.; Jamoussi, B.; Taillefer, M.; Monnier, F. Hydroamination of Terminal Alkynes with Secondary Amines Catalyzed by Copper: Regioselective Access to Amines. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11210–11212
- (122) Li, Y.; Chen, J.; Qiu, R.; Wang, X.; Long, J.; Zhu, L.; Au, C.-T.; Xu, X. Cesium Hydroxide-Catalyzed Isomerization of Terminal Alkynes for the Synthesis of O-Allenenes and N-Allenenes. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5504–5507
- (123) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. Cascade Reactions in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186
- (124) Hayashi, Y. Pot Economy and One-Pot Synthesis. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866–880
- (125) Tietze, L. F. Domino Reactions in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136
- (126) d'A. Rocha Gonsalves, A.; Pinho e Melo, T. M. V. D. Synthesis of Isoquinolines by Cycloaddition of Arynes to 1,2,4-Triazines. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6821–6826
- (127) Jouha, J.; Buttard, F.; Lorion, M.; Berthonneau, C.; Khouili, M.; Hiebel, M.-A.; Guillaumet, G.; Brière, J.-F.; Suzenet, F. Domino Aza-Michael-Ih-Diels–Alder Reaction to Various 3-Vinyl-1,2,4-Triazines: Access to Polysubstituted Tetrahydro-1,6-Naphthyridines. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4770–4773
- (128) Berthonneau, C.; Buttard, F.; Hiebel, M.-A.; Suzenet, F.; Brière, J.-F. Organocatalyzed Thia-Michael Addition and Sequential Inverse Electron Demanding Diels-Alder Reaction to 3-Vinyl-1,2,4-Triazine Platforms. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4106–4110
- (129) Bordwell, F. G.; Algrim, D. J.; Harrelson, J. A. The Relative Ease of Removing a Proton, a Hydrogen Atom, or an Electron from Carboxamides versus Thiocarboxamides. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5903–5904
- (130) Jakab, G.; Tancon, C.; Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Schreiner, P. R. (Thio)Urea Organocatalyst Equilibrium Acidities in DMSO. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724–1727
- (131) Schreiner, P. R. Metal-Free Organocatalysis through Explicit Hydrogen Bonding Interactions. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289–296
- (132) Fang, X.; Wang, C.-J. Recent Advances in Asymmetric Organocatalysis Mediated by Bifunctional Amine–Thioureas Bearing Multiple Hydrogen-Bonding Donors. *Chem. Commun.* **2014**, *51*, 1185–1197
- (133) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673
- (134) Song, C. E. *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis*; Wiley-VCH, **2009**
- (135) Ni, X.; Li, X.; Wang, Z.; Cheng, J.-P. Squaramide Equilibrium Acidities in DMSO. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1786–1789
- (136) Christ, P.; Lindsay, A. G.; Vormittag, S. S.; Neudörfl, J.-M.; Berkessel, A.; O'Donoghue, A. C. PKa Values of Chiral Brønsted Acid Catalysts: Phosphoric Acids/Amides, Sulfonyl/Sulfuryl Imides, and Perfluorinated TADDOLs (TEFDDOLs). *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8524–8528
- (137) Ishikawa, T. General Aspects of Organosuperbases. In *Superbases for Organic Synthesis*; Ishikawa ; John Wiley & Sons, Ltd, **2009**; pp 1–7
- (138) Selig, P. Guanidine Organocatalysis. *Synthesis* **2013**, *45*, 703–718
- (139) Khabibulina, I. V.; Volovodenko, A. P.; Trifonov, R. E.; Yashukova, G. V.; Mochul'skaya, N. N.; Charushin, V. N.; Rusinov, G. L.; Beresnev, D. G.; Itsikson, N. A.; Ostrovskii, V. A. Protolytic Equilibrium of the Isomeric Phenyl-1,2,4-Triazines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2003**, *39*, 616–623
- (140) Nigst, T. A.; Antipova, A.; Mayr, H. Nucleophilic Reactivities of Hydrazines and Amines: The Futile Search for the α -Effect in Hydrazine Reactivities. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8142–8155
- (141) Juaristi, E.; dos Passos Gomes, G.; Terent'ev, A. O.; Notario, R.; Alabugin, I. V. Stereoelectronic Interactions as a Probe for the Existence of the Intramolecular α -Effect. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10799–10813
- (142) *Pure and Applied Chemistry* **1979**, *51*, 1731
- (143) Bordwell, F. G.; Algrim, D. Nitrogen Acids. 1. Carboxamides and Sulfonamides. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2507–2508
- (144) Yang, C.; Xue, X.-S.; Li, X.; Cheng, J.-P. Computational Study on the Acidic Constants of Chiral Brønsted Acids in Dimethyl Sulfoxide. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4340–4351
- (145) García-García, P.; Lay, F.; García-García, P.; Rabalakos, C.; List, B. A Powerful Chiral Counteranion Motif for Asymmetric Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363–4366
- (146) Hashimoto, T.; Omote, M.; Kano, T.; Maruoka, K. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrones and Methacrolein Catalyzed by Chiral Bis-Titanium Lewis Acid: A Dramatic Effect of *N*-Substituent on Nitron. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4805–4808

- (147) Kano, T.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrones and Acrolein with a Bis-Titanium Catalyst as Chiral Lewis Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11926–11927
- (148) Hashimoto, T.; Omote, M.; Maruoka, K. 6,6'-Substituent Effect of BINOL in Bis-Titanium Chiral Lewis Acid Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2263–2265
- (149) Hanawa, H.; Uruguchi, D.; Konishi, S.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. Catalytic Asymmetric Allylation of Aldehydes and Related Reactions with Bis(((S)-binaphthoxy)(isopropoxy)titanium) Oxide as a M-Oxo-Type Chiral Lewis Acid. *Chem. - Eur. J.* **2003**, *9*, 4405–4413
- (150) Hanawa, H.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. Bis(((S)-Binaphthoxy)(isopropoxy)titanium) Oxide as a μ -Oxo-Type Chiral Lewis Acid: Application to Catalytic Asymmetric Allylation of Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1708–1709
- (151) Corey, E. J.; Helal, C. J. Reduction of Carbonyl Compounds with Chiral Oxazaborolidine Catalysts: A New Paradigm for Enantioselective Catalysis and a Powerful New Synthetic Method. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012
- (152) Kang, K.-T.; Kim, S. T.; Hwang, G.-S.; Ryu, D. H. Catalytic Enantioselective Protonation/Nucleophilic Addition of Diazoesters with Chiral Oxazaborolidinium Ion Activated Carboxylic Acids. *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 4035–4039
- (153) Charushin, V.; Rusinov, V.; Chupakhin, O. 9.02 - 1,2,4-Triazines and Their Benzo Derivatives. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Scriven, E. F. V., Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: Oxford, 2008; pp 95–196
- (154) Mó, O.; De Paz, J. L. G.; Yáñez, M. Protonation of Azines: An Ab Initio Molecular Orbital Study. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **1987**, *150*, 135–150
- (155) El-Boubbou, K.; Zhu, D. C.; Vasileiou, C.; Borhan, B.; Prosperi, D.; Li, W.; Huang, X. Magnetic Glyco-Nanoparticles: A Tool To Detect, Differentiate, and Unlock the Glyco-Codes of Cancer via Magnetic Resonance Imaging. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4490–4499
- (156) Fukuzawa, H.; Ura, Y.; Kataoka, Y. Ruthenium-Catalyzed Reduction of N-Alkoxy- and N-Hydroxyamides. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 3643–3648
- (157) Le Foll Devaux, A.; Deau, E.; Corrot, E.; Bischoff, L.; Levacher, V.; Brière, J.-F. A Meldrum's Acid Based Multicomponent Synthesis of N-Fmoc-Isoxazolidin-5-Ones: Entry to N-Fmoc- β -Amino Acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 3265–3273
- (158) Shirokane, K.; Wada, T.; Yoritake, M.; Minamikawa, R.; Takayama, N.; Sato, T.; Chida, N. Total Synthesis of ($\pm$)-Gephyrotoxin by Amide-Selective Reductive Nucleophilic Addition. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 512–516
- (159) Cicchi, S.; Bonanni, M.; Cardona, F.; Revuelta, J.; Goti, A. Indium-Mediated Reduction of Hydroxylamines to Amines. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1773–1776
- (160) Lunn, G.; Sansone, E. B.; Keefer, L. K. General Cleavage of N-N and N-O Bonds Using Nickel/Aluminum Alloy. *Synthesis* **1985**, 1104–1108
- (161) Revuelta, J.; Cicchi, S.; Brandi, A. Samarium(II) Iodide Reduction of Isoxazolidines. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8375–8377
- (162) Cutulic, S. P. Y.; Murphy, J. A.; Farwaha, H.; Zhou, S.-Z.; Chrystal, E. Metal-Free Reductive Cleavage of N-O Bonds in Weinreb Amides by an Organic Neutral Super-Electron Donor. *Synlett* **2008**, 2132–2136
- (163) Metze, R.; Scherowsky, G. Über 1.2.4-Triazine, X. Über Die Hydrierung von 1.2.4-Triazinen. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2481–2486
- (164) Nagy, J.; Horváth, A.; Szöllösy, Á.; Nyitrai, J. A Comparison of Chemical and Photochemically Induced Reduction of Some 2(4),5-Dihydro-1,2,4-Triazines and Aromatic 1,2,4-Triazines. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 685–689
- (165) Sibi, M. P.; Shay, J. J.; Liu, M.; Jasperse, C. P. Chiral Lewis Acid Catalysis in Conjugate Additions of O-Benzylhydroxylamine to Unsaturated Amides. Enantioselective Synthesis of β -Amino Acid Precursors. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6615–6616
- (166) Sibi, M. P.; Liu, M. Enantioselective Conjugate Addition of Hydroxylamines to Pyrazolidinone Acrylamides. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4181–4184
- (167) Wen, L.; Yue, Z.; Zhang, H.; Chong, Q.; Meng, F. Cu-Catalyzed Enantioselective Boron Addition to N-Heteroaryl-Substituted Alkenes. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6610–6613
- (168) Kessler, S. N.; Wegner, H. A. Lewis Acid Catalyzed Inverse Electron-Demand Diels–Alder Reaction of 1,2-Diazines. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4062–4065
- (169) Schweighauser, L.; Bodoky, I.; Kessler, S. N.; Häussinger, D.; Donsbach, C.; Wegner, H. A. Bidentate Lewis Acid Catalyzed Domino Diels–Alder Reaction of Phthalazine for the Synthesis of Bridged Oligocyclic Tetrahydronaphthalenes. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1330–1333

- (170) Schweighauser, L.; Wegner, H. A. Bis-Boron Compounds in Catalysis: Bidentate and Bifunctional Activation. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 14094–14103
- (171) Malz, F.; Jancke, H. Validation of Quantitative NMR. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2005**, *38* (5), 813–823.
- (172) Rizzo, V.; Pinciroli, V. Quantitative NMR in Synthetic and Combinatorial Chemistry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2005**, *38*, 851–857
- (173) Rundlöf, T.; Mathiasson, M.; Bekiroglu, S.; Hakkarainen, B.; Bowden, T.; Arvidsson, T. Survey and Qualification of Internal Standards for Quantification by ¹H NMR Spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2010**, *52*, 645–651
- (174) Shi, D.-H.; Harjani, J. R.; Gable, R. W.; Baell, J. B. Synthesis of 3-(Alkylamino)-, 3-(Alkoxy)-, 3-(Aryloxy)-, 3-(Alkylthio)-, and 3-(Arylthio)-1,2,4-Triazines by Using a Unified Route with 3-(Methylsulfonyl)-1,2,4-Triazine. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2842–2850
- (175) Haenel, F.; John, R.; Seitz, G. Trifluormethyl-Substituierte, Heterocyclisch Anellierte Pyridine Durch Intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition Mit Inversem Elektronenbedarf. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1992**, *325*, 349–352
- (176) Yang, Z.; Zhong, M.; Ma, X.; Nijesh, K.; De, S.; Parameswaran, P.; Roesky, H. W. An Aluminum Dihydride Working as a Catalyst in Hydroboration and Dehydrocoupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2548–2551
- (177) Bai, T.; Yang, Y.; Han, C. Isolation and Characterization of Hydrocarbon Soluble NHC Copper(II) Phosphoranimide Complex and Catalytic Application for Alkyne Hydroboration Reaction. *Tetrahedron Letters* **2017**, *58*, 1523–1527
- (178) Altendorfer, M.; Menche, D. Efficient Synthesis of Diverse Hetero-Bis-Metallated Alkenes as Modular Reagents towards Highly Conjugated and Isolated Olefinic Systems. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8267–8269
- (179) Labadie, J. W.; Stille, J. K. Mechanisms of the Palladium-Catalyzed Couplings of Acid Chlorides with Organotin Reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6129–6137
- (180) Gantt, R. W.; Goff, R. D.; Williams, G. J.; Thorson, J. S. Probing the Aglycon Promiscuity of an Engineered Glycosyltransferase. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8889–8892
- (181) Gros, G.; Martinez, L.; Gimenez, A. S.; Adler, P.; Maurin, P.; Wolkowicz, R.; Falson, P.; Hasserodt, J. Modular Construction of Quaternary Hemiaminal-Based Inhibitor Candidates and Their in Cellulo Assessment with HIV-1 Protease. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5407–5413
- (182) Shrikhande, J. J.; Gawande, M. B.; Jayaram, R. V. A Catalyst-Free N-Benzyloxycarbonylation of Amines in Aqueous Micellar Media at Room Temperature. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4799–4803
- (183) Kim, H.-K.; Lee, A. One-Pot Synthesis of Carbamates and Thiocarbamates from Boc-Protected Amines. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 4890–4892
- (184) Molinaro, C.; Jamison, T. F. Nickel-Catalyzed Reductive Coupling of Alkynes and Epoxides. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8076–8077
- (185) Sakai, N.; Suzuki, H.; Hori, H.; Ogiwara, Y. One-Pot Preparation of Pyrrole Derivatives via the Copper-Catalyzed [4+1] Annulation of Propargylic Amines with Ethyl Glyoxylate and Phenylglyoxal in the Presence of Piperidine. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 63–66
- (186) Sakai, N.; Hori, H.; Ogiwara, Y. Copper(II)-Catalyzed [4+1] Annulation of Propargylamines with *N*, *O*-Acetals: Entry to the Synthesis of Polysubstituted Pyrrole Derivatives: [4+1] Annulation of Propargylamines with *N*, *O*-Acetals. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 1905–1909
- (187) Cross, B. P.; Schleich, T. Temperature Dependence of the Chemical Shifts of Commonly Employed Proton n.m.r. Reference Compounds. *Org. Magn. Reson.* **1977**, *10*, 82–85
- (188) Hoffman, R. E. Standardization of Chemical Shifts of TMS and Solvent Signals in NMR Solvents. *Magn. Reson. Chem.* **2006**, *44*, 606–616
- (189) Kotke, M.; Schreiner, P. R. Acid-Free, Organocatalytic Acetalization. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 434–439
- (190) Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. Highly Enantioselective Conjugate Addition of Nitromethane to Chalcones Using Bifunctional Cinchona Organocatalysts. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967–1969
- (191) Yang, W.; Du, D.-M. Highly Enantioselective Michael Addition of Nitroalkanes to Chalcones Using Chiral Squaramides as Hydrogen Bonding Organocatalysts. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5450–5453
- (192) Liu, H.; Tomooka, C. S.; Moore, H. W. An Efficient General Synthesis of Squarate Esters. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2177–2180

Floris BUTTARD

3-vinyl-1,2,4-triazines comme plateformes bifonctionnelles pour la synthèse de nouvelles structures tétrahydro-[1,6]-naphthyridines

Le développement de nouvelles méthodes de synthèse de molécules hétérocycliques originales représente un enjeu actuel majeur en chimie organique. L'objectif est de fournir de nouveaux outils chimiques pour le développement de molécules actives en chimie médicinale et/ou pour l'étude de la biologie chimique, tout en contribuant à l'exploration de l'espace chimique.

Dans ce contexte, le travail effectué au cours de cette thèse de doctorat a visé à élaborer de nouvelles voies de synthèse de motifs tétrahydro-[1,6]-naphthyridines. La pierre angulaire des méthodologies développées réside dans l'utilisation des 3-vinyl-1,2,4-triazines comme des plateformes synthétiques bifonctionnelles. Ces composés ont été développés pour réagir à la fois comme accepteurs de Michael et comme aza-diènes dans des cycloadditions de Diels-Alder à demande électronique inverse. Un intérêt tout particulier a été porté à la mise au point de stratégies synthétiques innovantes, par des réactions en cascade permettant une synthèse rapide et efficace des molécules cibles, et des approches de catalyse organique visant des transformations énantiosélectives.

La synthèse de nouvelles 3-vinyl-1,2,4-triazines et le développement de stratégies de réactions d'addition conjuguée/cycloadditions en cascade et de synthèses monotopes organocatalysées ont fournis l'accès à une vaste gamme de nouvelles tétrahydro-[1,6]-naphthyridines diversement substituées.

Mots clés : chimie hétéroaromatique, réaction en cascade, organocatalyse, addition conjuguée, cycloaddition

3-vinyl-1,2,4-triazines as bifunctional platforms towards new tetrahydro-[1,6]-naphthyridines scaffolds synthesis

The development of new methods for the synthesis of original heterocyclic molecules represents a current concern in organic chemistry, aiming to furnish medicinal chemistry and chemical biology with new chemical tools and contribute to the exploration of chemical space.

In this context, the work which was carried out during this PhD thesis focused on the elaboration of new approaches for the synthesis of tetrahydro-[1,6]-naphthyridine scaffolds. The original use of 3-vinyl-1,2,4-triazines as bifunctional synthetic platforms, able to react both as Michael acceptor and as aza-diene in inverse-electron-demand Diels-Alder cycloadditions, is the keystone our methodology is based upon. The development of domino reactions – allowing quick and efficient synthesis of targeted compounds – remained a perpetual concern evolving alongside our preoccupation to access enantioselective transformations relying on organocatalysis.

The synthesis of new 3-vinyl-1,2,4-triazines platforms and the elaboration of domino conjugate addition/cycloadditions and organocatalyzed one-pot synthesis strategies enabled to synthesize a wide panel of new diversly substituted tetrahydro-[1,6]-naphthyridines compounds.

Keywords: heteroaromatic chemistry, domino reactions, organocatalysis, conjugate addition, cycloaddition



**Institut de Chimie Organique et Analytique
ICOA, UMR CNRS 7311
Université d'Orléans
BP 6759, rue de Chartres – 45067 Orléans**

